



Medizinischer Dienst  
Bund

Gutachten

## Neugeborenen-Screening auf Cystinose

Version 3.0

Stand: 22.03.2022

### **Autorin und Autor**

Dr. Sabine Schuster

Dr. Dirk Eyding

Bereich Evidenzbasierte Medizin

Medizinischer Dienst Bund (KöR), Essen

### **Recherche**

Corina Preuß

Medizinischer Dienst Bund (KöR), Essen

### **Internes Review**

Dr. Michaela Eikermann

Dr. Sandra Janatzek

Bereich Evidenzbasierte Medizin

Medizinischer Dienst Bund (KöR), Essen

### **Externes Review**

Prof. Dr. Lars Pape

Facharzt für Kinderheilkunde, Kinder-Nephrologie, Hypertensiologie

Medizinische Hochschule, Hannover

### **Herausgeber**

Medizinischer Dienst Bund (KöR)

Theodor-Althoff-Str. 47

45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: [office@md-bund.de](mailto:office@md-bund.de)

Internet: [www.md-bund.de](http://www.md-bund.de)

## Gliederung

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>1      Zusammenfassung .....</b>	<b>10</b>
1.1     Zusammenfassung für den raschen Überblick.....	10
1.2     Fachlich detaillierte Zusammenfassung.....	14
<b>2      Auftrag/Fragestellung .....</b>	<b>18</b>
<b>3      Hintergrund .....</b>	<b>19</b>
3.1     Epidemiologie und natürlicher Krankheitsverlauf der Cystinose .....	19
3.2     Molekulargenetik der Cystinose .....	21
3.3     Diagnose und Screening der Cystinose.....	22
3.4     Therapie der Cystinose .....	23
<b>4      Methode/Vorgehen .....</b>	<b>26</b>
4.1     Fragestellungen im Detail und gestuftes Vorgehen .....	26
4.2     Einschlusskriterien für vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette.....	28
4.3     Einschlusskriterien für Studien zur Vorverlagerung der Behandlung auf 1) präsymptomatische Patientinnen und Patienten bzw. 2) nach Beobachtung auffällig gewordene Patientinnen und Patienten .....	29
4.3.1    Einschlusskriterien für randomisierte Interventionsstudien (direkter Vergleich).....	29
4.3.2    Einschlusskriterien für nicht-vergleichende Studien (indirekter Vergleich).....	30
4.4     Einschlusskriterien für den Vergleich der beiden Screeningstrategien.....	31
4.5     Studien zur diagnostischen Güte .....	32
4.5.1    Einschlusskriterien für Studien zur diagnostischen Güte der Bestimmung der nephropathischen Cystinose.....	32
4.6     Informationsbeschaffung.....	34
4.6.1    Bibliographische Recherche .....	34
4.6.2    Studienregister .....	34
4.6.3    Behördenunterlagen .....	35
4.6.4    HTA-Organisationen .....	35
4.6.5    Autorenanfragen/Herstelleranfragen .....	35

4.6.6	Auswahlprozess.....	35
4.6.7	Verzerrungspotenzial .....	35
4.6.7.1	RCT und nicht-randomisierte vergleichende Studien .....	36
4.6.7.2	1-armige Studien.....	36
4.6.8	Studien zur diagnostischen Testgüte.....	37
4.7	Informationsanalyse und –synthese.....	37
4.7.1	Umgang mit stetigen Endpunktdata .....	37
4.7.2	„Dramatische Effekte“ .....	38
4.7.3	Meta-Analysen .....	38
4.7.3.1	Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien .....	38
4.7.3.2	Meta-Analysen für Studien zur diagnostischen Güte .....	39
4.7.4	Linked Evidence .....	39
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	40
5.1.1	Deutsche Screeningstudie .....	40
5.1.2	Vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette.....	43
5.1.2.1	Bibliographische Recherche.....	43
5.1.2.2	Studienregisterrecherche .....	44
5.1.2.2.1	Behördenunterlagen .....	47
5.1.2.2.2	HTA-Organisationen .....	47
5.1.3	Studien zur Vorverlagerung der Therapie gemäß Fragestellung 1) auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten .....	47
5.1.3.1	Randomisierte Interventionsstudien (direkter Vergleich).....	47
5.1.3.2	Nicht-vergleichende Studien (indirekter Vergleich) .....	47
5.1.3.2.1	Bibliographische Recherche .....	47
5.1.3.2.2	Studienregisterrecherche .....	48
5.1.3.2.3	Behördenunterlagen .....	49
5.1.3.2.4	HTA-Organisationen .....	49
5.1.4	Studien zur Therapievorverlagerung gemäß Fragestellung 2) auf die Behandlung bei Auffälligkeiten nach Beobachtung .....	52
5.1.4.1	Randomisierte Interventionsstudien (direkter Vergleich) .....	52
5.1.4.2	Nicht-vergleichende Studien (indirekter Vergleich) .....	52
5.1.4.2.1	Behördenunterlagen .....	52
5.1.4.2.2	HTA-Organisationen .....	52

5.1.5	Studien zur diagnostischen Güte der Bestimmung der nephropathischen Cystinose .....	52
5.1.6	Vergleich der beiden Screeningstrategien gemäß Fragestellung 3.....	52
5.2	Einzelfallberichte zur Therapievorverlagerung auf das präsymptomatische Stadium.....	53
5.3	Zusammenfassende Bewertung der Datenlage.....	60
<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>61</b>
6.1	Einzelfallberichte zur Therapievorverlagerung auf präsymptomatische Kinder .....	62
6.2	Betrachtung von Therapiestudien mit frühem vs. spätem Therapiebeginn .....	64
6.3	Diagnose der nephropathischen Cystinose im Neugeborenen-Screening .....	65
6.3.1	Molekulargenetische Screeningtests .....	66
6.3.2	Alternative Screeningtests .....	67
<b>7</b>	<b>Fazit/Empfehlungen.....</b>	<b>69</b>
7.1	Fazit.....	69
7.2	Empfehlung.....	69
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>72</b>
9.1	Dokumentation der Recherchen .....	72
9.1.1	Recherche (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette) .....	72
9.1.2	Recherche (Interventionsstudien zur Therapievorverlagerung) .....	85
9.2	Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur.....	99
9.2.1	Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette .....	99
9.2.2	Interventionsstudien der Therapievorverlagerung.....	100

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche und des Selektionsprozesses (Screeningkette).....	45
Abbildung 2: Ergebnis der Update-Literaturrecherche und des Selektionsprozesses (Screeningkette).....	46
Abbildung 3: Ergebnis der Literaturrecherche und des Selektionsprozesses (Therapievorverlagerung) .....	50
Abbildung 4: Ergebnis der Update-Literaturrecherche und des Selektionsprozesses (Therapievorverlagerung) .....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einschlusskriterien für Interventionsstudien der Screeningkette .....	28
Tabelle 2:	Einschlusskriterien für randomisierte Interventionsstudien zur Therapievorverlagerung gemäß Strategie 1 bzw. 2 (direkter Vergleich) .....	29
Tabelle 3:	Einschlusskriterien für einarmige Studien zur Vorverlagerung (indirekter Vergleich) ..	30
Tabelle 4:	Einschlusskriterien für einarmige Studien zur Kontrollintervention (keine Therapievorverlagerung; indirekter Vergleich).....	31
Tabelle 5:	Einschlusskriterien für randomisierten Interventionsstudien zum Vergleich der beiden Screeningstrategien .....	32
Tabelle 6:	Einschlusskriterien für Studien zur diagnostischen Güte der nephropathischen Cystinose .....	33
Tabelle 7:	Fallstudien zur Therapievorverlagerung auf das präsymptomatische Stadium .....	56

## Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CARKL/SHPK	Carbohydrate Kinase-Like Protein/Sedoheputokinase
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CTNS	Cystinosin
d. h.	das heißt
EMA	European Medicines Agency
etc.	et cetera
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV-SV	Spitzenverband Bund der Krankenkassen
HPLC	Hochleistungsflüssigkeits-chromatographie
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
i. d. R.	in der Regel
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
kB	Kilobasen
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen
mg	Milligramm

MID	Minimally Important Difference
ml	Milliliter
MLPA	multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation
nmol	Nanomol
PCR	Polymerasekettenreaktion
PPW	Positiver prädiktiver Wert
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies included in Systematic Reviews
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloid 1
u. a.	unter anderem
vs.	versus
WBC	Weisse Blutkörperchen
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung für den raschen Überblick

**Auftrag/Fragestellung:** Beauftragt wurde eine Nutzenbewertung eines Screenings von Neugeborenen auf (nephropathische) Cystinose. Ziel des Screenings ist es, die Erkrankung kurz nach der Geburt zu erkennen und so eine Therapie zu einem früheren Zeitpunkt zu beginnen als in der derzeitigen Situation ohne Screening. Es sollte untersucht werden, ob das Screening einen Nutzen oder Schaden hat, was anhand von für Patientinnen und Patienten relevanten Endpunkten wie der Sterberate, der Notwendigkeit der Dialyse/Nierentransplantation oder unerwünschter Ereignisse gemessen wurde.

Hierzu wurden zwei verschiedene Strategien des Screenings untersucht. In der **1. Strategie** erhalten die durch das Screening identifizierten Neugeborenen mit nephropathischer Cystinose direkt nach dem Befund eine Behandlung mit dem Wirkstoff Cysteamin, noch bevor sie Symptome der Nieren, die für eine nephropathische Cystinose typisch sind, entwickeln. In der **2. Strategie** werden die Neugeborenen nach positivem Befund, beispielsweise von Spezialisten und Eltern, kontinuierlich beobachtet und die Therapie mit Cysteamin wird erst begonnen, wenn sich Auffälligkeiten ergeben, die auf die Entwicklung einer nephropathischen Cystinose hindeuten.

Im Rahmen des Gutachtens wurden **3 Fragestellungen** untersucht:

1. Die Bewertung des Neugeborenen-Screenings auf (nephropathische) Cystinose in Form der 1. Strategie im Vergleich zu der derzeitigen Situation ohne Screening.
2. Die Bewertung des Neugeborenen-Screenings auf (nephropathische) Cystinose in Form der 2. Strategie im Vergleich zu der derzeitigen Situation ohne Screening.
3. Ein Vergleich der beiden Screeningstrategien untereinander.

**Medizinischer Hintergrund:** Cystinose ist eine Erbkrankheit, die ab der frühen Kindheit Symptome auslöst. Die Erkrankung ist sehr selten und tritt bei 1 von 100.000 - 200.000 Neugeborenen in Deutschland auf. Auslöser ist das defekte Gen *CTNS*, das den Bauplan für einen Transporter enthält. In den Körperzellen gibt es Kompartimente, die sogenannten Lysosomen, in denen u. a. Eiweiße zur Wiederverwendung in ihre Einzelbausteine zerlegt werden. Die Aufgabe des Transporters ist es, einen bestimmten Eiweißbaustein aus den Lysosomen heraus zu transportieren. Da dieser Transport nicht korrekt erfolgen kann, sammeln sich diese Eiweißbausteine in Form von Kristallen in allen Körperzellen und schädigen dadurch Gewebe und Organe. Als erstes sind davon die Nieren betroffen, dies äußert sich in Form eines sogenannten Fanconi-Syndroms. Hierbei haben die Kinder Symptome in Form von stark erhöhten Mengen Urin, über die der Körper zu hohe Mengen Salze, Eiweißbausteine und Zucker verliert. Als Folge davon wachsen die betroffenen Kinder kaum noch, leiden an heftigem Erbrechen und oft unter Knochenerweichung. Im Durchschnitt verschlimmert sich ohne Behandlung im Laufe eines Jahrzehnts der Zustand der Nieren immer mehr von einer chronischen Nierenerkrankung zu einem dauerhaften Nierenversagen. Die Kinder benötigen dann eine Nierentransplantation und sind in der Zwischenzeit darauf angewiesen, dass die Funktion der Niere von einer künstlichen Blutwäsche (Dialyse) übernommen wird. Auch in der Hornhaut der Augen sammeln sich diese Kristalle, die anfangs zu einer Empfindlichkeit gegenüber hellem Licht führen und in einem höheren Lebensalter weitere Schäden an den Augenstrukturen mit Sehbeeinträchtigungen auslösen können. Im Laufe der Pubertät

kommt es durch die Schädigung weiterer Organe und Drüsen z. B. zu einer Unterfunktion der Schilddrüse, durch die Schädigung der Bauchspeicheldrüse zur Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) und des Weiteren zu einer Vergrößerung von Leber und Milz. Die Fruchtbarkeit ist bei männlichen Patienten deutlich eingeschränkt. Bei älteren Patientinnen und Patienten können noch weitere Schäden durch die Kristalle in Form von Muskelschwäche sowie geistigem Abbau hinzukommen.

Man unterscheidet insgesamt 3 Schwereformen des Cystinose:

1. Die **infantile nephropathische Cystinose** ist die schwerste Form und macht etwa 95 % aller Fälle aus. Die betroffenen Kinder fallen im Laufe des ersten Lebensjahres (6.-12. Lebensmonat) mit Symptomen des Fanconi-Syndroms auf. Ohne Cysteamin-Therapie benötigen die Kinder in der Regel mit ca. 10 Jahren eine Nierentransplantation. Die Lebenserwartung der Betroffenen hat sich mittels erfolgreicher Nierentransplantation und mit Cysteamin-Therapie auf über 40 Jahre gesteigert.
2. Die **juvenile nephropathische Cystinose** besitzt eine mittlere Schwereform und tritt in etwa 5 % aller Fälle auf. Das Fanconi-Syndrom setzt bei den Betroffenen in der Regel später, etwa mit 8 Jahren erstmals auf, je nach Fall kann der Krankheitsverlauf unterschiedlich schwer sein.
3. Die **okuläre Cystinose** betrifft nur die Augen und nicht die Nieren oder andere Organe. Meist wird die Form zufällig im Erwachsenenalter entdeckt. Es handelt sich um die seltenste Form und es ist nicht bekannt, wie häufig sie auftritt.

Es ist keine Therapie bekannt, die die Cystinose heilt. Der Wirkstoff Cysteamin wird zur Behandlung der nephropathischen Cystinose eingesetzt und wird in der Form von Cysteaminbitartrat als Kapseln unter den Namen PROCYSBI® und CYSTAGON® vertrieben. Das Medikament kann einen Großteil, aber nicht alle der schädigenden Kristalle auflösen. CYSTAGON® muss von den Patientinnen und Patienten 4x täglich, auch nachts, ein Leben lang eingenommen werden. PROCYSBI® muss 2x täglich lebenslang eingenommen werden. Beide Medikamente lösen als Nebenwirkung nach Schwefelverbindungen riechenden Körper- und Mundgeruch aus, der für die Betroffenen sehr belastend ist. Als weitere häufige Nebenwirkung treten Magen-Darm-Beschwerden auf. Wird der Wirkstoff möglichst zeitnah nach dem Auftreten von ersten Symptomen und sehr regelmäßig eingenommen, kann er die weitere Schädigung der Nieren verzögern und das Risiko für Schäden von weiteren Organen und Geweben wie Schilddrüse, Bauchspeicheldrüse und Muskeln senken. Das Medikament vermindert jedoch nicht bereits bestehende Schäden der Nieren durch das Fanconi-Syndrom und die Kristallbildung in den Augen. Zum Schutz der Augen müssen mehrmals täglich Augentropfen mit dem Wirkstoff Cysteamin verwendet werden. Während nur die Patientinnen und Patienten mit infantiler und juveniler nephropathischer Cystinose die Kapseln mit Cysteamin einnehmen müssen, müssen alle Cystinose-Betroffenen die Augentropfen anwenden.

**Methode/Vorgehen:** Zunächst wurde nach Studien gesucht, die das gesamte Screening inklusive Testung und medikamentöser Behandlung mit Cysteamin untersuchen. Die Behandlung sollte entweder direkt nach der Diagnose, noch vor Auftreten von Symptomen (1. Strategie) oder erst nach auffälligen Ergebnissen bei regelmäßiger Beobachtung (2. Strategie) starten. Sollten solche Studien nicht vorliegen, sollte nach Studien zur zeitlichen Vorverlagerung der medikamentösen Behandlung gesucht werden. Die Studien sollten untersuchen, ob es Vorteile bringt, wenn die Behandlung der

nephropathischen Cystinose durch das Screening früher, also bereits vor Auftreten anstatt erst nach Auftreten von Symptomen, begonnen wird.

**Ergebnisse:** Die Autorinnen und Autoren des Berichts haben systematisch alle relevanten Studien zum Neugeborenen-Screening auf nephropathische Cystinose gesammelt und analysiert, die bis Januar 2022 publiziert worden sind.

#### **Zu Fragestellung 1:**

Es wurden keine Studien gefunden, die die gesamte Screeningkette inklusive Testung und Beginn der medikamentösen Behandlung kurz nach der Geburt untersuchen. Auch wurden keine Studien gefunden, anhand derer die Vorverlagerung der medikamentösen Behandlung auf einen Zeitpunkt kurz nach der Geburt, noch vor Auftreten von Symptomen, analysiert werden konnte.

#### **Zu Fragestellung 2:**

Es wurden keine Studien gefunden, die die gesamte Screeningkette inklusive Testung und Beginn der medikamentösen Behandlung nach Auffälligkeiten in der Beobachtung untersuchen. Auch wurden keine Studien gefunden, anhand derer die Vorverlagerung der medikamentösen Behandlung auf einen Zeitpunkt nach Auffälligkeiten in der Beobachtung analysiert werden konnte.

#### **Zu Fragestellung 3:**

Da sich für keine der beiden Screeningstrategien ein Nutzen im Vergleich zu einer Situation ohne Screening zeigte, wurde ein Vergleich beider Strategien untereinander nicht untersucht.

**Diskussion:** Generell besteht bei einem Neugeborenen-Screening auf nephropathische Cystinose die Möglichkeit, dass die Neugeborenen einen **Schaden** erleiden, wenn das **Screeningergebnis falsch ist**. Da ein Nutzen des Neugeborenen-Screenings auf Cystinose nicht gezeigt werden konnte, wurde die Genauigkeit von Screeningtests nicht untersucht. Die Schäden und falschen Ergebnisse werden deshalb nur qualitativ, ohne die Ermittlung von Raten für das Auftreten dieser Ereignisse, diskutiert.

Erhalten gesunde Kinder durch das Screening die Diagnose „nephropathische Cystinose“, so spricht man von einem **falsch-positiven Ergebnis**. Dieses kann Schäden verursachen, wenn die gesunden Kinder unnötigerweise eine Therapie mit Cysteamin erhalten, dadurch unter Nebenwirkungen leiden und sich Untersuchungen unterziehen müssen, die nicht notwendig sind. Zudem ist aufgrund der Diagnose mit einer psychischen Belastung der Betroffenen und ihrer Familien zu rechnen. Aus diesem Grund ist es wichtig, im letzten Schritt des Screenings den Verdacht auf Cystinose mit einem präzisen, alternativen Diagnosetest zu bestätigen.

Erhalten Neugeborene, die an nephropathischer Cystinose erkranken werden, durch das Screening das Ergebnis „gesund“, so spricht man von **falsch-negativen Ergebnissen**. Wenn das Kind später Symptome der nephropathischen Cystinose entwickelt, kann es sein, dass die Erkrankung aufgrund des negativen Screening-Ergebnisses zuerst nicht in Betracht gezogen wird. So können sich die Diagnose der Cystinose und auch der Beginn der Therapie verzögern. Es besteht das Risiko, dass sich durch die unbehandelte Cystinose in der Zeit bis zum verspäteten Therapiebeginn irreversible Schäden an Geweben und Organen entwickeln. Dem könnte entgegengewirkt werden, indem Ärztinnen und

Ärzte aufgefordert werden, alle Patientinnen und Patienten mit Fanconi-Syndrom auf Cystinose zu testen, auch wenn sie im Neugeborenen-Screening ein negatives Ergebnis hatten.

Darüber hinaus kann es noch Fälle geben, die nicht von einer frühen Diagnose und einem frühen Therapiebeginn durch das Screening profitieren, obwohl sie eine nephropathische Cystinose aufweisen. Sogenannte **Überdiagnosen und Übertherapien** betreffen Neugeborene, bei denen auf Ebene der DNA eine nephropathische Cystinose vorliegt und korrekt von dem Screeningtest erkannt wird. Die Betroffenen entwickeln jedoch keine oder nur so schwache Symptome, dass sie ohne das Screening nie von der Erkrankung erfahren hätten. Beschreibungen und Häufigkeiten solcher Fälle wurden im Rahmen der Gutachtenerstellung nicht gefunden. Mögliche Schäden werden durch unnötige Therapien mit Nebenwirkungen, unnötige Untersuchungen sowie eine psychische Belastung der Betroffenen und ihrer Familien ausgelöst.

#### **Fazit:**

##### **Zu Fragestellung 1:**

Da keine geeigneten Studien identifiziert worden sind, ist es nicht möglich, Aussagen zum Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose, bei dem Screeningpositive eine Cysteaminbehandlung bereits kurz nach der Geburt (vor Auftreten von Symptomen oder Auffälligkeiten) erhalten, im Vergleich zu einer Situation ohne Screening abzuleiten.

##### **Zu Fragestellung 2:**

Da keine geeigneten Studien identifiziert worden sind, ist es nicht möglich, Aussagen zum Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose, bei dem Screeningpositive nach Auftreten von Auffälligkeiten in der Beobachtung eine Cysteaminbehandlung erhalten, im Vergleich zu einer Situation ohne Screening abzuleiten.

##### **Zu Fragestellung 3:**

Es wurde kein Vergleich der beiden Strategien untereinander durchgeführt, da für keine der beiden Strategien ein Nutzen im Vergleich zu einer Situation ohne Screening gezeigt werden konnte.

Der Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf Cystinose im Vergleich zur derzeitigen Situation ohne Screening ist unklar, da weder vergleichende Studien zum gesamten Screening inklusive Testung und medikamentöser Behandlung noch Studien zu einem vorverlagerten Beginn der Behandlung identifiziert werden konnten. Wünschenswert ist die Durchführung von klinischen Studien, insbesondere Studien zum gesamten Screening inklusive Neugeborenen-Testung und Cysteamin-Behandlung von Screeningpositiven im Vergleich mit einer Situation ohne Screening. Es sollten hierbei patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden, wie etwa die Nierenschädigung und die Entwicklung des Fanconi-Syndroms. Mit diesen Daten bestünde in Zukunft die Möglichkeit, die noch offenen Fragen zum Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf Cystinose im Vergleich zu einer Situation ohne Screening zu beantworten.

**Empfehlung:**

**Ein Neugeborenen-Screening auf nephropathische Cystinose kann zurzeit außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen werden.**

## 1.2 Fachlich detaillierte Zusammenfassung

**Auftrag/Fragestellung:** Der MDS wurde vom GKV-Spitzenverband beauftragt, eine Nutzenbewertung eines molekulargenetischen Neugeborenen-Screenings auf (nephropathische) Cystinose anhand patientenrelevanter Endpunkte durchzuführen. Für die Behandlung der Screeningpositiven kamen zwei Strategien in Betracht:

- 1) Sofortige systemische Behandlung mit Cysteamin im präsymptomatischen Stadium (**Screeningstrategie 1** mit präsymptomatischer Behandlung).
- 2) Durchführung regelmäßiger Beobachtung, bei Auftreten erster Auffälligkeiten Beginn einer systemischen Behandlung mit Cysteamin (**Screeningstrategie 2** mit Behandlungsbeginn nach Auftreten von Auffälligkeiten).

Hieraus ergaben sich **drei Fragestellungen**:

1. Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf (nephropathische) Cystinose unter Verwendung von Strategie 1 im Vergleich zu einer Situation ohne Screening.
2. Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf (nephropathische) Cystinose unter Verwendung von Strategie 2 im Vergleich zu einer Situation ohne Screening.
3. Vergleich der beiden Screeningstrategien untereinander.

**Medizinischer Hintergrund:** Die Cystinose ist eine autosomal rezessive lysosomale Speicherkrankheit, die durch Mutationen des *CTNS*-Gens ausgelöst wird. Es handelt sich um eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:100.000 - 200.000 bei Neugeborenen. Infolge der Mutation ist ein lysosomaler Cystin-Transporter defekt und Cystin akkumuliert in Form von Kristallen in den Lysosomen aller Körperzellen und Gewebe. Erste Symptome äußern sich als Störung der Nieren in Form des Fanconi-Syndroms mit großen Urinmengen und Verlust von Elektrolyten, Glucose und Aminosäuren sowie Wachstumsstörungen und Rachitis. Im weiteren Krankheitsverlauf kommen Lichtempfindlichkeit durch Kristallbildung in den Augen, Schilddrüsenunterfunktion, Diabetes mellitus, deutlich eingeschränkte männliche Fertilität, Vergrößerungen von Leber und Milz, Muskelschwäche und geistiger Abbau hinzu. Die chronische Nierenerkrankung steigert sich innerhalb eines Jahrzehnts bis zur Niereninsuffizienz.

Man unterscheidet 3 Formen der Cystinose abhängig vom Schweregrad der renalen Manifestationen und dem Erkrankungsalter:

1. Die **infantile nephropathische Cystinose** ist die schwerste und häufigste Form (95 % aller Cystinosefälle). Erste Symptome treten in Form des renalen Fanconi-Syndroms erstmals im Laufe des ersten Lebensjahres (6. - 12. Lebensmonat) auf. Ohne Cysteamin-Therapie

erleiden die Kinder in der Regel mit ca. 10 Jahren eine terminale Niereninsuffizienz. Die aktuelle Lebenserwartung unter systemischer Cysteamintherapie hat sich bei erfolgreicher Nierentransplantation bis zur 4. Lebensdekade bzw. darüber hinaus gesteigert.

2. Die **juvenile (oder späte) nephropathische Cystinose** hat einen intermediären Schweregrad und die renalen Symptome treten in der Kindheit mit ca. 8 Jahren erstmals auf. Diese Form macht etwa 5 % aller Cystinoseerkrankungen aus.
3. Die **okuläre (nicht-nephropathische) adulte Cystinose** manifestiert sich im Erwachsenenalter und ist in der Symptomatik nur auf die Augen in Form von Photophobie beschränkt, die Nieren und andere Organe sind nicht betroffen. Es handelt sich um die seltenste Form, die Inzidenz ist nicht beziffert.

Für die infantile und juvenile nephropathische Cystinose existiert keine kurative Therapie. Als systemische Therapie ist der Wirkstoff Cysteamin (in Form von Cysteaminbitartrat) unter dem Namen CYSTAGON® und PROCYSBI® zugelassen. Cysteamin reduziert die Menge der Cystinkristalle in den Zellen und somit das Risiko für Schäden von Schilddrüse, Pankreas, Muskeln und Gehirn deutlich. Der Wirkstoff hat jedoch keinen Effekt auf das renale Fanconi-Syndrom und die Hornhaut. Bereits bestehende Schäden oder Wachstumsverzögerungen können durch die medikamentöse Therapie nicht aufgehoben werden, es kann lediglich bei früher und adhärenter Therapie eine Verzögerung der renalen Schädigung erreicht werden. CYSTAGON® muss 4x täglich (auch nachts) lebenslang und PROCYSBI® 2x täglich lebenslang eingenommen werden. Bei beiden Medikamenten treten als Nebenwirkungen u. a. nach Schwefelverbindungen riechender Mund- und Körpergeruch sowie gastrointestinale Unverträglichkeit auf. Cysteamin-haltige Augentropfen müssen zur Behandlung der Hornhaut bei allen drei Formen des Cystinose mehrmals täglich topisch angewandt werden.

**Methode/Vorgehen:** Das methodische Vorgehen war gestuft. Zunächst wurde nach vergleichenden Studien zu patientenrelevanten Endpunkten gesucht, in denen die gesamte diagnostisch-therapeutische Screeningkette untersucht wurde. Sollten solche Studien nicht vorliegen, sollte nach Studien gesucht werden, die den patientenrelevanten Nutzen einer vorverlagerten Therapie (d. h. die Therapie erfolgt bei Screening-Positiven entweder bereits 1) im präsymptomatischen Stadium oder 2) bei Auftreten von Auffälligkeiten nach regelmäßiger Beobachtung) im Vergleich zum Therapiebeginn nach Symptombeginn (Situation ohne Screening) untersuchen. Da sich in den Studien an symptomatischen Patientinnen und Patienten große bzw. sehr große Effekte zugunsten einer systemischen Cysteamintherapie im Vergleich zu keiner Therapie in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte beobachtet wurden, wurde im Fall, dass keine randomisierten Studien vorlagen, auch nach nicht-randomisierten vergleichenden Studien gesucht. Falls auch solche Studien nicht vorlagen, sollten anhand 1-armiger Studien indirekte Vergleiche durchgeführt werden, die bei sehr großen Unterschieden („dramatischer Effekt“) trotz des hohen Verzerrungspotenzials ggf. Schlüsse auf den Nutzen der Vorverlagerung der Therapie zulassen würden.

### **Ergebnisse:**

#### **Zu Fragestellung 1:**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden weder relevante Studien zur diagnostisch-therapeutischen Screeningkette noch Studien zu einer Therapievorverlagerung auf das präsymptomatische Stadium identifiziert.

### Zu Fragestellung 2:

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden weder relevante Studien zur diagnostisch-therapeutischen Screeningkette noch Studien zu einer Therapievorverlagerung auf einen Behandlungsbeginn nach Auftreten von Auffälligkeiten in der regelmäßigen Beobachtung identifiziert.

### Zu Fragestellung 3:

Da für keine der beiden Screeningstrategien ein Nutzen im Vergleich zu einer Situation ohne Screening gezeigt werden konnte, wurde diese Fragestellung nicht untersucht.

### Diskussion:

Würde der Nutzen eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose gezeigt sein, so bestünde im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings das **Risiko von Schäden für Neugeborene mit falsch-positivem oder falsch-negativem Screeningergebnis sowie durch Überdiagnosen und Übertherapien**. Da ein Nutzen des Screenings bzw. der Therapievorverlagerung nicht nachgewiesen werden konnte, wurden die Raten dieser Ereignisse nicht untersucht. Die möglichen Schäden werden deshalb nur qualitativ beschrieben.

**Falsch-positive Ergebnisse** können zu Schäden durch unnötige Therapien mit Nebenwirkungen, unnötige Untersuchungen sowie zu psychischen Belastungen der Patientinnen und Patienten sowie ihrer Familien führen. Eine Bestätigungsdiagnostik für Screeningpositive ist entscheidend, um falsch-positive Screeningergebnisse zu vermeiden.

Bei **falsch-negativen Screeningergebnissen** besteht die Möglichkeit einer verzögerten Diagnosestellung nach Auftreten von Symptomen aufgrund des negativen Screening-Ergebnisses und einem daraus resultierenden verzögerten Therapiebeginn. Es besteht das Risiko, dass sich durch die unbehandelte Cystinose in der Zeit bis zum verspäteten Therapiebeginn irreversible Schäden an Geweben und Organen entwickeln. Um dem entgegenzuwirken, könnte empfohlen werden, auch Kinder, die im Neugeborenen-Screening negativ getestet wurden, bei Auftreten eines Fanconi-Syndroms erneut auf Cystinose zu testen.

**Überdiagnosen und Übertherapien** betreffen Kinder, die eine korrekte Diagnose der homozygoten Mutationen des CTNS-Gens erhalten, jedoch keine oder nur so schwache Symptome entwickeln werden, dass sie ohne das Screening nie von der Erkrankung erfahren hätten. Die Ereignisrate hierfür ist bei der nephropathischen Cystinose unbekannt. Mögliche Schäden sind durch unnötige Therapien mit Nebenwirkungen, unnötige Untersuchungen sowie eine psychische Belastung der Betroffenen und ihrer Familien zu erwarten.

### Fazit:

#### Fragestellung 1:

In Ermangelung geeigneter Evidenz ist es **nicht möglich, Aussagen zum Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose**, bei dem Screeningpositive präsymptomatisch eine systemische Cysteaminbehandlung erhalten, im Vergleich zu einer Situation ohne Screening abzuleiten.

### **Fragestellung 2:**

In Ermangelung geeigneter Evidenz ist es **nicht möglich, Aussagen zum Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose**, bei dem Screeningpositive erst nach Auftreten von Auffälligkeiten in der Beobachtung eine systemische Cysteaminbehandlung erhalten, im Vergleich zu einer Situation ohne Screening abzuleiten.

### **Fragestellung 3:**

Da für keine der beiden Screeningstrategien ein Nutzen im Vergleich zu einer Situation ohne Screening gezeigt werden konnte, wurde diese **Fragestellung nicht untersucht**.

Der Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf Cystinose im Vergleich zur derzeitigen Situation ohne Screening ist unklar, da weder vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette noch Studien zur Therapievorverlagerung identifiziert werden konnten. Mittels geeigneter klinischer Studien, insbesondere kontrollierter Interventionsstudien zur gesamten diagnostisch-therapeutischen Screeningkette mit patientenrelevanten (renalen) Endpunkten, besteht in Zukunft die Möglichkeit, die noch offenen Fragen zum Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf Cystinose im Vergleich zur Situation ohne Screening zu beantworten.

### **Empfehlung:**

**Ein Neugeborenen-Screening auf nephropathische Cystinose kann zurzeit außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen werden.**

## 2 Auftrag/Fragestellung

Der MDS wurde am 31.05.2018 vom GKV-Spitzenverband, Abteilung Medizin, beauftragt, eine Nutzenbewertung eines molekulargenetischen Neugeborenen-Screenings auf (nephropathische) Cystinose im Rahmen eines G3-Gutachtens durchzuführen. Für die Behandlung der nephropathischen Cystinose ist der Wirkstoff Cysteamin, der in Form von Kapseln oral für die systemische Wirkung bzw. in Form von Augentropfen für die topische Wirkung verabreicht wird, zugelassen. Anlass für die Nutzenbewertung ist ein aktuell laufendes Pilotprojekt zum molekulargenetischen Neugeborenen-Screening auf Cystinose in einigen deutschen Bundesländern.

Bei der Bewertung eines Neugeborenen-Screenings werden **zwei mögliche Strategien** für Screening-Positive nach der molekulargenetischen Diagnose unterschieden:

1. Sofortige systemische Behandlung mit Cysteamin im präsymptomatischen Stadium (**Screeningstrategie 1** mit präsymptomatischer Behandlung).
2. Durchführung regelmäßiger Beobachtung, bei Auftreten erster Auffälligkeiten Beginn einer systemischen Behandlung mit Cysteamin (**Screeningstrategie 2** mit Behandlungsbeginn nach Auftreten von Auffälligkeiten).

Unter regelmäßiger Beobachtung werden hierbei verschiedene Kontrolluntersuchungen verstanden, die in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Ein Algorithmus für die Untersuchungen und die optimalen Zeitintervalle zwischen diesen Untersuchungen wurde noch nicht entwickelt. Eine Möglichkeit bestände beispielsweise darin, einen besonderen Fokus auf die Nieren zur frühen Erkennung von Veränderungen noch vor Einsetzen des Fanconi-Syndroms zu setzen, insbesondere mittels Untersuchungen des Urins auf Auffälligkeiten wie Aminosäure-, Glucoseausscheidungen sowie veränderten pH-Wert. [1].

Hieraus ergeben sich **3 Fragestellungen**:

1. Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf (nephropathische) Cystinose unter Verwendung von Strategie 1 im Vergleich zu einer Situation ohne Screening.
2. Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf (nephropathische) Cystinose unter Verwendung von Strategie 2 im Vergleich zu einer Situation ohne Screening.
3. Vergleich der beiden Screeningstrategien untereinander.

Im Rahmen der Gutachtenerstellung sollen auch – soweit möglich – Informationen zu dem in einigen Bundesländern laufenden Pilotprojekt eingeholt und hinsichtlich der Frage, ob die zukünftigen Ergebnisse des Pilotprojektes grundsätzlich geeignet sein könnten, den Nutzen des Screenings nachzuweisen, bewertet werden.

## 3 Hintergrund

### 3.1 Epidemiologie und natürlicher Krankheitsverlauf der Cystinose

Die Cystinose ist eine autosomal rezessive lysosomale Speicherkrankheit, die durch eine Mutation des *CTNS*-Gens ausgelöst wird. Bei der Cystinose (ORPHA:213) handelt sich um eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:100.000 - 200.000 bei Neugeborenen<sup>1</sup>, die Gesamtprävalenz wird in Europa auf 1-9/1 Million geschätzt [1]. In einigen Regionen der Welt werden auch deutlich höhere Inzidenzraten beobachtet, etwa in der Bretagne (1:26.000 Lebendgeburten), in Saguenay-Lac-St-Jean im kanadischen Quebec (1:62.500 Lebendgeburten) sowie in der pakistanischen Volksgruppe der englischen Region West Midlands (1:3.600 Lebendgeburten) [2].

Lysosomen sind Kompartimente innerhalb von Zellen, die einen sauren pH aufweisen und gezielt zelleigenes und -fremdes Material verdauen. Als Abbauprodukt von Proteinen entsteht Cystin, ein Disulfid bestehend aus 2 Cystein-Aminosäuren. Bei der Erkrankung fehlt das ubiquitär exprimierte Transporterprotein Cystinosin, kodiert vom *CTNS*-Gen, das die Funktion besitzt, Cystin aus Lysosomen ins Zytosol zu transportieren. Infolge der Mutation akkumuliert Cystin in Form von Kristallen in den Lysosomen aller Körperzellen und Gewebe. Der Mechanismus, der zur Entstehung der Symptomatik beiträgt, ist nicht vollständig aufgeklärt.

Man unterscheidet 3 Formen der Cystinose abhängig vom Schweregrad der renalen Manifestationen und dem Erkrankungsalter:

1. Die **infantile nephropathische Cystinose** (ORPHA: 411629, OMIM: 219800) ist die schwerste Form und repräsentiert 95 % aller Cystinosefälle. Die Symptome treten erstmals im Laufe des ersten Lebensjahres (6. - 12. Lebensmonat) auf. Ohne Cysteamin-Therapie erleiden die Kinder in der Regel mit ca. 10 Jahren eine terminale Niereninsuffizienz und sind in der Wartezeit auf ein Nierentransplantat dialysepflichtig. Die Lebenserwartung hat sich durch die Etablierung erfolgreicher Organtransplantationen bei Kindern und durch die Einführung der medikamentösen Cysteamintherapie stark verbessert, sodass sich diese nun von der 1. Lebensdekade bis zur 4. Lebensdekade bzw. darüber hinaus gesteigert hat [1].
2. Die **juvenile (oder späte) nephropathische Cystinose** (ORPHA: 411634, OMIM: 219900) hat einen intermediären Schweregrad und Symptome treten in der Kindheit mit ca. 8 Jahren erstmals auf. Diese Form macht etwa 5 % aller Cystinoseerkrankungen aus.
3. Die **okuläre (nicht-nephropathische) adulte Cystinose** (ORPHA: 411641, OMIM: 219750) manifestiert sich im Erwachsenenalter und ist in der Symptomatik nur auf die Augen in Form von Photophobie beschränkt, die Nieren und andere Organe sind nicht betroffen. Es handelt sich um die seltenste Form, die Inzidenz ist nicht beziffert. Häufig wird eine Zufallsdiagnose beim Augenarzt gestellt.

---

<sup>1</sup> orpha.net

Die renale Symptomatik der Erkrankung stellt sich als proximale tubuläre Dysfunktion der Nieren dar, die sich schnell progressiv in ein renales De-Toni-Debré-Fanconi-Syndrom, kurz Fanconi-Syndrom, entwickelt. Es ist beschrieben, dass bei nephropathischer Cystinose verstärkter Zelltod in den proximalen Tubuli der Nieren stattfindet, so dass eine „Schwanenhals-Deformität“ entsteht [3]. Cystinose ist die häufigste Ursache des vererbten Fanconi-Syndroms bei Kindern [4]. Intraindividuell werden große Unterschiede in Bezug auf das Einsetzen der Symptome und den Verlauf der Erkrankung beobachtet. Bei der schwersten Form der Cystinose tritt anfangs eine asymptotische Aminoazidurie auf, bei der 6 - 16 Mal so viele Aminosäuren über dem Normalwert mit dem Urin ausgeschieden werden. Symptomatisch manifestiert sich das renale Fanconi-Syndrom dann im Alter von ca. 6 - 12 Monaten mit großen Urinmengen, über die der Körper kleine bis intermediär große Proteine sowie Elektrolyte (Calcium, Bicarbonat, Magnesium, Phosphat, Natrium, Kalium), Carnitin und Glucose verliert. Infolgedessen leiden die Säuglinge an Polydipsie, Polyurie (in Mengen von bis zu mehreren Litern täglich), Mangel und Dysbalancen im Wasser-, Elektrolyte- und pH-Haushalt. In Zusammenhang damit treten auch eine reduzierte Schweiß- und Speichelproduktion, eine verfrühte Hautalterung sowie eine Hitzeintoleranz auf. Darüber hinaus wird das Fanconi-Syndrom von Wachstums- und Gewichtsstörungen, häufigem Erbrechen sowie vielfach von Vitamin D-resistenter Rachitis mit Knochenverformungen durch den Phosphatverlust begleitet. Mit fortschreitender renaler Erkrankung erfolgt der Verlust der glomerulären Funktion und mündet schließlich ohne Cysteamintherapie in eine terminale Niereninsuffizienz mit dem Bedarf einer Nierentransplantation im Alter von 8 - 12 Jahren bzw. mit einer Dialysebedürftigkeit in der Wartezeit auf ein Transplantat [5].

Die renale Symptomatik ist bei der juvenilen nephropathischen Cystinose oft milder und besitzt einen verlangsamten Progress, es wird ein breites Spektrum an Symptomstärke beobachtet. In der mildesten Form prägen die Kinder nur eine Proteinurie aus [3], in der schwersten Form ist der Krankheitsverlauf mit der infantilen Form identisch, jedoch tritt die terminale Niereninsuffizienz verzögert in einem späteren Lebensalter auf [2].

Neben den Nieren sind noch weitere Organe von der Erkrankung betroffen. Durch die Akkumulation von Cystin-Kristallen in der Hornhaut (Kornea) und Bindegewebe (Konjunktiva) bildet sich eine starke Lichtempfindlichkeit aus, häufig ist die Tränenproduktion reduziert. Die Cystin-Kristalle in der Hornhaut können nach dem 1. Lebensjahr über eine Untersuchung mit der Spaltlampe diagnostiziert werden. Mit steigendem Alter bilden sich Kristalle in anderen okulären Strukturen wie der Iris, der Netzhaut (Retina), der Vorderkammer usw. aus [1]. Langfristig kann die Kristallbildung zu Schädigungen wie Keratopathien, kornealen Erosionen und kornealer Neovaskularisation führen. In seltenen Fällen kann ohne Cysteamin-Behandlung die Schädigung des Gewebes so stark sein, dass eine Hornhauttransplantation notwendig wird [6]. Durch Einwanderung von Zellen der Patientin/des Patienten jedoch kann eine schädigende Kristallbildung wieder stattfinden, sodass eine Cysteamintherapie zur Auflösung der Kristalle weiterhin notwendig ist. Auch die Netzhaut kann durch die Cystinkristalle geschädigt werden und über Degeneration von Photorezeptoren zur Veränderung des peripheren Sichtfeldes, des Nachtsehens und zur Reduktion des zentralen Sehens führen [1].

Im Krankheitsverlauf ohne Cysteamintherapie werden auch die Schädigungen und Störungen weiterer Organe und Gewebe beobachtet: Im Bereich der endokrinen Störungen bildet die Schilddrüse infolge von Cystinkristallen eine Fibrose, eine Atrophie und schließlich einen Funktionsverlust aus, welcher bei 75 % der betroffenen Kinder im Alter von 10 Jahren eintritt [1, 3]. Zudem kann in der 2. und 3. Lebensdekade aufgrund von Störungen der Bauchspeicheldrüse ein insulinabhängiger Diabetes mellitus auftreten. Des Weiteren leiden männliche Patienten an einem hypogonadotrophen Hypogonadismus, der mit einer deutlich eingeschränkten Fruchtbarkeit einhergeht, bei den Patienten

kann eine Testosterongabe notwendig sein. Bei weiblichen Patientinnen hingegen kommt es nur zu einer verzögerten Pubertät, die Fruchtbarkeit ist nicht eingeschränkt. Über den Einfluss auf die Melaninsynthese wird häufig eine charakteristische Blondfärbung der Haare sowie weiße Haut, auch in Familien mit dunklen Haaren, beobachtet [2]. Bei einem Drittel aller Patientinnen und Patienten im Alter von 15 Jahren tritt eine Vergrößerung der Leber und Milz auf (Hepatosplenomegalie). Auch das kardiovaskuläre System wird geschädigt: es werden Dyslipidämie, Arteriopathie sowie Arteriosklerose beobachtet. Im jungen Erwachsenenalter kommen schließlich eine Atrophie und eine Schwäche der Muskeln hinzu sowie eine pulmonale Dysfunktion und Kardiomyopathie, die Belastungsintoleranz und Atemstillstand erzeugen können. Durch die Myopathie werden neben Schluckschwierigkeiten auch Atemprobleme ausgelöst. Die kognitiven Fähigkeiten der Cystinose-Patientinnen und -Patienten sind hingegen wenig betroffen, die Intelligenz der Betroffenen ist normal, es werden leichte Schwächen in den visuell-motorischen, visuell-räumlichen und visuellen Gedächtnis-Fähigkeiten sowie Schwächen beim Rechnen und der Aufmerksamkeit beobachtet [4]. Erst in der dritten Lebensdekade werden häufig Symptome des zentralen Nervensystems in Form von Sprachbeeinträchtigungen, Gedächtnisverlust, reduzierten intellektuellen Fähigkeiten und geistigem Abbau beobachtet (Enzephalopathie mit zerebellären und pyramidalen Symptomen oder mit Schlaganfall-ähnlichen Symptomen) [4, 7].

## 3.2 Molekulargenetik der Cystinose

Ursache der Cystinose ist die Mutation des CTNS-Gens auf dem Chromosom 17, es handelt sich um eine monogene Erkrankung.

Die häufigste Mutation ist eine 57 kB große Deletion, die die ersten 9-10 Exone sowie den Promoter des CTNS-Gens zusammen mit den beiden angrenzenden Genen CARKL/SHPK (kodierend für das Enzym Sedoheptulokinase) vollständig und die Anfangssequenz des TRPV1 (kodierend für das Protein Transient Receptor Potential Vanilloid 1) betrifft. In Folge der Sedoheptulokinase-Deletion sind die Level des Zuckermoleküls Seduheptulose bei den Betroffenen im Gewebe, Serum und Urin erhöht, diese Mutationen von CARKL/SHPK und TRPV1 sind jedoch nicht mit klinischen Symptomen oder Erkrankungen assoziiert [13]. Die 57 kB große Deletion repräsentiert bis zu 75 % der Allele bei nordeuropäischen Betroffenen, in Europa und den USA besitzen ca. 33-44 % der Patientinnen und Patienten mit nordeuropäischer Abstammung diese in homozygoter Form. In den Niederlanden sind sogar etwa 50 % der Cystinose-Patientinnen und -Patienten homozygot für diese Deletion [27, 42]. Sie tritt außerhalb dieser geografischen Gebiete nicht auf, etwa im Mittleren Osten, Asien und Afrika [10].

Über 140 CTNS-Mutationen sind weltweit beschrieben [10], diese umfassen Missense- und Nonsense-Mutationen, Deletionen, kleine Insertionen, Intron-Mutationen sowie Mutationen in regulatorischen Sequenzen (wie dem Promotorbereich). Nach aktuellem Stand der Wissenschaft löst ein Großteil der Mutationen (121 von 140 Mutationen) die infantile nephropathische Cystinose aus, während 19 Mutationen mit den milderden Formen, juvenile nephropathische Cystinose (15 Mutationen) bzw. okuläre Cystinose (4 Mutationen) verknüpft sind [10]. Zusätzlich wird der Einfluss der Mutation auf Proteininteraktionen und intrazelluläre Signalprozesse, wie die Autophagie und die lysosomale Dynamik, die Inflammation sowie die Regulation des oxidativen Status der Zellen, diskutiert [10].

### 3.3 Diagnose und Screening der Cystinose

Die Diagnose kann über verschiedene Wege erfolgen:

1. Die Messung des Cystin-Levels in weißen Blutkörperchen (WBC, Granulozyten oder gemixten Leukozyten) gilt als Goldstandard der nephropathischen Cystinose-Diagnostik, hierzu sind einige Milliliter Blut notwendig. Zur Messung wird eine Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) bzw. eine Analyse mit einer Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie durchgeführt [2].
2. Die Messung des Cystin-Levels in weißen Blutkörperchen wird in der Regel um die molekulargenetische Analyse des *CTNS*-Gens auf die 140 weltweit bekannten Mutationen ergänzt [2, 3, 8]. Die Erkennung von Mutationen kann über die Sequenzierung von Exons und Spleißstellen erfolgen, große Insertionen und Deletionen können z. B. über Polymerasekettenreaktion (PCR), multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation (MLPA) und Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) detektiert werden [2].
3. Der Nachweis von Hornhautkristallen ist über die nichtinvasive Untersuchung mit der Spaltlampe möglich, allerdings muss bei den Patientinnen und Patienten vor dem 1. Lebensjahr noch keine Kristallbildung erfolgt sein [4]. Aus diesem Grund empfiehlt man sie nach dem 1. Lebensjahr.

Von aktuell sekundärer Bedeutung für die Diagnose der Cystinose ist eine neue Methode, welche als Weiterentwicklung der Spaltlampenuntersuchung zu sehen ist:

4. Die *in-vivo* Reflexions-Konfokalmikroskopie ist eine schnelle, nicht-invasive Technik zur Untersuchung von Haut und Augen auf Cystinkristalle [2]. Es scheint, dass sich die Methode aufgrund ihrer Novalität und umfangreicherer Technik nicht in der klinischen Routine etabliert hat, sondern nur in wenigen spezialisierten Zentren zum Einsatz kommt. Die Technik erlaubt nur, das Vorhandensein von Kristallen zu identifizieren, jedoch nicht ihre chemische Zusammensetzung. Da verschiedene Krankheiten existieren, bei denen sich Kristalle in der Hornhaut bilden, muss die Spezifität dieser Messmethode genauer untersucht werden [9].

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wird die Diagnose der nephropathischen Cystinose erst mit deutlicher zeitlicher Verzögerung zum Symptombeginn gestellt, in Einzelfällen sogar erst, wenn die Kinder eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln [3].

Für die Diagnose der Erkrankung im präsymptomatischen Stadium kann eine molekulargenetische Analyse des *CTNS*-Gens erfolgen. Da im erweiterten Neugeborenen-Screening bereits eine molekulargenetische Analyse implementiert ist, wäre eine Ausweitung der Analyse auf das *CTNS*-Gen einfach umzusetzen. Eine besondere Herausforderung besteht sicherlich darin, die Vielzahl von möglichen krankheitsauslösenden Mutationen in den kodierenden und nicht-kodierenden Regionen in einem oder wenigen Analyseschritten möglichst vollständig zu erfassen und bei Compound-Heterozygotie die resultierende Cystinoseform zu diagnostizieren.

In einer Phase-II-Diagnosestudie nach Köbberling *et al.* [10, 11] mit Cystinose-Kranken mit bekannten Mutationen sowie Gesunden wurde eine massenspektrometrische Analyse auf Seduheptulose an Filterpapierblutproben durchgeführt [12]. In der Studie konnte gezeigt werden, dass die Konzentration von Sedoheptulose bei Cystinose-Erkrankten durch die homozygote 57-kB-Deletion, die auch das Seduheptulosekinase-kodierende Gen *CARKL/SHPK* umfasst, um ein Vielfaches im Vergleich zu Gesunden und Cystinose-Patientinnen und -Patienten mit Compound-Heterozygotie für die 57-kB-Deletion erhöht ist. Die Erhöhung des Zuckers ist bereits bei Neugeborenen und bei Frühgeborenen zu detektieren. Die Erhöhung der Sedoheptulose kann jedoch auch von anderen Erkrankungen ausgelöst werden, wie etwa der seltenen Transaldolase-Defizienz, bei der noch keine effektive Therapie zur Verfügung steht. Da im Rahmen des erweiterten Neugeborenen-Screenings auch für das Screening auf andere Erkrankungen eine massenspektrometrische Analyse erfolgt, wäre die Messung mit wenig Aufwand in das erweiterte Neugeborenen-Screening implementierbar. Zu beachten ist, dass über die Messung nur Cystinose-Fälle mit homozygoter 57-kB-Deletion des *CTNS*-Gens detektiert werden, die etwa 33 - 50 % der Fälle mit nordeuropäischer Abstammung ausmachen. Andere homozygote *CTNS*-Mutationen oder Compound-Heterozygotie mit einer 57-kB-Deletion werden über die Messung nicht detektiert.

Alternativ ist es möglich, die Cystinose über die Bestimmung der Cystin-Konzentration in Leukozyten bzw. weißen Blutkörperchen zu diagnostizieren. Für die Analyse sind momentan 5-10 ml Blut sowie eine schnelle Probenverarbeitung notwendig, um die Oxidation von Cystein zu Cystin zu verhindern [2]. Einer Anwendung im Neugeborenen-Screening steht entgegen, dass die übliche Probe aus Fersenblut, die auf die Papierfilterkarten getupft wird, ein zu geringes Volumen für die Analyse enthält sowie getrocknet und somit oxidiert ist. Erschwerend kommt auch bei der Form der Probe hinzu, dass der Cystingehalt des Serums von dem Cystingehalt der Leukozyten unterschieden werden müsste. Die leukozytäre Cystinmessung gilt als einer der Goldstandards bei der Diagnose der nephropathischen Cystinose, jedoch steht eine Untersuchung zur Testgüte bei der Anwendung an (präsymptomatischen) Neugeborenen noch aus.

Ein weiterer Screeningansatz könnte der Nachweise der fehlenden Peptide für Cystinosin über eine massenspektrometrische Analyse nach einer Immunaffinitätspeptidanreicherung darstellen [2].

Gemäß des Auftrages werden nur molekulargenetische Screeningtests, z. B. in Form einer Analyse des *CTNS*-Gens, untersucht.

## 3.4 Therapie der Cystinose

Aktuell existiert keine kurative Therapie für die nephropathische Cystinose. Seit 1997 ist das Medikament CYSTAGON® mit dem Wirkstoff Cysteamin in der Form von Cysteaminbitartrat in Europa zugelassen, das die Prognose der Betroffenen bei früher und adhärenter Therapie deutlich verbessert [12]. Aufgrund von einer Anfrage bei der zuständigen Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) lässt sich feststellen, dass der Wirkstoff Cysteaminbitartrat für die Behandlung der nephropathischen Cystinose inkl. präsymptomatischer Patientinnen und Patienten als zugelassen angesehen wird. Cysteamin verringert den lysosomalen Cystingehalt um 95 %, indem es das Cystin in Cystein sowie einen Cystein-Cysteamin-Disulfid-Komplex umwandelt, die über alternative Wege zum Abbau aus dem Lysosom in das Zytosol transportiert werden können [2]. Die optimale Dosiseinstellung erfolgt über die Kontrolle der Cystinkonzentration in den Leukozyten, die unterhalb von 1 nmol Hemicystin/mg Protein liegen sollte. Die Grenze wurde anhand des Cystingehalts in den

Leukozyten bei heterozygoten Trägern der CTNS-Mutation festgestellt – dieser ist gegenüber Gesunden erhöht, die Betroffenen sind jedoch asymptomatisch. CYSTAGON®-Kapseln müssen in einem Abstand von 6 Stunden lebenslang oral eingenommen werden, auch nachts. Als Nebenwirkungen der Therapie treten häufig starker Körper- und Atemgeruch durch das schwefelhaltige Abbauprodukt Dimethylsulfid auf, diese belasten die Patientinnen und Patienten stark. Die Einnahme von beispielsweise Chlorophyll soll den Geruch vermindern, dieser Effekt wurde jedoch noch nicht im Rahmen von Studien verifiziert.

Da der Wirkstoff Cysteamin die Magensäure- und Gastrinproduktion anregt, geht die Einnahme häufig mit einer schlechten gastrointestinalen Verträglichkeit in Form gastrointestinaler Verstimmung mit Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Dyspepsie sowie weiteren Störungen wie Gastroenteritis und gastrointestinalen Ulzerationen einher. Wenn die Therapie mit einer kleinen Dosis begonnen und diese langsam gesteigert wird, soll die Verträglichkeit in der Regel besser sein. Zusätzlich können Protonenpumpeninhibitoren die gastrointestinalen Nebenwirkungen mildern.

Weitere Nebenwirkungen betreffen u. a. anaphylaktische Reaktionen, Leukopenie, abnormale Leberfunktionstests, Kopfschmerzen, Enzephalopathie, Hauthausschlag, Lethargie, Pyrexie, Gelenküberstreckung, Beinschmerzen, X-Beine, Nervosität und Halluzinationen (CYSTAGON® Fachinformation). CYSTAGON® ist teratogen und laut tierexperimentellen Studien reproduktionstoxisch, es sollte während der Schwangerschaft nicht verwendet werden. Bei Überdosierungen wurde ein Syndrom ähnlich dem Ehlers-Danlos-Syndrom mit Hautläsionen (mit vaskulärer Proliferation, Hautstreifen, Knochenläsionen) sowie Gefäßstörungen im Bereich der Ellbogen berichtet.

Die Adhärenz ist entscheidend für den Therapieerfolg, jedoch aufgrund der Nebenwirkungen und des Einnahmerhythmus im 6-Stundentakt, der auch eine nächtliche Einnahme erfordert, häufig niedrig [3].

In 2013 wurde mit PROCYSBI® in Europa eine magensaftresistente Form von Cysteaminbitartrat zugelassen, die über eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs nur noch die Einnahme des Medikaments im 12-Stundenabstand erfordert. Eine Cross-over-Studie zeigte die Nichtunterlegenheit von PROCYSBI® gegenüber CYSTAGON® für die Depletion des leukozytären Cystingehalts [26].

Cysteamin verhindert bzw. verzögert die schädigende Wirkung der Cystin-Kristalle auf das Gewebe, so treten bei langer und adhärenter Therapie z. B. eine Hypothyreose, eine Myopathie, eine pulmonale Dysfunktion, ein Diabetes mellitus sowie eine Wachstumsretardierung seltener auf [5, 13]. Der Wirkstoff hat jedoch keinen Effekt auf das renale Fanconi-Syndrom, die Hornhaut und die männliche Infertilität. Bereits bestehende Schäden oder Wachstumsverzögerungen können durch die medikamentöse Therapie nicht aufgehoben werden [12]. Es kann lediglich eine Verzögerung der renalen Schädigung erreicht werden, so dass eine Nierentransplantation bei früher und adhärenter Cysteamintherapie erst in der 2. (oder sogar 3.) Lebensdekade, anstatt bereits mit ca. 10 Jahren, notwendig ist [2, 6, 12, 29].

Während die systemische Cysteamintherapie auch die Kristallbildung in der Retina reduziert, ist zur Verhinderung der Cystin-Kristallbildung in der Hornhaut eine topische Behandlung mit Cysteamin in Form von Augentropfen 6 - 10 Mal täglich während der Wachphase erforderlich [44]. Diese wurden in der Regel von Apotheken selbst hergestellt. Häufig tritt Augenbrennen aufgrund des niedrigen pHs der Lösung auf. Die Augentropfen mussten in gefrorenen Aliquots gelagert werden und waren nach Anbrechen nur wenige Tage im Kühlschrank haltbar. Dies konnte zu einer geringen Therapieadhärenz

führen. CYSTARAN™ sind Cysteamin-haltige Augentropfen, die während der Wachphase jede Stunde ins Auge getropft werden müssen. Sie sind in den USA 2012, jedoch nicht in der EU zugelassen worden. In der EU sind seit 2017 viskose Augentropfen mit einer erhöhten Konzentration an Cysteaminhydrochlorid (Cystadrops®) zugelassen, deren Anwendung nur noch 4 Mal pro Tag im Abstand von 4 Stunden während der Wachphase notwendig ist und die nach Anbruch 1 Woche bei Raumtemperatur haltbar sind [4, 35].

Bei allen 3 Formen der Cystinose – infantile nephropathische Cystinose, intermediäre nephropathische Cystinose und okuläre Cystinose – wird die topische Therapie in Form der Augentropfen benötigt. Die Behandlung mit CYSTAGON® oder PROCYSBI® wird nur bei den beiden Formen der nephropathischen Cystinose benötigt.

In der Entwicklung befindet sich zurzeit ein anderer Ansatz der kausalen Therapie in Form einer Gentherapie. So plant beispielsweise das Unternehmen AvroBio für 2019 den Start einer klinischen Phase 1/2-Studie zur Gentherapie der Cystinose (<https://www.avrobio.com/pipeline/>). Im Rahmen der Studie soll in hämatopoetischen Stammzellen der Cystinose-Patientinnen und -Patienten über einen lentiviralen Vektor eine funktionale Kopie des CTNS-Gens eingeschleust werden. Die genetisch modifizierten Stammzellen werden autolog transplantiert. Ziel ist es, mit einer einmaligen Behandlung die Erkrankung zu heilen [11]. Ein alternativer Behandlungsansatz kann darin bestehen, der Cystinose-Patientin/dem Cystinose-Patienten die hämatopoetischen Stammzellen eines gesunden Donors zu transplantieren.

Neben der Cysteamintherapie ist eine symptomatische Therapie der nephropathischen Cystinose notwendig. Diese umfasst bei jungen Kindern eine Hochkaloriendiät sowie eine Substitution von Wasser, Carnitin, Elektrolyten sowie Citrat zur Balance der Übersäuerung, welche als Folge des Fanconi-Syndroms auftritt. Häufig ist es notwendig, bei den Kindern eine Magensonde zu legen, da sie nur einen geringen Appetit haben, häufig Erbrechen und der Ausgleich des Wassers und der Nährstoffe in großer Menge bzw. in Form unangenehm schmeckender Lösungen erfolgt, welche schwierig für die Kinder oral einzunehmen sind. Eine adäquate Substitution von benötigten Hormonen zur Kontrolle der Wachstumsretardierung in Form von Wachstumshormonen sowie eine adäquate Substitution von Schilddrüsenhormonen zum Ausgleich der Schilddrüsenunterfunktion sollte beachtet werden. Bei männlichen Patienten mit primärem Hypogonadismus kann während der Adoleszenz eine Testosteronersatztherapie notwendig sein [2].

Die Therapie mit Indometacin mindert den Verlust großer Mengen Urins aufgrund des renalen Fanconi-Syndroms. Im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz stellen Nierentransplantationen die Therapie der Wahl dar und führen bei Cystinose-Betroffenen zu guten Resultaten [40]. Das transplantierte Gewebe erzeugt keine Cystin-Kristalle und entwickelt somit auch kein renales Fanconi-Syndrom. In einwandernden Zellen werden noch lokal Cystin-Kristalle produziert, die jedoch anscheinend häufiger über den Darm als über die Nieren ausgeschieden werden. Es besteht für die Patientinnen und Patienten nach Nierentransplantation die Notwendigkeit, Immunsuppressiva zu nehmen, um so das Risiko einer Abstoßungsreaktion zu reduzieren. Zur weiteren Protektion der anderen Organe ist es notwendig, dass die Patientinnen und Patienten auch nach einer Nierentransplantation die Cysteamin-Therapie lebenslang fortsetzen [12].

## 4 Methode/Vorgehen

### 4.1 Fragestellungen im Detail und gestuftes Vorgehen

Es sollten der Nutzen und der Schaden eines molekulargenetischen Neugeborenen-Screenings auf (nephropathische) Cystinose, in dessen Rahmen die im Screening detektierten Cystinose-Patientinnen und -Patienten eine Behandlung mit Cysteamin erhalten, bewertet werden. Es waren grundsätzlich 2 Strategien im Umgang mit den im Screening detektierten Cystinose-Patientinnen und -Patienten denkbar, die in der Bewertung Berücksichtigung finden sollten:

1. **Sofortige Behandlung mit Cysteamin im präsymptomatischen Stadium** (Screeningstrategie mit präsymptomatischer Behandlung, kurz „Strategie 1“).
2. **Durchführung regelmäßiger Beobachtungen, bei Auftreten erster Auffälligkeiten Beginn einer Behandlung mit Cysteamin** (Screeningstrategie mit Behandlung nach Auftreten von Auffälligkeiten, kurz „Strategie 2“).

Die Rationale hinter dieser zweiten Strategie ist, dass ohne ein Neugeborenen-Screening bei der nephropathischen Cystinose aufgrund der zunächst unklaren Ätiologie der Symptome und der Seltenheit der Erkrankung erhebliche Verzögerungen in der Diagnosestellung erfolgen können [3]. Durch ein Neugeborenen-Screening und die regelmäßige Beobachtung der Screening-Positiven könnte eine schnellere Diagnosestellung erfolgen. Der entsprechend schnellere Beginn der systemischen Therapie mit Cysteamin könnte zu positiven Effekten führen, ohne dass mögliche Risiken einer schon präsymptomatischen Behandlung bestehen. Der Begriff „regelmäßige Beobachtungen“ könnte beispielsweise eine Analyse der Niere und des Urins auf erste Anzeichen des renalen Fanconi-Syndroms in engmaschigen Kontrollen umfassen. Eine Entwicklung eines entsprechenden Algorithmus mit den idealen Zeitintervallen und der Festlegung der optimalen Untersuchungsparameter ist noch nicht erfolgt.

Aufgrund der Seltenheit der adulten okulären Form der Cystinose und der lokalen Symptome der Erkrankung durch die Kristallbildung alleine in der Hornhaut, die mit Cysteamin-haltigen Augentropfen topisch behandelt werden, fokussierte sich die Nutzenbewertung auf die Patientengruppe mit nephropathischer Cystinose.

Untersucht wurden **3 Fragestellungen**:

1. Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose unter Verwendung von Strategie 1 im Vergleich zu einer Situation ohne Screening.
2. Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose unter Verwendung von Strategie 2 im Vergleich zu einer Situation ohne Screening.
3. Vergleich der beiden Screeningstrategien untereinander.

Das methodische Vorgehen in diesem Bericht war gestuft. In Abhängigkeit vom Ergebnis vorangehender Schritte wurden Folgeschritte bearbeitet. Die Stufung sah wie folgt aus:

Zunächst wurde nach vergleichenden Nutzenstudien mit patientenrelevanten Endpunkten gesucht, in denen die gesamte diagnostisch-therapeutische **Screeningkette** untersucht wird.

Sollten solche Studien nicht vorliegen, sollte nach Studien gesucht werden, die den patientenrelevanten Nutzen einer **Vorverlagerung** der systemischen Therapie vom postsymptomatischen Therapiebeginn auf den entsprechenden, durch das Screening bedingten, früheren Therapiebeginn untersuchten, für Strategie 1 eine Vorverlagerung auf präsymptomatische Screening-Positive, für Strategie 2 eine Vorverlagerung auf bei regelmäßiger Beobachtung auffällig gewordene Screening-Positive. Informationen, die die Konsequenzen von falschen Befunden der Screeningdiagnostik umfassten (aufgrund von Unterschieden in der Diagnostik in den Therapiestudien im Vergleich zur Screeningsituation und/oder dem Nichtberücksichtigen falsch-negativer oder falsch-positiver Neugeborener), wurden ggf. nicht in diesen Studien erfasst, da hier nur positiv diagnostizierte Cystinose-Patientinnen und -Patienten eingeschlossen wurden. Diese Screening-Positiven könnten zum Teil aus Screening-Studien oder auch aus Familien mit bekannten Cystinose-Fällen, d. h. aus der genetischen und klinisch-chemischen Untersuchung von Neugeborenen, deren ältere Geschwister an einer Cystinose erkrankt waren, rekrutiert worden sein. Die Studienergebnisse zu den Patientengruppen mit der infantilen bzw. der juvenilen nephropathischen Cystinose sollten, wenn möglich, separat voneinander analysiert werden. Da die Mutation des *CTNS*-Gens die einzige Ursache für diese Erkrankung ist, war davon auszugehen, dass die Ergebnisse von Patientinnen und Patienten, die aufgrund von Erkrankungsfällen in der Verwandtschaft (insbesondere älterer Geschwister) auf Cystinose getestet worden sind, auf Screening-detektierte Patientinnen und Patienten mit derselben Cystinoseform anwendbar sein sollten.

In der Studie von Brodin-Sartorius *et al.* [13] zeigten sich sehr große bzw. große Effekte zugunsten der Cysteamin-Behandlung im Vergleich zu keiner Behandlung in den patientenrelevanten Endpunkten Tod und terminale Niereninsuffizienz. Da zudem der Krankheitsverlauf progradient und weitgehend irreversibel zu sein scheint, war *a priori* nicht ausgeschlossen, dass sich für die zu prüfende Intervention auch in der Therapievorverlagerungsfragestellung große Unterschiede zeigen würden, die ggf. auch ohne das Vorhandensein einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) eine Nutzenaussage zulassen würden („dramatische Effekte“). Daher wurden in dem Fall, dass keine RCT vorlagen, auch nicht-randomisierte vergleichende Studien eingeschlossen. Falls auch solche Studien nicht vorlagen, wurden auch 1-armige Studien eingeschlossen, die ggf. einen indirekten, nicht-adjustierten (historischen) Vergleich erlaubten.

Sollte sich ein Nutzen in der Therapievorverlagerung zeigen und Unterschiede in der Diagnostik zwischen diesen Therapiestudien und der Screeningsituation zu erwarten sein, sollte in einem dritten Schritt nach **Diagnosestudien** gesucht werden, die die Güte des Screeningtests (ggf. inklusive Bestätigungsdiagnostik) zur Erkennung einer nephropathischen Cystinose beurteilen.

Danach mussten die Ergebnisse zu den einzelnen Teilen der Screeningkette zusammengeführt werden (*Linked Evidence*) [14, 15, 16, 17].

Sollte sich ein Nutzen einer der beiden oder beider Screeningstrategien (Screeningstrategie mit präsymptomatischer Behandlung bzw. Screeningstrategie mit Behandlung nach Auftreten von Auffälligkeiten) ergeben, sollte zusätzlich gemäß Fragestellung 3 ein Vergleich der beiden Strategien untereinander durchgeführt werden. Die Art der statistischen Teststrategie sollte sich je nach dem, für welche Strategie ein Nutzen nachweisbar war unterscheiden (Überlegenheit von 1) vs. 2), wenn ein

Nutzen von 2) nachgewiesen wurde; Nichtunterlegenheit von 2) vs. 1), wenn ein Nutzen von 1) nachgewiesen wurde).

## 4.2 Einschlusskriterien für vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Die Einschlusskriterien für Studien, die den Nutzen der gesamten Screeningkette untersuchen, lauteten wie folgt:

**Tabelle 1: Einschlusskriterien für Interventionsstudien der Screeningkette**

1.	<b>Patienten</b>	Asymptomatische Neugeborene
2.	<b>Intervention</b>	(Molekulargenetisches) Screening auf nephropathische Cystinose inkl. systemischer Behandlung mit Cysteamin
3.	<b>Kontrolle</b>	Kein Screening
4.	<b>Outcomes</b>	Mindestens ein berichteter Endpunkt der folgenden Domänen: Mortalität, Morbidität (z. B. Dialyse/Nierentransplantation, Krankenhausaufenthalte, Entwicklungsstörungen), Lebensqualität, Schäden inkl. Konsequenzen von falschen Befunden sowie Überdiagnosen und Übertherapien
5.	<b>Beobachtungsdauer</b>	Keine Einschränkung
6.	<b>Studiendesign</b>	RCT oder nicht-randomisierte Studie mit zeitlich parallelen Gruppen
7.	<b>Dokument</b>	Vollpublikation <sup>a</sup>
8.	<b>Sprache</b>	Englisch oder Deutsch
9.	<b>Therapie Screening-Positiver/erkrankter Patienten</b>	Systemische Therapie mit einem Cysteaminpräparat <sup>b</sup>
10.	<b>Inhalt</b>	Studie oder Systematischer Review

a: Als Vollpublikation galten auch Studienberichte, Einträge in öffentliche Studienergebnisregister, Ergebnisse in Behördenunterlagen  
b: Cysteaminbehandlung mit zugelassenen Produkten in der zugelassenen Dosierung und Anwendung

Die Intervention war das Neugeborenen-Screening auf Cystinose unter Verwendung standardisierter Testverfahren. Das Testverfahren musste die Identifizierung der nephropathischen Cystinose (mit) umfassen. Es wurde nur nach Screeningstudien gesucht, in denen ausdrücklich Bezug genommen wurde auf die therapeutische Option einer systemischen Cysteaminbehandlung der Screening-Positiven. Es waren sowohl Studien zu Screeningstrategie 1 (Screening und präsymptomatische Therapie) als auch zu Screeningstrategie 2 (Screening und Therapie nach Auftreten von Auffälligkeiten) umfasst.

Neben RCTs sollten auch nicht-randomisierte Vergleichsstudien eingeschlossen werden, wie z. B. Studien, in denen Eltern gefragt wurden, ob sie an der Screening-Maßnahme teilnehmen möchten und bei denen alle Kinder unabhängig davon, ob für sie das Einverständnis zur Screeningteilnahme gegeben wurde oder nicht, vollständig nachbeobachtet wurden.

## 4.3 Einschlusskriterien für Studien zur Vorverlagerung der Behandlung auf 1) präsymptomatische Patientinnen und Patienten bzw. 2) nach Beobachtung auffällig gewordene Patientinnen und Patienten

Nur wenn keine relevanten Studien zur Screeningkette vorlagen, sollte nach Studien zum Nutzen einer Vorverlagerung der Behandlung gesucht werden.

### 4.3.1 Einschlusskriterien für randomisierte Interventionsstudien (direkter Vergleich)

Die Einschlusskriterien für Studien, die den Nutzen der Vorverlagerung der systemischen Behandlung vom postsymptomatischen Therapiebeginn auf den Therapiebeginn 1) im präsymptomatischen Stadium bzw. 2) nach Auftreten von Auffälligkeiten nach regelmäßiger Beobachtung untersuchten, lauteten wie folgt:

**Tabelle 2: Einschlusskriterien für randomisierte Interventionsstudien zur Therapievorverlagerung gemäß Strategie 1 bzw. 2 (direkter Vergleich)**

1.	<b>Patienten</b>	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit gesicherter diagnostizierter nephropathischer Cystinose
2.	<b>Intervention</b>	1) Beginn einer systemischen Cysteaminbehandlung <sup>b</sup> unmittelbar nach Diagnose 2) Beginn einer systemischen Cysteaminbehandlung <sup>b</sup> bei Auftreten von Auffälligkeiten nach regelmäßiger Beobachtung
3.	<b>Kontrolle</b>	Beginn einer systemischen Cysteaminbehandlung <sup>b</sup> erst nach Cystinose-Symptombeginn
4.	<b>Outcomes</b>	Mindestens ein berichteter Endpunkt der folgenden Domänen: Mortalität, Morbidität (z. B. Dialyse/Nierentransplantation, Krankenhausaufenthalte, Entwicklungsstörungen), Lebensqualität, Schäden
5.	<b>Beobachtungsdauer</b>	Keine Einschränkung
6.	<b>Studiendesign</b>	RCT
7.	<b>Dokument</b>	Vollpublikation <sup>a</sup>
8.	<b>Sprache</b>	Englisch oder Deutsch
9.	<b>Inhalt</b>	Studie oder Systematischer Review

a: Als Vollpublikation galten auch Studienberichte, Einträge in öffentliche Studienergebnisregister, Ergebnisse in Behördenunterlagen

b: Cysteaminbehandlung mit zugelassenen Produkten in der zugelassenen Dosierung und Anwendung

Die Studienteilnehmer waren per Screening (oder einem vergleichbaren Verfahren, z. B. über erkrankte Geschwisterkinder) identifizierte präsymptomatische Cystinose-Patientinnen und -Patienten. In der Interventionsgruppe wurde die systemische Behandlung mit Cysteamin 1) unmittelbar nach Diagnose begonnen bzw. 2) begonnen, nachdem bei regelmäßiger Beobachtung Auffälligkeiten festgestellt wurden. In der Kontrollgruppe wurde die systemische Behandlung mit Cysteamin erst nach dem Auftreten von Symptomen begonnen (Nicht-Screening-Situation).

Für die Mindeststudiendauer galten formal keine Einschränkungen. Es war jedoch klar, dass für die hier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte die Aussagekraft der Ergebnisse erst mit einer gewissen Nachbeobachtungsdauer gegeben war und mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer anstieg.

#### 4.3.2 Einschlusskriterien für nicht-vergleichende Studien (indirekter Vergleich)

Da sich die Kinder für den indirekten (historischen) Vergleich (mit vs. ohne Vorverlagerung der Therapie) aus unterschiedlichen Patientengruppen rekrutierten, wurden nachfolgend separat

- Einschlusskriterien für Studien zum 1) präsymptomatischen systemischen Therapiebeginn bzw. zum 2) systemischen Therapiebeginn nach Auftreten von Auffälligkeiten bei regelmäßiger Beobachtung, also Einschlusskriterien für **Studien mit vorverlagerter Therapie** und
- Einschlusskriterien für Studien zum systemischen Therapiebeginn nach Auftreten von Symptomen, also Einschlusskriterien für **Studien ohne Vorverlagerung der Therapie**,

formuliert.

Für die Studien zu 1) und 2) galten folgende Einschlusskriterien:

**Tabelle 3: Einschlusskriterien für einarme Studien zur Vorverlagerung (indirekter Vergleich)**

1.	<b>Patienten</b>	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose der nephropathischen Cystinose
2.	<b>Intervention</b>	1) Beginn einer systemischen Cysteaminbehandlung <sup>b</sup> unmittelbar nach Diagnose 2) Beginn einer systemischen Cysteaminbehandlung <sup>b</sup> bei Auftreten von Auffälligkeiten nach regelmäßiger Beobachtung
3.	<b>Kontrolle</b>	a) Keine b) Keine Einschränkung
4.	<b>Outcomes</b>	Mindestens ein berichteter Endpunkt der folgenden Domänen: Mortalität, Morbidität (z. B. Dialyse/Nierentransplantation, Krankenhausaufenthalte, Entwicklungsstörungen), Lebensqualität, Schäden
5.	<b>Beobachtungsdauer</b>	Keine Einschränkung
6.	<b>Studiendesign</b>	a) 1-armige Studie (hierunter fallen Fallserien und experimentelle Studien) b) Ein Studienarm aus einem RCT oder einer nicht-randomisierten vergleichenden Studie
7.	<b>Dokument</b>	Vollpublikation <sup>a</sup>
8.	<b>Sprache</b>	Englisch oder Deutsch
9.	<b>Inhalt</b>	Studie oder Systematischer Review

a: Als Vollpublikation galten auch Studienberichte, Einträge in öffentlichen Studienergebnisregistern, Ergebnisse in Behördenunterlagen  
b: Cysteaminbehandlung mit zugelassenen Produkten in der zugelassenen Dosierung und Anwendung

Die Interventionsgruppe war eine per Screening (oder einem vergleichbaren Verfahren, z. B. über erkrankte Geschwisterkinder) identifizierte Gruppe präsymptomatischer Cystinose-Patientinnen

und -Patienten, bei denen die systemische Behandlung mit Cysteamin 1) unmittelbar nach Diagnose bzw. 2) erst nach Auftreten von Auffälligkeiten bei regelmäßiger Beobachtung begonnen wurde.

Für die Studien, die die systemische Behandlung mit Cysteamin nach Symptombeginn untersuchten, galten folgende Einschlusskriterien:

**Tabelle 4: Einschlusskriterien für einarmige Studien zur Kontrollintervention (keine Therapievorverlagerung; indirekter Vergleich)**

1.	<b>Patienten</b>	Patientinnen und Patienten mit nach Symptombeginn diagnostizierter nephropathischer Cystinose
2.	<b>Intervention</b>	Systemische Cysteaminbehandlung <sup>b</sup> nach Symptombeginn
3.	<b>Kontrolle</b>	a) Keine b) Keine Einschränkung
4.	<b>Outcomes</b>	Mindestens ein berichteter Endpunkt der folgenden Domänen: Mortalität, Morbidität (z. B. Dialyse/Nierentransplantation, Krankenhausaufenthalte, Entwicklungsstörungen), Lebensqualität, Schäden
5.	<b>Beobachtungsdauer</b>	Keine Einschränkung
6.	<b>Studiendesign</b>	a) 1-armige Studie (hierunter fallen Fallserien und experimentelle Studien) b) Ein Studienarm aus einem RCT oder einer nicht-randomisierten vergleichenden Studie
7.	<b>Dokument</b>	Vollpublikation <sup>a</sup>
8.	<b>Sprache</b>	Englisch oder Deutsch
9.	<b>Inhalt</b>	Studie oder Systematischer Review

a: Als Vollpublikation galten auch Studienberichte, Einträge in öffentliche Studienergebnisregister, Ergebnisse in Behördenunterlagen  
b: Cysteaminbehandlung mit zugelassenen Produkten in der zugelassenen Dosierung und Anwendung

Für die Mindeststudiendauer galten formal keine Einschränkungen. Es war jedoch klar, dass für die hier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte die Aussagekraft der Ergebnisse erst mit einer gewissen Nachbeobachtungsdauer gegeben ist und mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer ansteigt.

## 4.4 Einschlusskriterien für den Vergleich der beiden Screeningstrategien

Sollte sich für eine der beiden Screeningstrategien ein Nutzen im Vergleich zur Situation ohne Screening gezeigt haben, sollten die beiden Screeningstrategien miteinander verglichen werden. Sollte sich nur für die Screeningstrategie 1 (Screening mit präsymptomatischem Beginn der systemischen Cysteamintherapie) ein Nutzen gezeigt haben, sollte untersucht werden, ob die Screeningstrategie 2 (Screening mit Beginn der systemischen Cysteamintherapie nach Auftreten von Auffälligkeiten), für die kein Nutzennachweis vorliegen sollte, dieser äquivalent bzw. nicht unterlegen ist. Sollte sich der Nutzen der Screeningstrategie 2 gezeigt haben, sollte untersucht werden, ob Screeningstrategie 1 dieser überlegen ist.

Für die entsprechenden Studien galten folgende Einschlusskriterien:

**Tabelle 5: Einschlusskriterien für randomisierten Interventionsstudien zum Vergleich der beiden Screeningstrategien**

1.	<b>Patienten</b>	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose der nephropathischen Cystinose
2.	<b>Intervention</b>	1) Systemische Cysteaminbehandlung <sup>b</sup> unmittelbar nach Diagnose
3.	<b>Kontrolle</b>	2) Systemische Cysteaminbehandlung <sup>b</sup> bei Auffälligkeiten nach regelmäßiger Beobachtung
4.	<b>Outcomes</b>	Mindestens ein berichteter Endpunkt der folgenden Domänen: Mortalität, Morbidität (z. B. Dialyse/Nierentransplantation, Krankenhausaufenthalte, Entwicklungsstörungen), Lebensqualität, Schäden
5.	<b>Beobachtungsdauer</b>	Keine Einschränkung
6.	<b>Studiendesign</b>	RCT
7.	<b>Dokument</b>	Vollpublikation <sup>a</sup>
8.	<b>Sprache</b>	Englisch oder Deutsch
9.	<b>Inhalt</b>	Studie oder Systematischer Review

a: Als Vollpublikation galten auch Studienberichte, Einträge in öffentliche Studienergebnisregister, Ergebnisse in Behördenunterlagen  
b: Cysteaminbehandlung mit zugelassenen Produkten in der zugelassenen Dosierung und Anwendung

Auch Screening-Studien im Strategie-Design, in denen die Patientinnen und Patienten auf die Screeningstrategie 1 und die Screeningstrategie 2 randomisiert werden, sollten eingeschlossen werden.

## 4.5 Studien zur diagnostischen Güte

Studien zur diagnostischen Güte sollten nur gesucht und bewertet werden, wenn sich ein hinreichender Nutzen der Vorverlagerung der Behandlung aus den Studien zur Therapieverlagerung ergeben hat und sich die Screeningsituation hinsichtlich der Art der verwendeten Tests maßgeblich von derjenigen der Vorverlagerungsstudien unterscheiden sollte.

### 4.5.1 Einschlusskriterien für Studien zur diagnostischen Güte der Bestimmung der nephropathischen Cystinose

Die Einschlusskriterien für Diagnosestudien zur Bestimmung der nephropathischen Cystinose lauteten wie folgt:

**Tabelle 6: Einschlusskriterien für Studien zur diagnostischen Güte der nephropathischen Cystinose**

1.	<b>Patienten</b>	Asymptomatische Neugeborene ODER Gesunde sowie Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose der nephropathischen Cystinose
2.	<b>Intervention</b>	Molekulargenetische Testung auf nephropathische Cystinose ggf. inkl. Bestätigungsdiagnostik
3.	<b>Kontrolle</b>	Referenztest: Genetische Analyse des <i>CTNS</i> -Gens und/oder Bestimmung des Cystingehalts in weißen Blutkörperchen (auch wenn nur bei den Testpositiven durchgeführt) ODER vollständige Nachbeobachtung bis zum Cystinose-Syntombeginn inkl. Spaltlampenuntersuchung auf okuläre Cystinkristalle (ab einem Alter $\geq 12$ Monaten) ODER zusammengesetzter Referenztest aus vollständiger Nachbeobachtung bis zum Cystinose-Syntombeginn inkl. Spaltlampenuntersuchung auf okuläre Cystinkristalle (ab einem Alter $\geq 12$ Monaten) und Bestimmung des Cystingehalts in weißen Blutkörperchen und/oder genetische Analyse des <i>CTNS</i> -Gens
4.	<b>Outcomes</b>	Personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur diagnostischen Güte (Sensitivität, Spezifität, negativer prädiktiver Wert, positiver prädiktiver Wert)
5.	<b>Beobachtungsdauer</b>	Ohne Einschränkung
6.	<b>Studiendesign</b>	Studien, aus denen personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte in Hinblick auf die Entdeckung einer nephropathischen Cystinose ableitbar sind (Phase-II- und Phase-III-Diagnosestudien)
7.	<b>Dokument</b>	Vollpublikation <sup>a</sup>
8.	<b>Sprache</b>	Englisch oder Deutsch
9.	<b>Inhalt</b>	Studie oder Systematischer Review

a: Als Vollpublikation galten auch Studienberichte, Einträge in öffentliche Studienergebnisregister, Ergebnisse in Behördenunterlagen

Die laboranalytische Methodik und der Grenzwert zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse des Indextests mussten prospektiv festgelegt worden sein. Beide mussten an einer unabhängigen Stichprobe entwickelt worden sein.

Unter einer **Phase-III-Diagnosestudie** wurde hier – der Definition von Köbberling *et al.* [10, 11] folgend – eine Studie verstanden, bei der die eingeschlossenen Personen eine repräsentative Stichprobe darstellen – hier repräsentativ für die Neugeborenen-Screeningpopulation. Dies ist ein wesentliches Merkmal von Phase-III-Diagnosestudien. Bei **Phase-II-Diagnosestudien** – der Definition von Köbberling *et al.* [10, 11] entsprechend – ist die Studienpopulation hingegen aus Kranken und Gesunden zusammengesetzt, deren Krankheitsstatus schon bei Einschluss in die Studie bekannt ist. In der Regel erlauben Phase-II-Diagnosestudien aufgrund eines möglichen Spektrumbias nur eine Schätzung der Sensitivität und Spezifität des Tests, die nur einen Hinweis auf die Einsetzbarkeit des Tests geben, jedoch nicht dessen Beurteilung erlauben, während erst Phase-III-Diagnosestudien eine zuverlässige und unverzerrte Schätzung der Testparameter in der Anwendungssituation ermöglichen.

Da ein Spektrumbias in der Situation, in der ausschließlich eine genomische Mutation der einzige Krankheitsauslöser ist wie bei der Cystinose, weitgehend ausgeschlossen zu sein schien, wurden nicht nur Phase-III-Studien, sondern auch Phase-II-Studien nach Köbberling [10, 11] für die Beurteilung einer molekulargenetischen Diagnostik eingeschlossen. Zudem erschien in der hier vorliegenden Situation der mögliche Nachteil durch Spektrumbias verzerrter Schätzer für die Testgüte mehr als kompensiert durch die erhöhte Präzision, insbesondere für die Sensitivität, die durch den Einschluss von Phase-II-Studien möglich werden konnte.

## 4.6 Informationsbeschaffung

### 4.6.1 Bibliographische Recherche

Die bibliographische Recherche wurde für alle Fragestellungen in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Medline (*via* PubMed)
- EMBASE (*via* OVID)
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CCTR)
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR)

### 4.6.2 Studienregister

Experimentelle Studien (RCT oder 1-armige Interventionsstudien) wurden in folgenden Studienregistern und Studienergebnisregistern gesucht:

- Clinicaltrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))
- Meta-Register ICTRP der WHO (<http://www.who.int/ictrp/en/>)
- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>)

Registertreffer wurden mit Treffern aus der bibliographischen Recherche abgeglichen, so dass Studien, soweit möglich, nicht doppelt gezählt wurden.

Soweit möglich, wurden Studien als abgeschlossen aber unpubliziert identifiziert, um einen möglichen Publikationsbias zu adressieren. Als abgeschlossene aber unpublizierte Studien galten solche, die auch > 12 Monate nach Erreichen des primären Studienziels nicht publiziert waren, d. h. weder eine Zeitschriftenpublikation noch einen Ergebnisregistereintrag noch anderweitige öffentlich verfügbare, hinreichend qualitätsgesicherte Dokumente vorweisen konnten.

#### **4.6.3 Behördenunterlagen**

Die Seiten der *Food and Drug Administration (FDA)* ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)) und der *European Medicines Agency (EMA)* (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) wurden nach Unterlagen zu therapeutischen Interventionen durchsucht.

#### **4.6.4 HTA-Organisationen**

Die Seiten des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) wurden nach HTA-Berichten zu einem Cystinose-Screening und zu therapeutischen Interventionen durchsucht.

#### **4.6.5 Autorenanfragen/Herstelleranfragen**

Im Falle von Unklarheiten, die sich aus den vorhandenen Unterlagen nicht klären ließen, wurden Autorenanfragen bzw. Herstelleranfragen gestellt.

#### **4.6.6 Auswahlprozess**

Das Abstract-Screening wurde unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Potentiell relevante Studien wurden im Volltext bestellt. Studien, die sicher nicht die Einschlusskriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen. Diskrepanzen in der Beurteilung wurden durch Diskussion gelöst. Im Zweifelsfall wurde der Volltext bestellt. Auch die Volltextpublikationen wurden unabhängig von zwei Personen dahingehend geprüft, ob sie den Einschlusskriterien entsprachen. Diskrepanzen in der Beurteilung wurden durch Diskussion geklärt. Relevante Publikationen wurden in die Auswertung aufgenommen, nicht relevante Publikationen unter der Angabe von Gründen ausgeschlossen.

Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse der relevanten Publikationen sowie identifizierte systematische Übersichtsarbeiten nach weiteren Studien untersucht.

#### **4.6.7 Verzerrungspotenzial**

Es wurde grundsätzlich ein Unterschied zwischen RCTs und nicht-randomisierten vergleichenden Studien insofern gesehen, dass eine nicht-randomisierte vergleichende Studie im Prinzip nie dieselbe Ergebnissicherheit erreichen kann wie ein RCT. Dies schließt nicht aus, dass ein RCT derart mangelhaft durchgeführt wurde, dass er dieselben Probleme hinsichtlich eines möglichen Selektionsbias aufweist wie eine nicht-randomisierte vergleichende Studie.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials erfolgte durch zwei Autoren unabhängig voneinander, die Ergebnisse wurden im Anschluss konsentiert.

#### **4.6.7.1 RCT und nicht-randomisierte vergleichende Studien**

Die Verzerrungspotenzialbewertung lehnte sich an die Methoden des *Risk of Bias Tool* der Cochrane Collaboration [18] an.

Zunächst wurden die Studien auf Studienebene nach folgenden Kriterien beurteilt:

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

Auf Endpunktebene wurde nach folgenden Kriterien beurteilt:

- Verblindung der Endpunktterheber
- Umsetzung des *Intention-To-Treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde mit „niedrig“ oder „hoch“ beurteilt.

#### **4.6.7.2 1-armige Studien**

Bei der Beurteilung 1-armiger Studien ging es im Wesentlichen um den hinreichend sicheren Nachweis, dass die Patientinnen und Patienten wirklich vollständig eingeschlossen wurden (kein Selektionsbias innerhalb der Studienpopulation), dass sie möglichst vollständig ausgewertet wurden (kein Attritionbias) und dass die Ergebnisse aller relevanten Endpunkte berichtet wurden (kein Publikationsbias). Für die Beurteilung eines möglichen Selektionsbias wurde insbesondere betrachtet, ob der Patienteneinschluss konsekutiv erfolgte und ob vorab festgelegte Einschlusskriterien bei der Patientenauswahl angewandt worden sind. Da im geplanten Gutachten die Ergebnisse solcher 1-armigen Studien für nicht-adjustierte indirekte (historische) Vergleiche herangezogen werden sollten, war ferner wesentlich, dass mögliche Confounder, die die Population der Studie charakterisieren (z. B. Krankheitsschwere bei Einschluss, Alter etc.), ausführlich berichtet wurden. Das Verzerrungspotential aus solchen Vergleichen wurde aufgrund der nicht zu erreichenden Strukturgleichheit der Populationen immer als „hoch“ eingestuft.

Diese Bewertung des Verzerrungspotentials sollte analog auch Anwendung finden, wenn im Rahmen eines nicht-adjustierten indirekten (historischen) Vergleichs nur ein Studienarm aus einem RCT herangezogen werden sollte.

#### **4.6.8 Studien zur diagnostischen Testgüte**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zur diagnostischen Güte sollten auf Basis des QUADAS-2-Instruments [19] erfolgen. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien zur diagnostischen Güte wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

### **4.7 Informationsanalyse und –synthese**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen von einer Autorin/einem Autor extrahiert. Die extrahierten Daten wurden von einer zweiten Autorin/einem zweiten Autor unter Prüfung der Originalquelle verifiziert.

Falls die verfügbaren Ergebnisse einer Studie zu einem Endpunkt auf weniger als 70 % der in die einzelnen Therapiearme randomisierten Patientinnen/Patienten basierten, gingen diese Ergebnisse nicht in die Gesamtbewertung des Gutachtens ein. Bei Anteilen nicht in die Analyse eingehender Patientinnen und Patienten (Nichtberücksichtigungsanteile) von 30 % oder mehr war davon auszugehen, dass die resultierenden Ergebnisse nicht mehr aussagekräftig sind. Die Ergebnisse gingen auch dann nicht in die Gesamtbewertung des Gutachtens ein, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Studienarmen größer als 15 Prozentpunkte war. Von dieser 70 %- bzw. 15 %-Regel wurde dann (mit Begründung) abgewichen, wenn der berichtete Effekt so groß war, dass bei konservativer Imputation der fehlenden Werte (z. B. Worst-Case-Analyse) ein signifikanter Effekt erhalten blieb.

#### **4.7.1 Umgang mit stetigen Endpunktdata**

Mittelwertsdifferenzen als Effektmaß bergen häufig das Problem, dass ihre klinische Relevanz schwierig zu interpretieren ist. Es kann ebenfalls vorkommen, dass die Voraussetzung der annähernden Normalverteilung nicht erfüllt ist und deshalb eine Mittelwerts-(Differenz-)Bildung nicht in Frage kommt. In beiden Fällen kann die Dichotomisierung der Daten (Definition von „*Respondern*“) sinnvoll sein [20], insbesondere dann, wenn eine etablierte Schwelle, z. B. in Form einer „*minimally important difference*“ (MID), vorliegt.

Falls indirekte, nicht adjustierte (historische) Vergleiche möglich sein sollten, mussten die Unterschiede daraufhin geprüft werden, ob sie so groß sind, dass sie nicht mehr allein auf Verzerrungen zurückzuführen waren („dramatische Effekte“). Zur Beurteilung des Vorliegens eines „dramatischen Effektes“ wurde sich an der Operationalisierung von Glasziou *et al.* und des IQWiG orientiert [21, 22]. Die Vorschläge zur Größe solcher „dramatischen Effekte“ beziehen sich auf das relative Risiko (RR). Hierbei werden Werte für das relative Risiko von  $\geq 10$  oder auch  $\geq 5$  bei gleichzeitigem Einhalten eines Alphafehlers von  $< 0,01$  diskutiert [21, 22]. Daher ist auch aus diesem Grund eine Dichotomisierung stetiger Endpunktdata erstrebenswert.

Sofern angesichts der Datenlage möglich, z. B. beim Vorliegen individueller Patientendaten, sollten Dichotomisierungen stetiger Endpunktdata durchgeführt und das relative Risiko als Effektmaß berechnet werden. Zur Konsistenzbeurteilung der gemessenen Unterschiede sollten (auch beim

Vorliegen einer „*minimally important difference*“) immer mehrere Schwellenwerte angewendet werden. Die Wahl der unteren bzw. oberen Grenze der angewendeten Schwellenwerte sollte jeweils begründet werden.

#### **4.7.2 „Dramatische Effekte“**

Die festgestellten Unterschiede sollten bei indirekten, nicht adjustierten (historischen) Vergleichen anhand obiger Kriterien auf das Vorhandensein eines „dramatischen Effektes“ geprüft werden. Sollten solch große Unterschiede in allen oder der überwiegenden Anzahl der Berechnungen gezeigt werden, kann darauf geschlossen werden, dass trotz des indirekten Vergleichs der Unterschied nicht rein verzerrungsbedingt war und somit ein Effekt der Intervention vorlag. Die Feststellung eines „dramatischen Effektes“ sagt aber nichts über die wahre Größe des Effektes aus.

#### **4.7.3 Meta-Analysen**

##### **4.7.3.1 Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus *Intention-To-Treat* (ITT)-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, sollten diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für stetige Variablen sollte die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedge's g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen konnten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen sollte ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten ggf. mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität erfolgen. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,2$  für den Heterogenitätstest), sollte der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären können. Dazu zählten methodische Faktoren und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren.

#### **4.7.3.2 Meta-Analysen für Studien zur diagnostischen Güte**

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle aus den Studien sollten ggf. mittels Forest-Plots zusammenfassend dargestellt werden. Es sollte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse werden. Sollten Sensitivität und Spezifität nicht berechenbar sein, zum Beispiel weil nur Studien im *Verification of only positive testers*-Design eingeschlossen werden, sollte der positive prädiktive Wert (PPW) dargestellt und meta-analytisch zusammengefasst werden.

#### **4.7.4 Linked Evidence**

Für den Fall, dass Interventionsstudien zur gesamten diagnostisch-therapeutischen Kette nicht oder nicht in ausreichender Qualität vorlagen, sollte die Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette in Form der diagnostischen Genauigkeit und der therapeutischen Konsequenzen erfolgen (*Linked Evidence*). Eine ggf. notwendige Zusammenführung der Evidenz zu den verschiedenen Teilen der Screeningkette sollte ausschließlich beschreibend-qualitativ erfolgen [14, 15, 16, 17].

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

#### 5.1.1 Deutsche Screeningstudie

Auf Basis persönlicher Kommunikation mit der Studienleitung konnten folgende Informationen zur deutschen Screeningstudie beschafft werden:

Bei der Pilotstudie, die seit Januar 2018 in Bayern und Teilen Nordrhein-Westfalens in den Einzugsgebieten des Labors Becker & Kollegen in München und des Screening-Labors Hannover durchgeführt wird, wird das etablierte Neugeborenen-Screening um eine molekulargenetische Untersuchung auf die Spinale Muskelatrophie und Cystinose erweitert. Ziel ist es, 350.000 Neugeborene in Rahmen der Pilotstudie auf Cystinose zu untersuchen<sup>2</sup>. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Erfassung der Inzidenz der Cystinose.

Die Screeningdiagnostik für Cystinose ist mehrstufig:

- In der ersten Stufe erfolgt eine molekulargenetische Untersuchung mittels Multiplex Realtime-PCR auf die laut Studienleitung drei am häufigsten in Deutschland vorkommenden Mutationen des *CTNS*-Gens (57 kB-Deletion, c.18\_21delGACT, c.926dupG). Hieraus ergeben sich Hinweise, ob die Neugeborenen die drei Mutationen auf beiden, keinem oder auf einem Allel besitzen.
- In der zweiten Stufe erfolgt zusätzlich bei den Screeningpositiven, die auf einem Allel eine der drei Mutationen tragen, eine Analyse des *CTNS*-Gens mittels *Next Generation Sequencing* auf 101 von insgesamt 140 beschriebenen, Cystinose-auslösenden Mutationen gemäß „Human Gene Mutation Database“. Somit wird festgestellt, ob es sich um heterozygote Träger von nur einer *CTNS*-Mutation handelt oder ob zusätzlich noch die Mutation des zweiten Allels und somit die Erkrankung vorliegt. Heterozygote Neugeborene, die nur ein mutiertes *CTNS*-Allel besitzen, sind Träger der Erkrankung, jedoch phänotypisch gesund und werden als unauffällig im Rahmen des Screenings befunden.
- In der dritten Stufe erfolgt bei Screeningpositiven mit 2 mutierten *CTNS*-Allelen abschließend die Bestimmung des leukozytären Cystingehalts in einer frischen Blutprobe, um die Diagnose der Cystinose zu bestätigen.

Cystinose-Patientinnen und -Patienten mit abweichenden Mutationen von diesen drei untersuchten Mutationen werden nicht über die erste Stufe des Screenings erfasst und erhalten ein falsch-negatives Ergebnis. Da auch nicht geplant ist, eine Testung oder Nachbeobachtung der Neugeborenen mit negativem Screening-Ergebnis durchzuführen, besteht somit nicht die Möglichkeit, Patientinnen und Patienten mit falsch-negativem Ergebnis, die erst bei Einsetzen von Cystinose-Symptomen auffällig werden, im Nachhinein zu identifizieren. Aus diesem Grund werden aus der Studie lediglich Ergebnisse

---

<sup>2</sup> [http://www.haeverlag.de/nae/n\\_beitrag.php?id=6114](http://www.haeverlag.de/nae/n_beitrag.php?id=6114)

zu dem diagnostischen Testgüte-Parameter „positiver prädiktiver Wert“ des verwendeten Screeningtests vorliegen (ein sogenanntes *Verification of only positive Testers*-Studiendesign). Weitere Testgüte-Parameter wie die Sensitivität, die Spezifität oder der negative prädiktive Wert können anhand des Studiendesigns nicht ermittelt werden. Im Rahmen des Pilotprojekts werden keine patientenrelevanten Endpunkte erfasst, so dass aus dieser technischen Machbarkeitsstudie keine Aussagen zum Nutzen oder Schaden des Cystinose-Screenings ableitbar sind.

Es soll eine Nachbeobachtung der Cystinose-Patientinnen und -Patienten erfolgen, die im Rahmen des Neugeborenen-Screenings identifiziert worden sind. Die Screening-Positiven sollen bereits im präsymptomatischen Stadium eine Cysteamin-Therapie erhalten. Aufgrund der geringen Prävalenz der Erkrankung mit 1:100.000 - 200.000 wird nur eine geringe einstellige Anzahl von Cystinose-Patientinnen und -Patienten erwartet, die im Rahmen des Pilotprojekts mit 350.000 zu testenden Neugeborenen identifiziert werden. Aufgrund der geringen zu erwartenden Patientenanzahl können daraus wohl nur Einzelfallbeschreibungen folgen und es wird nicht erwartet, dass diese Evidenz ausreicht, um Aussagen zu Nutzen oder Schaden der Therapieverlagerung abzuleiten.

Nachfolgend soll in einem Exkurs dargestellt werden, anhand welcher geeigneten prospektiven, kontrollierten klinischen Studie zur gesamten diagnostisch-therapeutischen Screeningkette grundsätzlich Aussagen zum Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf Cystinose abgeleitet werden könnten. Die Studie sollte folgende Elemente beinhalten:

- Als Indexintervention sollte die gesamte diagnostisch-therapeutische Screeningkette betrachtet werden, d. h. neben der Testung der Neugeborenen auch die vorverlagerte Therapie der Screeningpositiven.
- Als Kontrollintervention sollten Neugeborene ohne Screening untersucht werden und dort insbesondere die Cystinose-Patientinnen und -Patienten betrachtet werden, die erst durch Symptome auffällig werden und postsymptomatisch die Diagnose der nephropathischen Cystinose und die Cysteaminbehandlung erhalten.
- Die Studie sollte patientenrelevante, insbesondere renale Endpunkte untersuchen, wie z. B. die Entwicklung des Fanconi-Syndroms und einer Nierenschädigung.
- Die Studie sollte eine mehrjährige Beobachtungszeit beinhalten, um geeignete Aussagen zu renalen Endpunkten zu ermöglichen und Kinder mit falsch-negativem Screeningergebnis durch Auftreten von Cystinose-Symptomen zu identifizieren.

Alternativ könnten anhand einer geeigneten prospektiven kontrollierten klinischen Studie zum Vergleich der präsymptomatisch begonnenen Cysteamintherapie mit der postsymptomatisch begonnenen Cysteamintherapie Aussagen zum Nutzen und Schaden des Neugeborenen-Screenings auf Cystinose abgeleitet werden. Auch eine solche Studie sollte patientenrelevante, insbesondere renale Endpunkte untersuchen, wie z. B. die Entwicklung des Fanconi-Syndroms sowie einer Nierenschädigung und eine mehrjährige Beobachtungszeit umfassen. Idealerweise wird in dieser Studie dieselbe Diagnostik zur Identifizierung der präsymptomatischen Cystinose-Patientinnen und -Patienten verwendet, wie sie für ein Neugeborenen-Screening geplant wäre.

Kurz nach Ende des Suchzeitraums der bibliographischen Recherche wurden im September 2019 zwei Publikationen zur laufenden deutschen Pilotstudie zum Neugeborenenscreening auf Cystinose veröffentlicht [23, 24].

Zur Erfassung von potenziellen falsch-negativen Screeningergebnissen erfolgte eine Abfrage mittels eines Fragebogens zu Patienten mit nephropathischer Cystinose bei 11 Abteilungen für pädiatrische Nephrologie in den Regionen, in denen das Screening stattfand [24]. Diese Abfrage stellt jedoch keine vollständige Nachbeobachtung aller Patientinnen/aller Patienten der Screeningpopulation dar. Neugeborene mit falsch-negativem Ergebnis können potenziell erst über die Abfrage erfasst werden, wenn sie Symptome entwickelt und mit (möglicher zeitlicher Verzögerung) eine Diagnose der nephropathischen Cystinose (ggf. in der angeschriebenen Abteilung) erhalten haben. Wie auch in beiden Publikationen diskutiert, ist demzufolge ein angemessener Zeitabstand zwischen Screening und Umfrage in den Abteilungen der Kindernephrologie einzuhalten, der hier wahrscheinlich nicht erreicht wurde.

In der Publikation von Fleige *et al.* [23] wird beschrieben, dass im Zeitraum von Januar 2018 bis Juli 2019 insgesamt 291.905 Neugeborene auf Cystinose gescreent wurden und 2 Patientinnen/Patienten mit einer homozygoten 57 kB-Deletion identifiziert wurden. Über die Bestimmung des leukozytären Cystingehalts sowie eine weitere genetische Analyse in einem unabhängigen Labor wurde die Diagnose der nephropathischen Cystinose bestätigt. Die Publikation von Hohenfellner *et al.* [24] beschreibt den Zeitraum von Januar 2018 bis Mai 2019, in dem 257.734 Neugeborene auf nephropathische Cystinose gescreent wurden. Hier wird nur von einem über das Screening identifizierten Neugeborenen mit nephropathischer Cystinose und homozygoter 57 kB-Deletion berichtet. Das Neugeborene hat ab dem Lebensalter von 18 Tagen eine Cysteamintherapie erhalten und ist zum letzten Beobachtungszeitpunkt 16 Monate alt und ohne Anzeichen einer Schädigung des proximalen Tubulus oder eines Fanconi-Syndroms. An die Studienleitung wurde eine Anfrage zum Gesundheits- und Behandlungsstatus des 2. Neugeborenen mit positivem Screeningergebnis und homozygoter 57 kB-Deletion gestellt.

In beiden Publikationen wird ein drittes Neugeborenes mit positivem Screeningergebnis beschrieben, das ein *CTNS*-Allel mit der 57 kB-Deletion und ein *CTNS*-Allel mit einer in der „Human Gene Mutation Database“ als krankheitsauslösend beschriebenen Promotorvariante (c.-512G > C) trägt. Eine biochemische Analyse zeigte ein unauffälliges leukozytäres Cystinlevel und bestätigte die Cystinose-Diagnose bei dem Neugeborenen nicht. Diese genetische Konstellation wurde jedoch bereits in einer anderen Patientin/einem anderen Patienten mit nephropathischer Cystinose gefunden, der bei Cystinose-Diagnose bereits mehrere Jahre alt war und klinische Symptome aufwies. Es wird dargestellt, dass nicht ausgeschlossen sei, dass diese Promotor-Variante zu einem verspäteten Symptomausbruch führe bzw. bei dieser symptomatischen Patientin/diesem symptomatischen Patienten eine weitere Mutation übersehen worden sei. Für das Neugeborene mit positivem Screeningergebnis sei eine engmaschige Nachbeobachtung geplant, um einsetzende Symptome so früh wie möglich zu detektieren [23]. Davon abweichend beschreiben Hohenfellner *et al.* [24], dass die gefundene Promotorvariante (c.-512G > C) bei 2 weiteren Patienten mit okulärer Cystinose beschrieben sei, jedoch nach aktuellem Schema des „American College of Medical Genetics and Genomics“ als nicht-pathogene Variante des *CTNS*-Gens eingeordnet werden muss. Dies werde laut Autorinnen/Autoren auch durch die Häufigkeit der Allelvariation in der asiatischen Bevölkerung (Allelfrequenz 6,5 %) gemäß der öffentlichen Datenbank „Genome Aggregation Database“ unterstützt. Die Studienleitung wurde angefragt, ob trotz der negativen biochemischen Diagnose aufgrund des auffälligen Screeningergebnisses für dieses Neugeborene weitere Kontrolluntersuchungen u. a. zum Urin- und Nierenstatus und zur Überwachung des leukozytären Cystingehalts geplant sind.

Dieses Screeningergebnis betont die Wichtigkeit eines guten Referenzstandards zur finalen Diagnosestellung nach einem positiven Screeningtest und die Schwierigkeiten, die sich aus der Vielzahl

der 101 im Screening erfassten und gemäß „Human Gene Mutation Database“ Cystinose-auslösenden CTNS-Mutationen bei der Diagnosestellung der Cystinose und ihrer Verlaufsformen ergeben, insbesondere bei seltenen Allelvarianten. Ein molekulargenetisches Screening auf Mutationen, die nicht eindeutig krankheitsauslösend sind, wie anscheinend in diesem beschriebenen Fall, sollte ausgeschlossen sein, um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden.

## **5.1.2 Vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette**

Es wurden keine relevanten laufenden, unpublizierten oder abgeschlossenen Studien zur Screeningstrategie 1) mit präsymptomatischer Behandlung oder zur Screeningstrategie 2) mit Behandlung nach Auffälligkeiten in den Informationsquellen identifiziert.

### **5.1.2.1 Bibliographische Recherche**

Eine Recherche zu vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette wurde am 26.08.2019 (PubMed via Medline; Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR); EMBASE via OVID) durchgeführt, die ausführliche Suchstrategie findet sich im Anhang (s. 9.1.1).

Das Ergebnis der Recherche und des Selektionsprozesses ist in Abbildung 1 dargestellt. Insgesamt wurden durch die systematische Recherche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette 184 Treffer erzielt, von denen keiner als relevant für die zugrundeliegende Bewertung betrachtet wurde.

Im Anhang (s. 9.2.1) ist eine Liste der als Volltext gesichteten, ausgeschlossenen Referenzen mit dem zugehörigen Ausschlussgrund aufgeführt.

#### **5.1.2.1.1 Update der bibliographischen Recherche**

Eine Update-Recherche zu vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette wurde am 24.01.2022 (PubMed via Medline; Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR); EMBASE via OVID) durchgeführt, die ausführliche Suchstrategie findet sich im Anhang (s. 9.1.1.1).

Das Ergebnis der Recherche und des Selektionsprozesses ist in Abbildung 2 dargestellt. Insgesamt wurden durch die systematische Update-Recherche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette 52 Treffer erzielt, von denen keiner als relevant für die zugrundeliegende Bewertung betrachtet wurde. Das Abstract-Screening der Update-Recherche sowie das Volltext-Screening wurde abweichend vom beschriebenen Vorgehenen (s. 4.6.6) nur von einer Person durchgeführt.

Im Anhang (s. 9.2.3) ist eine Liste der als Volltext gesichteten, ausgeschlossenen Referenzen mit dem zugehörigen Ausschlussgrund aufgeführt.

### **5.1.2.2 Studienregisterrecherche**

Eine Suche nach laufenden und abgeschlossenen vergleichenden Studien der Screeningkette wurde in den Datenbanken „clinicaltrials.gov“, „EudraCT“ und „WHO ICTRP“ am 26.08.2019 durchgeführt. Die ausführliche Suchstrategie findet sich im Anhang (s. 9.1.1). Es wurde je 1 Treffer in clinicaltrials.gov und WHO ICTRP sowie 6 Treffer in EudraCT erzielt, von denen sich ein Treffer auf die identifizierte Studie in clinicaltrials.gov bezieht. In keiner der Studien wurde ein molekulargenetisches Neugeborenen-Screening auf Cystinose untersucht. Aus diesem Grund wurde keiner der Treffer als relevant angesehen

#### **5.1.2.2.1 Update der Studienregisterrecherche**

Eine Suche nach laufenden und abgeschlossenen vergleichenden Studien der Screeningkette wurde in den Datenbanken „clinicaltrials.gov“, „EudraCT“ und „WHO ICTRP“ am 25.01.2022 durchgeführt. Die ausführliche Suchstrategie findet sich im Anhang (s. 9.1.1.1). Nach Ausschluss von Duplikaten wurden keine Treffer in clinicaltrials.gov und WHO ICTRP sowie 2 Treffer in EudraCT erzielt. In keiner der Studien wurde ein molekulargenetisches Neugeborenen-Screening auf Cystinose untersucht. Aus diesem Grund wurde keiner der Treffer als relevant angesehen.

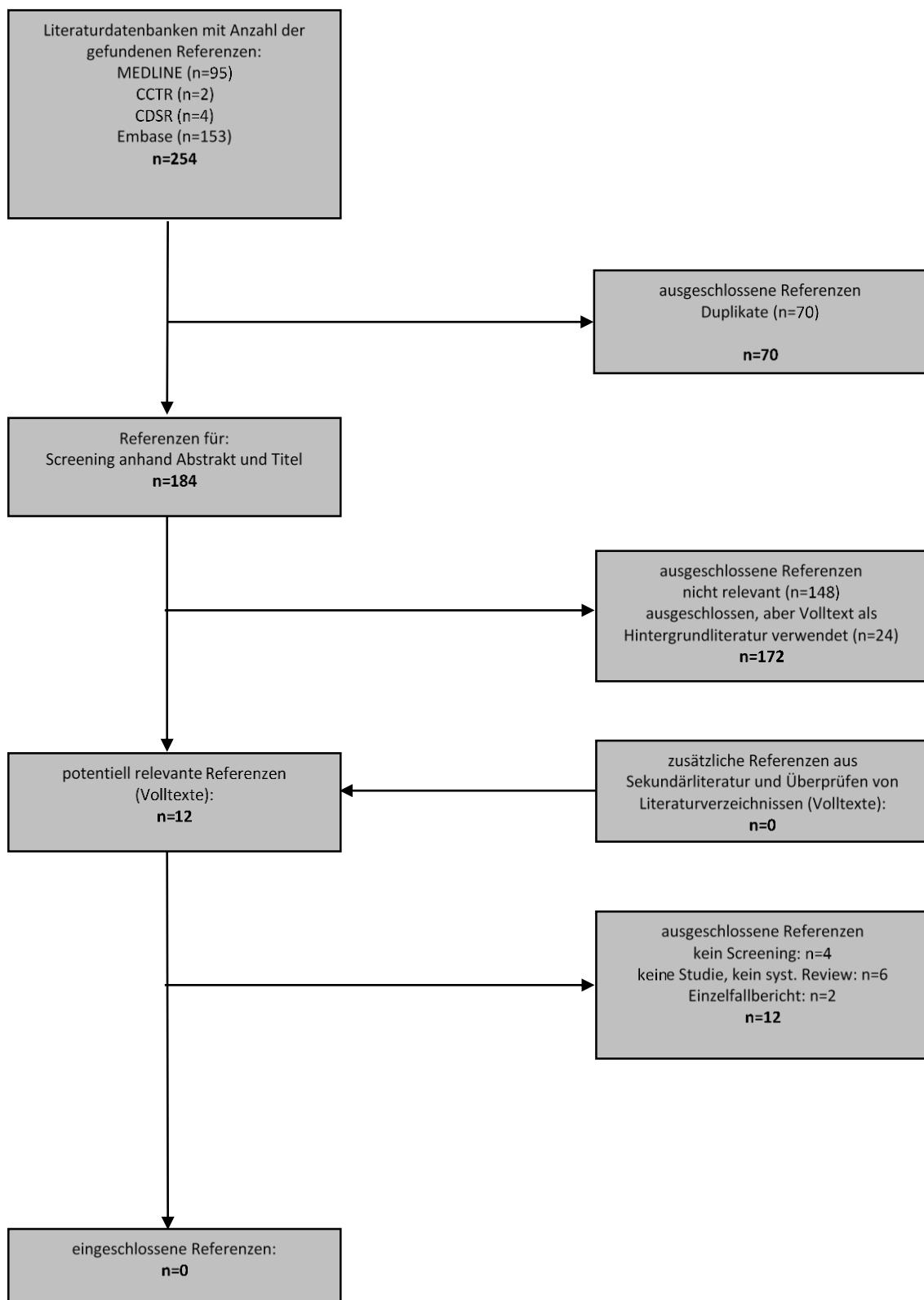


Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche und des Selektionsprozesses (Screeningkette)

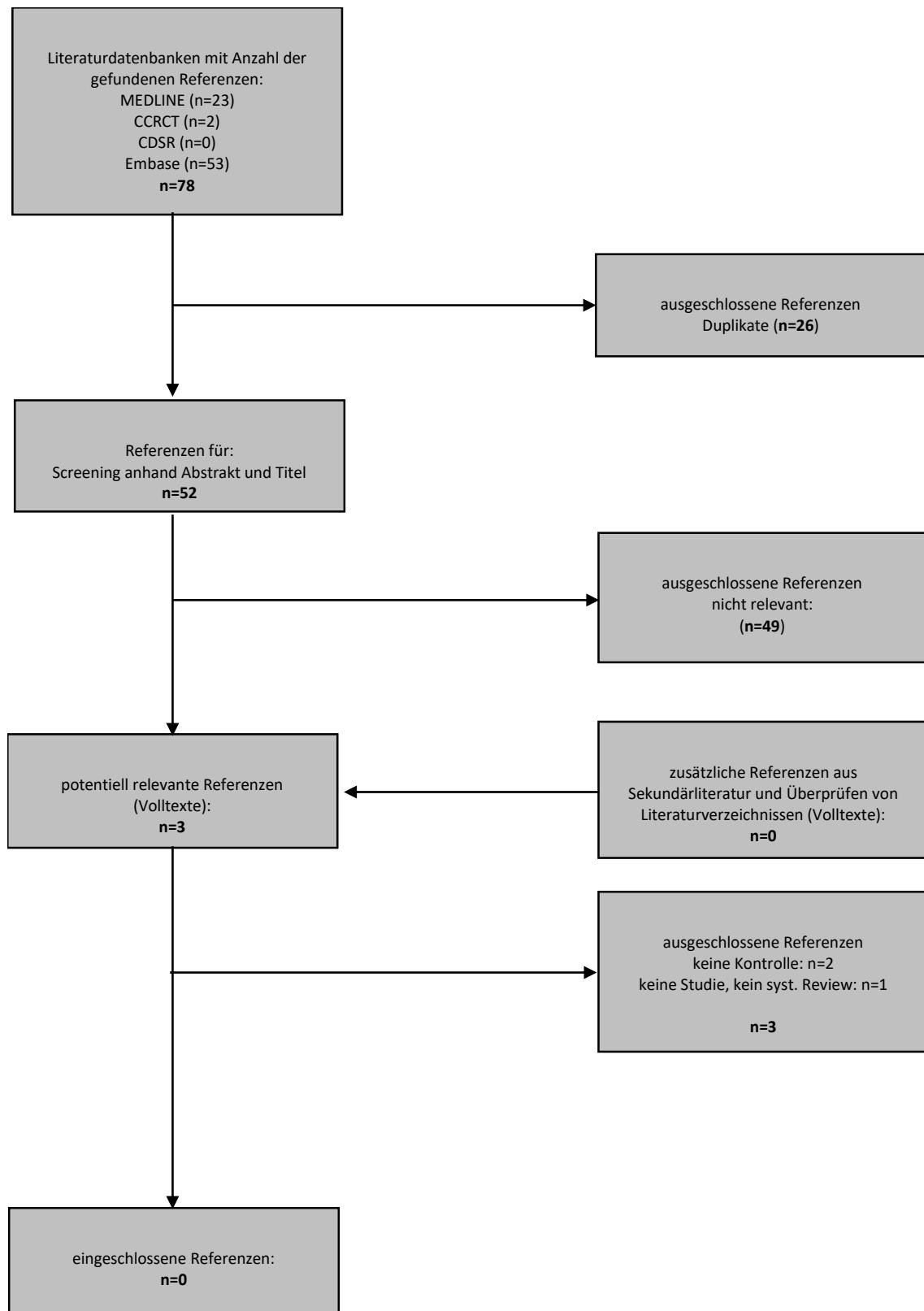


Abbildung 2: Ergebnis der Update-Literaturrecherche und des Selektionsprozesses (Screeningkette)

### **5.1.2.2.2 Behördenunterlagen**

Die Suche nach Behördenunterlagen auf den Seiten der *European Medicines Agency (EMA)* und *Food and Drug Administration (FDA)* am 04.04.2019 sowie für ein Update am 07.02.2022 ergab keine relevanten Treffer zu einem Neugeborenen-Screening auf Cystinose.

### **5.1.2.2.3 HTA-Organisationen**

Auf den Seiten des IQWiG und des G-BA wurde am 04.04.2019 sowie für ein Update am 07.02.2022 recherchiert, es wurden keine relevanten Unterlagen identifiziert.

## **5.1.3 Studien zur Vorverlagerung der Therapie gemäß Fragestellung 1) auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten**

### **5.1.3.1 Randomisierte Interventionsstudien (direkter Vergleich)**

In keiner der Informationsquellen wurden relevante abgeschlossene, laufende oder unpublizierte Studien identifiziert.

### **5.1.3.2 Nicht-vergleichende Studien (indirekter Vergleich)**

Die Treffer der systematischen Literaturrecherche wurden parallel auf einarmige Studien zur Therapievorverlagerung (Prüfintervention) und auf einarmige Studien ohne Therapieverlagerung (Kontrollintervention) gescreent. In keiner der Informationsquellen wurden relevante abgeschlossene, laufende oder unpublizierte nicht-vergleichende Studien zur Prüfintervention, also einer Vorverlagerung der Therapie gemäß Fragestellung 1) auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten, identifiziert. Erst in einem 2. Schritt sollten bei Vorliegen von nicht-vergleichenden Studien zur Prüfintervention auch die Treffer auf relevante nicht-vergleichende Studien zur Kontrollintervention, d. h. zur Therapie nach Symptombeginn (keine Therapievorverlagerung) gescreent werden. Aufgrund der fehlenden relevanten Studien zur Prüfintervention (Therapievorverlagerung) wurde darauf verzichtet.

#### **5.1.3.2.1 Bibliographische Recherche**

Eine Recherche zu nicht-vergleichenden Interventionsstudien mit präsymptomatischem Therapiebeginn wurde am 26.08.2019 (PubMed via Medline; Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR); EMBASE via OVID) durchgeführt, die ausführliche Suchstrategie findet sich im Anhang (s. 9.1.2).

Das Ergebnis der Recherche und des Selektionsprozesses ist in Abbildung 3 dargestellt. Insgesamt wurden durch die systematische Recherche nach nicht-vergleichenden Interventionsstudien der Therapievorverlagerung 597 Treffer erzielt. Keiner der Treffer zur Prüfintervention (präsymptomatischer Therapiebeginn) wurde als relevant für die zugrundeliegende Bewertung

betrachtet. Aufgrund eines gestuften Vorgehens sollten erst Treffer zur Therapie nach Symptombeginn (keine Therapievorverlagerung) selektiert werden, wenn relevante Treffer zur Prüfintervention (präsymptomatischer Therapiebeginn) identifiziert wurden. Dem folgend wurde auf diesen Schritt verzichtet. Im Anhang ist unter Abschnitt 9.2.2 eine Liste der als Volltext gesichteten, ausgeschlossenen Referenzen mit dem zugehörigen Ausschlussgrund aufgeführt.

#### **5.1.3.2.2 Update der bibliographischen Recherche**

Eine Recherche zu nicht-vergleichenden Interventionsstudien mit präsymptomatischem Therapiebeginn wurde am 24.01.2022 (PubMed via Medline; Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR); EMBASE via OVID) durchgeführt, die ausführliche Suchstrategie findet sich im Anhang (s. 9.1.2.1).

Das Ergebnis der Recherche und des Selektionsprozesses ist in Abbildung 4 dargestellt. Insgesamt wurden durch die systematische Recherche nach nicht-vergleichenden Interventionsstudien der Therapievorverlagerung 95 Treffer erzielt. Keiner der Treffer zur Prüfintervention (präsymptomatischer Therapiebeginn) wurde als relevant für die zugrundeliegende Bewertung betrachtet. Das Abstract-Screening der Update-Recherche sowie das Volltext-Screening wurde abweichend vom beschriebenen Vorgehen (s. 4.6.6) nur von einer Person durchgeführt.

Aufgrund eines gestuften Vorgehens sollten erst Treffer zur Therapie nach Symptombeginn (keine Therapievorverlagerung) selektiert werden, wenn relevante Treffer zur Prüfintervention (präsymptomatischer Therapiebeginn) identifiziert wurden. Dem folgend wurde auf diesen Schritt verzichtet. Im Anhang ist unter Abschnitt 9.2.4 eine Liste der als Volltext gesichteten, ausgeschlossenen Referenzen mit dem zugehörigen Ausschlussgrund aufgeführt.

#### **5.1.3.2.3 Studienregisterrecherche**

Eine Suche nach laufenden und abgeschlossenen vergleichenden Studien der Therapievorverlagerung wurde in den Datenbanken „clinicaltrials.gov“ und „WHO ICTRP“ am 26.08.2019 sowie in der Datenbank „EudraCT“ am 27.08.2019 durchgeführt. Es wurden 14 Treffer in clinicaltrials.gov, 8 Treffer in WHO ICTRP sowie 7 Treffer in EudraCT erzielt, die ausführliche Suchstrategie findet sich im Anhang (s. 9.1.2). Ein EudraCT-Treffer und 3 WHO ICTRP-Treffer beziehen sich auf identifizierte Studien in clinicaltrials.gov. In keiner der Studien wurde eine präsymptomatische Therapie bei Cystinose-Patientinnen und -Patienten untersucht und deshalb wurde kein Treffer als relevant angesehen.

#### **5.1.3.2.4 Update der Studienregisterrecherche**

Eine Suche nach laufenden und abgeschlossenen vergleichenden Studien der Therapievorverlagerung wurde in den Datenbanken „clinicaltrials.gov“ und „WHO ICTRP“ sowie in der Datenbank „EudraCT“ am 25.01.2022 durchgeführt. Es wurden 2 Treffer in clinicaltrials.gov, 2 Treffer in WHO ICTRP sowie 2 Treffer in EudraCT erzielt, die ausführliche Suchstrategie findet sich im Anhang (s. 9.1.2.1). 2 WHO ICTRP-Treffer, 1 clinicaltrials.gov-Treffer sowie 1 EudraCT-Treffer beziehen sich auf dieselbe Studie „SCOB2“ zur Anwendung von Cysteamin-Augentropfen bei einer pädiatrischen Cystinose-

Patientengruppe. In keiner der Studien wurde eine präsymptomatische Therapie bei Cystinose-Patientinnen und -Patienten untersucht und deshalb wurde kein Treffer als relevant angesehen.

#### **5.1.3.2.5 Behördenunterlagen**

Die Suche nach Behördenunterlagen auf den Seiten der European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) am 04.04.2019 sowie für ein Update am 07.02.2022 ergab keine relevanten Treffer zu einer präsymptomatischen Therapie.

#### **5.1.3.2.6 HTA-Organisationen**

Auf den Seiten des IQWiG und des G-BA wurde am 04.04.2019 und für ein Update am 07.02.2022 recherchiert, es wurden keine relevanten Unterlagen identifiziert.

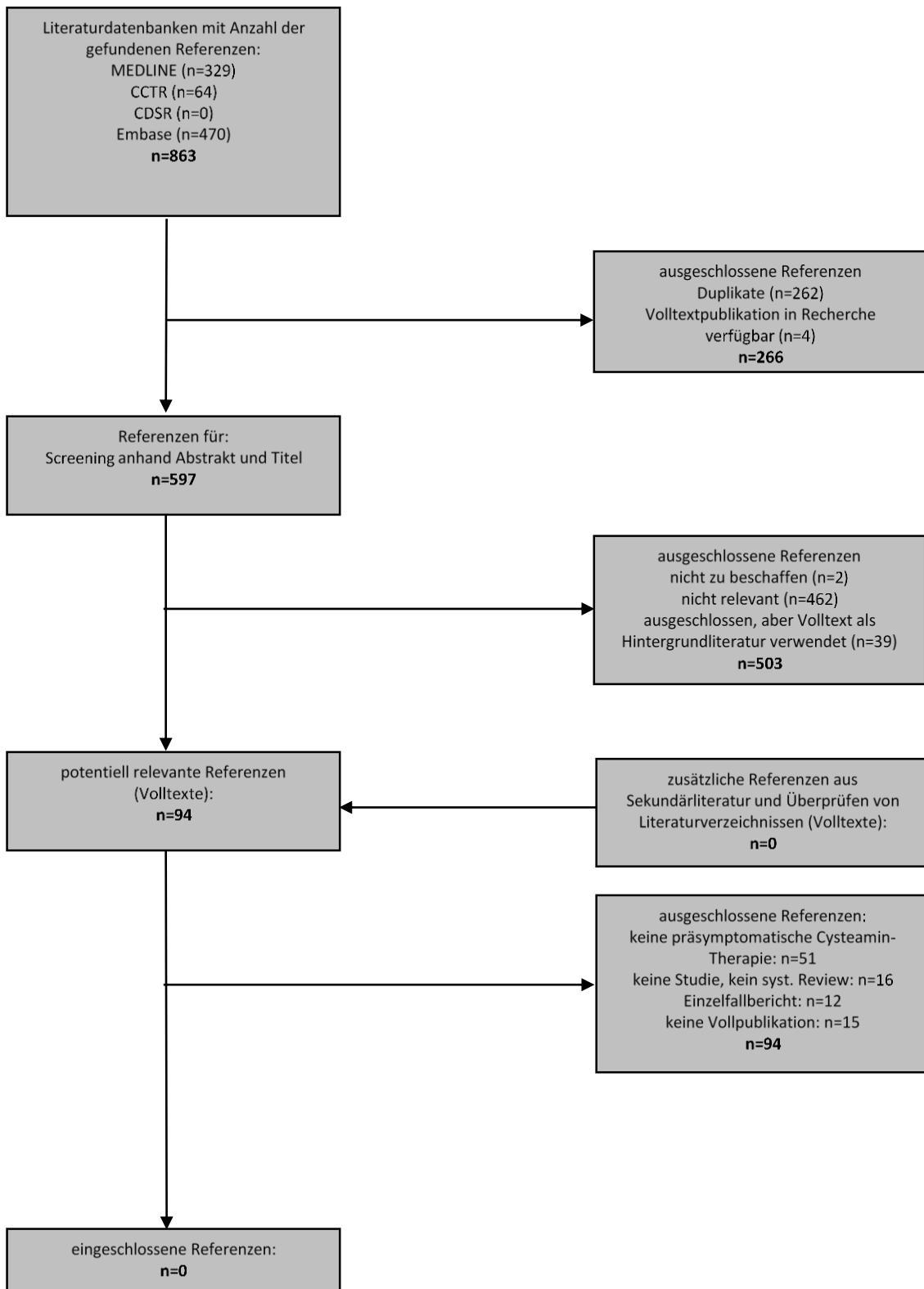


Abbildung 3: Ergebnis der Literaturrecherche und des Selektionsprozesses (Therapievorverlagerung)

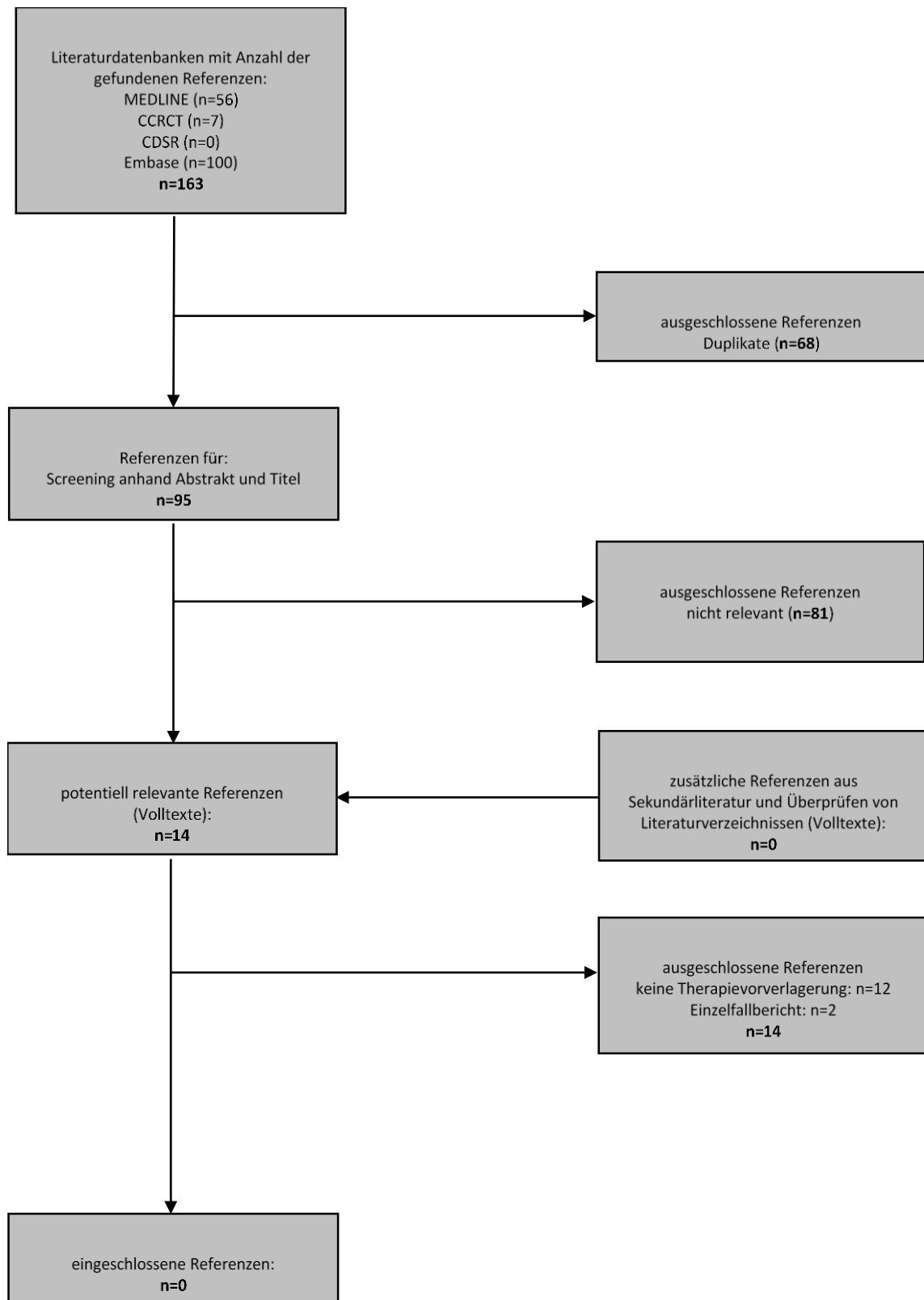


Abbildung 4: Ergebnis der Update-Literaturrecherche und des Selektionsprozesses (Therapievorverlagerung)

## **5.1.4 Studien zur Therapievorverlagerung gemäß Fragestellung 2) auf die Behandlung bei Auffälligkeiten nach Beobachtung**

### **5.1.4.1 Randomisierte Interventionsstudien (direkter Vergleich)**

In keiner der Informationsquellen wurden relevante abgeschlossene, laufende oder unpublizierte Studien identifiziert.

### **5.1.4.2 Nicht-vergleichende Studien (indirekter Vergleich)**

In keiner der Informationsquellen wurden relevante abgeschlossene, laufende oder unpublizierte Studien identifiziert.

#### **5.1.4.2.1 Behördenunterlagen**

Die Suche nach Behördenunterlagen auf den Seiten der European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) am 04.04.2019 sowie für ein Update am 07.02.2022 ergab keine relevanten Treffer zu einer Therapievorverlagerung gemäß Strategie 2) mit Therapiebeginn nach Auffälligkeiten bei einer regelmäßigen Beobachtung.

#### **5.1.4.2.2 HTA-Organisationen**

Auf den Seiten des IQWiG und des G-BA wurde am 04.04.2019 sowie für ein Update am 07.02.2022 recherchiert, es wurden keine relevanten Unterlagen identifiziert.

## **5.1.5 Studien zur diagnostischen Güte der Bestimmung der nephropathischen Cystinose**

Studien zur diagnostischen Güte sollten nur gesucht und bewertet werden, wenn sich ein hinreichender Nutzen der Vorverlagerung der Behandlung aus den Studien zur Therapievorverlagerung ergibt und sich die Screeningsituation hinsichtlich der Art der verwendeten Tests maßgeblich von derjenigen der Vorverlagerungsstudien unterscheidet. Da sich aufgrund fehlender relevanter Studien kein Nutzen der Therapievorverlagerung zeigte (s. u.), wurde nicht nach Studien zur diagnostischen Güte recherchiert.

## **5.1.6 Vergleich der beiden Screeningstrategien gemäß Fragestellung 3**

Dieser Vergleich sollte nur dann untersucht werden, wenn sich für mindestens eine der beiden Screeningstrategien ein Nutzen im Vergleich zu einer Situation ohne Screening zeigte. Da diese Bedingung nicht erfüllt war (s. u.), wurde nicht nach Studien zum Vergleich der beiden Screeningstrategien recherchiert.

## 5.2 Einzelfallberichte zur Therapievorverlagerung auf das präsymptomatische Stadium

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 4 Einzelfallberichte identifiziert, in denen präsymptomatisch behandelte Patientinnen/Patienten beschrieben wurden. Aufgrund des Studientyps erfüllten sie nicht die Einschlusskriterien des vorliegenden Gutachtens. Sie werden jedoch an dieser Stelle ergänzend dargestellt.

Die Interpretierbarkeit der Berichte ist aufgrund der geringen Größe ihrer Patientenpopulationen ( $n = 2-6$ ) und der eingeschränkten Berichtsqualität limitiert, so sind beispielsweise die Patientencharakteristika in vielen der Fallberichte sehr lückenhaft beschrieben. Insbesondere ist bei den Einzelfallberichten nicht zu beurteilen, ob es sich um die Beschreibung zufällig ausgewählter Geschwisterpaare handelt oder ob diese Fälle z. B. aufgrund eines besonders positiven klinischen Verlaufs unter der Therapie gezielt selektiert worden sind. Des Weiteren ist nicht möglich, mit der geringen Anzahl an Patientinnen/Patienten, die eine präsymptomatische Behandlung erhalten haben, (hier:  $n = 1$  bzw.  $n = 3$ ) eine statistische Auswertung der Daten durchzuführen. Infolgedessen können aus den Daten auch keine empirischen Aussagen abgeleitet werden. Folglich sind die Daten dieser Einzelfallberichte aus den dargestellten Gründen nicht hinreichend, um Aussagen zu einem Nutzen oder Schaden der präsymptomatischen Therapie im Vergleich zu einer Therapie nach Symptombeginn abzuleiten.

Es handelt sich um 4 Einzelfallberichte mit der Beschreibung von insgesamt 6 Geschwisterpaaren [9, 22, 23, 31, 36]. Eine Datenübersicht zu den Einzelfallberichten ist in Tabelle 7 zu finden. Bei 4 der 6 älteren Geschwisterkinder wurde nach Symptombeginn die Diagnose der nephropathischen Cystinose gestellt und danach eine systemische Cysteamintherapie (im Alter von 9 Monaten bis 3,5 Jahren) eingeleitet, in zwei Fällen erhielt das ältere Geschwisterkind keine Cysteamintherapie. Bei den jüngeren Geschwisterkindern wurde aufgrund des bekannten Krankheitsfalls des älteren Geschwisterkindes bereits präsymptomatisch die Cystinose-Diagnose gestellt und eine systemische Cysteamintherapie kurz nach Geburt (0,4 Tage bis 10 Wochen nach Geburt) begonnen (s. Tabelle 7). Die postsymptomatisch behandelten Geschwister wurden bis zu einem Lebensalter von 3 - 14,8 Jahren beobachtet, die präsymptomatisch behandelten jüngeren Geschwister wurden bis zu einem Lebensalter von 1 - 8,8 Jahren beobachtet.

Der genetische Hintergrund wurde nur bei einem Geschwisterpaar untersucht und war bei beiden Kindern auf die gleichen Mutationen zurückzuführen. Beide Kinder besitzen eine Compound-Heterozygotie für die 57 kB-Deletion auf dem einen Allel und die Missense-Mutation c1015G>A (G339R) auf dem anderen Allel. Beide Mutationen sind wichtige „Gründermutationen“ und als Auslöser der infantilen nephropathischen Cystinose beschrieben [10]. Es ist aufgrund des autosomal rezessiven Erbganges der Erkrankung ebenfalls davon auszugehen, dass alle Geschwisterpaare, sofern sie von denselben Eltern abstammen und keine spontane Neumutation der Keimzellen stattgefunden hat, die gleichen CTNS-Mutationen besitzen.

Die Therapie der Patientinnen und Patienten erfolgte nicht mit dem (1997 in der EU und 1994 in den USA) zugelassenen Wirkstoff Cysteamin in Form von Cysteaminbitartrat, sondern mit dem Cystamin-Wirkstoff in Form von Phosphocysteamin bzw. Cystaminhydrochlorid bzw. ohne Angabe des verwendeten Cystaminsalzes. Nur in dem Fallbericht von Kleta et al. wurde die Therapie beider Kinder zu einem nicht berichteten Zeitpunkt auf Cystaminbitartrat umgestellt.

In allen Publikationen wurde die Kontrolle der Therapie in Form des leukozytären Cystingehalts bei den Kindern berichtet. Laut Fachinformation von PROCYSBI® und CYSTAGON® soll die Dosis des Wirkstoffs so eingestellt sein, dass der leukozytäre Cystingehalt unter 1 nmol Hemicystin/mg Protein liegt. Die Messung des Cystingehalts soll bei Therapiebeginn mit CYSTAGON® häufig, z. B. monatlich, erfolgen, danach kann der zeitliche Abstand zwischen den Messungen auf 3 - 4 Monate erhöht werden. Bei 4 der 6 präsymptomatisch behandelten Kinder war der zeitliche Abstand der Messungen nicht berichtet, bei den anderen Kindern war der zeitliche Abstand größer als in der Fachinformation angegeben. So erfolgte bei einem präsymptomatisch behandelten Kind die Messung monatlich bis zu einem Lebensalter von 18 Monaten und danach alle 3 - 6 Monate, bei einem anderen Kind erfolgte sie alle 3 - 24 Monate (s. Tabelle 7).

Bei allen präsymptomatisch behandelten Patientinnen/Patienten traten Veränderungen der Urinparameter auf, was darauf hindeutet, dass bei ihnen eine komplette Protektion der Niere auch mittels der präsymptomatischen Cysteamintherapie nicht möglich war. Bei 3 der 6 Kinder konnte trotz der frühen präsymptomatischen Therapie das Einsetzen des Fanconi-Syndroms im Alter von 4 bzw. 9 bzw. 12 Monaten nicht verhindert werden [31, 36]. Bei 3 der 6 präsymptomatisch behandelten Kinder war zum letzten Beobachtungszeitpunkt im Alter von 8,8 Jahren bzw. 2,8 Jahren bzw. 4 Jahren kein Fanconi-Syndrom aufgetreten und keine Ersatztherapie von Elektrolyten innerhalb des Beobachtungszeitraumes notwendig [9, 22, 36].

Der präsymptomatische Therapiebeginn liegt bei den Fällen, in denen sich kein Fanconi-Syndrom entwickelt hat, bei 9 Tagen bis 10 Wochen nach Geburt und bei den Fällen, in denen sich ein Fanconi-Syndrom entwickelt hat, bei 0,4 Tagen bis 9 Wochen nach Geburt. Das Alter der Kinder bei Therapiebeginn ist also durchaus in allen Fällen vergleichbar. Auch darüber hinaus ergeben sich aus den vorliegenden Daten keine Hinweise auf Faktoren, die die Entwicklung eines Fanconi-Syndroms unter präsymptomatischer Therapie bei diesen Kindern beeinflusst haben.

Die Fallberichte zu den drei Geschwisterpaaren, bei denen unter präsymptomatischer Therapie kein Fanconi-Syndrom innerhalb des Beobachtungszeitraums auftrat, werden hier ausführlich beschrieben:

Ein Mädchen wurde ab dem Alter von 10 Wochen behandelt und war beim Zeitpunkt der letzten Beobachtung 8 Jahre und 10 Monate alt [22, 23]. Sie wies zu diesem Zeitpunkt nur leichte Anzeichen von Proteinurie, Hyperkalzurie und milde Aminoacidurie auf. Störungen beim Wachstum oder der Schilddrüse sind nicht aufgetreten. Bei ihrem erst nach Symptombeginn im Alter von 20 Monaten behandelten älteren Bruder hat sich ein Fanconi-Syndrom entwickelt, das eine Ersatztherapie der renalen Verluste notwendig machte. Die renale Funktion hat sich durch die Therapie stabilisiert und er wies im Alter von 14 Jahren und 10 Monaten nur eine milde renale Niereninsuffizienz auf. Zeitweilig war im Alter von 4 - 9 Jahren eine Ersatztherapie mit Schilddrüsenhormonen notwendig. Zum letzten Beobachtungszeitpunkt hatte sich die Schilddrüsenfunktion normalisiert und die Einnahme von Schilddrüsenhormonen wurde nicht mehr benötigt. Sein Wachstum verlief nach einer Wachstumsstörung bei Diagnose normal (25 %-Perzentile bei letzter Beobachtung). Beide Geschwister wurden mit Phosphocysteamin behandelt, es erfolgte ein Wechsel auf eine Therapie mit Cysteaminbitartrat, der exakte Zeitpunkt wurde nicht berichtet. Der leukozytäre Cystingehalt wurde regelmäßig bestimmt und wies bei der jüngeren Schwester Werte zwischen 0,3 - 1,9 nmol Hemicystin/mg Protein und bei dem älteren Bruder Werte zwischen 0,4 - 1,4 nmol Hemicystin/mg Protein auf. Bei dem Geschwisterpaar wurde auch der genetische Hintergrund untersucht und eine Compound-Heterozygotie für 2 wichtige „Gründermutationen“ der infantilen nephropathischen Cystinose festgestellt.

In dem zweiten beschriebenen Fall wurde das jüngere Geschwisterkind ab dem 9. Lebenstag systemisch mit Cysteamin behandelt [25]. Zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung war es 2,8 Jahre alt und hat keine Ersatztherapie für den renalen Verlust von Elektrolyten etc. benötigt. Im Alter von 8 Monaten entwickelte das Kind Cystinkristalle in der Hornhaut. Die Therapie erfolgte mit Cysteamin oder Phosphocysteamin (keine nähere Angabe). Der durchschnittliche Wert für den leukozytären Cystingehalt betrug  $0,25 \pm 0,10$  (die Einheit wurde nicht benannt), die Häufigkeit der Messungen wurde nicht beschrieben. Zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung gab es keine Anzeichen von Rachitis, die glomuläre Filtrationsrate und die Serum-Elektrolytwerte waren im Normbereich. Dennoch waren Parameter der Nierenfunktion wie die Protein/Kreatinin-Ratio, die fraktionelle Phosphatexkretion sowie die Aminosäurenexkretion in 24 Stunden gegenüber dem Normalwert abweichend. Das ältere Geschwisterkind hat mit 9 Monaten die Cystinose-Diagnose erhalten und eine Therapie mit Phosphocysteamin sowie eine Ersatztherapie mit Basen, Phosphat und Vitamin D für den renalen Verlust ab dem Alter von 11 Monaten begonnen. Zum Zeitpunkt der Diagnose litt es unter Wachstumsretardierung, Rachitis sowie Cystinkristallen in der Hornhaut. Der genetische Hintergrund des Geschwisterpaars ist nicht bekannt.

Im dritten Fall wurde bei dem jüngeren Geschwisterkind die Cystinose-Diagnose kurz nach Geburt gestellt und es erhielt ab dem 2. Lebensmonat Cystaminhydrochlorid in Form einer Lösung und ab dem Alter von 5 Monaten in Kapselform [26]. Der Junge wurde bis zu einem Alter von 4 Jahren beobachtet. In der Zeit wurde eine leicht erhöhte Ausscheidung von Glucose und Protein bzw. Aminosäuren im Urin beobachtet, welche sich nach dem 4. bzw. 17. Lebensmonat normalisierte. Die Resorption von Phosphat lag stets über 80 % und die glomuläre Filtrationsrate und der renale Plasmaflow waren im Alter von 21 und 33 Monaten im Normbereich. Das Körper- und Knochenwachstum waren normal. Im Alter von 15 Monaten wurde eine leichte Trübung der Hornhaut erstmals sichtbar. Der leukozytäre Cystingehalt wurde bis zum 18. Lebensmonat monatlich, danach alle 3 - 6 Monate bestimmt. Der Wert lag nach Einstellung der optimalen Cysteamindosis stets zwischen 0 - 0,5 nmol Hemicystin/mg Protein, bis auf eine akute Krankheitsphase, in der ein einmalig erhöhter Wert von 5 nmol Hemicystin/mg Protein detektiert wurde. Der ältere Bruder entwickelte mit 12 Monaten ein Fanconi-Syndrom mit Gedeihstörungen, Rachitis und Dehydratation. Bei ihm wurde mit 16 Monaten die Diagnose nephropathische Cystinose gestellt. Im Laufe der Kindheit steigerten sich die Nierenstörungen zur renalen Insuffizienz. Es erfolgte weder eine Cysteamintherapie noch eine Nierentransplantation. Das Kind verstarb im Alter von 10 Jahren. Eine genetische Analyse dieses Geschwisterpaars liegt nicht vor.

Tabelle 7: Fallstudien zur Therapievorverlagerung auf das präsymptomatische Stadium

Studie	n	Alter bei Diagnose	Alter bei Therapiebeginn	Therapie	Alter bei letzter Beobachtung	CTNS-Genmutation	Leukozytärer Cystingehalt unter Cy steamin-Therapie	Nierenstatus <sup>c</sup>	Extrarenale Komplikationen <sup>c</sup>	
Kleta et al., 2004 [27, 28]	2	P1: 20 M	P1: 20 M	P1: Phosphocysteamin, Wechsel zu Cysteaminbitartrat <sup>a</sup>	P1: 14,8 J	57 kB-Deletion; c1015G>A (G339R)	P1: Min-Max: 0,4-1,4 nmol Hemicystin/mg Protein,  P2: Min-Max: 0,3-1,9 nmol Hemicystin/mg Protein, Messung alle 3-24 M	P1: renales Fanconi-syndrom, Ausgleich für renale Verluste benötigt, milde chronische renale Insuffizienz  P2: kein Fanconi-Syndrom, kein Ausgleich für renale Verluste benötigt, jedoch erhöhte Urinausscheidung von Protein, Calcium, Aminosäuren	P1: renales Fanconi-syndrom, Ausgleich für renale Verluste benötigt, milde chronische renale Insuffizienz  P2: kein Fanconi-Syndrom, kein Ausgleich für renale Verluste benötigt, jedoch erhöhte Urinausscheidung von Protein, Calcium, Aminosäuren	P1: Schilddrüsenhormongabe im Alter von 4-9 J, keine Wachstums-hormone, keine Rachitis  P2: keine Schilddrüsenhormongabe, keine Wachstums-hormone, keine Rachitis
		P2: 9 T	P2: 10 W	P2: Phosphocysteamin, Wechsel zu Cysteaminbitartrat <sup>a</sup>	P2: 8,8 J					
Da Silva et al., 1985 [26]	2	P1: 16 M	P1: keine Therapie	P1: keine Therapie	P1: 10 J	n. a.	P1: Keine Therapie	P1: Fanconi-Syndrom mit 12 M, renale Insuffizienz mit Tod im Alter von 10 J  P2: Min-Max:	P1: Wachstums-retardierung, Rachitis  P2: normale Schilddrüsen-	
		P2: ≤ 4 W	P2: 5 W	P2: Cysteamin-hydrochlorid als	P2: 4 J					

Studie	n	Alter bei Diagnose	Alter bei Therapiebeginn	Therapie	Alter bei letzter Beobachtung	CTNS-Genmutation	Leukozytärer Cystingehalt unter Cy steamin-Therapie	Nierenstatus <sup>c</sup>	Extrarenale Komplikationen <sup>c</sup>
				Lösung, Kapselform ab Alter von 5 M			0-0,5 nmol Hemicystin/mg Protein (Infektionsbedingt zu einem Zeitpunkt auf 5 erhöht), Messung monatlich bis Alter von 18 M, danach alle 3-6 M	erhöhte Ausscheidung von Glucose und Protein sowie Aminosäuren (persistierend bis 17 M), kein Fanconi-Syndrom	funktion, normales Wachstum
N. N., 1986 [29]	2	P1: 5,5 M  P2: pränatal	P1: keine Therapie  P2: 9 W	P1: keine Therapie  P2: Cysteamin-hydrochlorid	P1: 21 M  P2: 1 J	n. a.	P1: keine Therapie, n. a.  P2: Min-Max: 0,6-0,8 nmol Hemicystin/mg Protein Messabstände n. b.	P1: Fanconi-Syndrom mit 5,5 M, Tod mit 21 M  P2: Fanconi-Syndrom mit 12-17 W, Ausgleich für renale Verluste benötigt, normale glomuläre Filtrationsrate	P1: n. b.  P2: normales Wachstum, normale Schilddrüsenfunktion
Reznik et al., 1991 [25]	6	P1a: 2 J-3,5 J  P2a: pränatal	P1a: 3,5 J  P2a: 1 T	P1a: Cysteamin  P2a: Phosphocysteamin	P1a: 3,5 J  P2a: 36 M	n. a.	P1a: n. b.  P2a: 0,62 ± 0,06 <sup>b</sup>	P1a: Fanconi-Syndrom, Ausgleich für renale Verluste benötigt  P2a: Fanconi-Syndrom,	P1a: Rachitis, Wachstumsretardierung  P2a: Wachstumsretardierung, Rachitis

Studie	n	Alter bei Diagnose	Alter bei Therapiebeginn	Therapie	Alter bei letzter Beobachtung	CTNS-Genmutation	Leukozytärer Cystingehalt unter Cy steamin-Therapie	Nierenstatus <sup>c</sup>	Extrarenale Komplikationen <sup>c</sup>
		P1b: 9 M  P2b: < 9 T	P1b: 11 M  P2b: 9 T	P1b: Cysteamin  P2b: Phosphocysteamin	P1b: 36 M  P2b: 34 M		P1b: n. b.  P2b: $0,25 \pm 0,10^b$	Ausgleich für renale Verluste ab 12 M benötigt  P1b: Fanconi-Syndrom, Ausgleich für renale Verluste benötigt  P2b: kein Fanconi-Syndrom, kein Ausgleich für renale Verluste benötigt, im Alter 8 M erhöhte Urinausscheidung von Phosphat, Aminosäuren und Protein  P1c: n. b.	P1b: Wachstumsretardierung, Rachitis ab 9 M  P2b: Normales Wachstum, keine Rachitis  P1c: Wachstumsretardierung, Rachitis  P2c: leichte Wachstums-einschränkung, Rachitis mit 14 M
		P1c: 6 M  P2c: < 3 W	P1c: 9 M  P2c: 3 W	P1c: Cysteamin, ab 6,25 J Phosphocysteamin  P2c: Cysteamin oder Phosphocysteamin	P1c: 6,25 J  P2c: 34 M		P2c: $0,91 \pm 0,45^b$ , Messabstände n. b.		

Studie	n	Alter bei Diagnose	Alter bei Therapiebeginn	Therapie	Alter bei letzter Beobachtung	CTNS-Genmutation	Leukozytärer Cystingehalt unter Cy steamin-Therapie	Nierenstatus <sup>c</sup>	Extrarenale Komplikationen <sup>c</sup>
<p>J = Jahr; M = Monat; Min = Minimum; Max = Maximum; n. b. = nicht berichtet; n. a. = nicht analysiert; P1 = Patient 1, älteres postsymptomatisch behandeltes Geschwisterkind; P2 = Patient 2, jüngeres präsymptomatisch behandeltes Geschwisterkind; T = Tag; W = Woche</p> <p>a: Zeitpunkt des Wechsels nicht benannt</p> <p>b: Einheit nicht angeben</p> <p>c: zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung, soweit nicht anders vermerkt</p>									

## 5.3 Zusammenfassende Bewertung der Datenlage

**Fragestellung 1: Bewertung von Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose, bei dem Screeningpositive im präsymptomatischen Stadium systemisch mit Cysteamin behandelt werden, im Vergleich zu einer Situation ohne Screening**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden weder relevante Studien zur diagnostisch-therapeutischen Screeningkette, noch Studien zu einer Therapievorverlagerung auf das präsymptomatische Stadium, identifiziert.

**Fragestellung 2: Bewertung von Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose, bei dem Screeningpositive erst nach Auftreten von Auffälligkeiten in der Beobachtung systemisch mit Cysteamin behandelt werden, im Vergleich zu einer Situation ohne Screening**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden weder relevante Studien zur diagnostisch-therapeutischen Screeningkette, noch Studien zu einer Therapievorverlagerung auf den Zeitpunkt nach Auftreten von Auffälligkeiten in der Beobachtung, identifiziert.

**Fragestellung 3: Vergleich der beiden Screeningstrategien untereinander**

Da für keine der beiden Screeningstrategien ein Nutzen im Vergleich zu einer Situation ohne Screening festgestellt werden konnte, wurde diese Fragestellung nicht untersucht.

## 6 Diskussion

Der Nutzen und der Schaden eines molekulargenetischen Neugeborenen-Screenings auf (nephropathische) Cystinose, in dessen Rahmen die im Screening detektierten Cystinose-Patientinnen und -Patienten eine Behandlung mit Cysteamin erhalten, sollte anhand patientenrelevanter Endpunkte bewertet werden. Es waren grundsätzlich **2 Strategien** im Umgang mit den im Screening detektierten Cystinose-Patientinnen und -Patienten denkbar, die in der Bewertung Berücksichtigung finden sollten:

1. Sofortige Behandlung mit Cysteamin im präsymptomatischen Stadium ( „**Strategie 1**“).
2. Durchführung regelmäßiger Beobachtungen, bei Auftreten erster Auffälligkeiten Beginn einer Behandlung mit Cysteamin („**Strategie 2**“).

Im Rahmen des Gutachtens wurden **3 Fragestellungen** untersucht.

**Fragestellung 1: Bewertung von Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose, bei dem Screeningpositive im präsymptomatischen Stadium systemisch mit Cysteamin behandelt werden, im Vergleich zu einer Situation ohne Screening**

Da im Rahmen der systematischen Literaturrecherche weder relevante Studien zur diagnostisch-therapeutischen Screeningkette noch Studien zur Therapievorverlagerung identifiziert wurden, bleibt der **Nutzen eines Neugeborenen-Screening auf nephropathische Cystinose**, bei dem Screeningpositive im präsymptomatischen Stadium systemisch mit Cysteamin behandelt werden, **unklar**.

**Fragestellung 2: Bewertung von Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose, bei dem Screeningpositive erst nach Auftreten von Auffälligkeiten in der Beobachtung systemisch mit Cysteamin behandelt werden, im Vergleich zu einer Situation ohne Screening**

Da im Rahmen der systematischen Literaturrecherche weder relevante Studien zur diagnostisch-therapeutischen Screeningkette noch Studien zur Therapievorverlagerung identifiziert wurden, bleibt der **Nutzen eines Neugeborenen-Screening auf nephropathische Cystinose**, bei dem Screeningpositive regelmäßig beobachtet und erst nach Auftreten von Auffälligkeiten systemisch mit Cysteamin behandelt werden, **unklar**.

**Fragestellung 3: Vergleich der beiden Screeningstrategien untereinander**

Da für keine der beiden Screeningstrategien ein Nutzen im Vergleich zu einer Situation ohne Screening festgestellt werden konnte, wurde diese Fragestellung nicht untersucht.

## 6.1 Einzelfallberichte zur Therapievorverlagerung auf präsymptomatische Kinder

Es wurden 4 Einzelfallberichte, die im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden, dargestellt. Die Berichte erfüllen aufgrund des Studientyps nicht die Einschlusskriterien des vorliegenden Gutachtens. Bei diesen Einzelfallberichten wurden Geschwisterpaare beschrieben, die an nephropathischer Cystinose erkrankt sind und das jüngere Geschwisterkind bereits kurz nach Geburt, noch im präsymptomatischen Stadium, mit Cysteamin behandelt wurde. Allerdings ließ sich bei den Einzelfallberichten nicht beurteilen, ob die Geschwisterpaare, beispielsweise aufgrund eines besonders positiven klinischen Verlaufs unter der Therapie, gezielt selektiert worden sind. Des Weiteren ist es aufgrund der geringen Anzahl der präsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten (mit n = 1 bzw. n = 3) nicht möglich, statistische Auswertungen der Daten durchzuführen. Folglich sind auch keine empirischen Aussagen aus diesen Daten dieser Fallberichte ableitbar. **Zusammenfassend sind die Daten dieser Einzelfallberichte nicht hinreichend, um Aussagen zu einem Nutzen oder Schaden der präsymptomatischen Therapie im Vergleich zu einer Therapie nach Symptombeginn abzuleiten.**

Beschrieben wurden 6 Geschwisterpaare, bei denen das jüngere Geschwisterkind aufgrund der Erkrankung des älteren Geschwisterteils kurz nach der Geburt die Diagnose der nephropathischen Cystinose und bereits im präsymptomatischen Stadium eine systemische Cysteamintherapie erhalten hat. 3 der 6 Kinder, die bis zu einem Lebensalter von 1 - 3 Jahren beobachtet wurden, entwickelten trotz des frühen Therapiebeginns im Alter von 1 Tag bis 9 Wochen mit Cysteamin ein Fanconi-Syndrom und benötigten eine Ersatztherapie für den renalen Verlust von Elektrolyten. 3 der 6 Kinder entwickelten innerhalb der Beobachtungszeit bis zu einem Lebensalter von 3 - 8,8 Jahren kein Fanconi-Syndrom, jedoch wurden Veränderungen der Urinparameter festgestellt, die auf eine Veränderung der Nieren schließen lassen. Die Cysteamin-Therapie startete bei allen Patientinnen und Patienten in einem ähnlichen Lebensalter von 9 Tagen bis 10 Wochen.

Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit der Kinder, die kein Fanconi-Syndrom bis zum 3., 4. bzw. 8,8. Lebensjahr entwickelten, sind der langfristige Verlauf ihrer Nierenerkrankung sowie ihr langfristiger Bedarf eines Nierenersatzes unklar. Wissenswert wäre, wie sich der Zustand der Kinder und speziell der protektive Effekt auf die Nieren bei längerer Beobachtungszeit weiterentwickelte. Besonders relevant ist die Frage, ob die Entwicklung eines Fanconi-Syndroms komplett abgewendet oder nur verzögert werden kann und insbesondere eine terminale Niereninsuffizienz vollständig verhindert werden kann. Unklar ist auch, ob die Ergebnisse zur Therapie der Kinder mit Phosphocysteamin bzw. Cysteamin in einer unbekannten Formulierung auf die Therapie mit den gegenwärtig zugelassenen Medikamenten PROCYSBI® und CYSTAGON® mit dem gleichen Wirkstoff, jedoch in der Form von Cysteaminbitartrat, vollständig übertragbar sind. Ein wichtiger Parameter zur Messung des Therapieerfolges und somit auch zur Vergleichbarkeit von verschiedenen Cysteamindarreichungsformen ist eine erfolgreiche Reduktion des Cystingehalts in den Leukozyten. Laut Fachinformation soll der leukozytäre Cystingehalt 5 - 6 Stunden nach Verabreichung von CYSTAGON® unter 1 nmol Hemicystin/mg Protein liegen und in regelmäßigen Abständen (anfangs monatlich, danach alle 3 - 4 Monate) zur Kontrolle des Therapieerfolges und der Dosisstellung untersucht werden. Bei allen präsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten erfolgte die Bestimmung des leukozytären Cystingehalts, jedoch in unbekannten bzw. größeren Abständen als laut CYSTAGON®-Fachinformation empfohlen.

Zudem ist die Ursache dafür unbekannt, dass bei 3 der 6 Kinder unter früher präsymptomatischer Therapie ein Fanconi-Syndrom während der Beobachtungszeit eintrat und dies bei den anderen 3 Kindern nicht beobachtet wurde. Da das Lebensalter zu Therapiebeginn bei allen Patientinnen/Patienten ähnlich war, ergeben sich keine Hinweise, dass dieser Faktor den Krankheitsverlauf der 6 präsymptomatisch behandelten Kinder modifiziert hat. Die (genetischen) Faktoren, die bei diesen beschriebenen Einzelfällen einen milden Krankheitsverlauf verursacht haben bzw. die Nierenschädigung bei einer präsymptomatischen Therapie mit hoher Compliance positiv oder negativ modifiziert haben, sind noch zu identifizieren.

In dem Fallbericht von Gradus et al. in Form eines Letters und der dazugehörigen Antwort von Da Silva et al. [31] wird diskutiert, dass für eine erfolgreiche Nierenprotektion der Zeitpunkt entscheidend zu sein scheine, an dem durch die Therapie eine erfolgreiche Depletion des Cystingehalts stattfinde und zwar vor einem kritischen Punkt der Nierenschädigung. Dieser kritische Zeitpunkt könne je nach Familie variieren.

In einem Fallbericht von Kleta et al. entwickelte das präsymptomatisch behandelte, jüngere Geschwisterkind bis zum Alter von 8,8 Jahren kein Fanconi-Syndrom. Es konnte bei dem älteren, nach Symptombeginn behandelten Geschwisterkind trotz des späten Therapiebeginns nach dem 20. Lebensmonat bis zum Lebensalter von 14,8 Jahren ein relativ milder Verlauf der infantilen nephropathischen Cystinose mit lediglich milder renaler Niereninsuffizienz festgestellt werden. So liegt die Vermutung nahe, dass der gute Verlauf des präsymptomatisch behandelten Kindes auch auf einen generell milden Krankheitsverlauf bei beiden Geschwistern zurückgehen könnte. Die CTNS-Mutationen, die der Erkrankung eines Geschwisterpaars zugrunde liegen, sind mit der infantilen Cystinose-Verlaufsform assoziiert und scheinen laut Kleta et al. nicht mit einem milden Verlauf in Verbindung gebracht zu werden. Faktoren, die den Krankheitsverlauf der Cystinose innerhalb der jeweiligen Verlaufsform beeinflussen könnten, sind nicht beschrieben.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass **die Daten mit einer Gesamtzahl von 6 eingeschlossenen Kindern mit präsymptomatisch behandelter nephropathischer Cystinose nicht hinreichend sind, um Aussagen zu einem Nutzen oder Schaden der präsymptomatischen Therapie gegenüber einer Therapie nach Symptombeginn abzuleiten.**

Es ergibt sich hier die Notwendigkeit für kontrollierte Studien und Analysen, in denen ein präsymptomatischer Therapiebeginn mit einem Therapiebeginn nach Symptombeginn der nephropathischen Cystinose verglichen wird. Hierfür könnten sich auch insbesondere Analysen von Geschwisterpaaren mit nephropathischer Cystinose und unterschiedlichem Behandlungsbeginn eignen. Im Rahmen der Studien und Analysen sollten ein vollständiger Einschluss von Patientinnen und Patienten mit vorab festgelegten Einschlusskriterien sowie eine möglichst vollständige Auswertung aller relevanten Endpunkte erfolgen. Ferner ist wesentlich, dass die Faktoren, die die Studienpopulation charakterisieren (z. B. Alter, Therapie, Compliance, leukozytärer Cystingehalt etc.), ausführlich berichtet werden.

## 6.2 Betrachtung von Therapiestudien mit frühem vs. spätem Therapiebeginn

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden Therapiestudien identifiziert, die bei symptomatischen Cystinose-Patientinnen und -Patienten einen frühen mit einem späten Therapiebeginn verglichen haben. Die Evidenz in Form von 7 Studien wurde darauf untersucht, ob sie Anhaltspunkte für die Beantwortung einer der Fragestellungen des Gutachtens liefert [6, 17, 21, 29, 39, 41, 30].

Die Fragestellung der Studien zum Lebensalter bei Therapiebeginn betrifft genau die Variable, die von der 2. Screeningstrategie (Screening mit Behandlung nach Auftreten von Auffälligkeiten unter regelmäßiger Beobachtung) beeinflusst werden soll. Es stellt sich also die Frage, ob aus diesen Daten gewisse Anhaltspunkte für die Beantwortung von Fragestellung 2 (s. o.) abgeleitet werden können.

Konkret betrifft die adressierte Fragestellung die Vorverlagerung der Therapie: Führt die Vorverlagerung der systemischen Cysteamin-Therapie auf den Zeitpunkt des Auftretens erster Auffälligkeiten unter regelmäßiger Beobachtung zu Vorteilen gegenüber dem üblichen Therapiebeginn (ohne Screening)?

Die Symptome der infantilen nephropathischen Cystinose treten erstmals im Laufe des ersten Lebensjahres (6. - 12. Lebensmonat) auf. Es wird geschätzt, dass bei mind. 50 % der Kinder mit Symptomen die Diagnose der nephropathischen Cystinose nach dem 1. Lebensjahr gestellt wird, wenn keine älteren Geschwister mit der Diagnose vorhanden sind [13].

Die **fehlende Übertragbarkeit der Daten auf diese Fragestellung** wurde deswegen festgestellt, da in den betreffenden Studien an nephropathischer Cystinose erkrankte Kinder i. d. R. mit den typischen klinischen Symptomen und nach Diagnose über einen erhöhten leukozytären Cystingehalt einer Therapie zugeführt wurden. In den Studien wurde als Cut-off für einen „frühen Therapiebeginn“ die Cysteaminbehandlung vor einem Lebensalter von 2 bzw. 2,5 Jahren, in einer Studie sogar von 5 Jahren gewählt. Screening-Positive dagegen, bei denen nach Auffälligkeiten in der regelmäßigen Beobachtung eine Therapie eingeleitet wird, werden voraussichtlich zu einem deutlich früheren Zeitpunkt, noch vor Auftreten von Cystinose-Symptomen, wie etwa dem Einsetzen des renalen Fanconi-Syndroms, behandelt. Somit ist fraglich, ob die frühe Behandlung symptomatischer Cystinose-Patientinnen und -Patienten die Situation der Therapie von Screening-Positiven mit Auffälligkeiten, die bei regelmäßiger Beobachtung identifiziert wurden, adäquat widerspiegelt.

Im Rahmen der Update-Recherche wurde eine europäische Kohortenstudie mit 453 Cystinose-Patientinnen und -Patienten identifiziert, die zwischen 1964 und 2016 geboren wurden [30]. Ein Großteil der Daten wurde retrospektiv aus Patientenakten für den Zeitraum 1970 - 2017 erhoben. In der Studie wurde u. a. das Risiko eines Progress zur Nierenerkrankung im Endstadium in Bezug auf das Alter bei Therapiestart untersucht. Hierbei wurde auch ein Therapiestart im Lebensalter < 1 Jahr, zwischen 1 - 2 Jahren und > 2 Jahren in Form von Kaplan-Meier Überlebenskurven miteinander verglichen. Hier konnte mit dem Log Rank-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ). So wird mit einem frühen Therapiestart der Progress der Nierenerkrankung deutlich hinausgezögert, kann jedoch nicht komplett verhindert werden. Unklar bleibt für die beschriebene gesamte Kohorte und insbesondere für die Patientengruppe mit Therapiestart vor Erreichen des ersten Lebenjahres, ob bei Diagnose und Therapiestart bereits das renale Fanconi-Syndrom eingesetzt hatte oder ob die Therapie noch vor Einsetzen von Cystinose-

Symptome bzw. bei ersten Auffälligkeiten begonnen wurde. Folglich ist eine Übertragbarkeit auch dieser neuen Daten auf Screening-Positive nicht eindeutig gegeben.

Die Daten wurden daher im Hinblick auf Fragestellung 2 als nicht interpretierbar beurteilt.

## 6.3 Diagnose der nephropathischen Cystinose im Neugeborenen-Screening

Würde der Nutzen eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose bzw. die Vorverlagerung der Therapie auf Screening-Positive gezeigt sein, so bestünde im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings ein mögliches Risiko von Schäden für Neugeborene mit falsch-positivem und falsch-negativem Screeningergebnis sowie durch Überdiagnosen und Übertherapien. Es wurden keine Studien zur gesamten diagnostisch-therapeutischen Screeningskette identifiziert. Da kein Nutzen der Therapieverlagerung auf Screeningspositive gezeigt werden konnte, wurde die Rate dieser Ereignisse in Form von diagnostischen Testgütestudien nicht untersucht. Die möglichen Schäden werden deshalb nur qualitativ beschrieben.

**Falsch-negative Screeningergebnisse** können dazu führen, dass bei diesen Kindern trotz Symptomen einer nephropathischen Cystinose die Erkrankung (zunächst) ausgeschlossen wird. In der Folge besteht die Möglichkeit, dass eine Diagnose mit deutlicher zeitlicher Verzögerung gestellt wird und dementsprechend auch ein verzögterer Therapiebeginn erfolgt. Je nach Dauer der Therapieverzögerung können irreversible Organ- und Gewebeschäden durch die unbehandelte nephropathische Cystinose entstehen. Des Weiteren stellt eine lange Diagnosezeit aufgrund der Ungewissheit der Erkrankung eine psychische Belastung der Familien des kranken Kindes dar. Einer diagnostischen Odyssee könnte vorbeugt werden, wenn man Ärztinnen und Ärzte über die Möglichkeit falsch-negativer Screeningergebnisse bzw. den negativen prädiktiven Wert des Screeningtests aufklärt. Man sollte darauf hinweisen, bei Kindern mit Fanconi-Syndrom trotz eines negativen Screeningtestergebnisses eine Testung auf nephropathische Cystinose über Bestimmung des leukozytären Cystingehalts und eine molekulargenetische Analyse auf Mutationen des CTNS-Gens durchzuführen.

**Falsch-positive Screeningergebnisse** erzeugen einen Schaden, wenn die Kinder einer unnötigen Therapie mit Nebenwirkungen sowie unnötigen Untersuchungen ausgesetzt sind und zusammen mit den Familien durch die (falsche) Diagnose dieser schweren Erkrankung einer psychischen Belastung ausgesetzt sind. Bei einem Screening ist eine Bestätigungsdiagnostik von auffälligen Befunden, optimaler Weise mit einem Goldstandard entscheidend, um den Krankheitsverdacht bei positiven Screeningergebnissen abzusichern und unnötige Therapien auszuschließen. Im Falle des molekulargenetischen Screenings ist der Goldstand der Cystinose-Diagnose über die Messung des leukozytären Cystingehalts geeignet. Eine hohe diagnostische Testgüte wird angenommen. Die Testgüte der Bestimmung des leukozytären Cystingehalts zur Diagnose der nephropathischen Cystinose wurde jedoch noch nicht systematisch an Neugeborenen untersucht. Insbesondere relevant ist hierbei die Frage, ob alle Cystinose-Patientinnen und -Patienten bereits kurz nach der Geburt erhöhte Werte des leukozytären Cystingehalts aufweisen.

Alternativ sind falsch-positive Ergebnisse durch eine fehlerhafte Prognose der Cystinose-Verlaufsform denkbar, etwa wenn anhand von Mutationen des CTNS-Gens eine nephropathische Cystinose diagnostiziert wird, die einer systemischen Cysteamintherapie bedarf, jedoch das betroffene Kind nur

eine okuläre Form der Cystinose ohne Nierenbeteiligung entwickelt, welche keine systemische Cysteamintherapie benötigt. Patientinnen und Patienten mit nephropathischer Cystinose weisen laut dem Review von Nesterova und Gahl [33] bei Messungen des leukozytären Cystingehalts Werte > 3 nmol Hemicystin/mg Protein auf, während man bei Patientinnen und Patienten mit okulärer Cystinose wohl verringerte Werte von 1 - 3 nmol Hemicystin/mg Protein nachweisen kann. Auch diese Grenzen für die Prognose der Verlaufsform sind systematisch an Neugeborenen zu untersuchen.

**Überdiagnosen und Übertherapien** betreffen Patientinnen und Patienten, die eine homozygote CTNS-Mutation tragen und korrekt über den Screeningtest mit nephropathischer Cystinose diagnostiziert werden, jedoch nie oder nur so schwache Symptome entwickeln würden, dass sie ohne das Screening nie von der Diagnose erfahren hätten. Neben der psychischen Belastung durch die Diagnose für die Patientinnen und Patienten sowie ihre Familien ergeben sich Schäden durch unnötige Untersuchungen und die Nebenwirkungen der unnötigen Therapie. Dieser Fall ist theoretisch bei Betroffenen mit der juvenilen nephropathischen Cystinose denkbar, bei denen es eine große Varianz intraindividueller Krankheitsverläufe gibt und somit besonders milde Verläufe der Erkrankung vorstellbar sind. Beschreibungen solcher Fälle, die beispielsweise durch genetische Analysen von Familien mit Cystinosefällen zufällig entdeckt wurden, wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche nicht gefunden.

### 6.3.1 Molekulargenetische Screeningtests

Eine besondere Schwierigkeit eines molekulargenetischen Neugeborenen-Screenings auf Cystinose besteht darin, dass die Erkrankung zwar monogen ist und folglich nur auf Mutationen des CTNS-Gens zurückzuführen ist. Es ist jedoch mit aktuell 140 beschriebenen Mutationen, davon 121 im Zusammenhang mit der infantilen Form, eine hohe Anzahl von Mutationen vorhanden, die im Screening erfasst werden sollen [10]. Folglich muss eine geeignete Strategie gefunden werden, um mit einem Screeningtest bzw. einem gestuften Vorgehen idealerweise alle Fälle der (nephropathischen) Cystinose mit hoher Sensitivität und Spezifität zu identifizieren. Es sind Gründermutationen beschrieben, die mit erhöhter Frequenz auftreten, jedoch sind diese spezifisch für bestimmte Regionen der Welt, wie etwa die 57 kB-Deletion, die ausschließlich bei nordeuropäischer Abstammung und nur bei ca. 33 - 50 % der Cystinosebetroffenen in Europa homozygot auftritt (s. 3.2). Ein Test für das erweiterte Neugeborenen-Screening in Deutschland sollte jedoch Cystinose-Fälle unabhängig vom Abstammungshintergrund identifizieren.

Das aktuell in Deutschland laufende **Pilotprojekt** hat ausgewertet, welche drei Mutationen am häufigsten bei Cystinosefällen in Deutschland aufgetreten sind und nutzt eine mehrstufige Screeningdiagnostik (s. 5.1.1): In der ersten Stufe werden Cystinose-Fälle, die die drei ausgewählten Mutationen homozygot tragen, mittels Realtime-PCR direkt identifiziert. In der zweiten Stufe werden Verdachtsfälle, die eine der drei Mutationen nur auf einem Allel tragen, mittels einer Sequenzierung des CTNS-Gens auf 101 von insgesamt 140 beschriebenen Mutationen analysiert. In der dritten Stufe werden alle Screeningpositiven mittels Messung des leukozytären Cystingehalts einer Bestätigungsdiagnostik unterzogen. Die Messung des leukozytären Cystingehalts gilt als Goldstandard der Cystinose-Diagnose bei symptomatischen Patientinnen und Patienten, so dass das Risiko als gering eingeschätzt wird, dass falsch-positive Diagnosen auftreten. Es ist jedoch einschränkend festzuhalten, dass die Testgüte der Methode noch nicht systematisch in präsymptomatischen Neugeborenen untersucht wurde. Es ist ebenfalls unklar, ob alle Patientinnen und Patienten mit Cystinose bereits kurz

nach der Geburt erhöhte Werte im leukozytären Cystingehalt aufweisen und dies identisch bei der infantilen und juvenilen Form der nephropathischen Cystinose auftritt.

Da im Rahmen des Projektes keine vollständige Nachbeobachtung und keine alternative Testung der Screeningnegativen stattfindet, kann der Anteil der falsch-negativen Ergebnisse im Rahmen der Studie nicht erfasst werden. Dies wäre insbesondere relevant, um die Sensitivität und Spezifität des Tests zu bestimmen und abzuschätzen, ob das Panel der 3 Mutationen der ersten Screeningstufe zur Erhöhung der Sensitivität erweitert werden muss. So besteht die Gefahr, dass Neugeborene, die aus einer Region der Welt abstammen, in der die 3 Mutationen nicht bzw. nicht so häufig vorkommen, im Rahmen des Screenings ein falsch-negatives Ergebnis erhalten. Idealerweise sollte der Screeningtest Fälle von Cystinose unabhängig von der Abstammung mit hoher Sensitivität bestimmen. Das aktuelle Design erlaubt nur Aussagen zu positiven Screeningergebnissen (Verification of only positive Testers-Studiendesign) und somit zum positiven prädiktiven Wert abzuleiten.

Eine wichtige Frage betrifft auch die Testgüte des Screeningtests bei der Differenzierung der drei Schwereformen der Erkrankung, d. h. der infantilen und juvenilen Form der nephropathischen Cystinose sowie der okulären nicht-nephropathischen Cystinose zum Zeitpunkt des Neugeborenen-Screenings. So sind von 140 bekannten CTNS-Mutationen 15 Mutationen im Zusammenhang mit der juvenilen nephropathischen Cystinose und 4 Mutationen mit der okulären Cystinose beschrieben. Besonders relevant wäre, wie zuverlässig die Verlausform (infantile nephropathische Cystinose, juvenile nephropathische Cystinose, okuläre Cystinose) im Falle von Compound-Heterozygotie bestimmt werden kann. Dies ist wichtig, um falsch-positive Ergebnisse und unnötige systemische Therapien etwa bei Fällen von okulärer Cystinose auszuschließen.

In der Literatur wurde ein alternativer molekulargenetischer Screeningtest vorgeschlagen, bei dem zeitgleich DNA, die aus Blutproben von Filterpapierkarten gewonnen wurde, mittels **DNA-Microarray-Analyse** auf eine Vielzahl von Mutationen (6 - 10 Stück) gescreent wird [15]. Es bleibt zu prüfen, ob die Microarray-Analyse hinreichend simpel und kostengünstig bei einem Screening von mehreren hunderttausend Neugeborenen pro Jahr durchzuführen wäre.

Zusammenfassend stellt ein molekulargenetischer Screeningtest, insbesondere aufgrund der großen Anzahl der zu detektierenden möglichen Mutationen, eine besondere Herausforderung dar. Da sich kein Nutzen der Therapievorverlagerung auf Screeningpositive zeigte, wurden diagnostische Testgütestudien nicht systematisch gesucht. Auch im Rahmen des Literaturscreenings, das nicht spezifisch für diagnostische Testgütestudien war, wurden diese nicht zufällig identifiziert. Somit können hier keine Aussagen zur **Testgüte der möglichen Screeningtests und zur Rate an falschen Testergebnissen inklusive möglicher Schäden gemacht werden**. Untersuchungen zur diagnostischen Testgüte – insbesondere Phase-III-Diagnosestudie gemäß der Definition von Köbberling et al. [24, 25] – sollten zeigen, ob insbesondere die Sensitivität der Testung hinreichend ist, um idealerweise alle Neugeborenen mit nephropathischer Cystinose korrekt zu detektieren.

### 6.3.2 Alternative Screeningtests

In der Literatur werden keine geeigneten diagnostischen Tests ohne molekulargenetischen Ansatz beschrieben, die sich zurzeit für ein Neugeborenen-Screening auf nephropathische Cystinose eignen würden. Die Messungen, die für die Diagnose der Cystinose bei symptomatischen Kindern verwendet werden (s. 3.3), sind zurzeit nicht auf eine breite Anwendung im Neugeborenen-Screening

übertragbar. So kann die nicht-invasive **Spaltlampenuntersuchung der Augen** auf Cystinkristalle in der Hornhaut erst sicher bei älteren Kindern ab einem Alter von mindestens 1 Jahr zur Diagnose angewandt werden, da sich im jüngeren Alter ggf. noch keine okulären Cystinkristalle angesammelt haben. Für den Goldstandard der Cystinose-Diagnose, die Messung des **leukozytären Cystingehalts**, ist eine Mindestmenge von mehreren Millilitern Blut sowie eine rasche Probenverarbeitung notwendig. Die Messung lässt sich aktuell nicht mit der im erweiterten Neugeborenen-Screening verwendeten Probe von nur geringen Volumina getrocknetem Fersenblut auf Filterpapierkarten kombinieren. Der Nachweis von erhöhten Cystinkonzentrationen in kultivierten Fibroblasten bzw. der Placenta erscheint aus praktischen Gründen nicht mit dem erweiterten Neugeborenen-Screening kompatibel zu sein [33]. Auch die neue Methode der nicht-invasiven **in-vivo Reflexions-Konfokalmikroskopie** zur Feststellung von Cystinkristallen in Haut und Augen wurde noch nicht an asymptomatischen Neugeborenen getestet und scheint zum jetzigen Zeitpunkt nur in spezialisierten Einrichtungen angewandt zu werden, da die Methode komplex ist und nur von erfahrenen Anwendern durchgeführt werden kann. Die Möglichkeit, die Methode zur Messung des Therapieerfolges zu verwenden, wird diskutiert, sie wurde bis jetzt jedoch nur in mindestens einer Vorstudie mit 9 Patientinnen und Patienten untersucht [7]. Limitierend ist, dass mittels Reflexions-Konfokalmikroskopie nur das Vorhandensein von Kristallen bestimmt werden kann, jedoch nicht ihre chemische Zusammensetzung. Da verschiedene Krankheiten existieren, bei denen sich Kristalle in der Hornhaut bilden, muss die Spezifität dieser Messmethode genauer untersucht werden [8]. Cinotti et al. beschreiben, dass über die Kombination der Reflexions-Konfokalmikroskopie mit einer anderen Technik zur Identifikation der Kristallzusammensetzung, wie der Raman-Spektroskopie, in Zukunft eine spezifische nicht-invasive Technik zur Diagnose der nephropathischen Cystinose entwickelt werden könnte.

Alternative Testansätze, wie etwa die **massenspektrometrische Analyse von Sedoheptulose** in Blutproben auf Filterpapierkarten, wurden bis jetzt nur in einer sogenannten Phase-II-Diagnosestudie gemäß der Definition von Köbberling et al. [20, 21] an bekannten Gesunden und Cystinose-Patientinnen und -Patienten untersucht [42]. Diese Methode wäre sicherlich einfach in das bestehende erweiterte Neugeborenen-Screening integrierbar, da bereits massenspektrometrische Analysen verwendet. Eine Limitation der Methode ist, dass sie ausschließlich dem indirekten Nachweis der 57-kB-Deletion im CTNS-Gen in homozygoter Form dient. Die Deletion umfasst neben dem CTNS-Gen auch das CARKL/SHPK-Gen, das für ein Sedoheptulose-modifizierendes Enzym kodiert. Durch die homozygote Deletion wird ein Anstieg des Zuckers Sedoheptulose im Blut ausgelöst. Cystinosefälle, die auf anderen Mutationen des CTNS-Gens beruhen oder nur in einem Allel die 57-kB-Deletion tragen, werden von diesem Test nicht erkannt. Nur Cystinosebetroffene mit nordeuropäischer Abstammung tragen diese Mutation und in Europa besitzen nur geschätzte 33 - 50 % der Patientenpopulation diese Mutation in homozygoter Form. Folglich ist von einer zu geringen Sensitivität dieser Testmethode für ein Neugeborenen-Screening auszugehen.

Ein weiterer Screeningansatz könnte die Entwicklung des Nachweises der fehlenden Peptide für Cystinosin über eine **massenspektrometrische Analyse nach einer Immunaffinitätspeptid-anreicherung** darstellen [12].

**Zusammenfassend existiert momentan kein hinreichend validierter Screeningtest ohne molekulargenetischen Ansatz, der für ein Neugeborenen-Screening auf nephropathische Cystinose sowohl aus praktischen Gründen als auch aufgrund seiner Sensitivität geeignet zu sein scheint.**

## 7 Fazit/Empfehlungen

### 7.1 Fazit

**Fragestellung 1:** Bewertung von Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose, bei dem Screeningpositive im präsymptomatischen Stadium systemisch mit Cysteamin behandelt werden, im Vergleich zu einer Situation ohne Screening

Es wurden keine geeigneten Studien zu dieser Fragestellung identifiziert.

**In Ermangelung geeigneter Evidenz ist es nicht möglich, Aussagen zum Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose, bei dem Screeningpositive präsymptomatisch eine systemische Cysteaminbehandlung erhalten, im Vergleich zu einer Situation ohne Screening abzuleiten.**

**Fragestellung 2:** Bewertung von Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose, bei dem Screeningpositive erst nach Auftreten von Auffälligkeiten in der Beobachtung systemisch mit Cysteamin behandelt werden, im Vergleich zu einer Situation ohne Screening

Es wurden keine geeigneten Studien zu dieser Fragestellung identifiziert.

**In Ermangelung geeigneter Evidenz ist es nicht möglich, Aussagen zum Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf nephropathische Cystinose, bei dem Screeningpositive erst nach Auftreten von Auffälligkeiten in der Beobachtung systemisch mit Cysteamin behandelt werden, im Vergleich zu einer Situation ohne Screening abzuleiten.**

**Fragestellung 3: Vergleich der beiden Screeningstrategien untereinander**

Da für keine der beiden Screeningstrategien ein Nutzen im Vergleich zu einer Situation ohne Screening gezeigt werden konnte, wurde diese Fragestellung nicht untersucht.

Der Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf Cystinose im Vergleich zur derzeitigen Situation ohne Screening ist unklar, da weder vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette noch Studien zur Therapievorverlagerung identifiziert werden konnten. Mittels geeigneter klinischer Studien, insbesondere kontrollierter Interventionsstudien zur gesamten diagnostisch-therapeutischen Screeningkette mit Untersuchung patientenrelevanter (renaler) Endpunkte, besteht in Zukunft die Möglichkeit, die noch offenen Fragen zum Nutzen und Schaden eines Neugeborenen-Screenings im Vergleich zu einer Situation ohne Screening zu beantworten.

### 7.2 Empfehlung

**Ein Neugeborenen-Screening auf nephropathische Cystinose kann zurzeit außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen werden.**

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Ariceta, G., Camacho, J.A., Fernandez-Obispo, M., Fernandez-Polo, A., Gamez, J., et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia*, 2015; 35 (3): 304-321
- [2] Elmonem, M.A., Veys, K.R., Soliman, N.A., van Dyck, M., van den Heuvel, L.P., et al. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis*, 2016; 11: 47
- [3] Emma, F., Nesterova, G., Langman, C., Labbe, A., Cherqui, S., et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant*, 2014; 29 (Suppl 4): iv87-iv94
- [4] Wilmer, M.J., Schoeber, J.P., van den Heuvel, L.P., Levchenko, E.N. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol*, 2011; 26 (2): 205-215
- [5] Nesterova, G., Gahl, W.A. Cystinosis. In: GeneReviews [Internet]. Adam, M.P., Ardinger, H.H., Pagon, R.A. (Hrsg.), Seattle (WA): University of Washington. 2001, revised 2017
- [6] Nesterova, G., Gahl, W.A. Infantile nephropathic cystinosis. Standards of care. 2012. Cystinosis Research Network; letzter Zugriff: 04.03.2019. [https://www.cystinosis.org/wp-content/uploads/2019/01/CRN\\_StandardsOfCare\\_FINAL-3.pdf](https://www.cystinosis.org/wp-content/uploads/2019/01/CRN_StandardsOfCare_FINAL-3.pdf)
- [7] Bäumner, S., Weber, L.T. Nephropathic Cystinosis: Symptoms, Treatment, and Perspectives of a Systemic Disease. *Front Pediatr*, 2018; 6: 58
- [8] David, D., Princiero Berlingero, S., Elmonem, M.A., Oliveira Arcolino, F., Soliman, N., et al. Molecular Basis of Cystinosis: Geographic Distribution, Functional Consequences of Mutations in the CTNS Gene, and Potential for Repair. *Nephron*, 2019; 141 (2): 133-146
- [9] Cinotti, E., Perrot, J.L., Labeille, B., Espinasse, M., Ouerdane, Y., et al. Optical diagnosis of a metabolic disease: cystinosis. *J Biomed Opt*, 2013; 18 (4): 046013
- [10] Köbberling, J., Richter, K., Trampisch, H.J., Windeler, J. Methodologie der medizinischen Diagnostik. Entwicklung, Beurteilung und Anwendung von Diagnoseverfahren in der Medizin. Köbberling, J. (Hrsg.), Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag. 1991
- [11] Köbberling, J., Trampisch, H.J., Windeler, J. Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. Heft 10. Stuttgart, New York: F.K. Schattauer Verlag. 1989
- [12] Wamelink, M.M., Struys, E.A., Jansen, E.E., Blom, H.J., Vilboux, T., et al. Elevated concentrations of sedoheptulose in bloodspots of patients with cystinosis caused by the 57-kb deletion: implications for diagnostics and neonatal screening. *Mol Genet Metab*, 2011; 102 (3): 339-342
- [13] Brodin-Sartorius, A., Tete, M.J., Niaudet, P., Antignac, C., Guest, G., et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int*, 2012; 81 (2): 179-189
- [14] Lord, S.J., Irwig, L., Simes, R.J. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? *Ann Intern Med*, 2006; 144 (11): 850-855
- [15] Medical Services Advisory Committee. Guidelines for the assessment of diagnostic technologies. 2005. Publication approval number: 3683.
- [16] Nachtnebel, A. Evaluation diagnostischer Technologien - Hintergrund, Probleme, Methoden. 2010. Ludwig Boltzmann Institut, HTA-Projektbericht Nr.: 036.
- [17] Schünemann, H.J., Mustafa, R., Brozek, J. Diagnostik und linked evidence - Wie robust muss die Kette sein? *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*, 2012; 106 (3): 153-160

- [18] Higgins, J.P.T., Green, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). 2011. The Cochrane Collaboration.
- [19] Whiting, P.F., Rutjes, A.W., Westwood, M.E., Mallett, S., Deeks, J.J., et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med, 2011; 155 (8): 529-536
- [20] Trampisch, H.J., Windeler, J. t-Test oder nichtparametrischer Test? In: Medizinische Statistik. Trampisch, H.J., Windeler, J., Ehle, B., Lange, S. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin, Heidelberg. 1997; 244-246
- [21] Glasziou, P., Chalmers, I., Rawlins, M., McCulloch, P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ, 2007; 334 (7589): 349-351
- [22] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. 2017. Version 5.0, letzter Zugriff: 18.07.2018. <https://www.IQWiG.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>
- [23] Fleige, T., Burggraf, S., Czibere, L., Haring, J., Gluck, B., et al. Next generation sequencing as second-tier test in high-throughput newborn screening for nephropathic cystinosis. Eur J Hum Genet, 2019; DOI: 10.1038/s41431-019-0521-3
- [24] Hohenfellner, K., Bergmann, C., Fleige, T., Janzen, N., Burggraf, S., et al. Molecular based newborn screening in Germany: Follow-up for cystinosis. Mol Genet Metab Rep, 2019; 21: 100514
- [25] Reznik, V.M., Adamson, M., Adelman, R.D., Murphy, J.L., Gahl, W.A., et al. Treatment of cystinosis with cysteamine from early infancy. J Pediatr, 1991; 119 (3): 491-493
- [26] da Silva, V.A., Zurbrugg, R.P., Lavanchy, P., Blumberg, A., Suter, H., et al. Long-term treatment of infantile nephropathic cystinosis with cysteamine. N Engl J Med, 1985; 313 (23): 1460-1463
- [27] Kleta, R., Bernardini, I., Ueda, M., Varade, W.S., Phornphutkul, C., et al. Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. J Pediatr, 2004; 145 (4): 555-560
- [28] Kleta, R., Gahl, W.A. Pharmacological treatment of nephropathic cystinosis with cysteamine. Expert Opin Pharmacother, 2004; 5 (11): 2255-2262
- [29] n.n. Treatment of infantile nephropathic cystinosis with cysteamine. N Engl J Med, 1986; 314 (20): 1319-1321
- [30] Emma, F., Hoff, W.V., Hohenfellner, K., Topaloglu, R., Greco, M., et al. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. Kidney Int, 2021; 100 (5): 1112-1123
- [31] AACE Male Sexual Dysfunction Task Force American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction: a couple's problem - 2003 update. Endocr Pract, 2003; 9 (1): 77-95

## 9 Anhang

### 9.1 Dokumentation der Recherchen

#### 9.1.1 Recherche (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette)

##### Recherche in PubMed (hier Screening)

Datum	03.04.19
Datenbank(en)	NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	21

##### Suchstrategie

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystinosis[mesh]	1186
2	cystinosis[tiab]	1253
3	cystin*[tiab]	11514
4	disease*[tiab] OR diathes*[tiab] OR defect*[tiab]	4010768
5	(#3) AND #4	1873
6	fanconi syndrome[mesh]	1574
7	fanconi syndrome[tiab]	1365
8	lignac[tiab] AND syndrome[tiab]	7
9	abderhalden[tiab] AND syndrome[tiab]	0
10	((((#1) OR #2) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8	4604
11	early diagnosis[mesh:noexp]	24034
12	early diagnosis[tiab] OR early diagnoses[tiab] OR early	126944
13	mass screening[mesh:noexp]	96854
14	screen*[ti]	161928
15	((#11) OR #12) OR #13) OR #14	338326
16	(#10) AND #15	104
17	(#16) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))	91

**Update-Recherche in PubMed (hier Screening)**

Datum	26.08.19
Datenbank(en)	NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	1

**Suchstrategie**

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystinosis[mesh]	1198
2	cystinosis[tiab]	1267
3	cystin*[tiab]	11653
4	disease*[tiab] OR diathes*[tiab] OR defect*[tiab]	4104517
5	(#3) AND #4	1901
6	fanconi syndrome[mesh]	1588
7	fanconi syndrome[tiab]	1388
8	lignac[tiab] AND syndrome[tiab]	7
9	abderhalden[tiab] AND syndrome[tiab]	0
10	((((#1) OR #2) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8	4663
11	early diagnosis[mesh:noexp]	24822
12	early diagnosis[tiab] OR early diagnoses[tiab] OR early detection[tiab]	130515
13	mass screening[mesh:noexp]	98682
14	screen*[ti]	165909
15	((#11) OR #12) OR #13) OR #14	346833
16	(#10) AND #15	105
17	((#16) AND ("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("2019/03"[Date - Publication] : "2019"[Date - Publication])	4

### Recherche in Cochrane (hier Screening)

Datum	03.04.19
Datenbank(en)	CCTR93, CDSR93 ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> ) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4 of 12, April 2019 Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 4 of 12, April 2019
Anzahl potentiell relevanter Treffer	3

### Suchstrategie

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
#1	MeSH descriptor: [Cystinosis] explode all trees	20
#2	cystinosis:ti,ab	40
#3	cystin*:ti,ab	190
#4	disease* or diathes* or defect*:ti,ab	421508
#5	#3 and #4	73
#6	MeSH descriptor: [Fanconi Syndrome] explode all trees	6
#7	fanconi syndrome:ti,ab	37
#8	lignac and syndrome:ti,ab	0
#9	abderhalden and syndrome:ti,ab	2
#10	#1 or #2 or #5 or #6 or #7 or #9	135
#11	MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees	1490
#12	early diagnosis or early diagnoses or early detection:ti,ab	23448
#13	MeSH descriptor: [Mass Screening] this term only	2939
#14	screen*:ti	9202
#15	[31-#14]	32130
#16	#10 and #15 in Cochrane Reviews, Trials	3

### Update-Recherche in Cochrane (hier Screening)

Datum	26.08.19
Datenbank(en)	CCTR93, CDSR93 ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> ) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 8 of 12, August 2019 Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 8 of 12, August 2019
Anzahl potentiell relevanter Treffer	0

### Suchstrategie

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [Cystinosis] explode all trees	21
2	cystinosis:ti,ab	40
3	cystin*:ti,ab	194
4	disease* or diathes* or defect*:ti,ab	432847
5	#3 and #4	73
6	MeSH descriptor: [Fanconi Syndrome] explode all trees	6
7	fanconi syndrome:ti,ab	38
8	lignac and syndrome:ti,ab	0
9	abderhalden and syndrome:ti,ab	2
10	#1 or #2 or #5 or #6 or #7 or #9	136
11	MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees	1541
12	early diagnosis or early diagnoses or early detection:ti,ab	23988
13	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees	3628
14	screen*:ti	9461
15	[31-#14]	33381
16	#10 and #15 in Cochrane Reviews, Trials	3

**Recherche in Ovid (Embase) (hier Screening)**

Datum	04.04.19
Datenbank(en)	<a href="https://ovidsp.tx.ovid.com/">https://ovidsp.tx.ovid.com/</a> Embase 1996 to 2019 Week 13
Anzahl potentiell relevanter Treffer	15

**Suchstrategie**

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	exp cystinosis/	1109
2	cystinosis.tw.	960
3	cystin*.tw.	7215
4	(disease* or diathes* or defect*).tw.	4254749
5	3 and 4	1964
6	exp fanconi syndrome/	1796
7	fanconi syndrome.tw.	1092
8	(lignac and syndrome).tw.	1
9	(abderhalden and syndrome).tw.	0
10	1 or 2 or 5 or 6 or 7 or 8	4346
11	early diagnosis/	92798
12	(early diagnosis or early diagnoses or early detection).tw.	149382
13	mass screening/	36702
14	screen*.ti.	175931
15	11 or 12 or 13 or 14	371667
16	10 and 15	153
17	limit 16 to (english or german)	144

**Update-Recherche in Ovid (Embase) (hier Screening)**

Datum	26.08.19
Datenbank(en)	<a href="https://ovidsp.tx.ovid.com/">https://ovidsp.tx.ovid.com/</a> Embase 1996 to 2019 Week 34
Anzahl potentiell relevanter Treffer	4

**Suchstrategie**

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	exp cystinosis/	1156
2	cystinosis.tw.	1004
3	cystin*.tw.	7482
4	(disease* or diathes* or defect*).tw.	4456934
5	3 and 4	2040
6	exp fanconi syndrome/	1857
7	fanconi syndrome.tw.	1136
8	(lignac and syndrome).tw.	1
9	(abderhalden and syndrome).tw.	0
10	1 or 2 or 5 or 6 or 7 or 8	4504
11	early diagnosis/	96010
12	(early diagnosis or early diagnoses or early detection).tw.	157184
13	mass screening/	37738
14	screen*.ti.	184315
15	11 or 12 or 13 or 14	388833
16	10 and 15	161
17	limit 16 to ((english or german) and yr="2019")	9

**Recherche Studienregister (hier Screening)**

Datum	05.04.19
Datenbank(en)	Clinical Trials ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov/">http://www.clinicaltrials.gov/</a> ) WHO ICTRP ( <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	2

**Suchstrategie**

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystinosis OR fanconi syndrome OR lignac syndrome OR abderhalden syndrome   early diagnosis OR early detection OR screening	1
2	cystinosis AND early diagnosis OR cystinosis AND early detection OR cystinosis AND screening	0
3	fanconi AND early diagnosis OR fanconi AND early detection OR fanconi AND screening	1
4	lignac AND early diagnosis OR lignac AND early detection OR lignac AND screening	0
5	abderhalden AND early diagnosis OR abderhalden AND early detection OR abderhalden AND screening	0

**Update-Recherche Studienregister (hier Screening)**

Datum	26.08.19
Datenbank(en)	Clinical Trials ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov/">http://www.clinicaltrials.gov/</a> ) WHO ICTRP ( <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	0

**Suchstrategie**

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystinosis OR fanconi syndrome OR lignac syndrome OR abderhalden syndrome   early diagnosis OR early detection OR screening	1
2	cystinosis AND early diagnosis OR cystinosis AND early detection OR cystinosis AND screening	0
3	fanconi AND early diagnosis OR fanconi AND early detection OR fanconi AND screening	1
4	lignac AND early diagnosis OR lignac AND early detection OR lignac AND screening	0
5	abderhalden AND early diagnosis OR abderhalden AND early detection OR abderhalden AND screening	0

**Recherche Studienregister EudraCT (hier Screening)**

Datum	05.04.19
Datenbank(en)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024262-22/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024262-22/DE</a>
Anzahl potentiell relevanter Treffer	5

**Suchstrategie**

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystinosis AND early	0
2	cystinosis AND screening	3
3	fanconi AND early	2
4	fanconi AND screening	4
5	lignac AND early	0
6	lignac AND screening	0
7	abderhalden AND early	0
8	abderhalden AND screening	0

**Update-Recherche Studienregister EudraCT (hier Screening)**

Datum	26.08.19
Datenbank(en)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024262-22/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024262-22/DE</a>
Anzahl potentiell relevanter Treffer	1

**Suchstrategie**

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystinosis AND early	0
2	cystinosis AND screening	4
3	fanconi AND early	2
4	fanconi AND screening	4
5	lignac AND early	0
6	lignac AND screening	0
7	abderhalden AND early	0
8	abderhalden AND screening	0

### 9.1.1.1 Update-Recherche 2022 (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette)

#### Recherche in PubMed (hier Screening)

Datum	24.01.22
Datenbank(en)	NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	23

#### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystinosis[mesh]	1,290
2	cystinosis[tiab]	1,392
3	cystin*[tiab]	12,655
4	disease*[tiab] OR diathes*[tiab] OR defect*[tiab]	4,851,725
5	(#3) AND #4	2,189
6	fanconi syndrome[mesh]	1,684
7	fanconi syndrome[tiab]	1,514
8	lignac[tiab] AND syndrome[tiab]	7
9	abderhalden[tiab] AND syndrome[tiab]	0
10	((((#1) OR #2) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8	5,127
11	early diagnosis[mesh:noexp]	29,231
12	early diagnosis[tiab] OR early diagnoses[tiab] OR early detection[tiab]	160,709
13	mass screening[mesh:noexp]	111,646
14	screen*[ti]	195,451
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	411,854
16	#10 AND #15	129
17	((#17) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND ("2019/08"[Date - Publication] : "2022"[Date - Publication]))	23

**Recherche in Cochrane (hier Screening)**

Datum	24.01.22
Datenbank(en)	CCTR93, CDSR93 ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> ) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1 of 12, January 2022 Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 12 of 12, December 2021
Anzahl potentiell relevanter Treffer	2

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [Cystinosis] explode all trees	22
2	cystinosis:ti,ab	44
3	cystin*:ti,ab	231
4	disease* or diathes* or defect*:ti,ab	509882
5	#3 and #4	86
6	MeSH descriptor: [Fanconi Syndrome] explode all trees	6
7	fanconi syndrome:ti,ab	45
8	lignac and syndrome:ti,ab	0
9	abderhalden and syndrome:ti,ab	2
10	#1 or #2 or #5 or #6 or #7 or #9	158
11	MeSH descriptor: [Early Diagnosis] this term only	559
12	early diagnosis or early diagnoses or early detection:ti,ab	27175
13	MeSH descriptor: [Mass Screening] this term only	3339
14	screen*:ti	11055
15	[31-#14]	37369
16	#10 and #15 with Cochrane Library publication date Between Aug 2019 and Jan 2022, in Cochrane Reviews, Trials	2

**Recherche Studienregister (hier Screening)**

Datum	25.01.22		
Datenbank(en)	Clinical Trials WHO ICTRP	( <a href="http://www.clinicaltrials.gov/">http://www.clinicaltrials.gov/</a> ) ( <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> )	
Anzahl potentiell relevanter Treffer	0		

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystinosis OR fanconi syndrome OR lignac syndrome OR abderhalden syndrome   early diagnosis OR early detection OR screening	1
2	cystinosis AND early diagnosis OR cystinosis AND early detection OR cystinosis AND screening	1
3	fanconi AND early diagnosis OR fanconi AND early detection OR fanconi AND screening	0
4	lignac AND early diagnosis OR lignac AND early detection OR lignac AND screening	0
5	abderhalden AND early diagnosis OR abderhalden AND early detection OR abderhalden AND screening	0

**Recherche Studienregister EudraCT (hier Screening)**

Datum	25.01.22
Datenbank(en)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024262-22/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024262-22/DE</a>
Anzahl potentiell relevanter Treffer	2

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystinosis AND early	0
2	cystinosis AND screening	4
3	fanconi AND early	2
4	fanconi AND screening	6
5	lignac AND early	0
6	lignac AND screening	0
7	abderhalden AND early	0
8	abderhalden AND screening	0

**Recherche in Ovid (Embase) (hier Screening)**

Datum	24.01.22
Datenbank(en)	<a href="https://ovidsp.tx.ovid.com/">https://ovidsp.tx.ovid.com/</a> Embase 1996 to 2022 Week 03
Anzahl potentiell relevanter Treffer	27

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	exp cystinosis/	1359
2	cystinosis.tw.	1161
3	cystin*.tw.	8699
4	(disease* or diathes* or defect*).tw.	5482347
5	3 and 4	2429
6	exp fanconi syndrome/	2124
7	fanconi syndrome.tw.	1359
8	(lignac and syndrome).tw.	1
9	(abderhalden and syndrome).tw.	0
10	1 or 2 or 5 or 6 or 7 or 8	5267
11	early diagnosis/	111701
12	(early diagnosis or early diagnoses or early detection).tw.	198959
13	mass screening/	44004
14	screen*.ti.	223942
15	11 or 12 or 13 or 14	474924
16	10 and 15	201
17	limit 16 to ((english or german) and yr="2019 - 2022")	53

## 9.1.2 Recherche (Interventionsstudien zur Therapievorverlagerung)

### Recherche in PubMed (hier Cysteamin)

Datum	03.04.19
Datenbank(en)	NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	62

### Suchstrategie

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystinosis[mesh]	1186
2	cystinosis[tiab]	1253
3	cystin*[tiab]	11514
4	disease*[tiab] OR diathes*[tiab] OR defect*[tiab]	4010768
5	(#3) AND #4	1873
6	fanconi syndrome[mesh]	1574
7	fanconi syndrome[tiab]	1365
8	lignac[tiab] AND syndrome[tiab]	7
9	abderhalden[tiab] AND syndrome[tiab]	0
10	((((#1) OR #2) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8	4604
11	cystagon[tw] OR cysteamine[tw] OR mercaptoethylamine[tw] OR	4531
12	(#10) AND #11	374
13	animals[mesh] NOT humans[mesh]	4565379
14	(#13) NOT #12	339
15	(#14) AND (({"english"}[Language] OR {"german"}[Language]))	315

### Update-Recherche in PubMed (hier Cystagon)

Datum	26.08.19
Datenbank(en)	NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	5

### Suchstrategie

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystinosis[mesh]	1198
2	cystinosis[tiab]	1267
3	cystin*[tiab]	11653
4	disease*[tiab] OR diathes*[tiab] OR defect*[tiab]	4104517
5	(#3) AND #4	1901
6	fanconi syndrome[mesh]	1588
7	fanconi syndrome[tiab]	1388
8	lignac[tiab] AND syndrome[tiab]	7
9	abderhalden[tiab] AND syndrome[tiab]	0
10	(((((#1) OR #2) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8	4663
11	cystagon[tw] OR cysteamine[tw] OR mercaptoethylamine[tw] OR mercamine[tw] OR mercaptamine[tw] OR cysteinamine[tw] OR becaptan[tw] OR procysbi[tw] OR RP103[tw] OR "RP 103"[tw] OR cystadrops[tw] OR cystaran[tw]	4572
12	(#10) AND #11	380
13	animals[mesh] NOT humans[mesh]	4612039
14	(#12) NOT #13	344
15	((#14) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("2019/03"[Date - Publication] : "2019"[Date - Publication])	14

### Recherche in Cochrane (hier Cy steamin)

Datum	03.04.19
Datenbank(en)	CCTR93, CDSR93 ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> ) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4 of 12, April 2019 Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 4 of 12, April 2019
Anzahl potentiell relevanter Treffer	16

### Suchstrategie

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
#1	MeSH descriptor: [Cystinosis] explode all trees	20
#2	cystinosis:ti,ab	40
#3	cystin*:ti,ab	190
#4	disease* or diathes* or defect*:ti,ab	421508
#5	#3 and #4	73
#6	MeSH descriptor: [Fanconi Syndrome] explode all trees	6
#7	fanconi syndrome:ti,ab	37
#8	lignac and syndrome:ti,ab	0
#9	abderhalden and syndrome:ti,ab	2
#10	#1 or #2 or #5 or #6 or #7 or #9	135
#11	cystagon or cysteamine or mercaptoethylamine or mercamine or mercaptamine or cysteinamine or becaptanor or procysbi or RP103 or "RP 103" or cystadrops or cystaran	75
#12	#10 and #11	32

### Update-Recherche in Cochrane (hier Cystagon)

Datum	26.08.19
Datenbank(en)	CCTR93, CDSR93 ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> ) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 8 of 12, August 2019 Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 8 of 12, August 2019
Anzahl potentiell relevanter Treffer	0

### Suchstrategie

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [Cystinosis] explode all trees	20
2	cystinosis:ti,ab	40
3	cystin*:ti,ab	190
4	disease* or diathes* or defect*:ti,ab	421508
5	#3 and #4	73
6	MeSH descriptor: [Fanconi Syndrome] explode all trees	6
7	fanconi syndrome:ti,ab	37
8	lignac and syndrome:ti,ab	0
9	abderhalden and syndrome:ti,ab	2
10	#1 or #2 or #5 or #6 or #7 or #9	135
11	cystagon or cysteamine or mercaptoethylamine or mercamine or mercaptamine or cysteinamine or becaptanor or procysbi or RP103 or "RP 103" or cystadrops or cystaran	75
12	#10 and #11	32

**Recherche in Ovid (Embase) (hier Cyteamin)**

Datum	04.04.19
Datenbank(en)	<a href="https://ovidsp.tx.ovid.com/">https://ovidsp.tx.ovid.com/</a> Embase 1996 to 2019 Week 13
Anzahl potentiell relevanter Treffer	30

**Suchstrategie**

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	exp cystinosis/	1109
2	cystinosis.tw.	960
3	cystin*.tw.	7215
4	(disease* or diathes* or defect*).tw.	4254749
5	3 and 4	1964
6	exp fanconi syndrome/	1796
7	fanconi syndrome.tw.	1092
8	(lignac and syndrome).tw.	1
9	(abderhalden and syndrome).tw.	0
10	1 or 2 or 5 or 6 or 7 or 8	4346
11	(cystagon or cyteamine or mercaptoethylamine or mercamine or mercaptamine or cysteinamine or becaptan or procysbi or RP103 or "RP 103" or cystadrops or cystaran).mp.	2837
12	10 and 11	514
13	exp animals/ not exp humans/	2784233
14	12 not 13	476
15	limit 14 to (english or german)	451

**Update-Recherche in Ovid (Embase) (hier Cystagon)**

Datum	26.08.19
Datenbank(en)	<a href="https://ovidsp.tx.ovid.com/">https://ovidsp.tx.ovid.com/</a> Embase 1996 to 2019 Week 34
Anzahl potentiell relevanter Treffer	4

**Suchstrategie**

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	exp cystinosis/	1156
2	cystinosis.tw.	1004
3	cystin*.tw.	7482
4	(disease* or diathes* or defect*).tw.	4456934
5	3 and 4	2040
6	exp fanconi syndrome/	1857
7	fanconi syndrome.tw.	1136
8	(lignac and syndrome).tw.	1
9	(abderhalden and syndrome).tw.	0
10	1 or 2 or 5 or 6 or 7 or 8	4504
11	(cystagon or cysteamine or mercaptoethylamine or mercamine or mercaptamine or cysteinamine or becaptop or procysbi or RP103 or "RP 103" or cystadrops or cystaran).mp.	2921
12	10 and 11	533
13	exp animals/ not exp humans/	2886509
14	12 not 13	493
15	limit 14 to ((english or german) and yr="2019")	19

**Recherche Studienregister (hier Cyteamin)**

Datum	05.04.19
Datenbank(en)	Clinical Trials ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov/">http://www.clinicaltrials.gov/</a> ) WHO ICTRP ( <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	20

**Suchstrategie**

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystinosis OR fanconi syndrome OR lignac syndrome OR abderhalden syndrome   cystagon OR cyteamine OR mercaptoethylamine OR mercamine OR mercaptamine OR cysteinamine OR becaptan OR procysbi OR RP103 OR "RP 103" OR cystadrops OR cystaran	13
2	cystinosis AND cystagon OR cystinosis AND cyteamine OR cystinosis AND mercaptoethylamine OR cystinosis AND mercamine OR cystinosis AND mercaptamine OR cystinosis AND cysteinamine OR cystinosis AND becaptan OR cystinosis AND procysbi OR cystinosis AND RP103 OR cystinosis AND cystadrops OR cystinosis AND cystaran	17
3	fanconi AND cystagon OR fanconi AND cyteamine OR fanconi AND mercaptoethylamine OR fanconi AND mercamine OR fanconi AND mercaptamine OR fanconi AND cysteinamine OR fanconi AND becaptan OR fanconi AND procysbi OR fanconi AND RP103 OR fanconi AND cystadrops OR fanconi AND cystaran	0
4	lignac AND cystagon OR lignac AND cyteamine OR lignac AND mercaptoethylamine OR lignac AND mercamine OR lignac AND mercaptamine OR lignac AND cysteinamine OR lignac AND becaptan OR lignac AND procysbi OR lignac AND RP103 OR lignac AND cystadrops OR lignac AND cystaran	0
5	abderhalden AND cystagon OR abderhalden AND cyteamine OR abderhalden AND mercaptoethylamine OR abderhalden AND mercamine OR abderhalden AND mercaptamine OR abderhalden AND cysteinamine OR abderhalden AND becaptan OR abderhalden AND procysbi OR abderhalden AND RP103 OR abderhalden AND cystadrops OR abderhalden AND cystaran	0

### Update-Recherche Studienregister (hier Cystagon)

Datum	26.08.19
Datenbank(en)	Clinical Trials ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov/">http://www.clinicaltrials.gov/</a> ) WHO ICTRP ( <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	2

### Suchstrategie

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystinosis OR fanconi syndrome OR lignac syndrome OR abderhalden syndrome   cystagon OR cysteamine OR mercaptoethylamine OR mercamine OR mercaptamine OR cysteinamine OR becaptop OR procysbi OR RP103 OR "RP 103" OR cystadrops OR cystaran	14
2	cystinosis AND cystagon OR cystinosis AND cysteamine OR cystinosis AND mercaptoethylamine OR cystinosis AND mercamine OR cystinosis AND mercaptamine OR cystinosis AND cysteinamine OR cystinosis AND becaptop OR cystinosis AND procysbi OR cystinosis AND RP103 OR cystinosis AND cystadrops OR cystinosis AND cystaran	19
3	fanconi AND cystagon OR fanconi AND cysteamine OR fanconi AND mercaptoethylamine OR fanconi AND mercamine OR fanconi AND mercaptamine OR fanconi AND cysteinamine OR fanconi AND becaptop OR fanconi AND procysbi OR fanconi AND RP103 OR fanconi AND cystadrops OR fanconi AND cystaran	0
4	lignac AND cystagon OR lignac AND cysteamine OR lignac AND mercaptoethylamine OR lignac AND mercamine OR lignac AND mercaptamine OR lignac AND cysteinamine OR lignac AND becaptop OR lignac AND procysbi OR lignac AND RP103 OR lignac AND cystadrops OR lignac AND cystaran	0
5	abderhalden AND cystagon OR abderhalden AND cysteamine OR abderhalden AND mercaptoethylamine OR abderhalden AND mercamine OR abderhalden AND mercaptamine OR abderhalden AND cysteinamine OR abderhalden AND becaptop OR abderhalden AND procysbi OR abderhalden AND RP103 OR abderhalden AND cystadrops OR abderhalden AND cystaran	0

**Recherche Studienregister EudraCT (hier Cysteamin)**

Datum	05.04.19
Datenbank(en)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024262-22/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024262-22/DE</a>
Anzahl potentiell relevanter Treffer	6

**Suchstrategie**

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystagon OR cysteamine OR mercaptoethylamine OR mercamine OR mercaptamine OR cysteinamine OR becaptop OR procysbi OR RP103 OR cystadrops OR cystaran	12

**Update-Recherche Studienregister EudraCT (hier Cystagon)**

Datum	27.08.19
Datenbank(en)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024262-22/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024262-22/DE</a>
Anzahl potentiell relevanter Treffer	1

**Suchstrategie**

Suchschritt-Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystagon OR cysteamine OR mercaptoethylamine OR mercamine OR mercaptamine OR cysteinamine OR becaptop OR procysbi OR RP103 OR cystadrops OR cystaran	13

### 9.1.2.1 Update-Recherche 2022 (Interventionsstudien zur Therapievorverlagerung)

#### Recherche in PubMed (hier Cystagon)

Datum	24.01.22
Datenbank(en)	NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	56

#### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystinosis[mesh]	1,290
2	cystinosis[tiab]	1,392
3	cystin*[tiab]	12,655
4	disease*[tiab] OR diathes*[tiab] OR defect*[tiab]	4,851,725
5	(#3) AND #4	2,189
6	fanconi syndrome[mesh]	1,684
7	fanconi syndrome[tiab]	1,514
8	lignac[tiab] AND syndrome[tiab]	7
9	abderhalden[tiab] AND syndrome[tiab] - Schema: all	0
10	#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	5,127
11	cystagon[tw] OR cysteamine[tw] OR mercaptoethylamine[tw] OR mercamine[tw] OR mercaptamine[tw] OR cysteinamine[tw] OR becaptan[tw] OR procysbi[tw] OR RP103[tw] OR "RP 103"[tw] OR cystadrops[tw] OR cystaran[tw]	4,923
12	(#10) AND #11	439
13	animals[mesh] NOT humans[mesh]	4,946,284
14	#12 NOT #13	400
15	((#14) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND ("2019/08"[Date - Publication] : "2022"[Date - Publication]))	56

**Recherche in Cochrane (hier Cystagon)**

Datum	24.01.22
Datenbank(en)	CCTR93, CDSR93 ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> ) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1 of 12, January 2022 Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 12 of 12, December 2021
Anzahl potentiell relevanter Treffer	5

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [Cystinosis] explode all trees	22
2	cystinosis:ti,ab	44
3	cystin*:ti,ab	231
4	disease* or diathes* or defect*:ti,ab	509882
5	#3 and #4	86
6	MeSH descriptor: [Fanconi Syndrome] explode all trees	6
7	fanconi syndrome:ti,ab	45
8	lignac and syndrome:ti,ab	0
9	abderhalden and syndrome:ti,ab	2
10	#1 or #2 or #5 or #6 or #7 or #9	158
11	cystagon or cysteamine or mercaptoethylamine or mercamine or mercaptamine or cysteinamine or becaptanor or procysbi or RP103 or "RP 103" or cystadrops or cystaran	106
12	#10 and #11 with Cochrane Library publication date Between Aug 2019 and Jan 2022, in Cochrane Reviews, Trials	7

**Recherche in Ovid (Embase) (hier Cystagon)**

Datum	24.01.22
Datenbank(en)	<a href="https://ovidsp.tx.ovid.com/">https://ovidsp.tx.ovid.com/</a> Embase 1996 to 2022 Week 03
Anzahl potentiell relevanter Treffer	34

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	exp cystinosis/	1359
2	cystinosis.tw.	1161
3	cystin*.tw.	8699
4	(disease* or diathes* or defect*).tw.	5482347
5	3 and 4	2429
6	exp fanconi syndrome/	2124
7	fanconi syndrome.tw.	1359
8	(lignac and syndrome).tw.	1
9	(abderhalden and syndrome).tw.	0
10	1 or 2 or 5 or 6 or 7 or 8	5267
11	(cystagon or cysteamine or mercaptoethylamine or mercamine or mercaptamine or cysteinamine or becaptan or procysbi or RP103 or "RP 103" or cystadrops or cystaran).mp.	3393
12	10 and 11	614
13	exp animals/ not exp humans/	3311732
14	12 not 13	568
15	limit 14 to ((english or german) and yr="2019 - 2022")	100

**Recherche Studienregister (hier Cystagon)**

Datum	25.01.22
Datenbank(en)	Clinical Trials ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov/">http://www.clinicaltrials.gov/</a> ) WHO ICTRP ( <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	4

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystinosis OR fanconi syndrome OR lignac syndrome OR abderhalden syndrome   cystagon OR cysteamine OR mercaptoethylamine OR mercamine OR mercaptamine OR cysteinamine OR becaptan OR procysbi OR RP103 OR "RP 103" OR cystadrops OR cystaran	16
2	cystinosis AND cystagon OR cystinosis AND cysteamine OR cystinosis AND mercaptoethylamine OR cystinosis AND mercamine OR cystinosis AND mercaptamine OR cystinosis AND cysteinamine OR cystinosis AND becaptan OR cystinosis AND procysbi OR cystinosis AND RP103 OR cystinosis AND cystadrops OR cystinosis AND cystaran	22
3	fanconi AND cystagon OR fanconi AND cysteamine OR fanconi AND mercaptoethylamine OR fanconi AND mercamine OR fanconi AND mercaptamine OR fanconi AND cysteinamine OR fanconi AND becaptan OR fanconi AND procysbi OR fanconi AND RP103 OR fanconi AND cystadrops OR fanconi AND cystaran	0
4	lignac AND cystagon OR lignac AND cysteamine OR lignac AND mercaptoethylamine OR lignac AND mercamine OR lignac AND mercaptamine OR lignac AND cysteinamine OR lignac AND becaptan OR lignac AND procysbi OR lignac AND RP103 OR lignac AND cystadrops OR lignac AND cystaran	0
5	abderhalden AND cystagon OR abderhalden AND cysteamine OR abderhalden AND mercaptoethylamine OR abderhalden AND mercamine OR abderhalden AND mercaptamine OR abderhalden AND cysteinamine OR abderhalden AND becaptan OR abderhalden AND procysbi OR abderhalden AND RP103 OR abderhalden AND cystadrops OR abderhalden AND cystaran	0

**Recherche Studienregister EudraCT (hier Cystagon)**

Datum	25.01.22
Datenbank(en)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024262-22/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024262-22/DE</a>
Anzahl relevanter Treffer	2

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	cystagon OR cysteamine OR mercaptoethylamine OR mercamine OR mercaptamine OR cysteinamine OR becaptan OR procysbi OR RP103 OR cystadrops OR cystaran	15

## 9.2 Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur

### 9.2.1 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

#### Kein Screening

Auray-Blais, C., Cyr, D., Drouin, R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: from micromolecules to macromolecules. *J Inherit Metab Dis*, 2007; 30 (4): 515-521

Elmonem, M.A., Makar, S.H., Rehab, H. Chitotriosidase enzyme can be used as a screening marker and a therapeutic monitor for nephropathic cystinosis. Abstract Nr. P-SUN281. *Pediatr Nephrol*, 2013; 28 (8): 1627-1628

Greco, M., Brugnara, M., Zaffanello, M., Taranta, A., Pastore, A., et al. Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol*, 2010; 25 (12): 2459-2467

Karatzas, A., Paridis, D., Kozyrakis, D., Tzortzis, V., Samarinis, M., et al. Fanconi syndrome in the adulthood. The role of early diagnosis and treatment. *J Musculoskelet Neuron Interact*, 2017; 17 (4): 303-306

#### Keine Studie, kein systematischer Review

Gahl, W.A., Thoene, J.G., Schneider, J.A. Cystinosis. *N Engl J Med*, 2002; 347 (2): 111-121

Kleta, R., Kaskel, F., Dohil, R., Goodyer, P., Guay-Woodford, L.M., et al. First NIH/Office of Rare Diseases Conference on Cystinosis: past, present, and future. *Pediatr Nephrol*, 2005; 20 (4): 452-454

Meikle, P.J., Dean, C.J., Brooks, D.A., Hopwood, J.J. Newborn screening for lysosomal storage disorders: Ethical and technical considerations. *Ital J Pediatr*, 2004; 30: 305-311

Meikle, P.J., Hopwood, J.J. Lysosomal storage disorders: emerging therapeutic options require early diagnosis. *Eur J Pediatr*, 2003; 162 Suppl 1: S34-S37

Naylor, E.W., Sokolsky, T., Puffenberger, E.G., Strauss, K.A., Morton, D.H., et al. Second-tier dna confirmation of newborn metabolic and hearing loss screening using targeted next generation sequencing. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2014; 111 (3): 237

Nesterova, G., Gahl, W.A. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol*, 2013; 28 (1): 51-59

#### Einzelfallbericht

Gahl, W.A. Nephropathic cystinosis. *Pediatr Rev*, 1997; 18 (9): 302-304

Schneider, J.A., Wong, V., Seegmiller, J.E. The early diagnosis of cystinosis. *J Pediatr*, 1969; 74 (1): 114-116

## 9.2.2 Interventionsstudien der Therapieverlagerung

### Keine Therapieverlagerung

Alfadhel, M., Al-Thihli, K., Moubayed, H., Eyaid, W., Al-Jeraisy, M. Drug treatment of inborn errors of metabolism: a systematic review. *Arch Dis Child*, 2013; 98 (6): 454-461

Bacchetta, J., Claramunt-Taberner, D., Cochat, P., Gaillard, S., Deschenes, G., et al. Patients with nephropathic cystinosis display cortical bone impairment. Abstract Nr. P-235. *Pediatr Nephrol*, 2017; 32 (9): 1753-1754

Bäumner, S., Weber, L.T. Conversion from immediate- to extended-release cysteamine may decrease disease control and increase additional side effects. *Pediatr Nephrol*, 2017; 32 (7): 1281-1282

Beinart, N., Hackett, R.A., Graham, C.D., Weinman, J., Ostermann, M. Mood and illness experiences of adults with cystinosis. *Ren Fail*, 2015; 37 (5): 835-839

Bertholet-Thomas, A., Claramunt-Taberner, D., Gaillard, S., Deschenes, G., Sornay-Rendu, E., et al. Teenagers and young adults with nephropathic cystinosis display significant bone disease and cortical impairment. *Pediatr Nephrol*, 2018; 33 (7): 1165-1172

Besouw, M., Tangerman, A., Cornelissen, E., Rioux, P., Levchenko, E. Halitosis in cystinosis patients after administration of immediate-release cysteamine bitartrate compared to delayed-release cysteamine bitartrate. *Mol Genet Metab*, 2012; 107 (1-2): 234-236

Besouw, M.T., Hulstijn-Dirkmaat, G.M., Van Der Rijken, R.E., Cornelissen, E.A., Van Dael, C.M., et al. Neurocognitive functioning in school-aged cystinosis patients. *J Inherit Metab Dis*, 2010; 33 (6): 787-793

Besouw, M.T., Kremer, J.A., Janssen, M.C., Levchenko, E.N. Fertility status in male cystinosis patients treated with cysteamine. *Fertil Steril*, 2010; 93 (6): 1880-1883

Besouw, M.T., Schneider, J., Janssen, M.C., Greco, M., Emma, F., et al. Copper deficiency in patients with cystinosis with cysteamine toxicity. *J Pediatr*, 2013; 163 (3): 754-760

Besouw, M.T.P., Van Dyck, M., Francois, I., Van Hoyweghen, E., Levchenko, E.N. Detailed studies of growth hormone secretion in cystinosis patients. *Pediatr Nephrol*, 2012; 27 (11): 2123-2127

Brodin-Sartorius, A., Tete, M.J., Niaudet, P., Antignac, C., Guest, G., et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int*, 2012; 81 (2): 179-189

Broyer, M., Tete, M.J., Guest, G., Bertheleme, J.P., Labrousse, F., et al. Clinical polymorphism of cystinosis encephalopathy. Results of treatment with cysteamine. *J Inherit Metab Dis*, 1996; 19 (1): 65-75

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Cysteamine Delayed-Release (Procysbi - Horizon Pharma Ireland Ltd.): Indication:

Nephropathic cystinosis. letzter Zugriff: 19.06.2019, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533470>. 2018

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical Review Report: Cysteamine delayed-release capsules (Procysbi). letzter Zugriff: 03.04.2019, [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0526\\_Procysbi\\_CL\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0526_Procysbi_CL_Report.pdf). 2018

Corden, B.J., Schulman, J.D., Schneider, J.A., Thoene, J.G. Adverse reactions to oral cysteamine use in nephropathic cystinosis. *Dev Pharmacol Ther*, 1981; 3 (1): 25-30

Dohil, R., Fidler, M., Gangoiti, J.A., Kaskel, F., Schneider, J.A., et al. Twice-daily cysteamine bitartrate therapy for children with cystinosis. *J Pediatr*, 2010; 156 (1): 71-75

Dohil, R., Gangoiti, J.A., Cabrera, B.L., Fidler, M., Schneider, J.A., et al. Long-term treatment of cystinosis in children with twice-daily cysteamine. *J Pediatr*, 2010; 156 (5): 823-827

Emma, F., Levchenko, E., Ariceta, G., Greco, M., Van't Hoff, W., et al. Outcome and prognostic factors of nephropathic cystinosis: data from the Eunefron cohort: Abstract Nr. FP-S24-1. *Pediatr Nephrol*, 2016; 31 (10): 1748

Frankel, A.M., Trauner, D.A. Visual and verbal learning and memory in cystinosis. *Brain Cogn*, 2019; 135: 103578

Gahl, W.A., Balog, J.Z., Kleta, R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med*, 2007; 147 (4): 242-250

Gahl, W.A., Charnas, L., Markello, T.C., Bernardini, I., Ishak, K.G., et al. Parenchymal organ cystine depletion with long-term cysteamine therapy. *Biochem Med Metab Biol*, 1992; 48 (3): 275-285

Gahl, W.A., Reed, G.F., Thoene, J.G., Schulman, J.D., Rizzo, W.B., et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med*, 1987; 316 (16): 971-977

Gahl, W.A., Schneider, J.A., Schulman, J.D., Thoene, J.G., Reed, G.F. Predicted reciprocal serum creatinine at age 10 years as a measure of renal function in children with nephropathic cystinosis treated with oral cysteamine. *Pediatr Nephrol*, 1990; 4 (2): 129-135

Gahl, W.A., Thoene, J.G., Schneider, J.A., O'regan, S., Kaiser-Kupfer, M.I., et al. NIH conference. Cystinosis: progress in a prototypic disease. *Ann Intern Med*, 1988; 109 (7): 557-569

Gaillard, S., Roche, L., Kassai, B., Deschenes, G., Morin, D., et al. A French cohort of patients with cystinosis: Variability in the compliance to two formulations of cysteamine, use of electronic monitoring devices. Abstract Nr. FP-S24-2. *Pediatr Nephrol*, 2016; 31 (10): 1749

Geelen, J.M., Monnens, L.A., Levchenko, E.N. Follow-up and treatment of adults with cystinosis in the Netherlands. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17 (10): 1766-1770

Girardin, E.P., Dewolfe, M.S., Crocker, J.F. Treatment of cystinosis with cysteamine. *J Pediatr*, 1979; 94 (5): 838-840

Greco, M., Brugnara, M., Zaffanello, M., Taranta, A., Pastore, A., et al. Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol*, 2010; 25 (12): 2459-2467

Ibrahim, M., Veys, K., Janssen, M., Hohenfellner, K., Prencipe, G., et al. The role of macrophage activation markers in the therapeutic monitoring of nephropathic cystinosis: A multicenter longitudinal study. Abstract Nr. O-67. *Pediatr Nephrol*, 2017; 32 (9): 1670

Kimonis, V.E., Troendle, J., Rose, S.R., Yang, M.L., Markello, T.C., et al. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80 (11): 3257-3261

Langman, C.B., Greenbaum, L.A., Grimm, P., Sarwal, M., Niaudet, P., et al. Quality of life is improved and kidney function preserved in patients with nephropathic cystinosis treated for 2 years with delayed-release cysteamine bitartrate. *J Pediatr*, 2014; 165 (3): 528-533

Langman, C.B., Greenbaum, L.A., Sarwal, M., Grimm, P., Niaudet, P., et al. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012; 7 (7): 1112-1120

Markello, T.C., Bernardini, I.M., Gahl, W.A. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med*, 1993; 328 (16): 1157-1162

Medic, G., Van Der Weijden, M., Karabis, A., Hemels, M. A systematic literature review of cysteamine bitartrate in the treatment of nephropathic cystinosis. *Curr Med Res Opin*, 2017; 33 (11): 2065-2076

Nesterova, G., Williams, C., Bernardini, I., Gahl, W.A. Cystinosis: renal glomerular and renal tubular function in relation to compliance with cystine-depleting therapy. *Pediatr Nephrol*, 2015; 30 (6): 945-951

Pache De Faria Guimaraes, L., Seguro, A.C., Shimizu, M.H., Lopes Neri, L.A., Sumita, N.M., et al. N-acetyl-cysteine is associated to renal function improvement in patients with nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol*, 2014; 29 (6): 1097-1102

Proesmans, W., Baten, E., Hoogmartens, J., Bruyneel, P. Nephropathic cystinosis: effect of long-term cysteamine therapy. *Clin Nephrol*, 1987; 27 (6): 309-312

Roy, L.P., Pollard, A.C. Cysteamine therapy for cystinosis. *Lancet*, 1978; 2 (8092 Pt 1): 729-730

Sadek, S.A., El-Tantawy, A., Nasr, M. Infantile nephropathic cystinosis: case series and review of literature. *Kuwait Medical Journal*, 2013; 45 (1): 55-59

Servais, A., Saitovitch, A., Hummel, A., Boisgontier, J., Scemla, A., et al. Central nervous system complications in adult cystinosis patients. *J Inherit Metab Dis*, 2019; Epub doi: 10.1002/jimd.12164

Soliman, N.A., El-Baroudy, R., Rizk, A., Bazaraa, H., Younan, A. Nephropathic cystinosis in children: An overlooked disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2009; 20 (3): 436-442

Sonies, B.C., Almajid, P., Kleta, R., Bernardini, I., Gahl, W.A. Swallowing dysfunction in 101 patients with nephropathic cystinosis: benefit of long-term cysteamine therapy. Medicine (Baltimore), 2005; 84 (3): 137-146

Spicer, R.A., Clayton, P.A., McTaggart, S.J., Zhang, G.Y., Alexander, S.I. Patient and graft survival following kidney transplantation in recipients with cystinosis: a cohort study. Am J Kidney Dis, 2015; 65 (1): 172-173

Thoene, J.G. Myopathy and Less Frequent Complications of Cystinosis. J Pediatr, 2017; 183s: S22-s23

Vaisbich, M.H., Koch, V.H. Report of a Brazilian multicenter study on nephropathic cystinosis. Nephron Clin Pract, 2010; 114 (1): c12-18

Van Der Weijden, M., Peters, M., Karabis, A. A systematic literature review of cysteamine bitartrate preparations in patients with cystinosis. Abstract Nr. PSY134. Value Health, 2016; 19 (7): A599

Van Rijssel, A.E., Knuijt, S., Veys, K., Levchenko, E.N., Janssen, M.C.H. Swallowing dysfunction in patients with nephropathic cystinosis. Mol Genet Metab, 2019; 126 (4): 413-415

Van't Hoff, W.G., Gretz, N. The treatment of cystinosis with cysteamine and phosphocysteamine in the United Kingdom and Eire. Pediatr Nephrol, 1995; 9 (6): 685-689

Vilaseca, M.A., Camacho, J.A., Briones, P., Farre, C., Mas, A. Biochemical follow-up in late-treated nephropathic cystinosis. J Inherit Metab Dis, 1995; 18 (2): 147-150

Viltz, L., Trauner, D.A. Effect of age at treatment on cognitive performance in patients with cystinosis. J Pediatr, 2013; 163 (2): 489-492

Yudkoff, M., Foreman, J.W., Segal, S. Effects of cysteamine therapy in nephropathic cystinosis. N Engl J Med, 1981; 304 (3): 141-145

### **keine Studie, kein systematischer Review**

Allison, S.J. Therapy: An extended-release form of cysteamine bitartrate for cystinosis. Nat Rev Nephrol, 2012; 8 (7): 374

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic Review Report: Cysteamine delayed-release capsules (Procysbi): Horizon Pharma Ireland Ltd. Indication: For the treatment of nephropathic cystinosis. letzter Zugriff: 19.06.2019, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534498>. 2018

Gahl, W.A., Thoene, J.G., Schneider, J.A. Cystinosis. N Engl J Med, 2002; 347 (2): 111-121

Humphrey, C. Cysteamine for cystinosis. Lancet, 1978; 2 (8097): 998

Kakkis, E.D., Kowalczyk, S., Bronstein, M.G. Accessing the accelerated approval pathway for rare disease therapeutics. *Nat Biotechnol*, 2016; 34 (4): 380-383

Munnich, A. Advances in genetics: what are the benefits for patients? *J Med Genet*, 2006; 43 (7): 555-556

n.n. Cysteamine for cystinosis. *Med Lett Drugs Ther*, 1994; 36 (938): 118

n.n. Neues Präparat gegen Cystinose eingeführt. *Pharmazeutische Zeitung*, 1998; 143 (20): 62

n.n. Orphan drug: Cysteaminebitartrat für Patienten mit nephropathischer Cystinose. *Dtsch Apoth Ztg*, 1998; 138 (20): 49-50

n.n. Regulatory action and news. *WHO Drug Inf*, 2013; 27 (2): 110-118

Nesterova, G., Gahl, W.A. Cystinosis. In: GeneReviews [Internet]. Adam, M.P., Ardinger, H.H., Pagon, R.A. (Hrsg.), Seattle (WA): University of Washington. 2001, revised 2017

Schneider, J.A. Therapy of cystinosis. *N Engl J Med*, 1985; 313 (23): 1473-1474

Schneider, J.A. Approval of cysteamine for patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol*, 1995; 9 (2): 254

Schneider, J.A. Treatment of cystinosis: simple in principle, difficult in practice. *J Pediatr*, 2004; 145 (4): 436-438

Soohoo, N., Schneider, J.A., Kaplan, R.M. A cost-effectiveness analysis of the orphan drug cysteamine in the treatment of infantile cystinosis. *Med Decis Making*, 1997; 17 (2): 193-198

Trauner, D. Neurocognitive Complications of Cystinosis. *J Pediatr*, 2017; 183s: S15-s18

## **Einzelfallbericht**

Besouw, M.T., Bowker, R., Dutertre, J.P., Emma, F., Gahl, W.A., et al. Cysteamine toxicity in patients with cystinosis. *J Pediatr*, 2011; 159 (6): 1004-1011

Besouw, M.T., Van Dyck, M., Cassiman, D., Claes, K.J., Levchenko, E.N. Management dilemmas in pediatric nephrology: Cystinosis. *Pediatr Nephrol*, 2015; 30 (8): 1349-1360

Da Silva, V.A., Zurbrugg, R.P., Lavanchy, P., Blumberg, A., Suter, H., et al. Long-term treatment of infantile nephropathic cystinosis with cysteamine. *N Engl J Med*, 1985; 313 (23): 1460-1463

Dohil, R., Cabrera, B.L. Treatment of cystinosis with delayed-release cysteamine: 6-year follow-up. *Pediatr Nephrol*, 2013; 28 (3): 507-510

Fischbach, H., Terzic, J., Cavalier, A., Mambrini, P., Geisert, J. Renal stones in nephropathic cystinosis treated with phosphocysteamine. *Pediatr Nephrol*, 1997; 11 (6): 787-788

Kleta, R., Bernardini, I., Ueda, M., Varade, W.S., Phornphutkul, C., et al. Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. *J Pediatr*, 2004; 145 (4): 555-560

Krischock, L., Horsfield, C., D'cruz, D., Rigden, S.P. Drug-induced lupus and antiphospholipid syndrome associated with cysteamine therapy. *Nephrol Dial Transplant*, 2009; 24 (6): 1997-1999

Marquardt, L., Kuramatsu, J.B., Roesch, J., Engelhorn, T., Huttner, H.B. Posterior reversible encephalopathy syndrome in cystinosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013; 115 (5): 644-645

n.n. Cysteamine therapy in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med*, 1981; 304 (19): 1171-1173

n.n. Treatment of infantile nephropathic cystinosis with cysteamine. *N Engl J Med*, 1986; 314 (20): 1319-1321

Reznik, V.M., Adamson, M., Adelman, R.D., Murphy, J.L., Gahl, W.A., et al. Treatment of cystinosis with cysteamine from early infancy. *J Pediatr*, 1991; 119 (3): 491-493

Schiefer, J., Zenker, M., Grone, H.J., Chatzikyrkou, C., Mertens, P.R., et al. Unrecognized juvenile nephropathic cystinosis. *Kidney Int*, 2018; 94 (5): 1027

### **keine Vollpublikation**

Ariceta, G., Lara, E., Madrid, A., Vilalta, R., Munoz, M., et al. Long-term outcome in cystinosis: prognosis is improved but growth failure persists in our series. Abstract Nr. P-SUN285. *Pediatr Nephrol*, 2013; 28 (8): 1628-1629

Bertholet-Thomas, A., Gaillard, S., Roche, L., Kassai, B., Abad, F., et al. A French cohort of patients with cystinosis: Variability in the compliance to two formulations of cysteamine, use of electronic monitoring devices. Abstract Nr. P - 313. *Pediatr Nephrol*, 2015; 30 (9): 1666

Deschenes, G., Dohil, R., Levchenko, E., Greenbaum, L., Langman, C., et al. Effectiveness of a twice daily therapy for cystinosis on wbc cystine. Abstract Nr. OP9. *Pediatr Nephrol*, 2012; 27: 1609

Dohil, R. Developing delayed-release cysteamine bitartrate. *Pediatr Nephrol*, 2010; 25 (10): 2195-2196

Grimm, P., Langman, C., Cochat, P., Morin, D., Cornelissen, E., et al. Delayed release cysteamine in nephropathic cystinosis patients after renal transplant: A subgroup analysis. Abstract Nr. MP691. *Nephrol Dial Transplant*, 2016; 31 (Suppl 1): i569

Kartamysheva, N.N., Karagulian, N.A., Viktorovichsevostyanov, K., Taranta, A., Tsygina, A.N. Diagnosis and treatment of cystinosis in Russia. Abstract Nr. P-SUN283. *Pediatr Nephrol*, 2013; 28 (8): 1628

Langman, C.B., Greenbaum, L., Grimm, P., Elenberg, E., Deschenes, G., et al. A pragmatic trial of delayed-release cysteamine bitartrate in children less than 6 years old with cystinosis. Abstract Nr. SP702. *Nephrol Dial Transplant*, 2016; 31 (Suppl 1): i330-i331

Langman, C.B., Rioux, P., Greenbaum, L., Deschenes, G., Grimm, P.C., et al. Extended treatment of patients with cystinosis and CKD with RP103 demonstrates efficacy and safety. Abstract Nr. O-42. Pediatr Nephrol, 2013; 28 (8): 1363

Lara, E., Vique, C., Madrid, A., Vilalta, R., Nieto, J.L. Fanconi's Syndrome secondary to cistinosis: Genetic study and follow up, perspective as treatment. Abstract Nr. FP 2-1. Pediatr Nephrol, 2010; 25 (3): 574

Marquardt, T., Rust, S. Cystinosis treatment: Kinetics of different cysteamine formulations and fluctuations of intracellular cystine levels. Abstract Nr. 164. Molecular genetics and metabolism, 2015; 114 (2): S77

n.n. Cysteamine: Ehlers-Danlos syndrome. Prescire Int, 2008; 17 (96): 161

Rioux, P., Barshop, B. An open-label study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of cysteamine bitartrate delayed-release capsules (RP103), compared to cysteamine bitartrate capsules, (Cystagon(R)) in patients with nephropathic cystinosis. Pediatr Nephrol, 2010; 25 (10): 2197

Spicer, R., Mctaggart, S., Zhang, G., Roy, P., Alexander, S. Outcomes in paediatric renal transplantation recipients with cystinosis (1981-2008) (Anzdata). Immunology and Cell Biology, 2010; 88 (6): A13

Welch, T.R. A major advance in treating cystinosis. J Pediatr, 2010; 156 (5): A3

Zhang, G.Y., Spicer, R., Mctaggart, S., Roy, L.P., Alexander, S.I. Outcomes in paediatric renal transplant recipients with cystinosis (1981-2008). Abstract Nr. 2045. Transplantation, 2010; 90 (Suppl 1): 1066

## 9.2.3 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette (Update-Recherche 2022)

### keine Studie, kein systematischer Review

Bharadwaj, A., Wahi, N., Saxena, A. Occurrence of Inborn Errors of Metabolism in Newborns, Diagnosis and Prophylaxis. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021; 21 (4): 592-616

### keine Kontrolle

Fleige, T., Burggraf, S., Czibere, L., Haring, J., Gluck, B., et al. Next generation sequencing as second-tier test in high-throughput newborn screening for nephropathic cystinosis. Eur J Hum Genet, 2019; DOI: 10.1038/s41431-019-0521-3

Hohenfellner, K., Bergmann, C., Fleige, T., Janzen, N., Burggraf, S., et al. Molecular based newborn screening in Germany: Follow-up for cystinosis. Mol Genet Metab Rep, 2019; 21: 100514

## 9.2.4 Interventionsstudien der Therapievorverlagerung (Update-Recherche 2022)

### Einzelfallbeschreibung

Hohenfellner, K., Bergmann, C., Fleige, T., Janzen, N., Burggraf, S., et al. Molecular based newborn screening in Germany: Follow-up for cystinosis. Mol Genet Metab Rep, 2019; 21: 100514

### keine Therapievorverlagerung

Ahmad, Z., Shatha, H.A., Sameh, H. Impact of age at starting cysteamine therapy on serum chitotriosidase in cystinotic Iraqi children. Medico-Legal Update, 2020; 20 (4): 911-916

Emma, F., Hoff, W.V., Hohenfellner, K., Topaloglu, R., Greco, M., et al. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. Kidney Int, 2021; 100 (5): 1112-1123

Frankel, A.M., Trauner, D.A. Visual and verbal learning and memory in cystinosis. Brain Cogn, 2019; 135: 103578

Iyob-Tessema, H., Wang, C.S., Kennedy, S., Reyes, L., Shin, S., et al. Grip Strength in Adults and Children with Cystinosis. Kidney Int Rep, 2021; 6 (2): 389-395

Kasimer, R.N., Langman, C.B. Adult complications of nephropathic cystinosis: a systematic review. Pediatr Nephrol, 2021; 36 (2): 223-236

Kluck, R., Müller, S., Jagodzinski, C., Hohenfellner, K., Büscher, A., et al. Body growth, upper arm fat area, and clinical parameters in children with nephropathic cystinosis compared with other pediatric chronic kidney disease entities. J Inherit Metab Dis, 2022; doi: 10.1002/jimd.12473

Rohayem, J., Haffner, D., Cremers, J.F., Huss, S., Wistuba, J., et al. Testicular function in males with infantile nephropathic cystinosis. Hum Reprod, 2021; 36 (5): 1191-1204

Servais, A., Saitovitch, A., Hummel, A., Boisgontier, J., Scemla, A., et al. Central nervous system complications in adult cystinosis patients. *J Inherit Metab Dis*, 2020; 43 (2): 348-356

Topaloglu, R., Keser, A.G., Gülhan, B., Ozaltin, F., Demir, H., et al. Cystinosis beyond kidneys: gastrointestinal system and muscle involvement. *BMC Gastroenterol*, 2020; 20: 242

Vaisbich, M.H., Caires Ferreira, J., Price, H., Young, K.D., Sile, S., et al. Cysteamine bitartrate delayed-release capsules control leukocyte cystine levels and promote statural growth and kidney health in an open-label study of treatment-naïve patients <6 years of age with nephropathic cystinosis. *JIMD Rep*, 2022; 63 (1): 66-79

van Stein, C., Klank, S., Grüneberg, M., Ottolenghi, C., Grebe, J., et al. A comparison of immediate release and delayed release cysteamine in 17 patients with nephropathic cystinosis. *Orphanet J Rare Dis*, 2021; 16: 387