ORIGINALARBEIT

Neugeborenen-Screening auf zystische Fibrose in der Schweiz

Evaluation nach einem Jahr

Corina S. Rueegg, Claudia E. Kuehni, Sabina Gallati, Matthias Baumgartner, Toni Torresani, Juerg Barben, für die Task Force neonatales CF-Screening in der Schweiz

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Seit Januar 2011 wird im Rahmen des Neugeborenen-Screenings (NGS) in der Schweiz auch auf zystische Fibrose (CF) getestet. Mit dieser Studie soll das erste Jahr der Implementierung des CF-NGS evaluiert werden.

Methode: Das CF-NGS besteht aus einem zweistufigen Testverfahren: Im Rahmen der Fersenblutuntersuchung (= Guthrie-Test) wird immunreaktives Trypsinogen (IRT) gemessen und ein DNA-Screening durchgeführt. Alle positiv gescreenten Kinder werden an ein CF-Zentrum zur diagnostischen Abklärung (Schweißtest und Genetik) überwiesen. Den Eltern wird nach der Untersuchung im CF-Zentrum ein Fragebogen gegeben. Alle Resultate zum Screening und zum Elternfragebogen wurden zentral erfasst und ausgewertet.

Ergebnisse: Von 83 198 gescreenten Neugeborenen im Jahr 2011 wurden 84 positiv getestet und an ein CF-Zentrum überwiesen (0,1 %). Von diesen wurde bei 30 eine CF diagnostiziert (positiver prädiktiver Wert: 35,7 %). Dazu kam ein Kind mit CF und Mekoniumileus, dessen IRT-Wert normal war. Die 31 Diagnosen ergeben eine Inzidenz von 1 : 2 683. Die Zeit von Geburt bis zur genetisch gesicherten Diagnose betrug 34 Tage (Spannweite: 13–135). In der Elternbefragung waren 91 % damit zufrieden, dass das Screening bei ihrem Kind durchgeführt worden war. Alle diagnostizierten Kinder wurden professionell in einem CF-Zentrum weiterbetreut.

Schlussfolgerung: Das vorgeschlagene Prozedere für das CF-NGS hat sich bewährt und konnte ohne größere Probleme implementiert werden. Die Akzeptanz ist bisher sowohl bei den Klinikern als auch bei den Eltern sehr gut.

► **Zitierweise**
Rueegg CS, Kuehni CE, Gallati S, Baumgartner M, Torresani T, Barben J, on behalf of the Swiss CF screening task force: One-year evaluation of a neonatal screening program for cystic fibrosis in Switzerland. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(20): 356–63. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0356

Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern, Schweiz: Dr. phil. Rueegg, Prof. Dr. med. Kuehni

Abteilung für Humangenetik, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital Bern, Schweiz: Prof. Dr. phil. nat. Gallati

Neugeborenen-Screening Labor, Universitätskinderkliniken Zürich, Schweiz: Prof. Dr. med. Baumgartner, Dr. phil. nat. Torresani

Abteilung Pneumologie/Allergologie, Ostschweizer Kinderspital St. Gallen, Schweiz: PD Dr. med. Barben

Seit 1979 gibt es mit der Möglichkeit, immunreaktives Trypsin (IRT) zu messen, eine einfache, zuverlässige Screening-Methode für zystische Fibrose (CF) bei Neugeborenen (1, 2). Erste CF-Neugeborenen-Screening-Programme (NGS) entstanden 1981 in Neuseeland und Australien (3). Die frühzeitige Diagnose und Therapie von CF verbessert die Nahrungsaufnahme und -verwertung, Wachstum, Hirnentwicklung, Lungenfunktion und reduziert Exazerbationen und Hospitalisationen (4, 5). Heute gibt es CF-NGS in den USA, in England, Irland, Schottland, Frankreich, Österreich, Polen, in den Niederlanden sowie in Regionen Italiens und Spaniens (6, 7). Außerdem wurden amerikanische und europäische Richtlinien entwickelt (8, 9). In Deutschland wird die Aufnahme der CF ins Neugeborenen-Screening diskutiert (10).

In der Schweiz gibt es seit > 40 Jahren ein NGS, aktuell wird auf sechs angeborene Stoffwechsel-Krankheiten getestet (Guthrie-Test). Dazu wird jedem Neugeborenen am vierten Lebenstag Fersenblut abgenommen und auf einem Filterpapier (Guthrie-Karte) getrocknet. Seit 2006 wird das NGS zentral im nationalen NGS-Labor der Universitätskinderklinik Zürich durchgeführt.

Die Implementierung der Testung auf CF als siebte Krankheit ins NGS der Schweiz wurde im November 2010 vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) bewilligt; am 1. Januar 2011 begann die zweijährige Pilotphase des CF-NGS (11). Eine retrospektive Studie zeigte, dass das geplante zweistufige Verfahren (IRT- und DNA-Screening) 98 % der 2006–2009 klinisch diagnostizierten Kinder erfasst hätte (12).

In der Pilotphase sollten Durchführbarkeit, Effizienz und Akzeptanz des geplanten CF-NGS ausgewertet werden (13). Diese Arbeit evaluiert das erste Pilotjahr, insbesondere die Punkte:

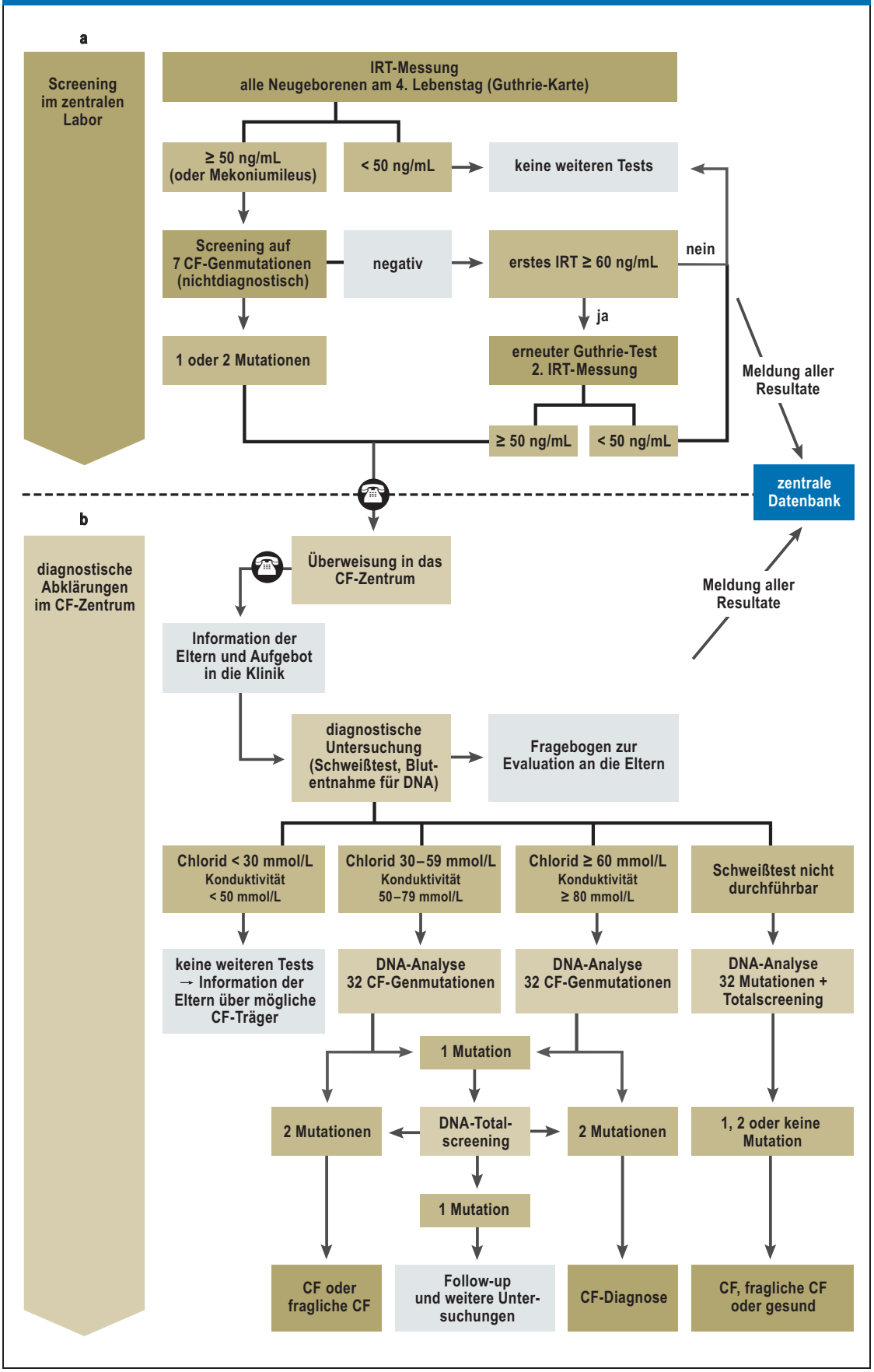
- Durchführbarkeit
- zeitlicher Verlauf der verschiedenen Screening-Schritte
- Meinung der Eltern.

Methode

Ablauf des Neugeborenen-Screenings

Das NGS besteht aus zwei Teilen *(Grafik 1)*: dem eigentlichen Screening-Prozess im NGS-Labor und den diagnostischen Abklärungen in den CF-Zentren.

GRAFIK 1



Protokoll des CF-Neugeborenen-Screenings in der Schweiz nach den Anpassungen des ersten Pilotjahres. Dieses Protokoll wird seit dem 1. 1. 2012 verwendet. Folgende 4 Anpassungen wurden im Verlauf des ersten Pilotjahres gemacht:

1. Der IRT-Cut-off-Wert wurde auf 50 ng/mL angehoben;

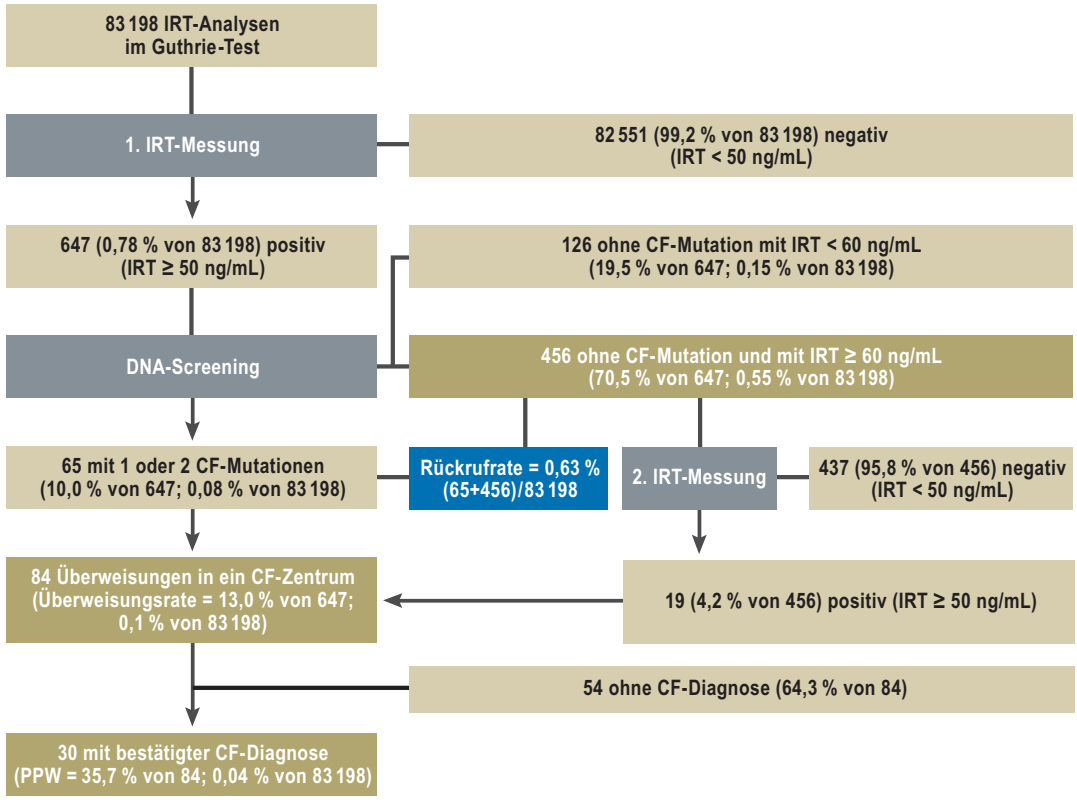
2. Ein zweiter Fersenbluttest wurde nur bei initialem IRT ≥ 60 ng/mL ohne CF-Genmutation im Screening gemacht.

3. Bei ungültigem Schweißtest erfolgte direkt eine genetische Analyse und der Schweißtest wurde später nachgeholt.

4. Bei Kindern mit bekanntem Mekoniumileus wurde zusammen mit der IRT-Bestimmung direkt auch das genetische Screening durchgeführt.

CF, zystische Fibrose; IRT, immunreaktives Trypsin

GRAFIK 2



Resultate des Screenings für das Jahr 2011: Anzahl der Kinder in jedem Screening-Schritt des Protokolls für das Jahr 2011 sowie berechnete Qualitätsparameter. CF, zystische Fibrose; IRT, immunreaktives Trypsin; PPW, positiver prädiktiver Wert

a) Screening-Prozess im NGS-Labor: Im nationalen NGS-Labor werden alle in der Schweiz geborenen Kinder, deren Eltern kein Veto einlegen, gescreent. Für das Screening auf CF wurde aus dem Fersenblut das IRT bestimmt *(Grafik 1)*. Bei einem IRT über der 99. Perzentile (45 ng/mL) (11) wurde mit dem selben Blut ein DNA-Screening der sieben häufigsten CF-Genmutationen, die in der Schweiz vorkommen, durchgeführt (F508del, 3905insT, G542X, R553X, W1282X, 1717–1G>A, N1303K) (12). Bei Nachweis von ≥ 1 Mutation wurde das positive Resultat ohne Mitteilung der Art der Genmutation telefonisch dem zuständigen CF-Zentrum gemeldet. Bei negativem DNA-Screening-Ergebnis wurde die IRT-Messung wiederholt. Dazu wurde das Geburtsspital/der betreuende Kinderarzt um einen erneuten Fersenbluttest (2. Guthrie-Karte) gebeten.

Das Screening-Prozedere wurde nach einer Interimanalyse (4 Monate) leicht angepasst: Der IRT-Cut-off-Wert wurde auf 50 ng/mL angehoben und ein zweiter Fersenbluttest wurde nur bei initialem IRT ≥ 60 ng/mL ohne CF-Genmutation im Screening gemacht (siehe Ergebnisse Punkt a). Bei ungültigem Schweißtest wurde direkt eine genetische Analyse durchgeführt und der Schweißtest später nachgeholt (siehe Ergebnisse Punkt d).

b) Diagnostische Abklärungen und Betreuung im CF-Zentrum: In der Schweiz gibt es acht pädiatrische CF-Zentren (Aarau, Basel, Bern, Genf, Lausanne, Luzern, St. Gallen, Zürich) sowie eine regionale CF-Betreuungsstelle im Tessin. Deren Leiter wurden persönlich über positive Screening-Resultate im Einzugsgebiet der Klinik informiert. Sie telefonierten daraufhin mit den Eltern und boten ihnen umgehend diagnostische Abklärungen an (14). Zur ersten diagnostischen Abklärung wurde die Makrodukt-Methode zur Bestimmung der Chloridmenge (mmol/L) im Schweiß verwendet (15). Gleichzeitig wurde ein Nanodukt-Schweißtest zur Bestimmung der Konduktivität (Leitfähigkeit in Abhängigkeit von der Ionenkonzentration; mmol/L) durchgeführt. Dies wurde vom BAG gewünscht, da dieser Test weniger Schweiß benötigt und öfter zu einem Resultat führt (16, 17). Beide Schweißtests werden nach internationalen Leitlinien durchgeführt (15, 18). Da die Bestimmung der Konduktivität bisher nur als Screening-Verfahren akzeptiert ist (8), wurde der Nanodukt-Schweißtest nur bei ungültigem Ergebnis der Makrodukt-Methode zur Entscheidungsfindung benutzt.

Bei positivem Makrodukt-Testergebnis wurde das CFTR-Gen molekulargenetisch untersucht. Die Fa-

TABELLE 1

Zeitparameter im Verlauf des Screenings

Parameter (in Tagen)	Median	Spann-weite		Median	Spann-weite		Median	Spann-weite
a) Geburt – Fersenblutentnahme	3	3–19	a) bis e) Geburt bis zur Untersuchung im CF-Zentrum (Schweißtest)	26	4–314*	a) bis g) Geburt bis zur genetisch gesicherten Diagnose	34	13–135
b) Fersenblutentnahme – Screening auf CF	2	1–5						
c) Screening auf CF – Meldung Screening-Resultat ans CF-Zentrum	13	0–37						
d) Meldung Screening-Resultat ans CF-Zentrum – Telefonat mit den Eltern	4	0–38						
e) Telefonat mit den Eltern – Untersuchung im CF-Zentrum (Schweißtest)	2	0–16						
f) Untersuchung CF-Zentrum – Eintreffen des Blutes im Genetik-Labor	7	0–63	f) bis g) Untersuchung im CF-Zentrum bis zur genetisch gesicherten Diagnose	14	1–80			
g) Eintreffen des Blutes im Genetik-Labor – genetisch gesicherte Diagnose	6	1–22						

* Ausreißer von 314 Tagen bis zum Schweißtest im CF-Zentrum: Betrifft eine Familie, die gleich nach der Geburt des Kindes ins Ausland auswanderte und nach knapp einem Jahr wieder zurück kam und dann einen Schweißtest angeboten bekam. Der CF-Befund war dann jedoch negativ. CF, zystische Fibrose

milie wurde über die Diagnose CF informiert und das Kind gemäß Leitlinien weiterbetreut (19–21). Bei grenzwertigem Makrodukt-Testergebnis oder bei positivem/grenzwertigem Nanodukt-Testergebnis und gleichzeitig fehlendem Makrodukt-Testergebnis wurde ebenfalls eine genetische Analyse durchgeführt und die Makrodukt-Methode zur Sicherstellung der Diagnose später nachgeholt. Bei negativem Schweißtest-Ergebnis wurden die Eltern über eine mögliche Trägerschaft informiert, primär vom Kinderpneumologen und auf Wunsch durch eine genetische Beratungsstelle. Der betreuende Kinderarzt wurde in jedem Fall in Kenntnis gesetzt.

Evaluation des CF-NGS

Die Evaluation des CF-NGS erfolgte im Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM) der Universität Bern. Die Resultate wurden im NGS-Labor Zürich (für Teil a. Screening) und im ISPM (für Teil b. Diagnostik) dokumentiert. Resultate der diagnostischen Abklärungen wurden per Formular von den Klinikern ans ISPM gemeldet.

Die Eltern erhielten im CF-Zentrum einen Fragebogen *(eSupplement)*. Darin wurde gefragt:

- wie verständlich die Informationen zum Screening waren
- welche Gefühle das Screening ausgelöst hatte
- ob sie insgesamt mit dem Screening zufrieden waren.

Der anonyme Fragebogen wurde direkt ans ISPM gesandt.

Statistische Auswertung

Folgende Parameter wurden analysiert:

Screening-Prozedere:

- Optimierungen des IRT-Cut-off-Werts
- Anzahl Verweigerer des NGS
- Rückrufrate (Anteil Kinder, die nach einem Screening-Test eine weiterführende Maßnahme benötigen) (22)
- Überweisungsrate
- Anzahl Diagnosen
- positiver prädiktiver Wert (PPW)
- Weiterbetreuung
- Sensitivität
- Spezifität
- Inzidenz

Zeitlicher Verlauf des Screenings: Zur Erfassung der Effizienz wurden die Daten aller Screening-Schritte erfasst. Das Ziel war es, einen möglichst schnellen Ablauf zu erreichen, damit Neugeborene mit CF so früh wie möglich eine adäquate Behandlung erhalten.

Elternzufriedenheit: aus dem Fragebogen.

Ergebnisse

Screening-Prozedere

a) Optimierung des IRT-Cut-off-Werts: Nach 4 Monaten wurde der IRT-Cut-off-Wert auf die 99,2 Perzentile (50 ng/mL) erhöht *(Grafik 1)* und bei Kindern mit einem initialen IRT < 60 ng/mL ohne eine der sieben CFTR-Mutationen wurde auf einen zweiten Fersenbluttest verzichtet. Dadurch reduzierten sich die Wiederholungen von Fersenbluttests um

TABELLE 2

Resultate aus dem Elternfragebogen, allgemein und stratifiziert nach CF-Diagnose (CF, zystische Fibrose)

	alle Familien (n = 47)	Familien mit CF-Diagnose (n = 18)	Familien ohne CF-Diagnose (n = 29)	P-Wert
Rücklaufquote	58 % (47/81)	64 % (18/28)	56 % (29/52)	0,460
Zeit vom Fragebogenerhalt bis zur Antwort (Median/Spannweite)	14 Tage (3–455)	16 Tage (7–158)	13,5 Tage (3–455)	0,818
insgesamt zufrieden mit dem Screening	43 (91 %)	18 (100 %)	25 (86 %)	0,257
beunruhigt nach Anruf vom CF-Zentrum	35 (76 %)	13 (76 %)	22 (76 %)	0,963
beunruhigt nach dem Besuch im CF-Zentrum	16 (34 %)	11 (61 %)	5 (17 %)	0,002

52 % (0,85 % versus 0,41 %). Deshalb wurden die Resultate a–c zusätzlich stratifiziert für die beiden Zeitperioden *(eGrafik 1* und *2)*.

b) Anzahl Verweigerer und Rückrufrate: Im Jahr 2011 wurden 83 198 Kinder im NGS getestet *(Grafik 2)*. Dem NGS-Labor wurden insgesamt 5 Kinder gemeldet, deren Eltern die Teilnahme generell verweigerten. Bei 647 Kindern (0,80 %) mit erhöhtem IRT wurde ein DNA-Screening durchgeführt. Bei 65 Kindern fanden sich CF-Mutationen und bei 456 Kindern wurde der Fersenbluttest wiederholt (Rückrufrate = 0,63 %).

c) Überweisungsrate, diagnostizierte Kinder, PPW und Weiterbetreuung: Insgesamt wurden 84 Kinder an die CF-Zentren überwiesen (Überweisungsrate = 13,0 %; *Grafik 2*). Bei 30 Kindern wurde die CF-Diagnose bestätigt (PPW = 35,7 %). In der zweiten Periode (Mai–Dezember) war der PPW 46,7 % *(eGrafik 2)*. Alle 30 Kinder wurden in einem CF-Zentrum weiterbetreut. Drei hatten seltene CF-Mutationen mit unklarer klinischer Relevanz (fragliche CF/„equivocal CF“) (23). Von den 27 Kindern mit klassischer CF wurden 26 direkt mit ≥ 1 Mutation im Screening überwiesen, eines nach 2 erhöhten IRT-Messungen. Von den 3 Kindern mit fraglicher CF wurden 2 wegen ≥ 1 Mutation und eines nach 2 erhöhten IRT-Messungen überwiesen.

Bei 80 Kindern wurde ein Schweißtest versucht, davon hatten 66 auf Anhieb ein valides Resultat. Bei 4 Kindern erfolgte wegen schwerer Erkrankung direkt eine Genanalyse. Da Schweißtest-Wiederholungen zu langen Wartezeiten führten, wurde nach 4 Monaten Studiendauer entschieden, bei unklaren Schweißtest-Resultaten sofort die Genanalyse durchzuführen. Insgesamt wurden im Jahr 2011 35 diagnostische Genanalysen gemacht:

- 18 aufgrund eines positiven Schweißtests
- 5 aufgrund eines grenzwertigen Schweißtests
- 8 nach technischen Problemen ohne Schweißtest-Resultat (ungenügende Schweißmenge, defekte Elektroden)
- 4 bei den oben erwähnten Kindern mit schweren Erkrankungen (direkte Genanalyse).

Die fehlenden Schweißtests wurden zur Sicherstellung der Diagnose in den CF-Zentren nachgeholt.

d) Vorläufige Sensitivität und Spezifität: Bei insgesamt acht Kindern wurde vor dem NGS die klinische Diagnose Mekoniumileus gestellt und die Kinder wurden gezielt bezüglich CF untersucht. Bei sieben wurde eine CF diagnostiziert, davon hatten sechs ein positives Screening-Resultat (in der Gruppe der 84 überwiesenen Kindern inbegriffen). Ein Kind hatte einen unauffälligen IRT-Wert (39 ng/mL) und damit ein negatives Screening-Resultat. Ansonsten wurde in der Schweiz bisher bei keinem Säugling, der im Jahr 2011 geboren wurde, eine CF diagnostiziert. Damit beträgt die Rate der falschnegativen IRT-Tests 3,2 % (1/31). Die falschpositiv-Rate liegt bei 0,06 % (54/83 167). Nach einem Jahr betrug die vorläufige Sensitivität 96,8 % (30/31) und die Spezifität 99,9 % (83 113/83 167).

e) Inzidenz: Die Indizenz von CF (31 Diagnosen auf 83 198 gescreente Kinder) belief sich im Jahr 2011 auf 1 : 2 683 (37 : 100 000 Personenjahre). Ohne die 3 Kinder mit fraglicher CF läge die Inzidenz bei 1 : 2 971.

Zeitlicher Verlauf

Das mittlere Alter bei genetisch gesicherter Diagnose betrug 34 Tage (Spannweite 13–135) *(Tabelle 1)*. Das Screening-Resultat wurde durchschnittlich vor dem 20. Lebenstag des Kindes an die CF-Zentren gemeldet. Nach durchschnittlich 4 Tagen wurden die Eltern kontaktiert und 2 Tage später wurde das Kind im CF-Zentrum untersucht. Nach 14 Tagen war die Diagnose genetisch gesichert.

Elternzufriedenheit

Insgesamt erhielten 81/84 Eltern im CF-Zentrum einen Fragebogen; 47 (58 %) beantworteten ihn, durchschnittlich nach zwei Wochen. Der Rücklauf war ähnlich in Familien mit und ohne CF-Diagnose (64 % versus 56 %, p = 0,460; *Tabelle 2*).

a) Erhaltene Informationen zum Screening: Praktisch alle Geburtsspitäler (200/203) hatten die NGS-Broschüre bestellt. Nur 8/47 Eltern (8,5 %) erinnerten sich jedoch, diese vor der Geburt erhalten oder gelesen zu haben; nach der Geburt waren es 27 (57,5 %) *(Grafik 3a)*. An eine mündliche Information vor der Geburt erinnerten sich 8/47 Eltern (17,0 %); nach der Geburt 38 (80,9 %).

Die Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen nahm mit jedem Screening-Schritt zu *(Grafik 3b)*: 52 % der Eltern, die die Broschüre gelesen hatten, waren zufrieden damit, 68 % mit der mündlichen Information bei der Geburt, 79 % (n = 37) mit den Informationen bei der ersten Kontaktaufnahme (Telefonanruf) durch das CF-Zentrum und 90 % (n = 42) mit dem Gespräch im CF-Zentrum.

b) Empfindungen im Verlauf des Screenings: Nach dem Anruf vom CF-Zentrum waren 76 % (n = 35) der Familien beunruhigt, 24 % (n = 11) zuversichtlich *(Tabelle 2)*. Nach dem Besuch im CF-Zentrum waren nur noch 34 % (n = 16) beunruhigt (61 % der Familien mit und 17 % der Familien ohne CF-Diagnose [p = 0,002]).

c) Gesamturteil zum Screening: Insgesamt waren 91 % (n = 43) der Familien froh, dass das Screening bei ihrem Kind durchgeführt wurde *(Tabelle 2)*, 100 % (n = 18) der Familien mit und 86 % (n = 25) der Familien ohne CF-Diagnose (p = 0,257).

Diskussion

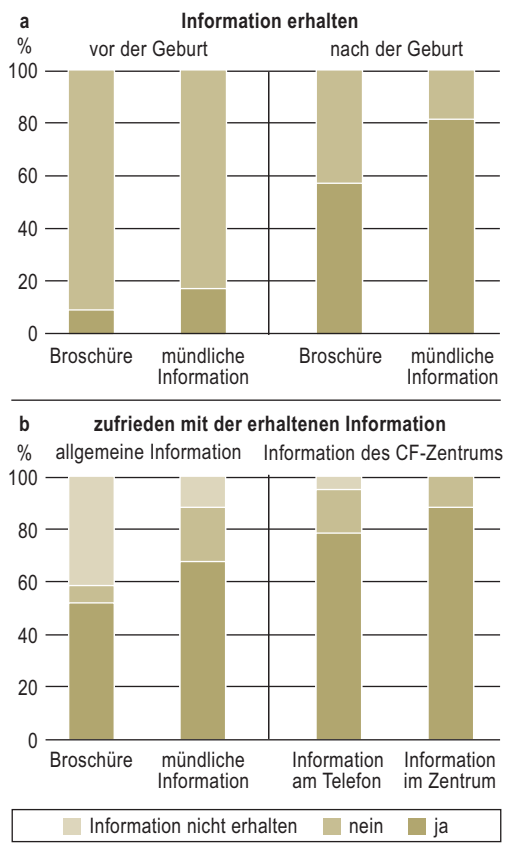
Die Implementierung des CF-Screenings ins nationale Neugeborenen-Screening der Schweiz verlief erfolgreich. Von 83 198 gescreenten Kindern wurden 84 an ein CF-Zentrum überwiesen und bei 30 eine CF-Diagnose gestellt. Die Kinder mit CF konnten ab dem 26. Lebenstag in einem CF-Zentrum betreut werden, womit die Schweiz den Empfehlungen der Europäischen CF-Gesellschaft folgt (8). Die genetisch gesicherte Diagnose erfolgte nach 34 Tagen. Das Screening wurde von Eltern und beteiligten Ärzten gut akzeptiert; die Zahl der dem NGS gemeldeten Verweigerungen des NGS lagen im Rahmen der Vorjahre (5 versus 6,4 Verweigerer jährlich/2006–2010; Spannweite 4–11). Niemand erwähnte das neu eingeführte CF-Screening als Grund für die Verweigerung. Die Inzidenz der CF im ersten Screening-Jahr betrug 1 : 2 683 Kinder. Bisher wurde die Inzidenz in der Schweiz auf 1 : 2 500 geschätzt, wobei die Inzidenz in Frankreich 1 : 4 150 und in Österreich 1 : 3 500 beträgt (6).

Stärken und Schwächen

Der Erfolg beruht einerseits darauf, dass das bestehende nationale NGS in der Schweiz gut etabliert und zentral in der Universitätsklinik Zürich durchgeführt wird. Das gut etablierte Vorgehen mit Vetorecht der Eltern hat sicher maßgeblich zur hohen Akzeptanz bei den Eltern beigetragen. Außerdem beschränkte sich die weitere Abklärung auf 8 spezialisierte Zentren, analog zu dem Prozedere bei den anderen sechs gescreenten Stoffwechselkrankheiten, die in denselben Kinderkliniken weiter abgeklärt werden.

Die Zusammenarbeit unter den CF-Spezialisten war durchgehend gut und die Kommunikation erfolgte direkt zwischen dem Leiter des NGS-Labore und den Leitern der CF-Zentren. Durch Zwischenanalysen wurde das Prozedere optimiert, Probleme wurden sofort angegangen und Änderungen umgesetzt. So wurde der IRT-Cut-off-Wert optimiert, um die Rückrufrate zu reduzieren.

GRAFIK 3



Elterninformationen zum CF-Neugeborenen-Screening: Die Grafik zeigt die Resultate aus dem Fragebogen der Eltern. Es wird dargestellt, wie viele Eltern sich erinnerten, vor oder nach der Geburt eine Information zum CF-NGS erhalten zu haben und wie zufrieden die Eltern mit allen erhaltenen Informationen im Verlauf des Screenings waren. CF-NGS, Neugeborenen-Screening auf zystische Fibrose

Dies ist wichtig um unnötige Ängste der Eltern zu vermeiden. Es wurde eine hohe Sensitivität und Spezifität erreicht mit vertretbarem Arbeitsaufwand für die beteiligten Ärzte, was deren Compliance optimierte. Wichtig war auch die gute Zusammenarbeit mit dem BAG, das das Screening unterstützte und die Evaluation mitfinanzierte. Für den Elternfragebogen wurde eine relativ gute Rücklaufquote erreicht, trotz Verzicht auf Erinnerungsschreiben, da der Fragebogen anonym sein sollte.

Ein potenzielles Problem bei allen CF-Screening-Programmen sind falschpositiv gescreente Kinder sowie die Identifizierung von Kindern mit seltenen CF-Mutationen und mit unklarem klinischem Verlauf. Dies könnte ein Grund für die Zunahme der Diagnosen im Screening-Jahr 2011 sein. Die Protokolladaption mit einer sofortigen genetischen Untersuchung nach erfolglosem Schweißtest beinhaltet die Problematik, auch milde CFTR-Varianten zu erfassen, die vielleicht erst im Erwachsenenalter zu Symptomen geführt hätten (19).

Dass Kinder mit Mekoniumileus trotz CF einen unauffälligen IRT-Wert aufweisen können, ist bekannt. Um künftig solche Fälle nicht zu übersehen, erfolgt deshalb bei bekanntem Mekoniumileus im NGS-Labor gleichzeitig mit der IRT-Bestimmung direkt die genetische Analyse. Einschränkend muss gesagt werden, dass sich die Auswertung der Fragen zur Elternzufriedenheit auf einer relativ kleinen Anzahl an beantworteten Fragebögen beruht (n = 47).

Interpretation der Resultate

Mit dem IRT-Screening wurde ein einziges Kind mit CF nicht erkannt, es wurde jedoch klinisch aufgrund eines Mekoniumileus erfasst. Die hervorragende Sensitivität (30/31) muss jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da eine CF außerhalb eines Screening-Programmes je nach Schweregrad manchmal erst nach Jahren klinisch auffällt. Die Evaluation des CF-NGS wird deshalb weitergeführt. Alle Kliniker der Schweiz, die in den CF-Zentren Diagnosen stellen, sind auch beteiligt am NGS und treffen sich alle 6 Monate (Treffen der Swiss Working Group for CF). Daten zu Diagnosen außerhalb des Screenings werden ausgetauscht und in der zentralen Datenbank erfasst. Dies ermöglicht ein langfristiges Monitoring von Spezifität und Sensitivität des CF-NGS. Deshalb ist es wichtig, dass auch künftig bei Kindern mit entsprechender Symptomatik (unter anderem rezidivierender Husten, Gedeihstörung, Fettstühle, chronische Bauchschmerzen) an eine CF gedacht wird.

Durch die Anpassungen im Screening-Protokoll konnte die Zahl falschpositiv gescreenter Kinder deutlich gesenkt werden. Dies ist wichtig, um die Akzeptanz des Screenings bei Eltern und Ärzten hoch zu halten und möglichst wenige Eltern unnötig zu belasten. Die Meinung der meisten Eltern zum Screening war positiv, unabhängig vom Resultat. 86 % der Eltern waren froh, dass das Screening durchgeführt wurde, sogar wenn sie wegen eines falschpositiven Resultats ins Spital eingeladen wurden. Die Elternbefragung bestätigt Beobachtungen aus Frankreich, wonach ein CF-NGS zwar zu falschpositiven Screening-Resultaten führen kann, die ausgelösten Ängste bei normalem Schweißtest-Ergebnis aber schnell verschwinden (24).

Das Diagnosealter konnte deutlich gesenkt werden (durchschnittliches Alter bei genetisch gesicherter Diagnose 34 Tage), was wichtig ist, um früh mit einer Therapie zu beginnen. Eine Analyse der vorhandenen Daten des größten genetischen Labors ergab ein durchschnittliches Diagnosealter von 198 Tagen (Spannweite 13–1 307 Tage) vor der Einführung des Screenings. In diese Analyse wurden alle Patienten mit klassischer CF eingeschlossen, die in diesem Labor zwischen 2000–2010 diagnostiziert wurden und bei Diagnose weniger als 4 Jahre alt waren (n = 113).

Aus der Elternbefragung ging hervor, wie wichtig eine kurze Zeitspanne zwischen Telefonanruf und Untersuchung im CF-Zentrum ist. Um diese Warteperiode möglichst kurz zu halten, wurde das Telefonat mit den Eltern erst gemacht, wenn ein Untersuchungstermin innerhalb von 2 Tagen angeboten werden konnte. Telefonanrufe erfolgten also nie vor einem Wochenende. Dies erklärt die längere Zeitspanne zwischen der Meldung ans CF-Zentrum und dem Telefonat mit die Eltern (4 Tage) im Vergleich zur kurzen Zeitpanne zwischen Telefonat mit den Eltern und Durchführung des Schweißtests (2 Tage).

Fazit

Die Einführung des CF-NGS in der Schweiz erfolgte reibungslos und das Prozedere konnte weiter optimiert werden. Die Implementierung wurde von Ärzten und Eltern gut akzeptiert. Die genetisch gesicherten Diagnosen wurden durchschnittlich im Alter von 34 Tagen gestellt und alle betroffenen Kinder wurden in einem CF-Zentrum weiterbetreut.

KERNAUSSAGEN

- Die Akzeptanz für die Implementierung von zystischer Fibrose (CF) in das Neugeborenen-Screening der Schweiz war bei Ärzten und Eltern sehr hoch, es wurden nicht mehr Verweigerungen der Teilnahme als in den Vorjahren gemeldet.
- Das zweistufige Verfahren mit IRT-Bestimmung und DNA-Screening erreichte nach einem Jahr eine vorläufige Sensitivität von 96,8 % und Spezifität von 99,9 %.
- Alle Kinder mit CF wurden im Durchschnitt ab dem 26. Lebenstag in einem spezialisierten Zentrum weiter betreut.
- Im Vergleich zu den Vorjahren wurde die genetisch gesicherte Diagnose CF häufiger und zu einem früheren Zeitpunkt gestellt: 30 Diagnosen gegenüber durchschnittlich 16 Diagnosen vor dem Screening bei durchschnittlichem Diagnosealter von 34 Tagen gegenüber 198 Tagen vor dem Screening.
- 91 % der Eltern, die einen Fragebogen zurückgeschickt haben, waren dankbar, dass das Screening bei ihrem Kind durchgeführt wurde.

Finanzielle Unterstützung
Das zweijährige Pilotprojekt CF-Neugeborenen-Screening wurde unterstützt von der Schweizerischen Gesellschaft für Cystische Fibrose (CFCH), Lungenliga St. Gallen, Lungenliga Bern, Lungenliga Solothurn, Lungenliga Waadt, Lungenliga Zürich, Lungenliga Tessin, Telethon-Stiftung, Fondazione Dottore Perluigi Crivelli, Bundesamt für Gesundheit (BAG), Novartis, Abbott, Glaxo, AstraZeneca, Vifor, Solvay; die Evaluation des Pilotprojektes wurde durch die Schweizerische Gesellschaft für Cystische Fibrose (CFCH) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) finanziert.

Interessenkonflikt
Die Autoren erhielten Unterstützung für die vorliegende Studie von den oben genannten Drittmittelgebern.

Prof. Baumgartner, Dr. Torresani, PD Dr. Barben bekamen anteilig Kongressgebühren- sowie Reisekostenerstattung von der Firma Abbott.

Prof. Gallati erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

PD Dr. Barben, Dr. Torresani, Prof. Baumgartner und Prof. Gallati waren beteiligt am Aufbau und an der Durchführung des CF-Neugeborenen-Screenings. Dr. Rueegg und Prof. Kuehni CE sind beteiligt an der Durchführung und Evaluation des Screenings.

Danksagung
Die Autoren danken allen Mitgliedern der Task Force neonatales CF-Screening in der Schweiz für die gute Zusammenarbeit: PD Dr. med. Jürg Barben, St. Gallen (Präsident); PD Dr. med. Alex Möller, Zürich; Dr. med. Anne Mornand, Genf; Dr. med. Carmen Casaulta, Bern; Prof. Dr. med. Claudia Kuehni, Bern; Dr. med. Gaudenz Hafen, Lausanne; Prof. Dr. med. Martin Schöni, Bern; Prof. Dr. med. Mathias Baumgartner, Zürich; Prof. Dr. med. Nicolas Regamey, Bern; PD Dr. Ralph Fingerhut, Zürich; Prof. Dr. Sabina Gallati, Bern; Dr. Toni Torresani, Zürich.

Manuskriptdaten
eingereicht: 20. 9. 2012, revidierte Fassung angenommen: 19. 03. 2013

LITERATUR

1. Crossley JR, Elliot RB, Smith PA: Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. Lancet 1979; 313: 472–4.
2. Crossley JR, Smith PA, Edgar BW, Gluckman PD, Elliott RB: Neonatal screening for cystic fibrosis, using immunoreactive trypsin assay in dried blood spots. Clin Chim Acta 1981; 113: 111–21.
3. Massie J, Clements B: Diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening: The Australasian experience—twenty years and five million babies later: a consensus statement from the Australasian Paediatric Respiratory Group. Pediatr Pulmonol 2005; 39: 440–6.
4. Balfour-Lynn IM: Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. Arch Dis Child 2008; 93: 7–10.
5. Brice P, Jarrett J, Mugford M: Genetic screening for cystic fibrosis: An overview of the science and the economics. J Cyst Fibros 2007; 6: 255–61.
6. Southern KW, Munck A, Pollitt R, et al.: A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. J Cyst Fibros 2007; 6: 57–65.
7. Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, et al.: Newborn Screening for Cystic Fibrosis: Evaluation of Benefit and Risks and Recommendations for State Newborn Screening Programs. MMWR 2004; 53(RR-13): 1–36.
8. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al.: European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. J Cyst Fibros 2009; 8: 153–73.
9. Comeau AM, Accurso FJ, White TB, et al.: Guidelines for Implementation of Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs: Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. Pediatrics 2007; 119: e495–e518.
10. Harms E, Olgemöller B: Neonatal screening for metabolic and endocrine disorders. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(1–2): 11–22.
11. Barben J, Torresani T, Schoeni M, Gallati S, Baumgartner M: Neugeborenen-Screening auf Cystische Fibrose – ab 1. Januar auch in der Schweiz. Paediatrica 2010; 21: 38–9.
12. Barben J, Gallati S, Fingerhut R, Schoeni MH, Baumgartner MR, Torresani T: Retrospective analysis of stored dried blood spots from children with cystic fibrosis and matched controls to assess the performance of a proposed newborn screening protocol in Switzerland. J Cyst Fibros 2012; 11: 332–6.
13. Barben J, Baumgartner M, Torresani T: Neugeborenen-Screening auf Cystische Fibrose. Forum News 2011; 3: 24–7.
14. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al.: Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr 2008; 153: 4–14.
15. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Jr: Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. J Pediatr 2007; 151: 85–9.
16. Barben J, Ammann RA, Metlagel A, Schoeni MH: Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. J Pediatr 2005; 146: 183–8.
17. Desax MC, Ammann R, Hammer J, Schoeni M, Barben J: Nanoduct sweat testing for rapid diagnosis in newborns, infants and children with cystic fibrosis. Eur J Pediatr 2008; 167: 299–304.
18. Green A, Kirk J: Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. Ann Clin Biochem 2007; 44: 25–34.
19. Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, et al.: Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. J Pediatr 2009; 155 (6, Supplement): 106–16.
20. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al.: Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr 2009; 155(6, Supplement): 73–93.
21. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H: Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros 2005; 4: 7–26.
22. International Society for Neonatal Screening (ISNS), Standing Committee on Quality Assurance: Lexicon of terms to be used in newborn screening. 2005; www.isns-neoscreening.org/htm/facts_sheets.htm. Last accessed April 2013.
23. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, et al.: A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2009; 8: 71–8.
24. Beucher J, Leray E, Deneuville E, et al.: Psychological effects of false-positive results in cystic fibrosis newborn screening: a two-year follow-up. J Pediatr 2010; 156: 771–6.

Anschrift für die Verfasser
PD Dr. med. Jürg Barben
Ostschweizer Kinderspital,
Abteilung Pneumologie/Allergologie
Claudiusstraße 6
9006 St. Gallen, Schweiz
Juerg.Barben@kispisg.ch

Zitierweise
Rueegg CS, Kuehni CE, Gallati S, Baumgartner M, Torresani T, Barben J, on behalf of the Swiss CF screening task force:
One-year evaluation of a neonatal screening program for cystic fibrosis in Switzerland. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(20): 356–63.
DOI: 10.3238/arztebl.2013.0356

@ eFragebogen und eGrafik:
www.aerzteblatt.de/13m0356

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

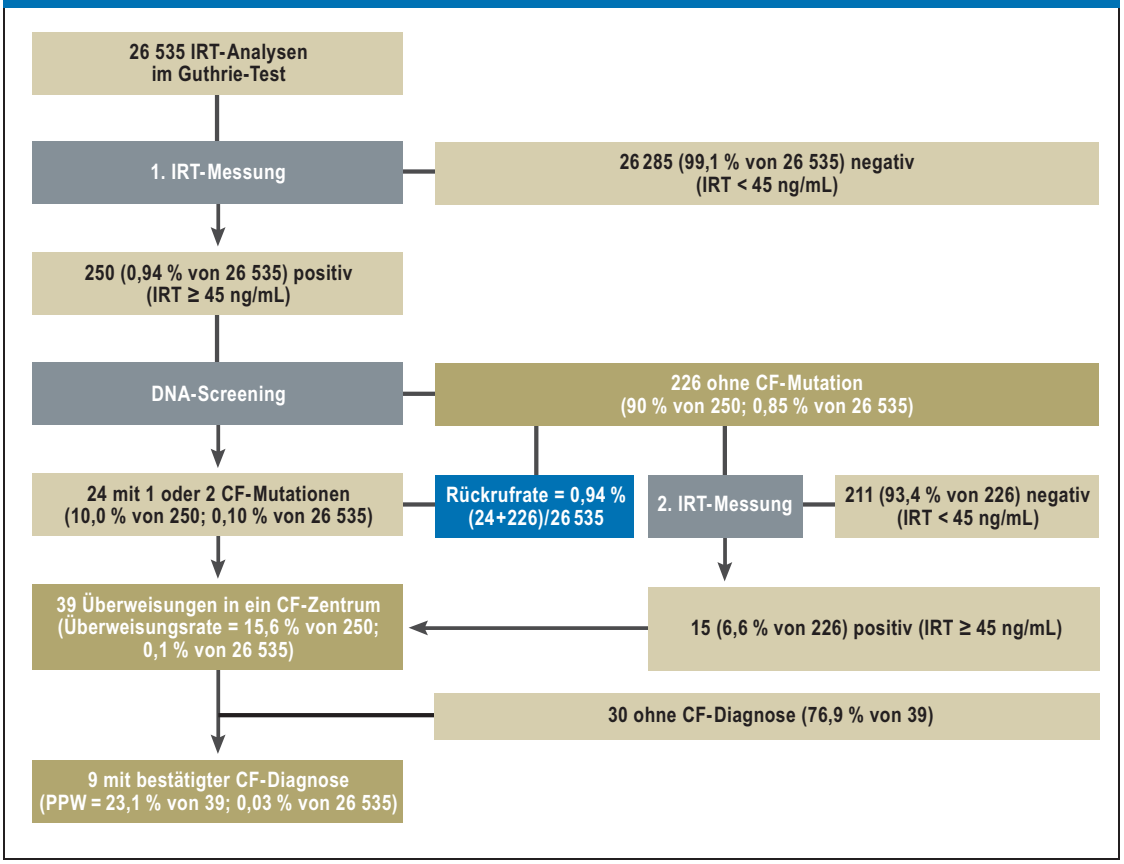
ORIGINALARBEIT

Neugeborenen-Screening auf zystische Fibrose in der Schweiz

Evaluation nach einem Jahr

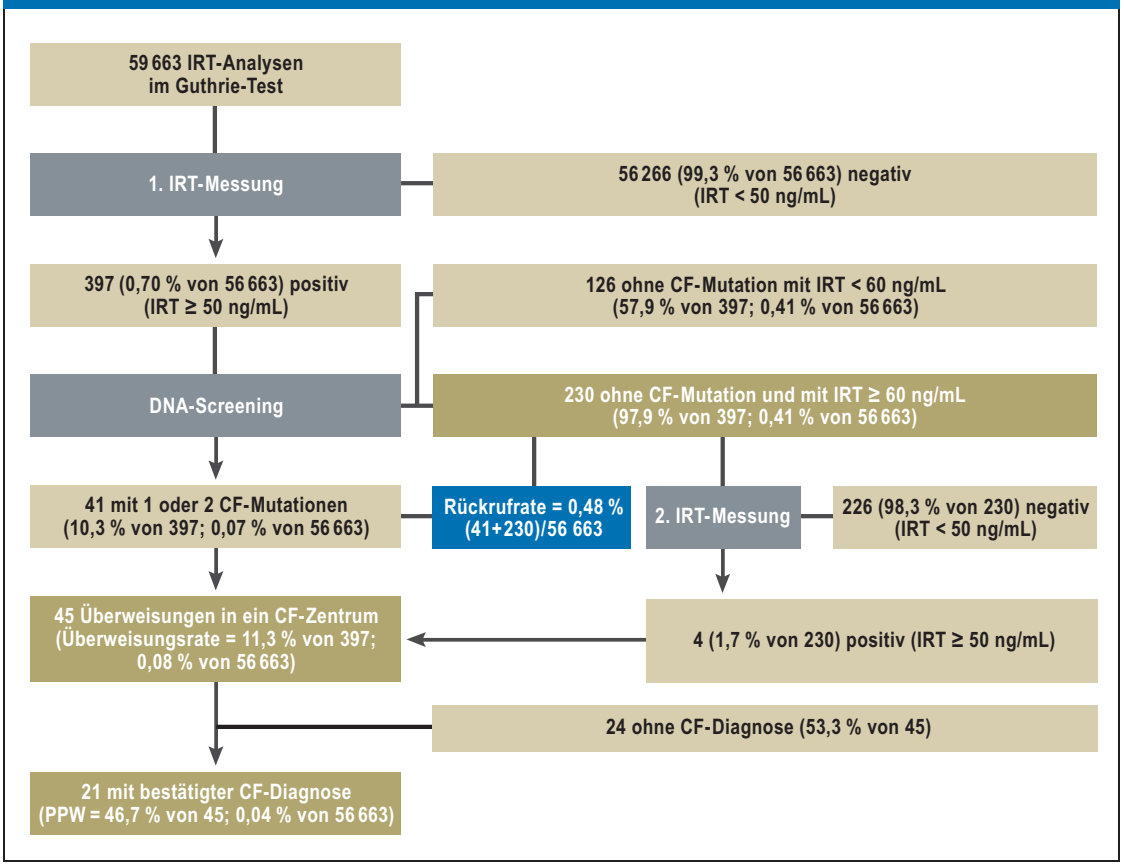
Corina S. Rueegg, Claudia E. Kuehni, Sabina Gallati, Matthias Baumgartner, Toni Torresani, Juerg Barben, für die Task Force neonatales CF-Screening in der Schweiz

eGRAFIK 1



Resultate des Screenings von Januar bis April 2011: Anzahl der Kinder in jedem Screening-Schritt des Protokolls für die ersten 4 Monate des Jahres 2011, sowie berechnete Qualitätsparameter. CF, zystische Fibrose; IRT, immunreaktives Trypsinogen; PPW, positiver prädiktiver Wert

eGRAFIK 2



Resultate des Screenings von Mai bis Dezember 2011: Anzahl der Kinder in jedem Screening-Schritt des Protokolls für die Monate Mai bis Dezember 2011, sowie berechnete Qualitätsparameter. CF, zystische Fibrose; IRT, immunreaktives Trypsinogen; 9PPW, positiver prädiktiver Wert

eSupplement

Fragebogen zum CF-Neugeborenen Screening für betroffene Eltern

FRAGEN ZUM NEUGEBORENEN-SCREENING

1. Wo ist Ihr Kind auf die Welt gekommen?

☐ Spital Falls ja: in welchem? _____

☐ Geburtshaus Falls ja: in welchem? _____

☐ Zuhause

☐ Anderer Ort: _____

2. Wurden Sie generell über das Neugeborenen-Screening Ihres Kindes informiert?

Vor der Geburt? ☐ Ja ☐ Nein

Falls ja: durch wen?

☐ Frauenarzt/in ☐ Kinderarzt/in ☐ Hebamme ☐ Pflegepersonal ☐ Andere: _____

Nach der Geburt? ☐ Ja ☐ Nein

Falls ja: durch wen?

☐ Frauenarzt/in ☐ Kinderarzt/in ☐ Hebamme ☐ Pflegepersonal ☐ Andere:_____

3. Waren die Informationen über das Neugeborenen-Screening für Sie verständlich und ausreichend?

☐ Ja ☐ Nein ☐ Keine Informationen erhalten

Falls nein: was hat Ihrer Meinung nach gefehlt? _____

_____

4. Haben Sie die Aufklärungsbroschüre über das Neugeborenen-Screening erhalten?

Vor der Geburt? ☐ Ja ☐ Nein

Falls ja: durch wen?

☐ Frauenarzt/in ☐ Kinderarzt/in ☐ Hebamme ☐ Pflegepersonal ☐ Andere:_____

Nach der Geburt? ☐ Ja ☐ Nein

Falls ja: durch wen?

☐ Frauenarzt/in ☐ Kinderarzt/in ☐ Hebamme ☐ Pflegepersonal ☐ Andere:_____

5. War die Informationsbroschüre über das Neugeborenen-Screening für Sie verständlich und ausreichend?

☐ Ja, gerade gut ☐ Nein, zu lang / kompliziert ☐ Nein, zu kurz ☐ Broschüre nie gesehen

Was hat Ihrer Meinung nach gefehlt? _____

_____

_____

6. Haben Sie von der Krankheit Cystische Fibrose (CF) schon vor dem Screening etwas gehört?

☐ Ja ☐ Nein

Falls ja, wo haben Sie schon mal was gehört? _____

7. Kennen Sie jemanden, der die Krankheit Cystische Fibrose (CF) hat?

☐ Ja ☐ Nein Falls ja, in welcher Beziehung stehen Sie mit dieser Person (verwandt, bekannt etc.)?

_____

8. Sie wurden aufgrund eines positiven Screening-Resultates eingeladen, zur weiteren Abklärung ins Spital zu kommen. War die Information am Telefon ausreichend?

☐ Ja ☐ Nein

Falls nein: was hat Ihrer Meinung nach gefehlt? _____

_____

9. Welche Gefühle hat bei Ihnen die Einladung zur weiteren Abklärung ins Spital zukommen ausgelöst? Wie fühlten Sie sich?

☐ zuversichtlich ☐ gefasst ☐ beunruhigt ☐ sehr beunruhigt

☐ andere Reaktion: _____

10. Wie lange dauerte die Zeit vom Telefonanruf bis zur Untersuchung im Spital?

☐ weniger als 1 Tag ☐ 1-3 Tage ☐ 4-6 Tage ☐ 7 Tage und länger

11. War die Zeit zwischen dem Telefonanruf und der Abklärung im Spital angemessen?

☐ Ja, gerade richtig ☐ Nein, zu lange ☐ Nein, zu kurz

12. Welche Untersuchungen oder Beratungen hat man im Spital durchgeführt?

☐ Schweisstest ☐ Genetische Beratung

☐ Gründliche Untersuchung ☐ Andere: _____

☐ Blutentnahme für genetische Untersuchung

13. Was ist beim Schweisstest herausgekommen?

☐ Normalbefund ☐ Positiver Befund (CF)

☐ Ich bin nicht sicher, was eigentlich herausgekommen ist

☐ Unklar, der Test muss wiederholt werden

14. Wurden Sie im Spital ausreichend über die Abklärungen und die Krankheit informiert?

☐ Ja ☐ Nein

Falls nein: Was hätte besser sein sollen? _____

_____

15. Welche Gefühle hatten Sie nach den Abklärungen im Spital? Wie fühlten Sie sich?

☐ zuversichtlich ☐ gefasst ☐ beunruhigt ☐ sehr beunruhigt

☐ andere Reaktion: _____

16. Was sollte man Ihrer Meinung nach beim Ablauf des Neugeborenen-Screenings ändern?

☐ nichts

☐ folgendes: _____

_____

17. Alles in allem, finden Sie es gut, dass dieses Screening bei Ihrem Kind durchgeführt wurde?

☐ Ja ☐ Nein ☐ weiss nicht

Falls ja oder Nein, Wieso? _____

_____

ALLGEMEINE FRAGEN

18. Geschlecht und Gebutsdatum Ihres Kindes:

☐ Weiblich

☐ Männlich Geburtsdatum: _____

19. Ist dies Ihr erstes Kind oder haben Sie schon andere Kinder?

☐ Es ist das erste Kind ☐ Wir haben noch andere Kinder

Wieviele andere Kinder haben Sie? _____

Was sind die Geburtsjahre Ihrer Kinder? _____

20. Seit wann leben Sie in der Schweiz?

Mutter ☐ Seit Geburt ☐ Seit _____ (Jahreszahl, zB. 1996)

Vater ☐ Seit Geburt ☐ Seit _____ (Jahreszahl, zB. 1996)

21. Welches ist Ihr Herkunftsland?

Mutter ☐ Schweiz ☐ Anderes, welches? _____

Vater ☐ Schweiz ☐ Anderes, welches? _____

22. Welche Ausbildung haben Sie?
Geben Sie alle abgeschlossenen Ausbildungen der Mutter in der Kolonne **a)** und des Vaters in der Kolonne **b)** an. *Mehrere Antworten sind möglich.*

	a) Abgeschlossene Ausbildungen der **Mutter**	**b)** Abgeschlossene Ausbildungen des **Vaters**
Die obligatorische Schule (oder einige Schuljahre)	☐	☐
Berufslehre, Berufsschule	☐	☐
Handelsschule oder technische Schule	☐	☐
Lehrkräfte-Seminarien (z.B. Kindergarten, Primarschule), Musiklehrkräfte, Turn- und Sportlehrkräfte	☐	☐
Universität, Hochschule oder Fachhochschule	☐	☐

23. Wie lautet Ihr erlernter Beruf bzw. Ihr höchster erworbener Abschluss?
(z.B. Kaufmännische Angestellte, Elektromechaniker, Krankenschwester)

Mutter: _____

Vater: _____

24. Welche Sprachen werden bei Ihnen zu Hause gesprochen?

☐ Deutsch

☐ Französisch

☐ Italienisch

☐ Andere Sprachen, nämlich: _____

25. Wer hat diesen Fragebogen beantwortet? Bitte kreuzen Sie alle beteiligten Personen an:

☐ Mutter

☐ Vater

☐ Andere Person, nämlich: _____

Heutiges Datum: Tag _____ **Monat** _____ **Jahr** _____

Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen. Bitte schicken Sie den Fragebogen an folgende Adresse:
CF-Neugeborenen-Screening, PD Dr. med. Claudia Kuehni, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Finkenhubelweg 11, 3012 Bern