

Mitteilung der Fachgesellschaften

Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF)

Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (SGPP)

## Neugeborenen-Screening auf zystische Fibrose – bald auch in der Schweiz?

Jürg Barben<sup>a</sup>, Toni Torresani<sup>b</sup>, Martin H. Schöni<sup>c</sup>, Sabina Gallati<sup>d</sup>, Matthias Baumgartner<sup>e</sup>


<sup>a</sup> Präsident Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF), Sekretär Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (SGPP), Leitender Arzt Pneumologie/Allergologie, Ostschweizer Kinderspital St.Gallen

<sup>b</sup> Leiter Neugeborenen-Screening Schweiz und Proteinlabor Endokrinologie, Universitätskinderkliniken Zürich

<sup>c</sup> Chefarzt ambulante Pädiatrie, Universitätskinderklinik Bern

<sup>d</sup> Leiterin Abteilung Humangenetik, Medizinische Universitäts-Kinderklinik Bern

<sup>e</sup> Leiter Abteilung Stoffwechselkrankheiten, Universitätskinderkliniken Zürich

Ein Neugeborenen-Screening auf verschiedene angeborene Stoffwechselkrankheiten besteht in der Schweiz bereits seit über 40 Jahren und wird landläufig auch «Guthrie-Test» genannt. Der Name stammt vom Mikrobiologen Robert Guthrie, der 1960 ein Verfahren zur Diagnose der Phenylketonurie aus einem Blutropfen entwickelt hat. Beim Neugeborenen-Screening wird am vierten Lebenstag bei jedem Neugeborenen in der Schweiz etwas Blut an der Ferse abgenommen und auf einem Filterpapier getrocknet. Dieses wird seit Herbst 2005 im einzigen Neugeborenen-Screeninglabor der Schweiz, im Kinderspital Zürich, verarbeitet, wo auf sechs behandelbare Krankheiten (Tab. 1 ) getestet wird. Werden diese Krankheiten nicht behandelt, kommt es in den meisten Fällen zu schweren Organschädigungen und Entwicklungsstörungen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat klare Kriterien aufgestellt, welche Krankheiten für ein Neugeborenen-Screening (NGS) geeignet sind: Die Krankheit muss klinisch relevant sein und ausreichend häufig vorkommen, es sollte ein symptomfreies Intervall nach der Geburt vorhanden sein und – neben einer zuverlässigen, billigen und einfachen Analyseverfahren – eine wirkungsvolle Therapie zur Verfügung stehen. Die bisher getesteten Krankheiten weisen eine Inzidenz (Häufigkeit pro Anzahl Geburten) von 1:3500 bis 1:77 000 auf.

### Ist die zystische Fibrose für ein Neugeborenen-Screening geeignet?

Die zystische Fibrose (CF) ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung in der Schweiz mit einer Inzidenz von 1:2500, das heisst sie kommt häufiger vor, als alle bisher getesteten Krankheiten. Mit Ausnahme des Mekoniumileus hat auch die CF ein symptomfreies Intervall unmittelbar nach der Geburt. Die Diagnose wird in der Regel aufgrund der später auftretenden Symptome (rezidivierender Husten bzw. obstruktive Bronchitis, Gedeihstörung, Fettstühle, chronische Bauchschmerzen, chronische Rhinosinusitis bzw. Nasenpolypen usw.) mit einer Verzögerung von mehreren Monaten, teilweise auch Jahren, gestellt. Gemäss dem international akzeptierten Konsensusreport der nordamerikanischen CF-Gesellschaft von 1998 [1] und dem Update von 2008 [2] gelten für die Diagnose einer CF folgende Kriterien: Vorhandensein eines oder mehrerer typischer CF-Symptome oder ein Familienmitglied mit CF (oder ein positiver Neugeborenen-Screening-Test) zusammen mit einem zweimaligen Nachweis einer erhöhten Chloridkonzentration im Schweißstest oder die Identifikation von zwei CF-Genmutationen im Blut.

In den USA beträgt die mediane Zeit bis zur Diagnosestellung ohne Neugeborenen-Screening 14, in England rund 6 Monate [3]. In den letzten Jahren haben sich die Therapiemöglichkeiten deutlich verbessert, und die Lebenserwartung hat in den letzten Jahrzehnten dramatisch zugenommen [4]. Gemäss dem amerikanischen CF-Patienten-Register beträgt heute das mediane Durchschnittsalter bereits knapp 40 Jahre. In England schätzt man das mittlere Überlebensalter auf 50 Jahre für diejenigen Patienten, die nach 2000 geboren sind. Seit 1979 gibt es mit dem immunreaktiven Trypsin (IRT) eine einfache und recht zuverlässige Analyseverfahren für das Screening auf CF im Blut, die bei Neugeborenen gut angewandt werden kann [5].

**Tabelle 1. Aktuell gescreente Krankheiten im Schweizer Programm.**

Phenylketonurie (PKU)
Galaktosämie (Transferase-, Kinase-, Epimerase-Mangel)
Biotinidase-Mangel
MCADD (Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel)
Kongenitaler Hypothyroidismus
Kongenitales Adrenogenitales Syndrom

## CF-Neugeborenen-Screening in anderen Ländern

Die ersten grossen CF-Screening-Programme wurden bereits 1981 in Neuseeland und New South Wales (Australien) begonnen und beide Länder haben inzwischen mehr als 25 Jahre Erfahrung mit dem CF-Neugeborenen-Screening (CF-NGS) [6]. Seit 2001 werden alle Kinder in Australien auf CF gescreent. Etwas später haben auch die amerikanischen Staaten Colorado und Wisconsin mit dem CF-NGS angefangen, und heute haben bereits über 40 amerikanische Staaten ein CF-NGS [2, 3]. In Europa haben als erstes Venetien (Italien) und Leeds (England) vor über 25 Jahren mit dem CF-NGS begonnen. Inzwischen gibt es sechs nationale (Österreich, Frankreich, Irland, England, Schottland und Polen) und zahlreiche regionale CF-NGS-Programme [7]. In den USA gibt es heute Richtlinien, wie solche Programme aufgebaut, umgesetzt und erfolgreich geführt werden können [8]. In Europa ist man zurzeit daran, solche Empfehlungen zu erarbeiten.

## Welche Nutzen bringt ein CF-Screening?

Bis vor zehn Jahren gab es keine kontrollierten Studien, die einen grossen Vorteil einer frühzeitigen CF-Diagnose durch ein Screening gegenüber den Diagnosen aufgrund von Symptomen hinsichtlich des Krankheitsverlaufes zeigten. In den letzten Jahren wurden aber zahlreiche Studien veröffentlicht, die bei frühzeitiger Diagnosestellung eine verbesserte Ernährung und besseres Wachstum, eine bessere Hirnentwicklung (infolge von adäquat substituiertem Vitamin E) sowie weniger Erkrankungen bzw. Spitalaufenthalte und teilweise auch eine verbesserte Lungenfunktion zeigten [4, 9]. Einige Studien konnten auch eine erhöhte Überlebenszeit nachweisen. Alle Screening-Programme weisen auf den grossen psychologischen Vorteil hin, die Leidenszeit bis zur Diagnose (bzw. die Ungewissheit der Eltern) zu verkürzen. Ausserdem ermöglicht die frühzeitige Diagnose eine bewusster Familienplanung mit der Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik bei weiterem Kinderwunsch [3].

## Gibt es auch Nachteile?

Wie bei jedem Screeningtest gibt es falsch-positive und falsch-negative Resultate. Die falsch-positiven Resultate werden mit dem zweistufigen Verfahren (siehe unten) möglichst klein gehalten, wobei eine optimale Balance anzustreben ist, um so viele CF-Kinder wie möglich frühzeitig zu erfassen (= gute Sensitivität). Dabei sind aber nur diejenigen zu erfassen, die auch wirklich eine CF mit entsprechenden Symptomen entwickeln (= gute Spezifität). Der Schweisstest gibt letzt-

endlich Aufschluss über das Vorhandensein einer CF mit relevanten Symptomen. Die Zeit bis zu diesem Test wird von den Eltern unterschiedlich wahrgenommen. Die falsch-negativen Resultate, das heisst diejenigen, die eine CF aufweisen, aber im Screeningtest nicht erfasst werden, werden in den USA auf rund 2–4% geschätzt [3]. Dies hängt hauptsächlich davon ab, nach wie vielen verschiedenen (von den über 1500 bekannten) CF-Genmutationen beim Test gesucht wird. Das bedeutet auch, dass in Zukunft bei entsprechend klinischer Symptomatik immer an eine CF gedacht werden muss, denn auch das beste CF-NGS kann nicht alle Kinder mit CF erfassen. Je mehr Mutationen gesucht werden, desto höher ist die Erkennungsrate von mild verlaufenden Formen von CF, die vielleicht erst mit 20 oder 30 Jahren Symptome entwickeln würden. Ein weiterer möglicher Nachteil ist, dass gescreente Kinder mit CF schon früh in einem CF-Zentrum mit Mikroben infiziert werden können, mit denen sie nie in Kontakt gekommen wären, wenn sie nicht in ein CF-Zentrum gekommen wären. Aus diesem Grund kommt den Hygiene-Empfehlungen in den Spitälern eine grosse Bedeutung zu. Bei jedem CF-Screening werden auch asymptomatische Träger von CF-Mutationen gefunden (solche, die im Screening positiv sind, aber einen normalen Schweisstest haben), und es gibt Menschen, die einen solchen Trägerstatus gar nicht wissen möchten.

## Wie funktioniert ein CF-Screening?

Der erste Schritt eines CF-NGS besteht aus einem IRT-Test am vierten Lebenstag aus dem Blutstropfen des bisherigen Screenings. Ist dieser Test positiv (Werte >99. Perzentile), wird in einigen Ländern ein zweiter Test im Fersenblut nach wenigen Wochen abgenommen [7]. Andere Länder machen bei positivem erstem IRT-Test sofort eine genetische Untersuchung auf die häufigsten CF-Genmutationen – in der Schweiz wären dies etwa 6–11 verschiedene CF-Genmutationen. Ist auch der zweite Test positiv, werden die Eltern bzw. die Kinderärzte informiert, damit zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose ein Schweisstest durchgeführt wird und das Kind an einem CF-Zentrum weiterbetreut werden kann. Da das NGS eine Reihenuntersuchung gemäss dem heute geltenden Gesetz für genetische Untersuchungen beim Menschen darstellt, ist keine schriftliche Erlaubnis der Eltern notwendig. Wenn ein Verdacht auf eine CF durch das Screening gestellt wird, werden die Eltern mit dem Kind zur weiteren Abklärung in ein CF-Zentrum überwiesen. Dort werden die weiteren diagnostischen Abklärungen gemäss internationaler Richtlinien [1] (Schweisstest, genetische Untersuchungen im Blut usw.) nur bei Zustimmung der Eltern gemacht und der Verdacht einer CF erhärtet oder verworfen.

## Was sind die Besonderheiten in der Schweiz?

Da in der Schweiz nur ein einziges zentrales Screeninglabor vorhanden ist und die bisherigen Abläufe des NGS sehr gut eingespielt sind, sind keine technischen Probleme bei der Umsetzung eines CF-NGS zu erwarten. Die noch zu lösenden Fragen sind: Welche Testreihenfolge ist in der Schweiz am besten und welche CF-Genmutationen sollen getestet werden? Dazu sind im nächsten Jahr Studien geplant, um das bestmögliche Screening für die Schweiz herauszufinden. Weiter muss noch geklärt werden, wer für die langfristige Finanzierung des CF-NGS aufkommt, und wer die dabei anfallenden genetischen Beratungen

übernimmt. Ausserdem müssen in den CF-Zentren noch die Abläufe der Diagnostik und Therapie standardisiert werden, um allen Kindern mit CF die bestmögliche medizinische Versorgung zukommen zu lassen.

Aufgrund der überwiegenden Vorteile des CF-Screenings empfehlen heute sowohl die amerikanische CF-Foundation (CFF) als auch die europäische CF-Gesellschaft (ECFS) die Einführung eines CF-NGS. Die Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF) hat zusammen mit Fachspezialisten für Stoffwechselstörungen und Genetikern eine Arbeitsgruppe gebildet mit dem Ziel, das CF-NGS auch in der Schweiz einzuführen.

### Literatur

- Rosenstein BJ, Cutting GR, for the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatrics*. 1998;132:589–95.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr*. 2008;153:S4–S14. Ref Type: Journal (Full)
- Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: Evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-13):1–36.
- Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child*. 2008;93:7–10.
- Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*. 1979;1:472–4.
- Massie J, Clements B, Australian Paediatric Respiratory Group. 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.
- Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2007;6:57–65.
- Comeau AM, White TB, Campbell PW 3rd, Hoffman G, Parad RB, Wilfond BS, et al. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics*. 2007;119:e495–e518.
- 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.

### Korrespondenz:

Dr. med. Jürg Barben  
Pneumologie  
Ostschweizer Kinderspital  
CH-9006 St. Gallen  
[juerg.barben@kispisg.ch](mailto:juerg.barben@kispisg.ch)