

Gut etabliert

# Zehn Jahre Neugeborenen-Screening auf zystische Fibrose in der Schweiz

Im Jahr 2011 wurde das Neugeborenen-Screening für zystische Fibrose in der Schweiz eingeführt. Nach zehn Jahren ist es Zeit für einen Blick zurück auf das, was erreicht wurde, und für einen Ausblick auf weitere Optimierungen des Programms in der Zukunft.

**Prof. Dr. med. Jürg Barben<sup>a</sup>; Eva S. L. Pedersen<sup>b</sup>, PhD; Daria Berger<sup>b</sup>, dipl. Ärztin; Corina S. Rueegg<sup>b</sup>, PhD; Dr. phil. nat. Javier Sanz<sup>c</sup>; Dr. sc. nat. Susanna Sluka<sup>d,e</sup>; Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner<sup>d,f</sup>; Prof. Dr. med. Claudia E. Kuehni<sup>b,g</sup>; für die Task Force Neugeborenen-Screening für CF\***

<sup>a</sup> Pneumologie/Allergologie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen; <sup>b</sup> Forschungsgruppe Gesundheit bei Kindern und Jugendlichen, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern, Bern; <sup>c</sup> Abteilung Genetik, Universitäts-Kinderklinik Bern, Bern; <sup>d</sup> Neugeborenen-Screening Schweiz, Universitäts-Kinderspital Zürich, Zürich; <sup>e</sup> Proteinhormonlabor, Endokrinologie, Universitätskinderkliniken Zürich, Zürich; <sup>f</sup> Abteilung für Stoffwechselkrankheiten, Universitäts-Kinderkliniken Zürich, Zürich; <sup>g</sup> Pädiatrische Pneumologie, Medizinische Kinderklinik, Inselspital, Universität Bern, Bern

\* Weitere Mitglieder der Task Force Neugeborenen-Screening für zystische Fibrose:

Dr. med. Sylvain Blanchon (Lausanne), PD Dr. med. Carmen Casaulta (Bern), Prof. Dr. med. Philipp Latzin (Bern), Dr. med. Anne Mornand (Genf), Prof. Dr. med. Alexander Möller (Zürich), Dr. med. Dominik Müller (Aarau), Prof. Dr. med. Nicolas Regamey (Luzern), Dr. Isabelle Rochat (Lausanne), Prof. Dr. med. Daniel Trachsel (Basel), Dr. med. Maura Zanolari (Lugano)

## Einführung des CF-Screenings in der Schweiz

Im Jahre 2008 wurden erstmals im Schweizerischen Medizin-Forum (SMF) die Vor- und Nachteile des Neugeborenen-Screenings für zystische Fibrose (CF-NGS) diskutiert und ein Pilotprojekt für die Schweiz wurde angekündigt [1]. Eine retrospektive Studie zeigte, dass das geplante zweistufige Verfahren mit dem Nachweis des immunreaktiven Trypsinogens (IRT) im Fersenblut («Guthriekarte»), gefolgt von einem Screening der sieben häufigsten CF-Mutationen in der Schweiz 98% der klinisch diagnostizierten CF-Kinder aus den Jahren 2006–2009 erfasst hätte [2]. Nach einer sorgfältigen Planungsphase bewilligte das Bundesamt für Gesundheit (BAG) ein zweijähriges Pilotprojekt, das am 1. Januar 2011 starten konnte [3]. Dieses sollte Fragen zur Durchführbarkeit, Effizienz und Akzeptanz des CF-NGS beantworten. Nach mehrfacher Evaluation mit Optimierung der Abläufe [4, 5] wurde das CF-

NGS im Dezember 2012 vom BAG definitiv bewilligt und die Kosten (5 CHF pro gescreentes Kind) wurden übernommen [6].

## Wie funktioniert das Screening?

Das CF-NGS besteht aus zwei Teilen: einem Screening-Teil im nationalen NGS-Labor im Kinderspital Zürich (Fersenbluttest) und einem diagnostischen Teil in einem der acht pädiatrischen CF-Zentren (Abb. 1).

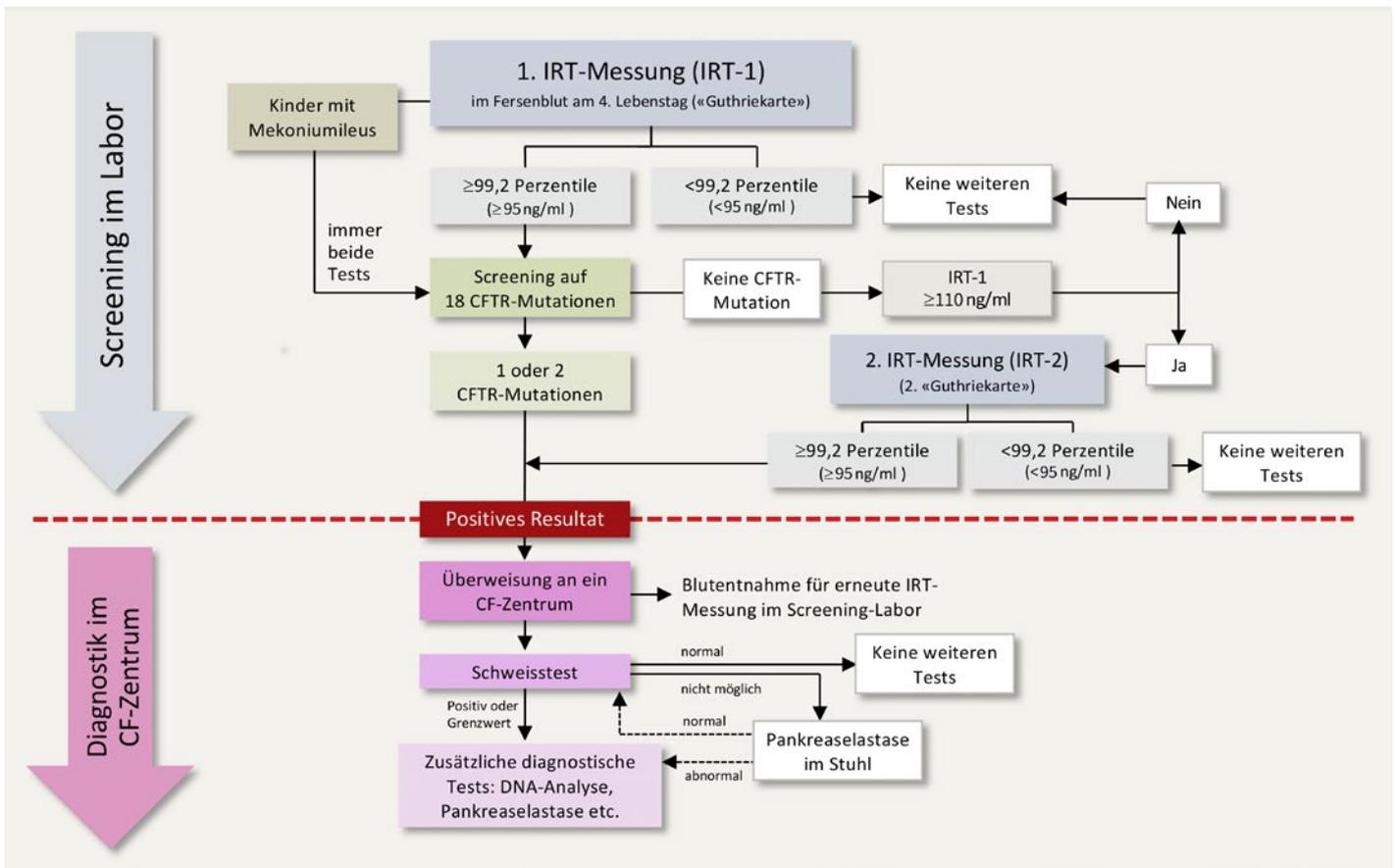
Im ersten Teil wird bei allen Neugeborenen am 4. Lebensstag das immunreaktive Trypsinogen (IRT-1) aus der «Guthriekarte» bestimmt. Liegt das IRT-1 über einem spezifischen Cutoff (aktuell Perzentile [P] 99,2), wird im gleichen Blut nach den häufigsten Mutationen des «CF transmembrane conductance regulator»-(CFTR-)Gens gescreent. Falls bei einem erhöhten IRT-1 keine Mutation gefunden wird, erfolgt drei Wochen später eine zweite IRT-Bestimmung (IRT-2) im Fersenblut (Sicherheitsnetz). Bei einem positiven Screening (entweder erhöhtes IRT-1 mit CFTR-Mutation oder zweimal erhöhtes IRT ohne CFTR-Mutation) informiert das NGS-Labor das entsprechende CF-Zentrum in der Wohnregion des Kindes, das die Eltern anruft und das Kind

zu Bestätigungsdiagnostik anbietet. Werden zwei CFTR-Mutationen gefunden, wird dies als «dringender Verdacht auf CF» gemeldet. Die CFTR-Mutationen dürfen dem CF-Zentrum nicht bekannt gegeben werden, da das 2007 in Kraft gesetzte Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) dies ohne schriftliches Einverständnis der Eltern nicht erlaubt.

Im CF-Zentrum wird ein Schweißtest durchgeführt (Abb. 2). Die Chlorid-Bestimmung (Macroduct-Methode) ist immer noch Goldstandard für eine CF-Diagnose, aber sie benötigt mindestens 20 µl Schweiß, was bei Kindern unter 4 kg Körpergewicht nicht immer gewonnen werden kann [7]. Aus diesem Grunde erfolgt gleichzeitig eine Bestimmung der Konduktivität (Nanoconduct-Methode). Diese Methode benötigt nur 3–5 µl Schweiß. Bei pathologischem oder grenzwertigem Schweißtest werden anschliessend die Pankreaselastase im Stuhl sowie die 50 häufigsten CFTR-Mutationen im Blut bestimmt. Wird dabei keine oder nur eine Mutation gefunden, wird das ganze CF-Genom sequenziert. Ist ein Schweißtest wegen zu wenig Schweiß nicht möglich, wird die Pankreaselastase bestimmt und der Schweiß-



**Prof. Dr. med. Jürg Barben**  
Pneumologie/Allergologie,  
Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen



**Abbildung 1:** Algorithmus des CF-Neugeborenen-Screenings 2022 (modifiziert aus [6]: Barben J, Rueegg CS, Schöni MH, Gallati S, Torresani T, Fingerhut R, Baumgartner M. Neugeborenen-Screening auf zystische Fibrose – eine Erfolgsgeschichte. Schweiz Med Forum. 2013;13(49):1010–2.). CF: zystische Fibrose; CFTR: «CF transmembrane conductance regulator»; IRT: immunreaktives Trypsinogen.

test nachgeholt, sobald das Kind über 4 kg schwer ist. Auf der Grundlage dieser Tests wird die Diagnose einer CF gestellt (oder ausgeschlossen) und das Ergebnis an das NGS-Labor und die zentrale Datenbank zurückgemeldet.

### Veränderungen im Screening

Das CF-NGS wurde über die Jahre optimiert, wobei die meisten Änderungen in der frühen Pilotphase zwischen 2011 und 2013 erfolgten [4, 5, 8]. Die Anpassungen des IRT-Cut-offs und die Erhöhung von sieben auf 18 CFTR-Mutationen dienten unter anderem der Verbesserung des positiven prädiktiven Wertes (PPV) und hatten zum Ziel, unnötige Tests bei gesunden Kindern zu reduzieren. Nach diesem Zeitraum blieb das Protokoll unverändert bis 2019, als das Laborsystem zur IRT-Bestimmung ausgewechselt wurde, was eine Anpassung des IRT-Cut-offs nach sich zog [9].

### Evaluation nach zehn Jahren CF-Screening

In den ersten zehn Jahren wurden total 873 273 IRT-Analysen im NGS-Labor durchgeführt. Davon waren 6606 über dem Cut-off und führten zu einem DNA-Screening (Abb. 3). Insgesamt wurden 949 Kinder an ein CF-Zentrum

überwiesen (Überweisungsrate von 0,1%). Bei 738 davon fand man eine oder zwei CFTR-Mutationen, die anderen 211 wurden via Sicherheitsnetz, wegen zweimalig erhöhten IRTs, überwiesen. Durch das Screening konnte in zehn Jahren bei insgesamt 244 Kindern eine CF-Diagnose frühzeitig gestellt werden (PPV = 26%). Zehn Kinder mit CF hatten ein unauffälliges Screening und wurden später, nach 1–30 Monaten, aufgrund von Symptomen diagnostiziert (Falsch-Negativrate = 4%). Dies liegt innerhalb des geforderten Standards der Europäischen CF-Gesellschaft (ECFS) (unter 5%) [10].

Bei insgesamt 29 Kindern (3%) konnte keine eindeutige Diagnose gestellt werden; es handelt sich um eine sogenannte «CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis» (CFSPID). Das Verhältnis CF:CFSPID betrug im Durchschnitt 8:1. Bei 19 positiv gescreenten Neugeborenen konnten keine diagnostischen Abklärungen im CF-Zentrum gemacht werden («lost to follow-up»). Diese Kinder waren entweder wegen einer anderen schweren Erkrankung im Spital (zum Beispiel Frühgeborene, Termingeborene mit neonatalem Stress respektive Hyperbilirubinämie), sind verstorben oder konnten vom CF-Zentrum nicht erreicht wer-

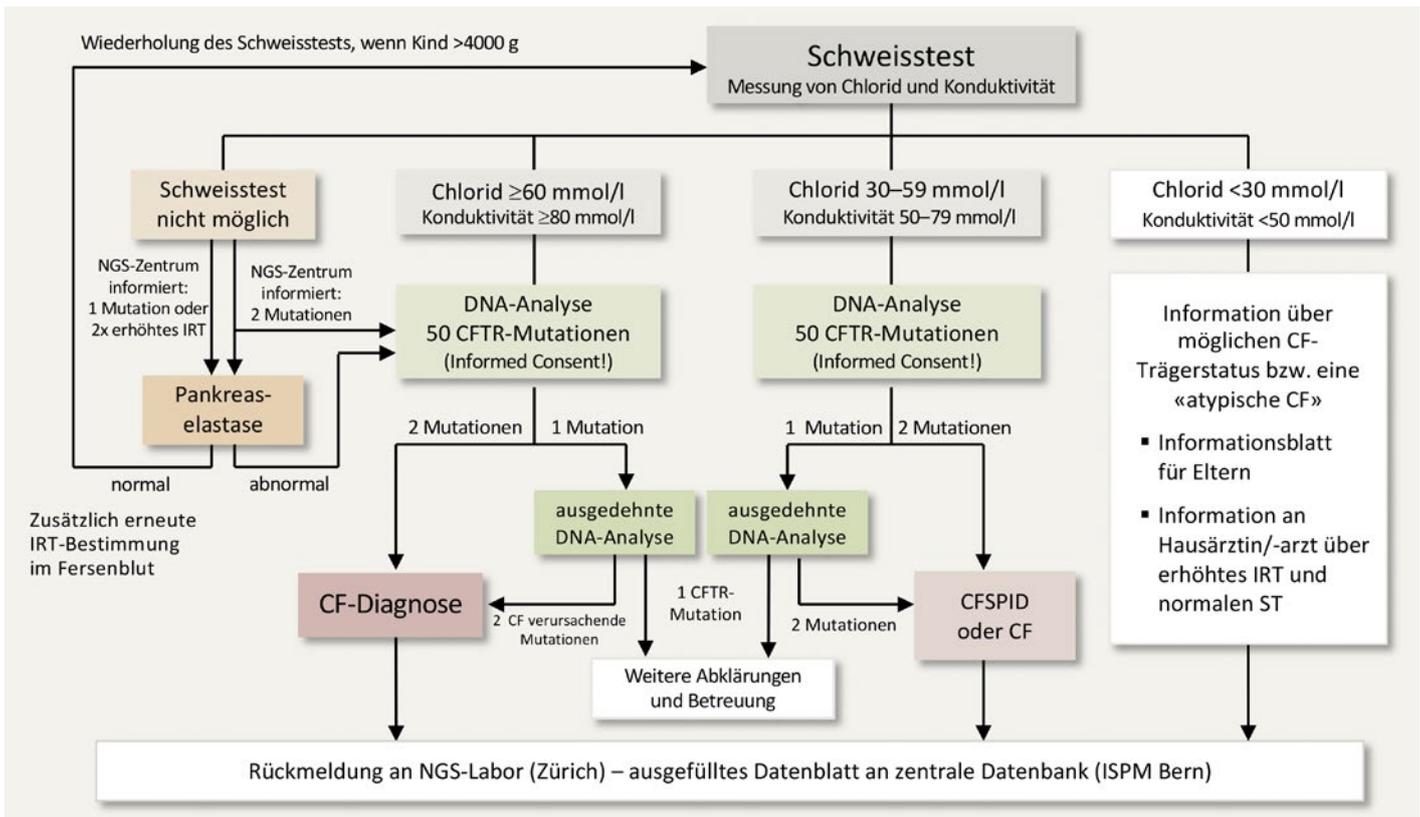
den, insbesondere wenn die Eltern im Ausland wohnen und nur zur Geburt in die Schweiz gekommen sind. Bei insgesamt 657 Kindern konnte eine CF ausgeschlossen werden. Ein Grossteil davon sind gesunde CF-Träger.

Die berechnete Inzidenz der CF-Diagnosen in der Schweiz betrug 1:3357 und ist damit geringer als früher angenommen (1:2500). Die Inzidenzrate blieb über die zehn Jahre relativ stabil, es gab keinen Hinweis auf einen rückläufigen Trend.

Die Abklärungen erfolgten immer rasch. Im Durchschnitt dauerte es 16 Tage ab Geburt, bis ein Kind in einem CF-Zentrum gesehen wurde, und 26 Tage bis zur genetischen Bestätigung. Vor Einführung des Screenings erfolgte die Diagnose durchschnittlich im Alter von 198 Tagen [6]. Die Schweiz erfüllt damit die ECFS-Empfehlungen, gemäss denen ein Säugling mit einem positiven NGS-Resultat im ersten Lebensmonat von einer CF-Spezialistin beziehungsweise einem CF-Spezialisten gesehen werden sollte [10].

### Problematik der unklaren Diagnosen

Das Ziel eines jeden CF-NGS ist es, möglichst alle Kinder mit CF zu erfassen, damit diese von



**Abbildung 2:** Vorgehen im pädiatrischen CF-Zentrum.

CF: zystische Fibrose; CFSPID: «CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis»; ISPM: Institut für Sozial- und Präventivmedizin; NGS: Neugeborenen-Screening; IRT: immunreaktives Trypsinogen; ST: Schweisstest.

einer frühzeitigen Therapie profitieren können. Gleichzeitig möchte man unklare Diagnosen (CFSPID-Fälle) möglichst vermeiden, da diese Kinder – wenn überhaupt – erst im Jugend- oder Erwachsenenalter Symptome entwickeln [11]. Im ersten Screening-Jahr wurden drei Kindern mit CFSPID erfasst, 2012 waren es neun Kinder, da bei ungültigem Schweisstestresultat direkt eine genetische Untersuchung erfolgte, die oft seltene CFTR-Mutationen mit unklarer Relevanz entdeckte. Deshalb wurde das Vorgehen angepasst, sodass bei ungültigem Schweisstest zuerst die Pankreaselastase im Stuhl bestimmt und der Schweisstest nach 3–4 Wochen wiederholt wird. Erst dann erfolgt eine genetische Untersuchung. Damit konnte die Anzahl der CFSPID-Diagnosen deutlich reduziert werden [8].

Bis heute ist unklar, wie viele CFSPID-Kinder später doch noch eine CF-Diagnose erhalten; je nach Screening-Programm sind dies zwischen 11 und 44% [12, 13]. In der Schweiz wurde in zehn Jahren nur bei drei CFSPID-Kindern (10%) nachträglich eine CF-Diagnose gestellt. Davon waren zwei bei der ersten Untersuchung fälschlicherweise nicht als CF diagnostiziert worden, obwohl zwei CF-verursachende CFTR-Mutationen vorlagen. Das dritte Kind wies eine neue CFTR-Variante auf, die in der internationalen CFTR2-Datenbank (www.

cftr2.org) noch nicht aufgeführt war [14, 15]. Fast die Hälfte der CFSPID-Kinder hatte aber keinen zweiten Schweisstest und wurde nicht in einem CF-Zentrum nachkontrolliert.

#### Rolle des «safety nets»

Das Sicherheitsnetz mit dem zweiten Fersenbluttest nach 2–3 Wochen wurde in den Algorithmus integriert, um Kinder mit Migrationshintergrund mit in der Schweiz seltenen CFTR-Mutationen nicht zu verpassen. Dies führte jedoch zu vielen unnötigen Abklärungen und damit Stress für die Eltern und Kosten für das Gesundheitssystem. In zehn Jahren wurde bei insgesamt 3167 Kindern ein zweiter Fersenbluttest durchgeführt. Bei 211 war das IRT-2 erneut erhöht, aber nur bei sieben davon wurde eine CF-Diagnose gestellt. Zwei dieser sieben Kinder wären mit den 18 heutzutage gescreenten CFTR-Mutationen erfasst worden. Es stellt sich deshalb die Frage, ob das Sicherheitsnetz in Zukunft angepasst (zweiter Fersenbluttest nur noch bei sehr hohem IRT-1) oder ganz gestrichen werden soll.

#### Effizienz des Screenings

Der durchschnittliche PPV der letzten zehn Jahre liegt bei 26% und ist damit unter der ECFS-Empfehlung von 30% [10]. Das heisst, dass bei 705 Kindern mit einem positiven CF-

NGS-Resultat mittels Schweisstest eine CF ausgeschlossen wurde. Von diesen «falsch Positiven» sind die meisten gesunde Träger einer einzelnen CFTR-Mutation.

Eine Verbesserung des PPV könnte durch verschiedene Massnahmen erreicht werden, wie der Erhöhung des IRT-Cut-offs, dem Testen von mehr CFTR-Mutationen, zusätzlichen Tests wie dem Pankreatitis-assoziierten Protein (PAP) oder durch Modifizierung respektive Abschaffung des Sicherheitsnetzes. Würden mehr CFTR-Mutationen getestet, so würden auch mehr gesunde Träger und mehr Kinder mit CFSPID entdeckt. Bis heute sind über 2100 CFTR-Mutationen bekannt. Von den 485 (23%), die charakterisiert wurden, sind 401 CF-verursachend (www.cftr2.org). Jede Veränderung im Screening-Algorithmus bringt auf der einen Seite Verbesserungen (Erhöhung des PPV, weniger Abklärungen im CF-Zentrum), auf der anderen Seite negative Auswirkungen (mehr CFSPID-Fälle, geringere Sensitivität).

#### Beurteilung des Screenings durch die Eltern

In der Pilotphase des CF-NGS wurde mittels Fragebogen untersucht, wie die Eltern das Screening beurteilten [16]. Nur 60% der Eltern waren zufrieden mit den Informationen zum CF-NGS- respektive Guthrietest, die sie zum

Zeitpunkt der Geburt erhalten hatten. Dafür gaben 91% der Eltern an, im CF-Zentrum ausreichend über die Abklärungen und die CF informiert worden zu sein. Die meisten Eltern (78%) fühlten sich verunsichert nach dem initialen Telefonat durch das CF-Zentrum, aber nur 38% blieben auch nach dem Besuch besorgt, vor allem die Familien, deren Kind eine CF-Diagnose hatte. Insgesamt fanden es aber die allermeisten Eltern (88%) gut, dass das Screening durchgeführt worden war, unabhängig davon, ob ihr Kind mit CF diagnostiziert worden war oder nicht.

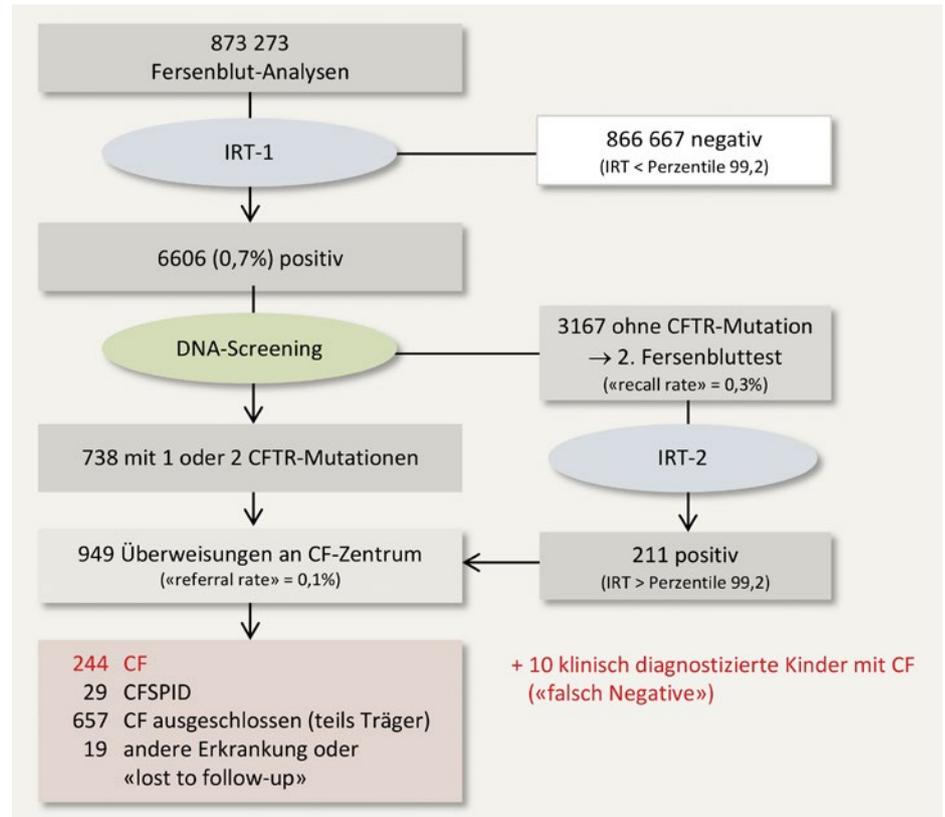
Um die mit Angst verbundene Warteperiode der Eltern möglichst kurz zu halten, wurde im weiteren Verlauf mit dem Telefonat an die Eltern bewusst gewartet, bis ein Untersuchungstermin innerhalb von 1–2 Tagen angeboten werden konnte; das heisst, Telefonanrufe erfolgten nicht an einem Freitag vor einem Wochenende. Vom Telefonat mit der Mitteilung eines positiven CF-NGS-Resultates an die Eltern bis zum Besuch im CF-Zentrum verging in den letzten zehn Jahren im Durchschnitt auch nur ein Tag. Die Elternbefragung bestätigte die Beobachtung aus Frankreich, dass ein CF-NGS zwar zu falsch-positiven Screening-Resultaten führen kann, aber dass die Angst bei den Eltern nach dem normalen Schweißstest schnell verfliegt [17].

### Vergleich mit anderen europäischen Ländern

Ein Vergleich mit CF-NGS-Programmen aus anderen Ländern ist schwierig, da jedes Land einen anderen Screening-Algorithmus hat und über unterschiedliche Ressourcen und Strukturen im Gesundheitswesen verfügt. Eine 2014–2015 durchgeführte Erhebung bei 13 europäischen CF-NGS-Programmen zeigte ein gutes Abschneiden der Schweiz im Vergleich zu anderen Screening-Programmen, insbesondere in Bezug auf Sensitivität und frühzeitige Abklärung respektive Behandlungsbeginn in einem CF-Zentrum sowie umfassende Evaluation [18]. Ein Problem bei der Umfrage war, dass die Datenerhebung nicht in allen Ländern einheitlich erfolgte, was den Vergleich der Ergebnisse erschwerte. In der Folge wurden die Outcome-Parameter standardisiert [19] und eine Folgestudie zur Effizienz der nationalen CF-NGS-Programme durchgeführt, deren Ergebnisse soeben publiziert wurden [20].

### Bei entsprechenden Symptomen weiterhin an CF denken

Auch das beste Screening kann nie alle Kinder mit CF erfassen. Das bedeutet, dass auch in Zukunft bei Kindern mit typischer klinischer Symptomatik (chronischem produktivem respektive feuchtem Husten, Gedeihstörung,



**Abbildung 3:** Evaluation CF-Neugeborenen-Screening in der Schweiz (2011–2020) (modifiziert aus: Ruegg CS, Kuehni CE, Gallati S, Baumgartner M, Torresani T, Barben J, für die Schweizer CF Neugeborenen-Screening Gruppe. Neugeborenen-Screening auf Cystische Fibrose – Evaluation nach einem Jahr. Paediatrica. 2013;24(3):24–8.).

CF: zystische Fibrose; CFSPID: «CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis»; CFTR: «CF transmembrane conductance regulator»; IRT: immunreaktives Trypsinogen.

Fettstühlen, chronischen Bauchschmerzen, chronischer Rhinosinusitis, Nasenpolypen etc.) an eine CF gedacht werden muss [6]. Auch Kinder mit einem Mekoniumileus (MI) benötigen besondere Aufmerksamkeit, da diese bei Geburt ein normales IRT haben können, was zu einem falsch negativen Screening führt. Bei Kindern mit MI sollte deshalb immer ein Schweißstest beziehungsweise eine genetische Untersuchung zum Ausschluss einer CF durchgeführt werden.

### Fazit

Das 2011 gestartete Neugeborenen-Screening für zystische Fibrose ist mittlerweile in der Schweiz gut etabliert und in der CF-Versorgung nicht mehr wegzudenken. Die kontinuierliche Evaluation während der ersten zehn Jahre hat es ermöglicht, das Programm laufend zu verbessern und den Algorithmus anzupassen. Insgesamt gilt das Schweizer CF-NGS mit seiner detaillierten, unabhängigen Evaluation als gutes Beispiel für ein effizientes und wissenschaftlich begleitetes Screening-Programm in Europa. Entscheidend für den Erfolg waren die sorgfältige Datenerhebung und enge Zusammenarbeit aller beteiligter Institutionen.

### Korrespondenz

Prof. Dr. med. Jürg Barben  
Ostschweizer Kinderspital  
Claudiusstrasse 6  
CH-9006 St. Gallen  
juerg.barben[at]kispisg.ch

### Disclosure Statement

Die Evaluation des CF-Neugeborenen-Screenings wird jährlich vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) mit 10 000 CHF unterstützt. CEK hat deklariert, vom BAG und dem Neugeborenen-Screening-Labor des Universitäts-Kinderspitals Zürich Zuschüsse zuhanden des Instituts für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern, erhalten zu haben. Die anderen Autoren haben angegeben, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.



### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter <https://doi.org/10.4414/smf.2023.09321>.