

# Neugeborenen-Screening auf Cystische Fibrose

Seit 1979 gibt es mit dem immunreaktiven Trypsin (IRT) eine einfache und recht zuverlässige Analysemethode für das Screening auf Cystische Fibrose (CF) im Blut, die bei Neugeborenen gut angewandt werden kann [1]. Die ersten grossen Screening-Programme wurden bereits 1981 in Neuseeland und Australien begonnen [2]. Die Vorteile eines Neugeborenen-Screenings (NGS) für CF sind heute unbestritten [3, 4]. Inzwischen wurden solche Screening-Programme in allen Staaten der USA sowie in zahlreichen europäischen Ländern wie England, Irland, Schottland, Frankreich, Österreich und Polen sowie in vielen Regionen in Italien und Spanien eingeführt [5, 6]. Inzwischen gibt es auch amerikanische und europäische Richtlinien, wie solche Programme aufgebaut, umgesetzt und erfolgreich geführt werden können [7, 8.] Angesichts der grossen geografischen, ethnischen und ökonomischen Unterschiede in den Ländern gibt es kein einheitliches Protokoll; jedes Land muss ein eigenes CF-NGS aufbauen und optimieren.

JÜRIG BARBEN<sup>1</sup>,  
MATTHIAS BAUM-  
GARTNER<sup>2</sup>,  
TONI TORRESANI<sup>3</sup>

## Problematik des CF-Screenings

Wie bei jedem Screening-Test gibt es falsch-positive und falsch-negative Resultate. Die falsch-positiven Resultate werden mit dem zweistufigen Verfahren (Bestimmung des IRT, gefolgt von einem Screening auf die häufigsten CF-Genmutationen aus der Guthrie-Karte) möglichst klein gehalten. Dabei wird eine optimale Balance angestrebt, um so viele Kinder mit einer CF wie möglich frühzeitig zu erfassen (= gute Sensitivität), dabei aber möglichst nur diejenigen zu erfassen, die auch wirklich eine klassische CF mit entsprechenden Symptomen entwickeln (= gute Spezifität). Erst der Schweisstest gibt letztendlich Aufschluss über das Vorhandensein einer CF mit relevanten Symptomen. Die falsch-negativen Resultate, das heisst diejenigen, die eine CF haben, aber im Screening-Test nicht erfasst werden, werden auf ca. 2–4% geschätzt [5]. Dies hängt unter anderem damit zusammen, nach wie vielen verschiedenen (von den über 1600 bekannten) CF-Genmutationen beim Screening gesucht wird. 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.

## Hürden bei der Einführung eines neuen Screenings

Nach einer 4-jährigen Planungs- und Vorbereitungsphase wird nun seit dem 1. Januar 2011 auch in der Schweiz im Rahmen des bisherigen NGS auf CF getes-

tet [9]. Aktuell wird bei uns in der Guthrie-Karte auf sieben Krankheiten getestet, wobei die CF die häufigste der getesteten Erkrankungen ist (vgl. *Tabelle 1*). Die Einführung eines neuen Tests in das bestehende NGS war technisch gesehen einfach, da seit Herbst 2005 alle Guthrie-Tests im einzigen Neugeborenen-Screening-Labor der Schweiz im Kinderspital Zürich verarbeitet werden. Die grössere Herausforderung bestand darin, die Anforderungen des neuen Bundesgesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) zu erfüllen, das seit dem 8. Oktober 2004 in Kraft ist. Dieses Gesetz räumt dem Selbstbestimmungsrecht der betroffenen Personen einen grossen Stellenwert ein. Damit soll gewährleistet werden, dass jede Person nach hinreichender Aufklärung selber bestimmen kann, ob eine genetische Untersuchung durchgeführt wird oder nicht (Art. 5 und 18). Weitere wichtige Pfeiler dieses Gesetzes sind das Recht auf Nichtwissen (Art. 6), der Schutz der genetischen Daten (Art. 7) und die adäquate genetische Beratung (Art. 14–17), die an jede genetische Untersuchung gekoppelt sein muss. Somit mussten erstmals alle Hürden des

**Tabelle 1: Aktuell gescreente Krankheiten im Schweizer Neugeborenen-Screening-Programm**

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

<sup>1</sup> Leiter des Neugeborenen-Screenings für Cystische Fibrose und Präsident der Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF), Leitender Arzt der Pneumologie/Allergologie, Ostschweizer Kinderspital St. Gallen

<sup>2</sup> Leiter der Abteilung für Stoffwechselkrankheiten und Medizinischer Leiter des Neugeborenen-Screenings Schweiz, Universitätskinderkliniken Zürich

<sup>3</sup> Leiter des Neugeborenen-Screening-Labors, der Universitätskinderkliniken Zürich

neuen Gesetzes bewältigt werden, um eine Bewilligung des Bundes für eine Reihenuntersuchung zu erhalten. Dazu wurden auch die neu geschaffenen Gremien wie die nationale Ethikkommission (NEK) und die Expertenkommission für genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMEK) angehört, die das Bundesamt für Gesundheit (BAG) bei seiner Entscheidung berät. In weiser Voraussicht hat der Gesetzgeber aber vorgesehen, dass für Reihenuntersuchungen spezielle Bedingungen gelten (Art. 12). Um das seit 40 Jahren bestehende und sehr erfolgreiche NGS nicht zu gefährden, ist es beim Neugeborenen-Screening weiterhin erlaubt, den Guthrie-Test nach hinreichender Aufklärung mit einer mündlichen Einverständniserklärung durchführen zu können; ein schriftliches Einverständnis ist dazu nicht notwendig.

### Bewilligung einer 2-jährigen Pilotphase

Im November 2010 hat nun das BAG das 2-jährige Pilotprojekt mit einigen Auflagen bewilligt, wobei der Evaluation der Pilotphase eine grosse Bedeutung beigemessen wird. Das Pilotprojekt ist so angelegt, dass die Cut-off-Werte der IRT-Messungen jederzeit angepasst werden können. Ziel eines jeden Screenings ist es, die Zahl der falsch positiven Resultate klein zu halten und falsch negative zu vermeiden sowie die Zahl der weitergehenden Untersuchungen zu minimieren.

*Ziel eines jeden Screenings ist es, die Zahl der falsch-positiven Resultate klein zu halten und falsch-negative zu vermeiden.*

Ein zweiter Guthrie-Test führt bei den betroffenen Eltern sehr oft zu Unsicherheit und Ängsten, was sich erst beim Erhalt des Resultates auflösen lässt. Im vorliegenden NGS für CF ist ein zweiter Guthrie-Test immer dann notwendig, wenn im ersten Guthrie-Test ein erhöhtes IRT, aber keine der 7 häufigsten CF-Genmutationen gefunden wird. Erhöhte IRT-Werte können bei Gesunden, aber auch bei Trägern einer CF-Mutation und bei Kindern mit atypischer CF vorkommen. Wird ein zweiter Guthrie-Test zur Kontrolle eines erhöhten IRT-Resultates notwendig, wird das Geburtshospital oder, bei ambulanter Geburt, die Hebamme informiert, um diesen abzunehmen. Dieses Verfahren ist genau das gleiche, wie bei allen bisherigen Screening-Nachkontrollen.

### Erste Erfahrungen mit dem CF-Screening

In den ersten vier Monaten dieses Jahres wurden insgesamt 27 296 Kinder auf CF gescreent, davon hatten 251 erhöhte IRT-Werte, weshalb aus der gleichen Guthrie-Karte ein zweiter Screening-Test auf die sie-



Guthrie-Test.

ben häufigsten CFTR-Genmutationen durchgeführt wurde (entspricht einer recall rate von 0,92%). Bei insgesamt 25 konnten eine oder zwei Mutationen gefunden werden, weshalb sie direkt zur genaueren Abklärung an ein CF-Zentrum geschickt wurden. Bei den restlichen 226 hat man einen zweiten Guthrie-Test angefordert (was einer recall rate von 0,83% entspricht), wobei davon 15 nochmals einen erhöhten IRT-Wert hatten und auch zur weiteren Abklärung ans CF-Zentrum geschickt wurden. Aufgrund der Erfahrungen in den ersten Monaten wurden nun die Cut-off-Werte der IRT-Messung erhöht und der Algorithmus leicht abgeändert, womit die Notwendigkeit einer zweiten Guthrie-Karte um rund 40% gesenkt werden konnte.

In den ersten 4 Monaten wurden also insgesamt 40 Kinder mit einem positiven Screening-Resultat an eines der acht CF-Zentren für eine weitere Abklärung (Schweisstest usw.) überwiesen. Die Überweisungen geschahen überwiegend in der 3. und 4. Lebenswoche. Die Eltern wurden von einem Arzt im CF-Zentrum jeweils telefonisch über das positive Screening informiert und am folgenden oder übernächsten Tag für einen Schweisstest ins Spital eingeladen. Bei 8 Kindern konnte eine CF bestätigt werden, ein Kind hatte einen Mekoniumileus mit normalem IRT. Daraus kann eine Inzidenz von 1:3412 errechnet werden, was sich wegen der kurzen Beobachtungszeit im Laufe des Jahres sicher noch ändern wird, zumal auch einige Kinder zur Zeit der Befragung noch in Abklärung waren bzw. der Schweisstest noch nicht gemacht wurde. Bei 22 Kindern war der Schweisstest eindeutig negativ.



Schweisstest beim Säugling.

### Vorgehen bei negativem Schweisstest

Beim Vorliegen eines negativen Schweisstests werden die Eltern eingehend, sowohl mündlich als auch schriftlich, über die Bedeutung eines positiven Screening-Befundes (erhöhter IRT-Wert) und normalen Schweisstests aufgeklärt. Ein vorübergehend erhöhter IRT-Wert kann bei gesunden Kindern bzw. Frühgeburten vorkommen. Andererseits können auch gesunde Träger einer CF-Genmutation bzw. Kinder mit einer milden atypischen CF-Variante, die überwiegend erst im erwachsenen Alter Symptome entwickeln, erhöhte IRT-Werte haben. Ob tatsächlich ein CF-Trägertum oder eine atypische CF vorliegt, könnte mithilfe einer genetischen Untersuchung geklärt werden. Gemäss GUMG darf dies aber nur geschehen, wenn effektiv Symptome vorliegen und die Abklärung zum Schutze

der Gesundheit des Kindes stattfindet; dem Recht auf Nichtwissen wird dabei eine grosse Bedeutung beigegeben. Eine genetische Untersuchung hinsichtlich CF ist bei *gesunden* Kindern zur Abklärung des Trägerstatus nur mit ihrem schriftlichen Einverständnis und erst dann möglich, wenn sie die Folgen der Untersuchung verstehen können und diesbezüglich urteilsfähig sind. Bei den Eltern wird keine genetische Testung empfohlen. Sollten sie dennoch eine wünschen, wird darauf hinzuweisen, dass die genetische Träger-Abklärung keine Pflichtleistung der obligatorischen Krankenversicherung darstellt und von den Eltern selbst bezahlt werden muss. Neben einer genetischen Beratung durch einen CF-Spezialisten wird allen Eltern auch noch eine ausführliche genetische Beratung betreffend CF-Trägertum an einer der offiziellen genetischen Beratungsstellen in der Schweiz angeboten. Dafür wird den Eltern ein spezielles Merkblatt mit Adressen abgegeben. Zusätzlich wird der betreuenden Kinderarzt oder Hausarzt – im Einverständnis der Eltern – dementsprechend informiert.

### Vorgehen bei positivem Schweisstest

Beim Vorliegen eines positiven Schweisstests werden gemäss europäischem Konsensus und amerikanischer CF Foundation [10] Abklärungsschritte durchgeführt, wie sie bereits bei Kindern mit klinisch diagnostizierter CF üblich waren: Neben einer ausführlichen Anamnese und klinischer Untersuchung wird zur Beurteilung der Pankreasinsuffizienz die Pankreas-Elastase im Stuhl bestimmt. Ausserdem werden ein Rachenabstrich sowie ein Thoraxbild durchgeführt. Neben einer DNA-Analyse auf die 32 häufigsten CF-Genmutationen, was erst nach schriftlicher Einverständniserklärung durchgeführt werden kann, werden auch die Leberwerte, ein Blutbild sowie Elektrolyte und Nierenparameter im Blut bestimmt. Ob diese Abklärung ambulant oder stationär erfolgt, wird von Fall zu Fall diskutiert. Dem betroffenen Kind bzw. dessen Eltern wird eine weitere Betreuung durch ein spezialisiertes CF-Team gemäss den europäischen Empfehlungen [11] sowie eine genetische Beratung betreffend CF angeboten. Ausserdem wird allen Geschwistern ein Schweisstest angeboten und den Eltern eine DNA-Analyse empfohlen. Initial werden die Kinder mindestens alle 6–8 Wochen gesehen, bei Symptomen alle 2–4 Wochen. Bei problemlosem Verlauf wird dies auf alle 3 Monate ausgedehnt werden. Im Rahmen einer Studie wird auch allen Kindern eine Baby-Lungenfunktion an der Universitätskinderklinik in Bern angeboten.

Als therapeutische Massnahmen wird für alle Pankreasinsuffizienten Kinder neben der Substitution der Pankreasenzyme auch eine hochkalorische Ernährung in die Wege geleitet. Stillen wird für alle Kinder mit CF

empfohlen. Im ersten Lebensjahr wird ausserdem auf eine ausreichende Kochsalz-Substitution geachtet, und alle Kinder erhalten die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K – zusätzlich zur regulären Vitamin-D-Prophylaxe. Eine zusätzliche Substitution von weiteren Vitaminen bzw. Spurenelementen ist nicht notwendig. Alle Kinder werden sehr früh einer Physiotherapeutin/einem Physiotherapeuten vorgestellt, unabhängig ob sie symptomatisch sind oder nicht. Es ist wichtig, die Eltern möglichst früh mit physiotherapeutischen Techniken bzw. Inhalationstechniken bekannt zu machen, damit diese im Falle von Symptomen täglich angewendet werden können. Eine Grippeimpfung wird bereits ab dem 6. Lebensmonat empfohlen. Eine antibiotische Therapie wird beim Nachweis eines typischen CF-Erregers in den Atemwegen initiiert, auch wenn das Kind asymptomatisch ist.


#### Erste Beurteilung durchwegs positiv

Unsere bisherigen Erfahrungen mit dem CF Screening sind sehr positiv. Nach einer kurzen Anlaufphase haben sich die Abläufe gut eingespielt. Bisher sind keine relevanten Probleme aufgetreten und praktisch alle Eltern, die wegen eines falsch positiven Resultates zu einem Schweisstest ins Spital eingeladen wurden, haben das Vorgehen durchwegs als sinnvoll und vertretbar eingestuft. Psychologische Langzeitnebenwirkungen für die betroffenen Eltern sind bisher aus keinem der Länder, die das CF-NGS schon seit vielen Jahren kennen, bekannt geworden. So kam eine kürzlich veröffentlichte Studie aus Frankreich zum Schluss, dass ein CF NGS zwar zu falsch-positiven Resultaten führen kann, aber die dadurch ausgelöste Angst bei den Eltern nach dem normalen Schweisstest schnell ver-

### *Auch das beste Screening wird nie alle Kinder mit CF zuverlässig erfassen.*

schwindet [12]. Die Schweizerische Gesellschaft für CF (CFCH) unterstützt das Projekt mit allen ihr zur Verfügung stehenden Mitteln und hat auch einen wesentlichen finanziellen Beitrag geleistet. Auch die Reaktion in der Öffentlichkeit ist bisher durchwegs positiv. Die Resultate der umfassenden Evaluation des CF-NGS, die durch das Institut für Sozial- und Präventivmedizin Bern durchgeführt wird, werden erst nach dem Ende der 2-jährigen Pilotphase vorliegen. Erst dies wird zeigen, ob das CF-Screening im Gesamten erfolgreich umgesetzt werden konnte. Neben der Elternzufriedenheit wird natürlich die Anzahl derjenigen Kinder, die im CF-Screening verpasst wurden, aber bei denen später klinisch eine CF diagnostiziert wurde (Anzahl falsch negativer Kinder) von grosser Bedeutung sein.

#### Bei entsprechenden Symptomen weiterhin an CF denken

Auch das beste Screening wird nie alle Kinder mit CF zuverlässig erfassen. Das bedeutet, dass auch in Zukunft bei entsprechender klinischer Symptomatik (rezidivierender Husten bzw. obstruktive Bronchitis, Gedeihstörung, Fettstühle, chronische Bauchschmerzen, chronische Rhinosinusitis bzw. Nasenpolypen usw.) immer an eine CF gedacht werden muss. Dazu gehören auch alle Kinder mit einem Mekoniumileus, die immer einen Schweisstest zum Ausschluss einer CF erhalten sollten, da diese Kinder ein normales IRT bei Geburt haben können, wie es bei einem Kind der Fall war. 

#### LITERATUR

- [1] Crossley JR., Elliott RB., Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1:472–474.
- [2] 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; 39:440–446.
- [3] Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child* 2008; 93:7–10.
- [4] Brice P, Jarrett J., Mugford M. Genetic screening for cystic fibrosis: an overview of the science and the economics. *J Cyst Fibros* 2007; 6:255–261.
- [5] 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.
- [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.
- [7] 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.
- [8] Castellani C., Southern KW., Brownlee K., Dankert Roelse J., Duff A., Farrell M. et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2010; 8:153–173.
- [9] Barben J., Torresani T., Schoeni M., Gallati S., Baumgartner M. Neugeborenen-Screening auf Cystische Fibrose – ab 1. Januar 2011 auch in der Schweiz. *Schweizerische Ärztezeitung* 2011; 92:19–20.
- [10] Borowitz D., Robinson KA., Rosenfeld M., Davis SD., Sabadosa KA., Spear SL. et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155:S73–S93.
- [11] Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H., Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005; 4:7–26.
- [12] Beucher J., Leray E., Deneuille E., Roblin M., Pin I., Bremond F. et al. Psychological Effects of False-Positive Results in Cystic Fibrosis Newborn Screening: A Two-Year Follow-Up. *J Pediatr* 2010; 156:771–776.