

Anhang 1: Anwendungskonzept Oktober 2012

Titel: **EINFÜHRUNG DES NEUGEBORENEEN-SCREENING FÜR
CYSTISCHE FIBROSE IN DER SCHWEIZ**

Autoren: Jürg Barben¹, Toni Torresani², Martin H. Schöni³, Sabina Gallati⁴ und
Matthias Baumgartner⁵ für die Task force neonatales CF-Screening
in der Schweiz *

¹ PD Dr. med., Präsident Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF),
Leitender Arzt Pneumologie/Allergologie, Ostschweizer Kinderspital St.Gallen

² Dr. phil., Leiter Neugeborenen Screening Schweiz und Proteinlabor
Endokrinologie, Universitäts-Kinderspital Zürich

³ Prof. Dr. med., Chefarzt ambulante Pädiatrie, Universitätsklinik für
Kinderheilkunde, Inselspital, Bern

⁴ Prof. Dr. phil., Leiterin Abteilung Humangenetik, Universitätsklinik für
Kinderheilkunde, Inselspital, Bern

⁵ Prof. Dr. med., Leiter Abteilung Stoffwechselkrankheiten, Universitäts-Kinderspital
Zürich

* PD Dr. Jürg Barben (St. Gallen, Präsident), Prof. Dr. Matthias Baumgartner (Zürich),
Dr. Carmen Casaulta (Bern), Dr. Anne Mornand (Genf), PD Dr. Ralph Fingerhut (Zürich),
Prof. Dr. Sabina Gallati (Bern), Dr. Gaudenz Hafen (Lausanne), PD Dr. Alex Möller
(Zürich), Prof. Nicolas Regamey (Bern), Prof. Dr. Martin Schöni (Bern), Dr. Toni Torresani
(Zürich)

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| 1. Zusammenfassung | 3 |
| 2. Das Gesundheitsproblem | 5 |
| 3. Zurzeit geltende Praxis in der Schweiz..... | 7 |
| 4. Zurzeit international geltende Praxis | 7 |
| 5. Die Untersuchungsmethode der Reihenuntersuchung | 8 |
| 6. Das diagnostische Verfahren | 13 |
| 7. Die Behandlung..... | 16 |
| 8. Die Reihenuntersuchung..... | 17 |
| 9. Stärken der Reihenuntersuchung (beneficial effects) | 20 |
| 10. Schwächen und Risiken der Reihenuntersuchung (adverse effects) | 22 |
| 11. Quantitative Angaben (Wirksamkeitsanalyse) | 24 |
| 12. Ökonomische Aspekte | 25 |
| 13. Benötigte personelle und technische Ressourcen | 26 |
| 14. Alternativen zur Reihenuntersuchung..... | 27 |
| 15. Qualitätssicherung | 27 |
| 16. Schutz der Daten und des biologischen Materials | 29 |
| 17. Evaluation | 30 |
| 18. Forschung | 32 |
| 19. Ethische Fragen | 32 |
| 20. Organisation..... | 33 |
| 21. Anhang..... | 34 |
| 22. Referenzliste | 38 |

1. ZUSAMMENFASSUNG

Ein Neugeborenen-Screening (NGS) bezüglich verschiedener angeborener Stoffwechsel- und Hormon-Krankheiten besteht in der Schweiz bereits seit 1965 und wird landläufig auch „Guthrie-Test“ genannt. Dabei wird am 4. 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-Screening-Labor der Schweiz im Universitätskinderspital Zürich verarbeitet, wo zurzeit auf sechs behandelbare Krankheiten getestet wird: Phenylketonurie (PKU), Galactosämie, Biotinidase-Mangel, Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Mangel (MCADD), kongenitale Hypothyreose und kongenitales Adrenogenitales Syndrom (AGS). Unbehandelt führen diese Krankheiten in den meisten Fällen zu schweren Organschädigungen und Entwicklungsstörungen.

Die cystische Fibrose (CF) ist die häufigste autosomal-rezessive Erkrankung mit verminderter Lebenserwartung in der weissen Bevölkerung und damit auch in der Schweiz. Vor einigen Jahrzehnten war die CF eine nur den Kinderärzten bekannte Erkrankung des Magen-Darm-Traktes und der Lunge, die innert weniger Jahren zum Tode führte. Dank verbesserter Diagnostik und Therapie ist die CF heute eine komplexe Multisystem-Erkrankung, die eine Lebenserwartung bis ins mittlere Erwachsenenalter hat. Ein NGS für CF ist seit anfangs 1980 bekannt und wird in einigen Ländern (z.B. Australien, Neuseeland) seit über 25 Jahren praktiziert. Erst vor kurzem sind zahlreiche Studien publiziert worden, die einen wesentlichen Vorteil des NGS für Kinder mit CF nachwiesen. Zusätzlich wurden auch Studien veröffentlicht, die einen ökonomischen Vorteil dokumentierten. Als Konsequenz daraus wurde das NGS für CF in zahlreichen europäischen Ländern wie zum Beispiel Oesterreich, Frankreich, Irland, England sowie den meisten amerikanischen Staaten eingeführt. Im Jahre 2004 publizierten die amerikanischen Centers for Disease Control (CDC) eine ausführliche Dokumentation zum NGS für CF und hielten fest, dass aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Daten die Einführung eines NGS für CF gerechtfertigt ist. Kurz darauf veröffentlichte die amerikanische und die europäische CF-Foundation Empfehlungen, wie ein NGS für CF umgesetzt werden sollte. Da in jedem Land andere CF-Genmutationen vorkommen und unterschiedliche wirtschaftliche Ressourcen vorhanden sind, sollte das Vorgehen eines NGS in jedem Land evaluiert und entsprechend optimiert werden.

Das Pilotprojekt „Neugeborenenenscreening für Cystische Fibrose in der Schweiz“ (CF-NGS) wurde nach einer 4-jährigen Planungsphase am 1. November 2010 vom BAG bewilligt und am 1. Januar 2011 gestartet. Vor Beginn konnte in einer retrospektiven Studie gezeigt werden, dass das 2-stufige Verfahren, basierend auf einer Messung des immunreaktiven Trypsins (IRT) und einem nachfolgenden DNA-Screeningtest bezüglich der sieben häufigsten CF-Genmutationen im bereits routinemässig abgenommenen Guthrie-Test, 97% der klinisch diagnostizierten Kinder in den

Jahren 2006-2009 erfasst hätte. Mit dem 2-jährigen Pilotprojekt sollen Fragen zur Durchführbarkeit, Effizienz und Akzeptanz des CF-NGS beantwortet werden. Dabei soll auch der IRT cut-off optimal eingestellt werden, damit möglichst wenige 2. Fersenbluttests nötig sind, ohne dabei erkrankte Kinder zu verpassen. Alle Eltern mit einem positiven Screening-Resultat erhielten einen Fragebogen. Zur Evaluation wurde eine zentrale Datenbank erstellt, wo alle Daten der verschiedenen Institutionen (zentrales NGS Labor Zürich, CF-Zentren, zentrales Genetiklabor Bern, ISPM Bern) erfasst wurden. Damit kann auch der Informationsfluss und der zeitliche Ablauf evaluiert werden.

Bereits im ersten Jahr konnten alle Erfolgsparameter erfüllt und das CF-NGS erfolgreich implementiert werden. Abgesehen von geringfügigen Kommunikationsproblemen in den ersten 2 Monaten traten keine wesentlichen Probleme in der Einführung auf. Das CF-NGS wurde von den Eltern gut akzeptiert und in der Öffentlichkeit sind keine negativen Stimmen laut geworden. Im ersten Jahr wurden bei 83'198 Kindern ein IRT im Fersenblut bestimmt, davon hatten 647 Kinder (0.80%) ein erhöhtes IRT und ein DNA-Screening auf die 7 häufigsten CF-Mutationen wurde durchgeführt. Bei 65 Kindern wurden eine oder zwei CF-Mutationen gefunden und bei 456 Kindern wurde die IRT-Messung mit einem 2. Fersenbluttest wiederholt. 84 Kinder hatten im ersten Jahr des Screenings ein positives Screeningresultat und wurden von einem der 8 CF-Zentren für eine diagnostische Abklärung (Schweisstest) eingeladen. Bei insgesamt 31 Kinder wurde eine CF diagnostiziert; 30 durch das CF-NGS und ein Kind mittels klinischer Diagnose eines Mekoniumileus. Dies entspricht einer Inzidenz von 1:2683. Die Kinder mit einem positiven Screeningresultat wurden im Mittel 26 Tage nach der Geburt in einem CF-Zentrum gesehen (interquartile range 20-34). Alle 31 Kinder mit CF wurden professionell in einem CF-Zentrum weiter betreut. Im ersten Jahr des Screenings wurden keine weiteren CF-Diagnosen gemeldet.

2. DAS GESUNDHEITSPROBLEM

Natürlicher Krankheitsverlauf

Bei der cystischen Fibrose (CF) kommt es aufgrund des gestörten Salzaustausches zur Eindickung des Sekretes der exokrinen Drüsen. Dies führt zu chronischer Entzündung der Atemwege und schlechtem Gedeihen, was ohne entsprechende Therapie schnell zu irreversiblen Organschädigungen führen kann.¹ Es sind heute auch milde Formen bekannt, die gelegentlich erst im Erwachsenenalter entdeckt werden. Mit Ausnahme des Mekoniumileus hat die CF ein symptomfreies Intervall unmittelbar nach der Geburt. In Ländern ohne Neugeborenen-Screening (NGS) wird die Diagnose klinisch, d.h. 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 Consensus Report der nordamerikanischen CF-Gesellschaft von 1998² gelten für die Diagnose einer CF folgende Kriterien: Vorhandensein eines oder mehrerer typischen CF-Symptome oder ein Familienmitglied mit CF (oder ein positives NGS, wo vorhanden) zusammen mit einem zweimaligen Nachweis einer erhöhten Chloridkonzentration im Schweisstest oder der Identifikation von zwei CF-Genmutationen im Blut. In den USA betrug die mediane Zeit bis zur Diagnosestellung vor der Einführung des NGS 14 Monate, in England etwa 6 Monate.³

Epidemiologie der Krankheit

Die CF ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung des Kindesalters in der Schweiz mit einer geschätzten Inzidenz (Häufigkeit pro Anzahl Geburten) von 1:2500¹, das heisst die CF kommt viel häufiger vor, als die bisher im Guthrie-Test untersuchten Krankheiten (PKU, Galactosämie, Biotinidase-Mangel, MCADD, kongenitaler Hypothyroidismus und kongenitales AGS). Die bisher getesteten 6 Krankheiten weisen eine Inzidenz von 1:3'500 bis 1:77'000 auf.

Da bisher in der Schweiz kein zentrales Register für CF-Patienten geführt wird, sind keine genauen Schweiz-spezifischen Zahlen zur Inzidenz bzw. Prävalenz der CF vorhanden. Die Zahl der in der Schweiz lebenden CF-Patienten wird von der SWGCF auf 1000 geschätzt, was einer Prävalenz von ca. 12-13 CF-Patienten pro 100'000 Einwohner entsprechen würde. In der Berichtsreihe Orphanet (www.orphanet.de) wird die Prävalenz mit 12.6 pro 100'000 angegeben.⁴ Die Zahl der Neugeborenen mit CF in der Schweiz wurde auf 30-40 pro Jahr geschätzt. Im ersten Jahr der Pilotstudie wurden 31 Kinder im Rahmen des CF-NGS mit einer CF diagnostiziert, was bei 83'198 gescreenten Kindern eine Inzidenz von 1:2683 Kinder (37:100'000 Personenjahre) ergibt.

Die CF war früher eine nur den Pädiatern bekannte Erkrankung der Lunge und des Magendarm-Traktes mit einer kurzen Lebenserwartung von wenigen Jahren.⁵ Heute gilt die CF als eine

komplexe Multisystem-Erkrankung. In den letzten Jahren wurden enorme Fortschritte in Diagnostik und Therapie erzielt, wodurch Lebensqualität und Lebenserwartung eine signifikante Verbesserung erfuhren.^{6,7} Gemäss dem amerikanischen CF-Patienten-Register beträgt heute das mediane Durchschnittsalter bereits knapp 40 Jahre und in England schätzt man das mittlere Überlebensalter auf 50 Jahre für diejenigen Patienten, die im 21. Jahrhundert geboren sind.⁸ Mit intensiven Inhalationen, Atemphysiotherapie und entsprechender Ernährung unter Verabreichung von Verdauungsenzymen und fettlöslichen Vitaminen können die Patienten heute weitgehend ein Leben führen, das demjenigen gesunder Personen nahe kommt. Dementsprechend verursacht die Krankheit CF auch erhebliche Kosten im Gesundheitswesen: Im Jahre 2008 betrugen die medizinischen Massnahmen alleine bei der Invalidenversicherung (Kinder von 0 bis 20 Jahre) 17.5 Mio. Franken, davon alleine 10 Mio. für Medikamente und Spitalbehandlung.

Genetik der Krankheit

Verursacht wird die CF durch Mutationen in einem Gen, das auf dem langen Arm von Chromosom 7 (7q31.3) liegt und für die Produktion eines Proteins (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, abgekürzt CFTR) verantwortlich ist, das Chlorid-Ionen durch die apikale Membran verschiedener Epithelien, hauptsächlich aber des Respirations- und Verdauungstraktes, transportiert.⁹ Neben der weltweit häufigsten Mutation F508del wurden bisher mehr als 1900 verschiedene, über das ganze Gen verteilte Mutationen beschrieben, welche durch unterschiedliche molekulare Mechanismen die Funktion des CFTR-Proteins beeinträchtigen oder sogar ganz zerstören (www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app).

Die CF wird autosomal rezessiv vererbt, das heisst, nur wenn zwei CF-Genmutationen vorliegen, wird ein Kind erkranken. In der Schweiz ist ca. 1 unter 2500 Neugeborenen von CF betroffen und jede 20. bis 25. Person ist Träger (= Heterozygotie) einer CF-Genmutation. Bei der genannten Trägerhäufigkeit werden in 1 unter 400 bis 1 unter 625 Paaren beide Partner ein gesundes und ein mutiertes CF-Gen besitzen und damit bei jeder Schwangerschaft ein Risiko von 25% haben, ein Kind mit CF zu bekommen.⁹

Mutationen, welche eine klassische CF verursachen haben eine volle Penetranz. Allerdings zeigen CF-Patienten, auch diejenigen mit gleicher Mutations-Konstellation (Genotyp) unterschiedliche Schweregrade und Verlaufsformen (Phänotyp).^{10;11}

3. ZURZEIT GELTENDE PRAXIS IN DER SCHWEIZ (BIS 31.12.2010)

Die Diagnose CF wurde in der Schweiz bis 31.12.2010 klinisch, das heisst 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. Eine Ausnahme bildet dabei ein bei Geburt bereits auftretender Mekoniumileus. Bei Verdacht auf CF wird zur Bestätigung der Diagnose ein Schweisstest und/oder eine genetische Untersuchung bezüglich der häufigsten CF-Genmutationen durchgeführt. Seit dem 1.1.2011 läuft das Pilotprojekt „Einführung des Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose in der Schweiz“, das für 2 Jahre vom BAG bewilligt wurde.

4. ZURZEIT INTERNATIONAL GELTENDE PRAXIS

In vielen Ländern wird auch heute noch die CF-Diagnose klinisch, d.h. aufgrund der später auftretenden Symptome gestellt. Ein CF-Neugeborenen-Screening (CF-NGS) mit Bestimmung des Trypsins im Fersenblut ist seit anfangs 1980 bekannt.¹² Die ersten grossen CF-NGS 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-NGS.¹³ Seit 2001 werden alle Kinder in Australien bezüglich CF gescreent. Etwas später haben auch die amerikanischen Staaten Colorado und Wisconsin das CF-NGS etabliert und seit Ende 2010 bieten alle amerikanischen Staaten ein CF-NGS an.³ In Europa waren es Venetien (Italien) und Leeds (England), die als erste Regionen vor über 25 Jahren das CF-NGS eingeführt haben¹⁴, inzwischen gibt es neun nationale CF-NGS-Programme, darunter Österreich, Frankreich, Irland, England, Schottland, Polen, Belgien und Holland sowie zahlreiche regionale CF-NGS-Programme.^{15;16} In Belgien und Holland wurden dazu vor kurzem HTA-Studien^{17;18} erstellt, in Frankreich gibt es einen aktuellen Bericht zum CF-NGS.¹⁹

Im Jahre 2004 publizierten die amerikanischen Centers for Disease Control (CDC) eine ausführliche Dokumentation zum CF-NGS und hielten fest, dass aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Daten die Einführung eines CF-NGS gerechtfertigt ist.³ Kurz darauf veröffentlichte die amerikanische CF-Foundation Empfehlungen, wie ein CF-NGS umgesetzt werden sollte.²⁰ Auch in Europa wurden kürzlich Empfehlungen zur optimalen Umsetzung eines CF-NGS veröffentlicht.²¹ Da in jedem Land andere CF-Genmutationen vorkommen und unterschiedliche wirtschaftliche Ressourcen vorhanden sind, sollte das Vorgehen eines CF-NGS in jedem Land evaluiert und dementsprechend optimiert werden. In den letzten zehn Jahren wurden zahlreiche Studien publiziert, die einen wesentlichen Vorteil des CF-NGS nachwiesen.⁷ Zusätzlich wurden auch Untersuchungen veröffentlicht, die einen ökonomischen Vorteil des CF-

NGS dokumentierten.²²⁻²⁴

Allen CF-NGS-Programmen ist gemeinsam, dass als initialer Test das IRT aus dem Blutstropfen auf der Guthrie-Karte gemessen wird. Ist dieser Test positiv (in der Regel Werte >99. Perzentile), wird in einigen Ländern nach wenigen Wochen ein zweiter IRT Test aus Fersenblut durchgeführt.¹⁵ Andere Länder machen bei positivem erstem IRT-Test sofort eine genetische Untersuchung bezüglich der häufigsten CF-Genmutationen, wobei die Anzahl der untersuchten CF-Genmutationen zwischen 4 bis 39 variiert.¹⁵

5. DIE UNTERSUCHUNGSMETHODE DER REIHENUNTERSUCHUNG

In der Schweiz werden alle eingesandten Guthrietest-Karten im zentralen Neugeborenen-Screeninglabor des Universitäts-Kinderspitals in Zürich mittels standardisierter Methode verschlüsselt. Zusätzlich zu den bisherigen Tests (Phe, Gal, GALT, Biotinidase, Acylcarnitine, TSH, 17OHP) wird im Rahmen des Pilotprojektes seit dem 1.1.2011 auch hinsichtlich CF untersucht und das immunreaktive Trypsin (IRT) bestimmt.

Im Blutstropfen der Guthrietest-Karte wird das immunreaktive Trypsin (IRT) mit dem "AutoDELFLIA Neonatal IRT" Kit (PerkinElmer Wallac, Turku, Finnland) gemessen.²⁵ Der IRT Test ist ein zweiseitiger, fluoroimmunometrischer Festphasen-Test nach dem direkten Sandwichprinzip, bei dem zwei monoklonale Antikörper (von der Maus gewonnen) gegen zwei separate Antigen determinanten auf dem IRT-Molekül gerichtet sind. Kalibratoren, Kontrollen und Patientenproben, die IRT enthalten, reagieren gleichzeitig mit den immobilisierten monoklonalen Antikörpern, die gegen eine spezifische Antigenseite des IRT-Moleküls gerichtet sind, und mit den europiummarkierten monoklonalen Antikörpern (gerichtet gegen eine zweite spezifische Antigenseite) im Testpuffer. Der Test kommt mit einem Inkubationsschritt aus. Nach Waschen und Entfernen von überschüssigen Reagenzien, werden die Europiumionen vom markierten Antikörper durch eine Enhancement Lösung abgespalten. Es werden dabei hochfluoreszierende Chelate gebildet. Die Fluoreszenz in der Testplatte wird gemessen und ist proportional zur IRT-Konzentration in der Probe (Kit Insert). Weitere Angaben zu Methode, Messeinheit, Referenzbereich, Nachweisgrenze sowie Spezifität und Sensitivität können der Produktbeschreibung²⁶ entnommen werden bzw. sind in früheren Publikationen ausführlich beschrieben worden.^{27;28}

In einer retrospektiven Untersuchung an 63 Kindern mit bekannter CF, die zwischen dem 1.1.2006 und dem 31.12.2009 in der Schweiz geboren sind, konnten wir anhand ihrer Guthrie-Karten nachweisen, dass 97% (61/63) der Kinder mit dem geplanten Algorithmus erfasst worden wären. Zwei Kinder hatten einen normalen IRT-Wert, wobei das eine Kind eine Blutentnahme erst im Alter von 6 Monaten hatte (damit ist das IRT nicht mehr aussagekräftig, da es über die Monate

rapide absinkt) und das andere Kind eine atypische CF (equivocal CF) mit einem normalen Schweisstest hatte, was die heutigen Diagnosekriterien für eine CF nicht erfüllt (und wir diese Kinder im CF-NGS auch nicht erfassen wollen).²⁹

In der retrospektiven Studie wurden auch noch zwei kommerziell erhältlichen CF-mutation Test Kits, INFINITI (mit 15 CF-Genmutationen) und LUMINEX (mit 39 CF-Genmutationen) getestet, diese haben aber keinen Vorteil gegenüber den 7 häufigsten CFTR Mutationen ergeben.³⁰ Diese Testung wurde auch darum gemacht, da heute keine Garantie besteht, dass die notwendigen Bestandteile des "In-house" Tests auf die 7 häufigsten Schweizer CF-Genmutationen auch in Zukunft erhältlich sein werden.

Der cut-off des IRT wurde gemäss Europäischen Empfehlungen auf die 99. Perzentile festgelegt; in einer Labortestphase im Dezember 2010 wurde dieser IRT-Wert bei 45ng/ml ermittelt.³⁰ Bei einem IRT >99. Perzentile wird vorerst das IRT in Duplikat wiederholt. Ist der Mittelwert der Wiederholungsmessung immer noch >99. Perzentile, werden im selben Blut nach den 7 häufigsten CF-Genmutationen gesucht (F508del, 3905insT, G542X, R553X, W1282X, 1717-1G>A, N1303K). Die Bestimmung wird mittels PCR-Amplifikation und anschliessender Hybridisierung durchgeführt.^{31,21} Bei negativer Genetik wird die IRT-Messung in einem zweiten Fersenbluttest wiederholt. Dies ist auch Routine bei unklaren Screening-Resultaten der anderen gesuchten Erkrankungen. Im zweiten Fersenbluttest wird nochmals das IRT gemessen.

Nach 4 Monaten in der Pilotstudie wurde der IRT cut-off auf die 99.2 Perzentile (50ng/ml) erhöht und bei Kindern mit IRT unter 60ng/ml und keine nachgewiesene CF-Mutation auf einen zweiten Fersenbluttest verzichtet.³² Dadurch reduzierten sich die Wiederholungen von Fersenbluttests um 52%: In den ersten Monaten (Januar-April) wurde bei 226/26'535 Kindern (0.85%) ein Fersenbluttest wiederholt; in den Monaten Mai-Dezember bei 230/56'663 (0.41%). Die Konsequenzen dieser cut-off Veränderungen sind in **Tabelle 1** dargestellt:

Tabelle 1: IRT cut-off Veränderungen im Protokoll 2011 und dessen Konsequenzen

| Parameter | Months 1-4 (N=26'535) | | | Months 5-12 (N=56'663) | | | |
|---|--------------------------|-----------------|--------|---------------------------|--------|--------|----------------------|
| | N | Mean | SD | Mean | SD | | |
| 1 st IRT if birth weight >2000g (ng/ml) | 26'535 | 16.6 | 10.2 | 56'663 | 17.5 | 10.2 | |
| 1 st IRT if birth weight <2000g (ng/ml) | 26'535 | 20.1 | 14.1 | 56'663 | 19.4 | 13.1 | |
| | N | Mean | Range | N | Mean | Range | |
| IRT in those screened positive | 250 | 75.2 | 46-506 | 397 | 85.0 | 51-447 | |
| IRT in those with confirmed CF | 9 | 136.7 | 63-373 | 21 | 138.5 | 59-327 | |
| | n | N | % | n | N | % | p-value [†] |
| 1 st IRT above cut-off | 250 | 26'535 | 0.94 | 397 | 56'663 | 0.70 | <0.001 |
| 1 or 2 CFTR mutations screened | 24 | 250 | 9.60 | 41 | 397 | 10.33 | 0.157 |
| 2 nd IRT test (recall rate for 2 nd IRT) | 226 | 26'535 | 0.85 | 230 | 56'663 | 0.41 | <0.001 |
| Overall recall rate (2 nd heel prick test and referral to CF centre) | 250 | 26'535 | 0.94 | 271 | 56'663 | 0.48 | <0.001 |
| Referrals to CF-centre | 39 | 26'535 | 0.14 | 45 | 56'663 | 0.08 | 0.002 |
| Confirmed or equivocal CF | 9 | 26'535 | 0.03 | 21 | 56'663 | 0.04 | 0.483 |
| Sensitivity | 9 | 10 [§] | 90.00 | 21 | 21 | 100.00 | 0.141 |
| Specificity | 26'495 | 26'525 | 99.89 | 56'618 | 56'642 | 99.96 | <0.001 |
| Positive predictive value | 9 | 39 | 23.08 | 21 | 45 | 46.67 | 0.024 |
| Negative predictive value | 26'495 | 26'496 | 99.99 | 56'618 | 56'618 | 100.00 | 0.017 |

Abbreviations: CF, Cystic Fibrosis; IRT, Immunoreactive Trypsinogen.

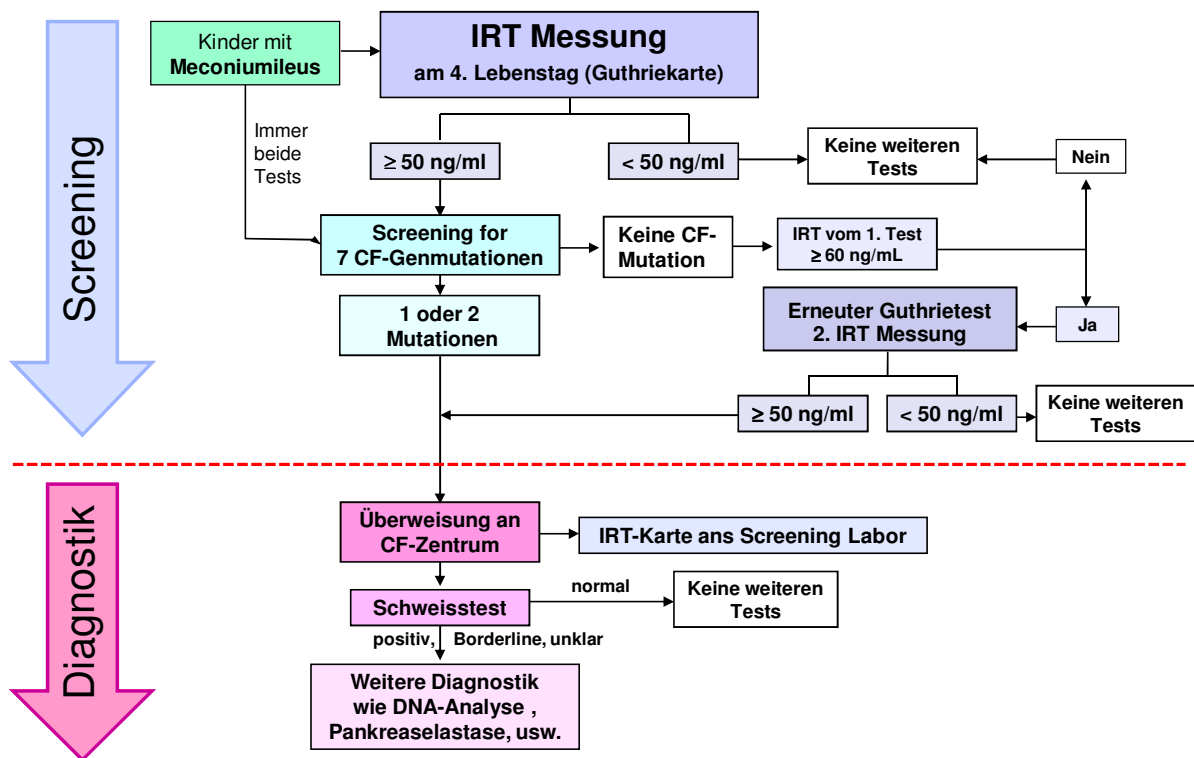
† p-value calculated from two-sample proportion test

§ including one clinically diagnosed child with meconium ileus (IRT 39.5 ng/ml)

Im Falle eines positiven Nachweises einer oder mehrerer CF-Genmutationen bzw. eines erhöhten IRT-Wertes in der 2. Fersenblutentnahme, wird der verantwortliche Leiter des betreffenden CF-Zentrums (vgl. Tabelle 1 im Anhang) informiert, damit zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose ein Schweißtest durchgeführt und das Kind entsprechend weiter betreut werden kann. Da es sich um eine Screening-Untersuchung handelt, wird dem verantwortlichen Arzt des CF-Zentrums nur eine Verdachtsdiagnose (positives Screening) mitgeteilt. Die Resultate der DNA-Untersuchung werden nicht mitgeteilt.

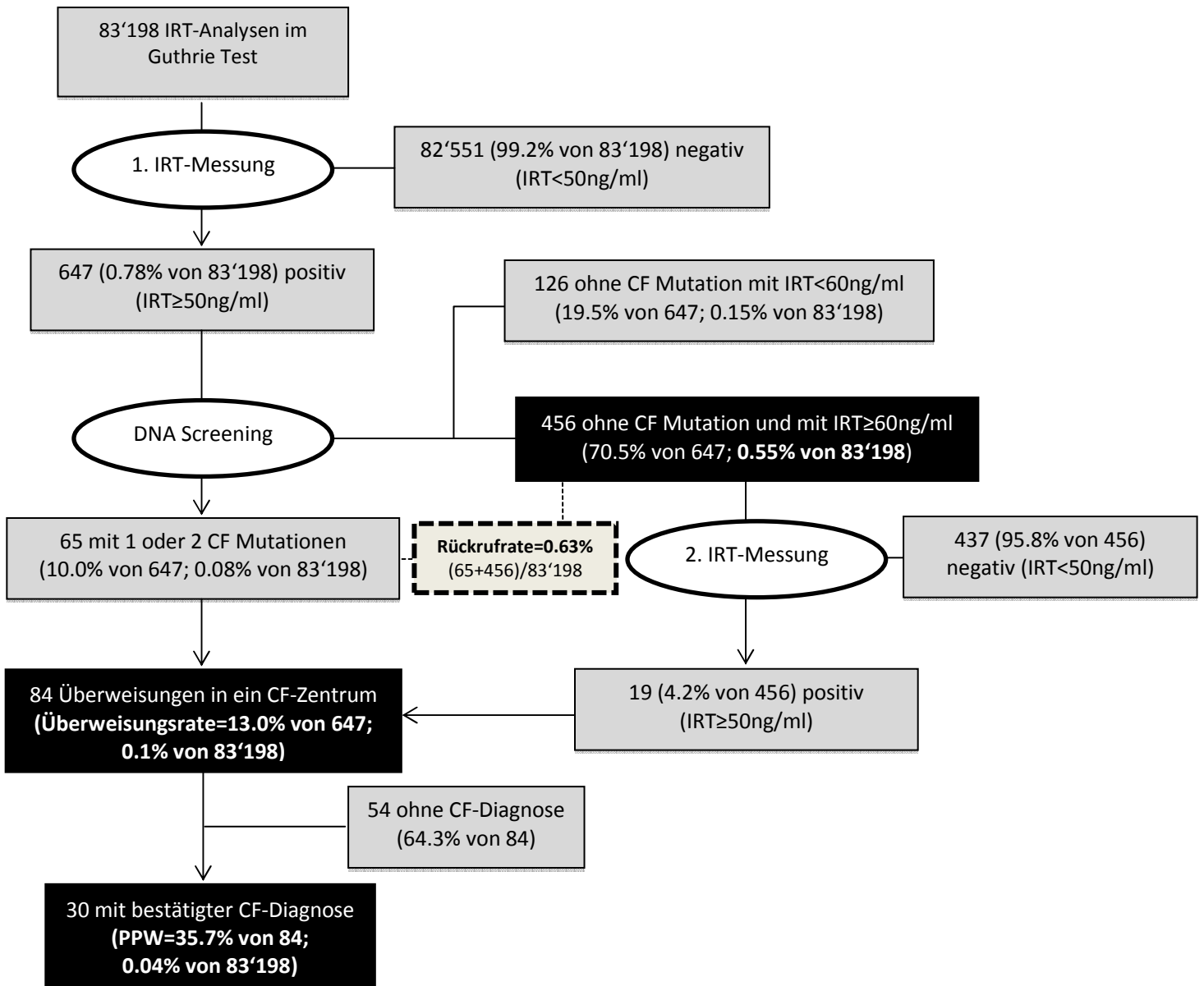
Der Ablauf des ganzen Screening-Verfahrens ist in **Graphik 1** schematisch dargestellt:

Graphik 1: Flow chart des aktuellen CF-Neugeborenen-Screening



Das erste Jahr der Pilotphase des CF-Screenings als Teil des nationalen Neugeborenen-Screenings in der Schweiz verlief erfolgreich. Im ersten Jahr wurden bei 83'198 Kindern ein IRT im Fersenblut bestimmt, davon hatten 647 Kinder (0.80%) ein erhöhtes IRT und ein DNA-Screening auf die 7 häufigsten CF-Mutationen wurde durchgeführt (vgl. **Graphik 2**). Bei 65 Kindern wurden eine oder zwei CF-Mutationen gefunden und bei 456 Kindern wurde die IRT-Messung mit einem 2. Fersenbluttest wiederholt. Insgesamt wurden 84 an ein CF-Zentrum überwiesen (Überweisungsrate = 13.0% von 647) und bei 30 eine CF Diagnose gestellt (PPW=35.7%). Bei 54 Kindern konnte eine CF ausgeschlossen, somit beträgt die Anzahl falsch Positiver 64.3% (54/84)

Graphik 2: Resultate des Screenings für das Jahr 2011



Zu den 30 mittels CF-NGS erfassten Kindern mit CF kommt noch ein Kind mit CF dazu, das mittels klinischer Diagnose eines Mekoniumileus (MI) aber normalem IRT erfasst wurde, womit sich die Zahl der Kinder mit CF im Jahre 2011 auf 31 erhöht (Inzidenz der CF im ersten Screening Jahr = 1:2683 Kinder). Alle 31 Kinder mit CF wurden professionell in einem CF-Zentrum weiter betreut.

Die Diagnose erfolgte rasch (mittleres Alter bei genetisch gesicherter Diagnose = 34 Tage) und die Kinder mit CF wurden durchschnittlich ab dem 26. Lebensstag in einem CF-Zentrum betreut (interquartile range 20-34 Tage), womit auch den Empfehlung der Europäischen CF-Gesellschaft

entsprochen wird.²¹ Im Vergleich zu den Vorjahren 2006-2009 (in denen Diagnosen klinisch gestellt wurden) wurden im Durchschnitt 14 Diagnosen pro Jahr mehr gestellt.³⁰

Bei insgesamt 8 Kindern wurde unmittelbar nach der Geburt (vor dem Guthrie-Test), die klinische Diagnose eines MI gestellt und gezielt nach einer CF mittels Schweisstest und genetischer Untersuchung gesucht. Bei 7 Kindern wurde eine CF diagnostiziert, davon hatten 6 einen erhöhten, eines jedoch einen unauffälligen IRT-Wert (39ng/ml). Sonst wurden in der Schweiz im 2011 keine zusätzlichen Säuglinge mit Jahrgang 2011 mit CF diagnostiziert. Damit beträgt die Rate der falsch negativen Resultate im IRT-Test 3.2% (1/31). Bei 83'198 gescreenten Kindern und 31 CF-Diagnosen im Jahr 2011 war die Sensitivität 96.8% (30/31) und die Spezifität 99.9% (83'113/83'167).

Über die Anzahl Falsch-Negative während der Pilotstudie im 2011 kann jedoch keine abschliessende Aussage gemacht werden, da eine CF außerhalb eines Screening-Programmes je nach Schweregrad oft erst nach Jahren klinisch auffällt. Da auch das beste Screening nie alle Kinder mit CF erfassen kann, muss auch in Zukunft bei Kindern mit entsprechender Symptomatik (rezidivierender Husten, Gedeihstörung, Fettstühle, chronische Bauchschmerzen, chronische Rhinosinusitis, Nasenpolypen usw.) an eine CF gedacht werden.

6. DAS DIAGNOSTISCHE VERFAHREN

Im Anschluss an das Screeningverfahren werden das betreffende Kind bzw. die Eltern innerhalb von 1-5 Arbeitstagen zur klinischen Untersuchung bzw. Durchführung eines Schweisstests ins regionale CF-Zentrum aufgebeten um die Verdachtsdiagnose mittels Schweisstest zu bestätigen oder auszuschliessen.

Schweisstest

Die Durchführung der Schweisstests erfolgt gemäss nationalen³³ und internationalen Guidelines, wie es auch bisher in der klinischen Praxis seit Jahren der Fall ist.³⁴⁻³⁶

Der **Macroduct®-Schweisstest** beinhaltet eine mit Batterie betriebene Stromquelle, mit der Niedervoltstrom langsam erhöht, für eine kurze Zeit konstant gehalten und dann langsam wieder vermindert werden kann. Der maximale Stromfluss beträgt 3 mA während 5-7 Minuten. Die Elektroden beinhalten Pilocarpin-Gelplatten (Durchmesser 2.8 cm). Nach der Iontophorese wird die Haut mit destilliertem Wasser gereinigt und getrocknet; anschliessend wird der Schweisskollektor luftdicht mit einem Band befestigt. Der Einwegkollektor besteht an der Unterseite aus einer konkaven Plastikscheibe mit einem Loch in der Mitte. Der unter Druck produzierte Schweiß wird durch das Loch in den Plastikschauch gepresst. Eine minime Menge eines blauen Farbstoffes auf der konkaven Unterseite (10 mmol) erlaubt eine einfache

Visualisierung des gesammelten Schweißes. Der Schweiß (≥ 15 Mikroliter notwendig) wird während 30 Minuten gesammelt. Die Bestimmung des Chlorids erfolgt in einem Labor mit einem speziellen Messgerät (z.B. Chloride Analyzer 925, Ciba Corning Diagnostics, Schweiz).³⁷

Der **Nanoduct®-Schweisstest** ist ein integriertes diagnostisches System, das sowohl die Schweißproduktion induziert als auch den Schweiß analysiert, wobei es immer mit dem Patient verbunden ist. Das Batterie betriebene System beinhaltet die klassische Methode der Schweißinduktion mittels Pilocarpin-Iontophorese. Aufgrund des verbesserten Pilocarpin-Gels ist nur noch 0.5 mA Strom während maximal 2-3 Minuten notwendig. Anschliessend wird die Elektrolytkonzentration mittels kontinuierlicher Flussanalyse durch neu entwickelte Konduktivitätssensoren analysiert, wofür nur noch drei Mikroliter Schweiß benötigt werden. Die Elektroden sind mit dem Gerät durch ein einziges Kabel verbunden. Das Resultat kann auf einer elektronischen Anzeige innert 20 Minuten abgelesen werden.³⁷

Den internationalen Richtlinien^{21,34} entsprechend sind Chlorid-Werte von ≥ 60 mmol/L diagnostisch für eine CF. Werte zwischen 30-59 mmol/L gelten als Borderline-Resultate und Werte ≤ 29 mmol/L sind als normal anzusehen. Eine Konduktivität von >80 mmol/L ist vereinbar mit einer CF; Werte zw. 50-80 mmol/L gelten als Borderline-Resultate.³⁷

Bei einem positiven Schweisstest oder einem Borderline-Resultat sowie bei nicht durchführbarem Schweisstest (zuwenig Schweiß z.B. bei Kindern unter 3000 Gramm) wird eine genetische Untersuchung (Blutentnahme zur spezifischen CF-DNA-Analyse) mit Bestimmung der häufigsten 32 CF-Genmutationen durchgeführt. Diese genetische Untersuchung erfolgt nur nach schriftlicher Einwilligung, wie es bisher auch in der klinischen Praxis der Fall war.

Genetische Untersuchung

Für die genetischen Untersuchung wird aus EDTA-Blut oder Mundschleimhautzellen mit Hilfe eines Qiagen-Maxi- bzw. Mini-Kits hochmolekulare DNA extrahiert. Das Untersuchungsmaterial wird zuerst lysiert, danach wird die DNA in einem speziellen Puffersystem in Kombination mit Aethanol an die Membran einer Silicagel-Säule gebunden, während Verunreinigungen (Kationen, Proteine) in zwei Waschschrinen gewaschen werden. Die gereinigte DNA wird in einem Puffer von der Membran eluiert, ihre Konzentration bestimmt und ihre Qualität auf einem 0.8%-Agarose-Gel überprüft. In einem ersten Analyseschritt erfolgt nun mittels Multiplex-PCR und Oligo-Ligation-Assay (CF PCR-OLA kit, v.3, Abbott AG) eine Untersuchung des CFTR-Gens bezüglich der 32 häufigsten Mutationen S549N, S549R, R553X, G551D, V520F, I507del, F508del, 3876delA, 1717-1G>A, G542X, R560T, 3120+1G>A, A455E, R117H, 394delTT, 2183AA>G, 2184delA, 2789+5G>A, 1898+1G>A, 621+1G>T, 711+1G>T, G85E, R347P, R347H, W1282X, R334W, 1078delT, 3849+10kb C>T, R1162X, N1303K, 3659delC und 3905insT. Diese spezifische Mutationsanalytik detektiert 87-89% aller klassischen, bisher in der Schweizer

Bevölkerung identifizierter CFTR-Mutationen. Bei Nachweis nur einer oder keiner CFTR-Mutation wird die Untersuchung der gesamten kodierenden Sequenz des CFTR-Gens (Promotor und 27 Exone inklusive Exon/Intron-Uebergänge) mittels PCR (*polymerase chain reaction*) und direkter Sanger-Sequenzierung angeschlossen. Zudem wird mittels MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; SALSA MLPA probemix P091-C1 CFTR, MRC Holland) nach grossen Deletionen/Duplikationen gesucht. Diese Gesamtanalyse des CFTR-Gens erfasst ca. 99% aller bisher beschriebenen, zusätzlich aber auch neuen noch unbekannte Mutationen. Interpretiert werden die Befunde gestützt auf internationale Guidelines^{38;39} sowie verschiedenen Datenbanken (*Cystic Fibrosis Mutation Database*: www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app, sowie *Clinical and Functional Translation of CFTR*: www.cftr2.org/). Die Berichterstattung erfolgt QMS-konform und entsprechend den Vorgaben der Norm ISO/IEC 17025.

Im ersten Jahr der Pilotstudie wurde ein Schweisstest bei insgesamt 79 Kindern (94%) versucht. Bei 5 Kindern mit Mekoniumileus bzw. Frühgeborenen wurde gar kein Schweisstest versucht und direkt eine genetische Untersuchung gemacht. Bei 13 (16.5%) weiteren Kindern wurden beide Schweisstests versucht, aber wegen zuwenig Schweissproduktion war keiner der beiden Schweisstests möglich. Beide Schweisstest gaben bei 42 Kindern verlässliche Resultate. Bei 5 Kindern war nur der Macroduct[®] Schweisstest möglich, bei 19 Kindern nur den Nanoduct[®] Schweisstest. Die Sensitivität und Spezifität der beiden Schweisstests wurde aufgrund zu geringen Anzahl der Schweisstests nicht berechnet und wird erst am Schluss der 2-jährigen Pilotstudie gemacht.

Die Akzeptanz der Eltern für falsch positive Screeningresultate ist sehr hoch, wie vor kurzem eine Studie aus Amerika zeigen konnte,⁴⁰ was die Elternbefragung nach einem Jahr Pilotphase bestätigen konnte. Insgesamt waren 91% der Familien froh, dass das Screening bei ihrem Kind durchgeführt wurde, 100% der Familien mit CF und 86% der Familien ohne CF (vgl. **Tabelle 2**).

Tabelle 2: Resultate aus Elternfragebogen, allgemein und stratifiziert nach CF Diagnose

| | Alle Familien (n=47) | Familien mit CF Diagnosen (n=18) | Familien ohne CF Diagnose (n=29) | P-Wert |
|---|-------------------------|--|--|--------|
| Rücklaufquote | 58% (47/81) | 64% (18/28) | 56% (29/52) | 0.460 |
| Insgesamt zufrieden mit dem Screening | 43 (91%) | 18 (100%) | 25 (86%) | 0.257 |
| Beunruhigt nach <i>Anruf</i> vom CF-Zentrum | 35 (76%) | 13 (76%) | 22 (76%) | 0.963 |
| Beunruhigt nach dem <i>Besuch</i> im CF-Zentrum | 16 (34%) | 11 (61%) | 5 (17%) | 0.002 |

7. DIE BEHANDLUNG

Gemäss Europäischem und Amerikanischem Konsensus werden folgende Abklärungsschritte bzw. therapeutische Massnahmen bei Kindern mit positivem NGS empfohlen:^{41;42} Nach Diagnosesicherung mittels Schweisstests und genetischer Untersuchung (DNA-Analyse nach schriftlichem informed consent) wird dem betroffenen Kind bzw. dessen Eltern eine weitere Betreuung durch ein spezialisiertes CF-Team gemäss den europäischen Empfehlungen⁴³ sowie eine genetische Beratung betreffend CF angeboten. Bei bestätigter CF-Diagnose wird auch allen Geschwistern ein Schweisstest angeboten. Die Evidenz-basierte Therapie eines Kindes mit CF im Pilotprojekt erfolgt gemäss den internationalen Empfehlungen.⁴¹ Diese hocheffizienten Therapien unterscheiden sich nicht von den bisher verwendeten Therapien bei Kindern mit CF.⁴³

Massnahmen bei definitiver Bestätigung einer CF (Chlorid im Schweisstest \geq 60mmol/L)

Initial werden – wie es auch früher bei der Erstdiagnose einer CF der Fall war - mindestens folgende Abklärungen vorgenommen werden:

- Ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung
- Thoraxröntgenbild
- Bestimmung der Pankreas-Elastase im Stuhl
- Rachenabstrich, evtl. Bronchoalveoläre Lavage
- Bestimmung der Leberwerte, Quick, Blutbild, Elektrolyte und Nierenparameter im Blut

Zu Beginn werden die Kinder mindestens alle 4-8 Wochen gesehen werden, bei Symptomen alle 2-4 Wochen. Bei problemlosem Verlauf wird dies auf alle 3 Monate ausgedehnt.

Folgende therapeutische Massnahmen werden in die Wege geleitet:

- Substitution der Pankreasenzyme
- Hochkalorische Ernährung (120-150%) für alle Pankreas-insuffizienten CF-Kinder
- Ausreichende Kochsalz-Substitution im 1. Lebensjahr bzw. an heissen Sommertagen
- Gabe von fettlöslichen Vitamine (ADEK) zusätzlich zur regulären Vitamin D Prophylaxe im 1. Lebensjahr.
- Vorstellung in der Physiotherapie zur Schulung der Eltern in physiotherapeutischen Techniken bzw. Inhalationstechniken
- Grippeimpfung ab dem 6. Lebensmonat (2 Injektionen im Abstand von einem Monat)
- Beginn einer antibiotischen Therapie beim Nachweis eines typischen CF-Erregers in den Atemwegen (*S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, etc.) auch bei fehlenden Symptomen

Alle diese diagnostischen und therapeutischen Massnahmen entsprechen dem bisherigen etablierten internationalen Behandlungs-Standard von CF-Patienten.⁴¹⁻⁴³

Massnahmen bei Borderline-Resultaten (Chlorid im Schweisstest 30-59mmol/L)

Gemäss Europäischem Konsensus ⁴² werden folgende Abklärungsschritte gemacht:

- Ausgedehnte CF-Mutations-Analyse
- evtl. Messung der transepithelialen Potentialdifferenz der Nasenschleimhaut
- Gleiche initiale klinische Abklärung wie bei einem Kind mit CF, unabhängig davon ob eine oder zwei CF-Mutationen nachweisbar sind
- Wiederholung des Schweisstests nach 6-12 Monaten.

Kinder mit klinischen Symptomen werden regelmässig alle 2-3 Monate und asymptotische Kinder alle 6-12 Monate an einem CF-Zentrum gesehen.

Die Eltern werden persönlich und mittels eines Informationsblattes über die Möglichkeit des Vorliegens einer milden atypischen CF-Variante aufgeklärt. Allen Eltern wird eine ausführliche genetische Beratung betreffend CF an einer der offiziellen genetischen Beratungsstellen in der Schweiz angeboten (vgl. Kap. 8).

Insgesamt waren 91% der Familien froh, dass das Screening bei ihrem Kind durchgeführt wurde; bei den Familien mit einem Kind mit CF sogar 100% (vgl. **Tabelle 2**). Die Akzeptanz einer Therapie bei Kindern mit CF war auch dementsprechend hoch.

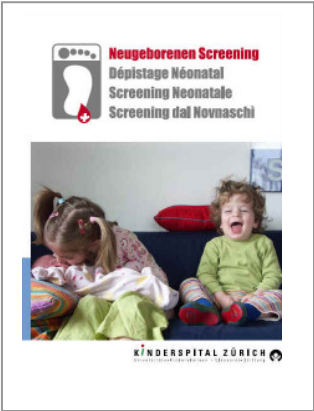
8. DIE REIHENUNTERSUCHUNG

Das Zielpublikum der Reihenuntersuchung sind alle in der Schweiz geborenen Kinder, bei welchen durch die Geburtskliniken, Neonatologieabteilungen, Hebammen, Kinder-, Frauen- oder Allgemeinärzte ein Guthrie-Test am 4. Lebenstag abgenommen und ins zentrale Neugeborenen-Screeninglabor am Universitätskinderspital in Zürich (Leitung: Dr. phil. nat. Toni Torresani) geschickt wird. Eine zusätzliche Blutentnahme ist nicht erforderlich.

Die Zahl der Verweigerer beim Neugeborenen-Screening schwankte in den letzten Jahren zwischen 4 bis 11 pro Jahr. Dabei handelt es sich um die gemeldeten Verweigerer durch Hebammen, Geburtskliniken usw., wobei nicht mit letzter Sicherheit gesagt werden kann, ob dies die tatsächliche Zahl ist. Die Verweigerer wurden seit Jahren von den Hebammen und den Geburtskliniken dem NGS-Labor gemeldet, wobei es sich um ein System handelt, dass sich seit der Einführung des Guthrie-Tests vor 40 Jahren sehr bewährt hat. Im Jahre 2011 wurden fünf Verweigerer gemeldet, wobei keiner als Grund das neueingeführte CF-Screening angab.

Die Information über die bisherigen Reihenuntersuchungen mittels Guthrie-Test erfolgt via Aufklärungsbroschüre „Neugeborenen Screening“ der Universitätskinderklinik Zürich, die allen Frauen in der Geburtsabteilung verteilt wird. Der bisherigen Aufklärungsbroschüre wurde ein

neues Kapitel 7 über die Krankheit CF hinzugefügt und eine neue Webseite erstellt (www.neoscreening.ch):



7. Cystische Fibrose (CF)

Bei der CF besteht eine Störung des Salzaustausches in den Zellen. Als Folge davon sind die Sekrete in Atemwegen und Bauchspeicheldrüse zu zähflüssig. Dies führt zu chronischer Entzündung der Atemwege und schlechtem Gedeihen, was unbehandelt zu schwerer Erkrankung führt. Es sind auch milde Formen bekannt, die gelegentlich erst im Erwachsenenalter entdeckt werden.

Mit intensiven Inhalationen, Atemphysiotherapie und entsprechender Ernährung mit Verabreichung von Verdauungsenzymen und fettlöslichen Vitaminen können unnötige Hospitalisationen vermieden und ein normales Gedeihen ermöglicht werden.

Zusätzlich wurde diese Broschüre auch in andere häufig gebräuchliche Sprachen übersetzt und ist auch auf der neuen Webseite abrufbar. Nach Art.5 Abs.1 GUMG ist eine Zustimmung (informed consent) für alle genetischen Untersuchungen, einschliesslich Reihenuntersuchungen notwendig, wobei gemäss Art.18 Abs.3 die Zustimmung im Falle von Reihenuntersuchungen nicht schriftlich erfolgen muss.

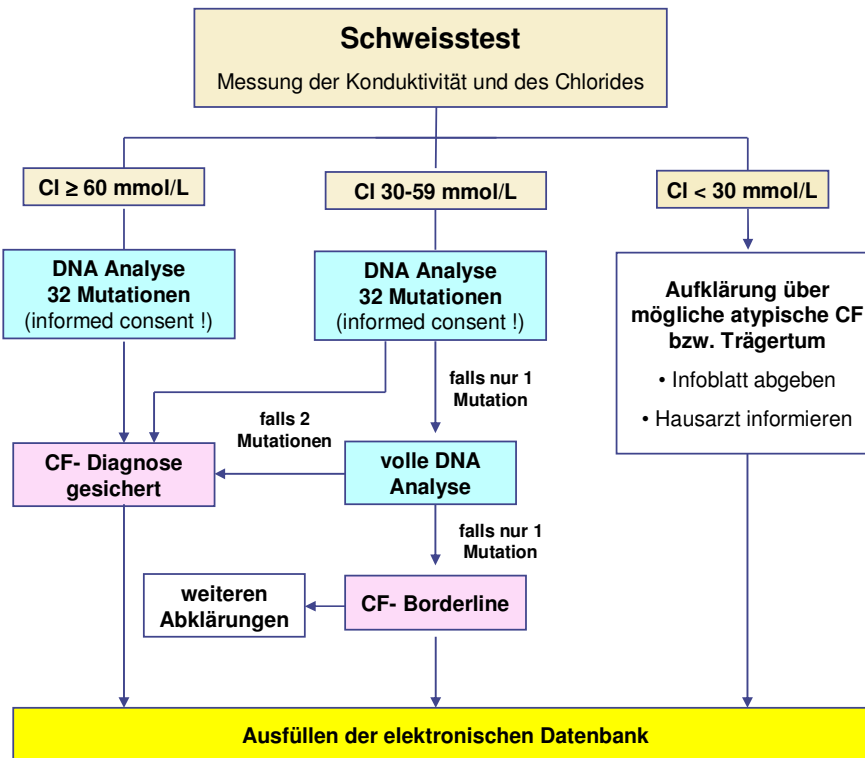
Angesichts der mehr als 80'000 Geburten in der Schweiz und der geschätzten CF-Inzidenz von 1:2500-2900 wurde vor Beginn der Pilotstudie pro Jahr mit rund 75-85 Proben mit erhöhten IRT Werte gerechnet – im Jahre 2011 im Rahmen des Pilotprojektes waren insgesamt 84 Kinder, die an ein CF-Zentrum überwiesen wurden. Bei insgesamt 31 Kindern wurde eine CF diagnostiziert (PPV = 35.7%, Inzidenz = 1:2683). Bei 54 Kindern handelte es sich um transiente Erhöhungen des IRT oder um gesunde Träger bzw. sehr milde Formen einer atypischen CF.

Bei einem positiven Resultat des CF-NGS wird das CF-Zentrum informiert und das betreffende Kind bzw. dessen Eltern werden innerhalb von 1-5 Arbeitstagen zur klinischen Untersuchung bzw. Durchführung eines Schweisstests und einer genetischen Untersuchung (Blutentnahme zur spezifischen CF-DNA-Analyse nach schriftlicher Einwilligung) ins regionale CF-Zentrum (vgl. Tabelle 1 im Anhang) aufgeboten um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen oder auszuschliessen. Die Eltern haben die Möglichkeit, diese Untersuchungen abzulehnen und der Einladung ins CF-Zentrum nicht Folge zu leisten. Eine umfassende Aufklärung bezüglich Bedeutung und Konsequenzen der Erkrankung wird allen Eltern durch den CF-Arzt angeboten. Fragen der Vererbung, insbesondere Abklärungsmöglichkeiten bei weiterem Kinderwunsch und bei anderen Familienangehörigen werden entsprechend dem Gesetz für genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) mit genetisch ausgebildeten Fachpersonen an den

schweizerischen genetischen Beratungsstellen besprochen. Eine entsprechende Adressliste (vgl. Tabelle 2 im Anhang) bzw. ein Informationsblatt (vgl. Anhang) wird abgegeben.

Die flow charts über den ganzen Ablauf der Reihenuntersuchung sind in der Graphik 1 (Kapitel 5) und Graphik 3 (siehe unten) dargestellt.

Graphik 3: Abklärung im CF-Zentrum



Bei einem normalem Schweisstest werden die Eltern vom CF-Arzt darüber informiert, dass eine klassische Form einer CF ausgeschlossen wurde. Ebenso erhalten die Eltern die Information, dass ihr Kind gesund, aber möglicherweise ein Träger der Krankheit CF ist bzw. dass es eine sehr milde Form einer CF (Symptome meistens erst im Erwachsenenalter) haben könnte. Ein dementsprechendes Informationsblatt (vgl. Anhang) wird den Eltern abgegeben. Bei Einverständnis der Eltern wird der betreuende Hausarzt über das Vorliegen eines erhöhten IRT-Wertes und eines normalen Schweisstests informiert.

Die Öffentlichkeit, die Ärzteschaft und die Mitglieder der Schweizerischen Gesellschaft für Cystische Fibrose (CFCH) wurden ausführlich über das CF-NGS und dessen Einführung in der Schweiz informiert.⁴⁴⁻⁴⁶ Unmittelbar vor Beginn des Pilotprojektes wurden alle Frauenärzte, Kinderärzte und Hebammen nochmals via Fachzeitschriften bzw. per Email-Versand über den Beginn des CF-NGS informiert.

Das CF-NGS ist eng mit dem bestehenden Neugeborenen Screening Programm verknüpft (gleiche Blutentnahme für alle NGS-Tests). Für die bestehende Organisation haben sich nur minimale Veränderungen durch die Einführung des CF-NGS ergeben.

Leistungserbringer des CF-NGS sind das zentrale Neugeborenen Screeninglabor an der Universitäts-Kinderklinik Zürich sowie die pädiatrischen CF-Zentren der A-Kinderkliniken (vgl. Anhang Tabelle 1). Der eigentliche Screeningvorgang (Bestimmung von IRT und das Screening auf die häufigsten 7 CF-Genmutationen) wird im NGS-Labor an der Universitäts-Kinderklinik Zürich (Leiter Dr. Toni Torresani) durchgeführt. Die diagnostischen Abklärungen werden an den bereits bestehenden pädiatrischen CF-Zentren der A-Kinderkliniken durchgeführt.

Das CF-Screening wurde bisher von Eltern und beteiligten Ärzten sehr gut akzeptiert. In der Öffentlichkeit sind keine negativen Urteile bekannt geworden. Die Teilnahme am gesamten NGS wurde – wie bereits oben erwähnt - im Jahre von insgesamt 5 Familien verweigert, was im Rahmen der Vorjahre liegt. Niemand gab das neu eingeführte CF-Screening als Grund für die Verweigerung an, es gab nur prinzipielle Erwägungen.

9. STÄRKEN DER REIHENUNTERSUCHUNG (BENEFICIAL EFFECTS)

Die Vorteile des CF-NGS für Patienten mit CF sind in verschiedenen Übersichtsartikeln ausführlich beschrieben worden.^{3;7;20} Bis vor 10 Jahren gab es keine kontrollierten Studien, die hinsichtlich Krankheitsverlauf einen grossen Vorteil frühzeitig erfasster CF-Patienten durch NGS gegenüber den aufgrund von Symptomen diagnostizierten Patienten zeigten.⁴⁷⁻⁴⁹ In den letzten Jahren wurden aber zahlreiche Studien veröffentlicht, die bei frühzeitiger Diagnosestellung eine verbesserte Ernährung und besseres Wachstum, eine bessere Hirnentwicklung (infolge adäquat substituiertem Vitamin E) sowie weniger Erkrankungen bzw. Spitalaufenthalte und teilweise auch eine verbesserte Lungenfunktion zeigten.^{7;50-53} 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 bewusstere Familienplanung mit der Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik bei weiterem Kinderwunsch und Trägererfassung bei erwachsenen Familienangehörigen.³ Zusätzlich wurden die ökonomischen Vorteile erkannt.²⁴ In Anbetracht der besseren Lebenserwartung und höheren Lebensqualität sowie der Häufigkeit der CF-Erkrankung gegenüber den bisher getesteten Erkrankungen im NGS ist die Notwendigkeit offensichtlich.⁵² Auch zwei HTA-Studien aus Belgien und Holland sowie eine Evaluation aus Frankreich haben die Vorteile des CF-NGS evaluiert.^{17;18;54}

In **Tabelle 3** sind alle Erfolgsparameter zusammengefasst, welche nach der Sitzung mit dem BAG im Mai 2011 festgelegt worden waren.

Tabelle 3: Definierte Erfolgsparameter und Evaluation nach einem Jahr

| Parameter | Erfolg | Evaluation nach einem Jahr |
|---|---|--|
| Erfassung der Kinder mit CF durch NGS im Vergleich zur Anzahl der klinisch diagnostizierten Kinder vor 2011 | ≥15 pro Jahr ¹ | 30 (+ 1 Kind erfasst mittels klinischer Diagnose eines Mekonium Ileus) |
| Erfasste Kinder mit CF werden in einem CF-Zentrum weiter betreut | >90% ² | 100% (31/31) |
| Gemeldete Anzahl Verweigerer des Guthrietests | Nicht signifikant erhöht gegenüber den Vorjahren ³ | Nicht erhöht (5 im Jahr 2011 versus 6,4 im langjährigen Durchschnitt) |
| Recall rate (Anteil Kinder, bei denen eine weiterführende Massnahme eingeleitet wird) | vermutet < 1% ⁴ | 0.63% ((65+456)/83'198) |
| Positive predictive value (PPV) | > 20% ⁵ | 35.7% (30/84) |
| Anzahl falsch negative Resultate | <5% aller CF-Diagnosen ⁶ | 3.2% (1/31) |
| Durchschnittliche Zeit bis zur genetisch gesicherten Diagnose | Bisher: 198 Tage (13-1033) ⁷ Ziel: < 60 Tage | 41 Tage (13-135) |
| Zufriedenheit mit dem Screening der Eltern der Kinder mit CF | >80% der Eltern finden das jetzige Screening gut | 100% (18/18) |
| Zufriedenheit mit dem Screening der Eltern der Kinder mit falsch positivem Screening | >70% der Eltern finden das jetzige Screening gut | 86% (25/29) |

- 1) In der Analyse der Jahre 2006-2009 wurden pro Jahr durchschnittlich 16 Kinder mit einer CF diagnostiziert (Range=11-19).³⁰
- 2) Zielvorgabe der European Cystic Fibrosis Society (ECFS): Möglichst alle Kinder sollten in einem CF-Zentrum betreut werden.⁴³
- 3) In den Jahren 2006-2010 wurden dem NGS Labor durchschnittlich 6.4 Verweigerer des Guthrie-Tests gemeldet (Range=4-11; Angabe Prof. Matthias Baumgartner, Leiter Neugeborenen-Screening Schweiz).
- 4) Die Angabe von 1% stammt aus der Erfahrung mit den anderen Parametern im Neugeborenen-Screening.
- 5) Der PPV sollte gemäss ECFS mehr als 20% (1 von 5) betragen.
- 6) Die Anzahl falsch negativer Resultate wird gemäss internationaler Literatur auf 3-5% angegeben.^{3;13}
- 7) Daten gemäss genetischem Labor Universität Bern aus einer retrospektiven Analyse aller dort diagnostizierten Kinder (n=700). International dauert die publizierte Zeit von den Symptomen bis zur Diagnosestellung durchschnittlich 15 Monate²⁰

10. SCHWÄCHEN UND RISIKEN DER REIHENUNTERSUCHUNG (ADVERSE EFFECTS)

Wie bei allen Routineuntersuchungen können falsch-positive und falsch-negative Resultate vorkommen. Im Falle eines falsch-positiven Resultates wird das Kind einen unnötigen Schweißtest erhalten und die Eltern möglicherweise unnötige Ängste durchmachen. Die Akzeptanz der Eltern für falsch positive Screeningresultate ist aber sehr hoch, wie vor kurzem eine Studie aus Amerika zeigen konnte.⁴⁰ Für alle Kinder mit einem positiven Screeningtest und einem negativen Schweißtest besteht ein erhöhtes Risiko, ein asymptomatischer Träger der CF zu sein. Es besteht ausserdem ein kleines Risiko, Träger einer milden CF-Variante zu sein, die manchmal auch einen normalen Schweißtest zur Folge haben. Für alle Eltern wird deshalb eine umfassende Beratung durch den CF-Arzt angeboten. Bei weitergehenden Fragen wird allen Eltern ein entsprechendes Gespräch mit einer spezialisierten genetischen Beratungsstelle angeboten. Die falsch-positiven Resultate werden mit dem geplanten zweistufigen Verfahren möglichst klein gehalten, wobei eine optimale Balance anzustreben ist, um so viele Kinder mit CF wie möglich frühzeitig zu erfassen (= hohe Sensitivität), dabei aber möglichst nur diejenigen zu erfassen, die auch wirklich eine CF mit entsprechenden Symptomen entwickeln (= hohe Spezifität). Aus diesem Grunde wurde nach 4 Monaten auch der IRT-Grenzwert auf die 99.2 Perzentile (50ng/ml) erhöht und bei Kindern mit einem IRT unter 60ng/ml auf einen zweiten Fersenbluttest verzichtet, falls keine der 7 häufigsten CF-Genmutation gefunden wurde.³² Dadurch reduzierten sich die Wiederholungen von Fersenbluttests um 52%: In den ersten vier Monaten wurde bei 226 Kindern (0.85%) ein Fersenbluttest wiederholt; in den Monaten Mai-Dezember nur bei 230 (0.41%) (siehe **Tabelle 1**):

Der Schweißtest gibt letztendlich Aufschluss über das Vorhandensein einer CF mit relevanten Symptomen. Die Zeit bis zu diesem Test wird von den Eltern unterschiedlich wahrgenommen. Bereits im ersten Jahr war die Meinung der Eltern zum Screening durchwegs positiv, unabhängig davon, ob tatsächlich eine CF diagnostiziert wurde. Die allermeisten Eltern, waren froh, dass das Screening durchgeführt wurde, auch wenn sie wegen einem falsch positiven Resultat ins Spital eingeladen wurden. Die Elternbefragung bestätigt Beobachtungen aus Frankreich, wonach ein CF-NGS zwar zu falsch-positiven Screening-Resultaten führen kann, die ausgelösten Ängste aber bei normalem Schweißtest schnell verschwinden.⁵⁵ Aus der Elternbefragung ging auch deutlich hervor, wie wichtig eine kurze Zeitspanne zwischen Telefonanruf und Besuch in der Klinik ist. Um diese Warteperiode möglichst kurz zu halten wurde daher das Telefon an die Eltern erst gemacht wenn auch gleich ein Untersuchungstermin innerhalb der nächsten 2 Tage angeboten werden konnte. Telefonanrufe erfolgten also nie vor einem Wochenende. Dies erklärt die längere Zeitspanne zwischen der Meldung des Screening-Resultats ans CF-Zentrum und dem Telefon an die Eltern (6 Tage) im Vergleich zur kurzen Zeitpanne zwischen Telefon an die Eltern und der Durchführung des Schweißtests (2 Tage) (vgl. **Tabelle 2**).

Die Häufigkeit der falsch-negativen Resultate, das heisst diejenigen, die eine CF haben, aber im Screeningtest nicht erfasst werden, hängt von der Sensitivität der IRT-Messung ab. Falsch-negative Resultate können nicht direkt entdeckt werden. Da auch das beste Screening nie alle Kinder mit CF erfassen kann, muss auch in Zukunft bei Kindern mit entsprechender Symptomatik (rezidivierender Husten, Gedeihstörung, Fettstühle, chronische Bauchschmerzen, chronische Rhinosinusitis, Nasenpolypen usw.) an eine CF gedacht werden. In der retrospektiven Studie 2006-2009 wurden keine falsch negativen Resultate gefunden.³⁰ Im ersten Jahr der Pilotstudie gab es ein falsch negatives Resultat ($1/31 = 3.2\%$). Dabei handelte es sich um ein Kind mit Mekoniumileus (MI), das einen normalen IRT-Wert (39ng/ml) hatte, was bekanntermassen bei Kindern mit MI vorkommen kann. Bei diesen Kindern wurde bisher immer gezielt auf eine CF hin mittels Schweisstest und genetischer Untersuchung auf die häufigsten 32 CF-Genmutationen untersucht, was auch bei diesem Kind der Fall war. Sonst wurden in der Schweiz im 2011 keine zusätzlichen Säuglinge mit Jahrgang 2011 mit CF diagnostiziert. Über die Anzahl Falsch-Negative während der Pilotstudie im Jahre 2011 kann jedoch keine abschliessende Aussage gemacht werden, da eine CF außerhalb eines Screening Programmes je nach Schweregrad oft erst nach Jahren klinisch auffällt.

Ein weiterer möglicher Nachteil ist, dass gescreente Kinder mit CF schon früh in einem CF-Zentrum mit Mikroben infiziert werden können, mit welchen sie ohne Zuweisung ins CF-Zentrum nie in Kontakt gekommen wären. Aus diesem Grund wurden strenge Hygiene-Vorschriften in den CF-Zentren bereits früher eingeführt.⁴³

Bei jedem CF-Screening werden auch asymptomatische heterozygote Träger von CF-Mutationen und Träger von milden CF-Varianten gefunden (solche, die im Screening positiv sind, aber einen normalen Schweisstest haben). Es gibt Menschen, die von einem solchen Trägertum nichts wissen möchten. Unabhängig vom Schweisstestresultat wird allen Eltern eine ausführliche genetische Beratung betreffend CF-Trägertum an einer der offiziellen genetischen Beratungsstellen in der Schweiz angeboten. Den Eltern wird dazu ein Aufklärungsblatt über gesunde CF-Träger und atypische Formen der CF (vgl. Anhang) sowie ein Merkblatt mit Adressen (Tabelle 2 im Anhang) abgeben. Dem vom GUMG geforderten Recht auf Nichtwissen (Art. 6) wird damit Rechnung getragen, denn es ist den Eltern überlassen, ob sie eine genetische Beratung wahrnehmen und die Information des Trägertums weitergeben möchten oder nicht. Der betreuende Kinderarzt oder Hausarzt wird mit dem Einverständnis der Eltern über das positive CF-NGS und den negativen Schweisstest informiert, da atypische Verläufe einer CF auch bei normalem Schweisstest vorkommen können.

11. QUANTITATIVE ANGABEN (WIRKSAMKEITSANALYSE)

Das CF-NGS in England geht von folgenden Zahlen aus: von 10'000 gescreenten Babies haben 50 ein erhöhtes IRT über der 99.5ste Perzentile. Von diesen 50 mit erhöhtem IRT-Wert sind 3 homozygot (2 CF-Genmutationen), 6 heterozygot (1 CF-Genmutation) und 41 haben keine CF-Genmutation, wobei in England im ersten Schritt nur die 4 häufigsten CF-Genmutationen getestet werden. Bei den 41 ohne Nachweis einer der häufigsten Genmutationen haben nur 3 ein erhöhtes IRT über der 99.9ste Perzentile und es wurde wird ein zweiter Guthrietest verlangt. Mit diesem Vorgehen rechnen die Engländer mit einer falsch negativen Rate von <1%. In den USA werden die falsch-negativen Resultate auf ca. 2-4% geschätzt.^{3:27} Im ersten Jahr der Pilotstudie hatten wir ein falsch-negatives Resultat (1/31 = 3.2%; Kind mit Mekoniumileus, dessen IRT <45 ng/ml war).

Angesichts der mehr als 80'000 Geburten in der Schweiz und der geschätzten CF-Inzidenz von 1:2500 wurde pro Jahr mit rund 75-85 Proben mit erhöhten IRT Werte gerechnet (Annahme: 99.0 Perzentile). Bei einem Drittel wird anschliessend eine CF diagnostiziert. Bei den restlichen zwei Drittel handelt es sich um transiente Erhöhungen des IRT oder um asymptomatische Träger. Pro Jahr werden also rund 25-30 Kinder von einer Frühbehandlung profitieren – im Jahre 2011 im Rahmen des Pilotprojektes waren es 31 Kinder mit CF. Die Anzahl von Borderline-Fällen schätzen wir auf unter 5 pro Jahr, im Rahmen des ersten Jahres des Pilotprojektes hatten drei Kinder eine atypische CF (equivocal CF)

Die Anzahl Personen, die gescreent werden müssen, um einen behandelbaren CF-Patienten zu identifizieren beträgt somit etwa 2500. Die Anzahl Personen, die mit einem Schweisstest untersucht werden müssen, damit eine Person von der Reihenuntersuchung profitiert beträgt unter dieser Annahme drei.

Im ersten Jahr der Pilotphase des CF-NGS wurden bei 83'198 Kindern ein IRT im Fersenblut bestimmt, davon hatten 647 Kinder (0.80%) ein erhöhtes IRT und ein DNA-Screening wurde durchgeführt (vgl. **Graphik 2** und **Tabelle 3**). Bei 65 Kindern wurden eine oder zwei CF-Mutationen gefunden (und direkt ans CF-Zentrum überwiesen); bei 456 Kindern wurde die IRT-Messung mit einem 2. Fersenbluttest wiederholt. Bei 19 Kindern war das 2. IRT über dem cut-off. Somit wurden insgesamt 84 (65+19) Kinder an ein CF-Zentrum überwiesen, was einer Überweisungsrate von 13.0% (84/647) entspricht. Bei 30 Kindern wurde eine CF Diagnose gestellt (PPW=35.7%); bei 54 Kindern (64.3%) konnte eine CF ausgeschlossen werden (= falsch Positive). Auf ein Kind mit CF kommen 1.8 Kinder mit einem falsch positiven Resultat.

12. ÖKONOMISCHE ASPEKTE

Da das CF-NGS eng mit dem bestehenden Neugeborenen Screening Programm verknüpft ist (gleiche Blutentnahme für alle NGS-Tests), ergeben sich für die bestehende Organisation nur minimale Veränderungen durch die Einführung des CF-NGS. Es fallen deshalb keine Kosten für den Aufbau des Programms bzw. Infrastruktur an. Eine zusätzliche Ausbildung des Personals für die technischen Abläufe ist nicht notwendig. Die Kosten in der Pilotstudie (250'000.- pro Jahr) betreffen in erster Linie die zusätzlichen Reagenzien.

Weltweit gibt es einige Studien, die einen ökonomischen Vorteil des CF-NGS gegenüber der bisherigen Praxis der klinischen Diagnose dokumentierten.²²⁻²⁴ Die wichtigste Studie kommt von England, wo die Kosten des CF-NGS mit denjenigen vor Einführung des CF-NGS anhand der UK-CF-Datenbank berechnet und die jährlichen Kosten der Langzeittherapie beider Gruppen miteinander verglichen wurden.²⁴ Im Jahre 2002 betrug die durchschnittlichen Kosten für Kinder aus dem CF-NGS mit 7228 US\$ deutlich geringer als bei den klinisch diagnostizierten CF-Patienten (12'008 US\$, vgl. **Graphik 4**). Die Kosteneinsparungen aufgrund des geringeren Medikamentenverbrauches war um 400'000 US\$ höher als die Kosten des CF-NGS. Die Autoren kommen in dieser Studie zum Schluss, dass die Vorteile des CF-NGS nicht nur für die Kinder und Eltern sondern auch ökonomisch bedeutend sind und fordern eine internationale Einführung des CF-NGS.

Graphik 4: Jährliche Behandlungskosten von gescreentem versus klinisch diagnostizierten Kindern mit CF in England

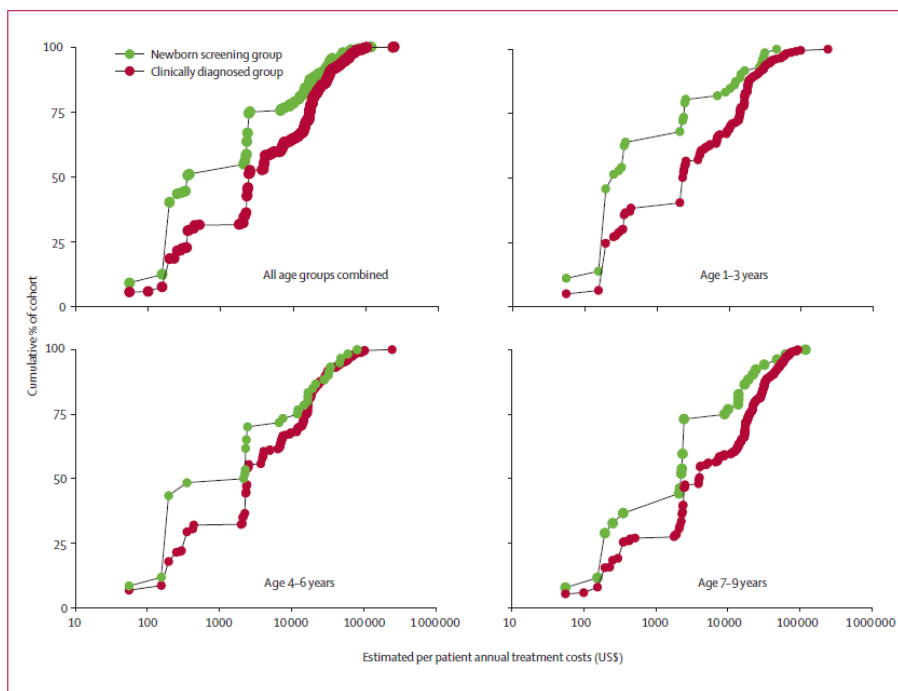


Figure 1: Cumulative frequency plots of newborn screening and clinically diagnosed groups, by estimated yearly treatment costs per patient (US\$). Mean and median costs shown in table 2.

Die Kosten der Reihenuntersuchung in der Schweiz pro behandelbaren Fall betragen aufgrund der im Jahre 2011 erfassten 30 CF-Patienten auf rund 9000.- pro CF-Patient (nur auf Reagenzienkosten bezogen). Rechnet man mit durchschnittlich 30-35 neu erfassten CF-Patienten pro Jahr würde dies bei den beantragten 5 Taxpunkten pro Kind auf 11'000.- bis 13'500.- CHF pro CF-Patient kommen. Ökonomisch gesehen ist dies ein geringer Betrag, wenn man davon ausgeht, dass mit dem CF-NGS eine frühzeitige adäquate CF-Therapie eingeleitet werden kann und damit zahlreiche unnötige Arztbesuche, teure Antibiotikagaben und kostenintensive Hospitalisationen (im DRG-System wird eine 14-tägige Hospitalisation eines pädiatrischen CF-Patienten mit einer Exazerbation mit 21'186 CHF vergütet), und auf dem Irrweg bei einer klinischen Diagnose verhindert werden können.²⁴

13. BENÖTIGTE PERSONELLE UND TECHNISCHE RESSOURCEN

Da in der Schweiz ein einziges zentrales Screening-Labor am Universitäts-Kinderspital Zürich vorhanden ist und die bisherigen Abläufe des NGS sehr gut funktionieren, wurden keine relevanten technischen Probleme bei der Umsetzung des Pilotprojektes erwartet. Für die Einführung des CF-NGS waren einzig einige Anpassungen an das Screening Labor Informationssystem und kleinere Investitionen im Bereich der DNA Analytik notwendig. Die zusätzlichen Arbeiten konnten während der Pilotphase mit dem bestehenden Personal erledigt werden.

Die Betreuung der CF-Patienten konnte im Pilotprojekt problemlos in die bereits bestehenden pädiatrischen CF-Zentren (www.sgpp-schweiz.ch/go2/de/swgcf/zentren) integriert werden und es ist dazu kein zusätzliches Personal nötig gewesen. Auch die genetische Beratung konnte in die bereits bestehenden genetischen Beratungsstellen problemlos integriert werden (Tabelle 2 im Anhang) und es trat keine Mehrbelastung auf.

Die Evaluation des ersten Jahres des Pilotprojektes hat gezeigt, dass die dazu benötigten Ressourcen für ein gut funktionierendes CF-NGS bereits vorhanden waren und die Implementierung ohne grossen Probleme umgesetzt werden konnte.

Das Gesuch für die Finanzierung durch das KVG ist Ende Mai 2012 erfolgt. Sollte dieses Gesuch bewilligt werden, ist die weitere Finanzierung des CF-NGS (notwendige Reagenzien und Finanzierung des Laborpersonals im zentralen Screening-Labor am Universitäts-Kinderspital Zürich) gesichert. Neue Einrichtungen sind nicht notwendig. Die Finanzierung der diagnostischen Abklärungen in den CF-Zentren geschieht wie bisher über die Krankenkasse bzw. die Invalidenversicherung.

14. ALTERNATIVEN ZUR REIHENUNTERSUCHUNG

Die Alternative zum geplanten CF-NGS ist die bisherige klinische Diagnose einer CF, die nach vielen Irrwegen und einer Verzögerung von mehreren Monaten, teils auch Jahren gestellt wird.

15. QUALITÄTSSICHERUNG

Die Qualität der IRT-Messungen und der DNA-Analytik wird laufend durch interne Kontrollen gesichert. Das NGS-Labor ist folgenden internationalen externen Ringversuchen angeschlossen:

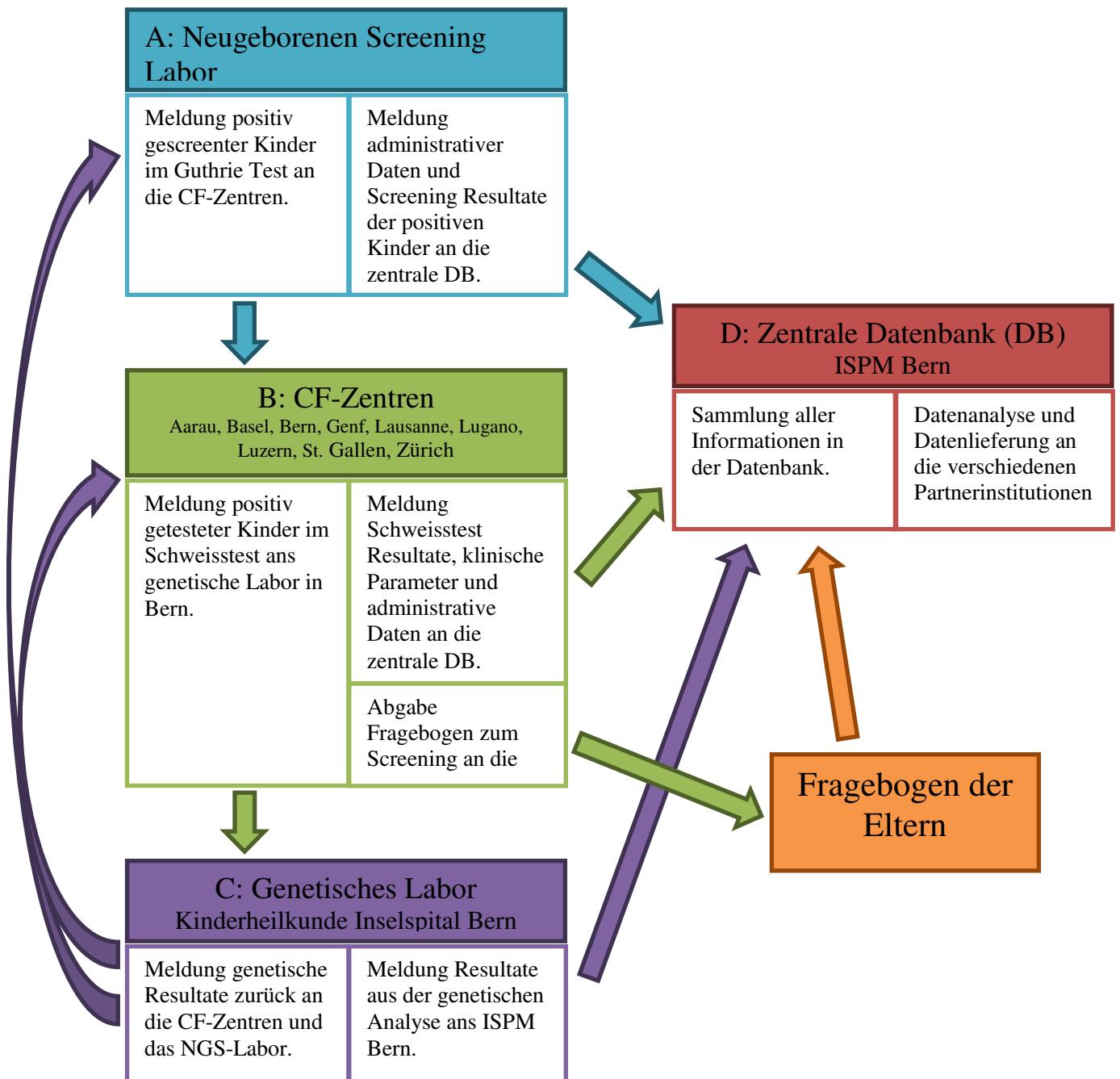
- für IRT und DNA-Mutationen (Newborn Screening Quality Assurance Program), organisiert durch das Center for Disease Control (CDC, Atlanta, USA), . Diese externen Kontrollen werden 4x pro Jahr durchgeführt.
- Für IRT zusätzlich dem UKNEQAS for Newborn Screening. Diese externe Kontrollen werden monatlich durchgeführt.

Die Resultate der NGS-Untersuchungen werden in einer speziellen Datenbank aufbewahrt. Zugang zu der Datenbank haben ausschliesslich Mitglieder des NGS-Teams.

Zur Qualitätssicherung des CF-NGS wurde ausserdem eine elektronische Datenbank im Institut für Sozial und Präventivmedizin (Leitung: Prof. Dr. med. Claudia Kuehni) erstellt, wo die CF-Zentren die erhobenen klinischen Befunde sowie die Resultate des Schweisstests anonymisiert eingeben können. Persönliche Daten werden in Anlehnung an die Empfehlungen der Schweizerischen Akademie für Medizinische Wissenschaften zu Datenschutzzwecken bei Aufnahme in die Datenbank verschlüsselt.⁵⁶ Verantwortlich für die Datenbank ist das Institut für Sozial und Präventivmedizin unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Claudia Kuehni.

Eine Evaluation der positiven und negativen CF-NGS Resultate ist initial im monatlichen Abstand vorgesehen. Dazu werden alle in der Berner Datenbank erfassten gescreenten Kinder mit der Liste der positiven Screening-Tests (Code-Nummer des Screening-Labors am Universitäts-Kinderspital Zürich; verantwortlich Dr. Toni Torresani in Zürich) per Ende des jeweiligen Kalendermonates verglichen. Bei Kindern, deren verschlüsselten Daten den Kontroll-Kreis „Meldung von Screening-Labor an das CF-Zentrum → Schweisstest am CF-Zentrum → Eingabe in die Datenbank → Rückmeldung an das Screening-Labor“ nicht korrekt durchlaufen haben, wird beim CF-Zentrum nachgefragt, ob das Kind nicht zum Schweisstest aufgeboden wurde, nicht zum Schweisstest erschienen ist, oder ob die Daten nicht in die Datenbank eingetragen wurden. Da mehrere Partnerinstitutionen im Screening involviert sind und Daten erheben ist ein gut organisierter Informationsfluss sehr wichtig Ein genaues Schema des Datenflusses ist in der **Graphik 5** ersichtlich.

Graphik 5: Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose: Beteiligte Institutionen und Datenfluss



Die Qualität der Schweisstests ist ein andauernder Prozess und wurde bereits vor Einführung des CF-NGS evaluiert bzw. es wurden nationale Guidelines entwickelt,³³ die sich an die internationalen Guidelines anlehnen.³⁴⁻³⁶ In den beiden Jahren der Pilotstudie fanden auch jährliche Klausurtagungen der SWGCF zu diesem und weiteren Themen des NGS statt.

16. SCHUTZ DER DATEN UND DES BIOLOGISCHEN MATERIALS

- **Daten**

- Das Neugeborenen Screening Labor besitzt ein speziell entwickeltes Laborinformationssystem (LIS). Nur Mitglieder des NGS haben Zutritt zum LIS.
- Dieses System ist logisch gänzlich von den Systemen im Kinderspital getrennt, benützt aber die Netzwerk Infrastruktur des Spitals. Der Server und die Daten Laufwerke befinden sich im gesicherten Spital-internen Serverraum. Ein Backup aller Daten wird automatisch alle 24 Stunden erstellt durch die IT-Abteilung des Kinderspitals. Der Backup und die Aufbewahrung der Backup-Kopien geschieht gemäss den Richtlinien des Kinderspitals.

- **Biologisches Material**

- Die Filterkarten für das Neugeborenen-Screening bestehen aus zwei Teilen, einem Teil mit speziellem Filterpapier, auf das das Blut aufgetropft wird, und einem demographischen Teil, mit allen notwendigen Angaben zum Neugeborenen. Die beiden Teile sind zusammenhängend, mit einer Perforation in der Mitte. Alle im Labor eingehenden Filterkarten für das Neugeborenen-Screening werden, sowohl auf dem Blutteil, als auch auf dem demographischen Teil, sofort mit einer eindeutigen Labornummer versehen. Anschließend werden die beiden Teile voneinander getrennt.
- Bis zum Abschluss des Screening-Prozesses wird der Blutteil im Labor gelagert. Der demographische Teil der Filterkarten wird davon getrennt im Sekretariat aufbewahrt.
- Nach Abschluss des Screening-Prozesses werden die beiden Kartenteile getrennt voneinander in einem speziell gesicherten Raum ausserhalb des Kinderspitals gelagert. Der Blutteil wird für mindestens 10 Jahre aufgehoben. Der demographische Teil wird nach 5 Jahren vernichtet.

- **Weiterverwendung des biologischen Materials**

- *Verwendung mit Einwilligung der Eltern*
 - Durch den behandelnden Arzt (Kinderarzt oder Allgemeinarzt) können jederzeit weitergehende Untersuchungen aus dem Restblut angefordert werden. Voraussetzung ist das Einverständnis der Eltern, bzw. des Patienten sofern er schon volljährig ist. Die Verantwortung zur Aufklärung der Eltern, sowie zur Einholung der Einverständniserklärung obliegt dem anfordernden Arzt. Die Einverständniserklärung verbleibt beim anfordernden Arzt. Im Zweifelsfall kann das Screeninglabor eine Kopie der Einverständniserklärung anfordern.

- *Durch die Elterninformation (NGS Broschüre) abgedeckte Verwendung*
 - Durch die Elterninformation sind folgende Verwendungsmöglichkeiten bereits abgedeckt, sofern die Eltern einer langfristigen Lagerung des Restblutes ihres Kindes nicht widersprochen haben:
 - das Restblut darf zur Validierung einer neuen Messmethode eines bereits im Routinescreening bestimmten Parameters uneingeschränkt verwendet werden
 - das Restblut darf zur Etablierung neuer Untersuchungsmethoden verwendet werden, wenn das Resultat der Messungen auf keinen Fall mehr einem Neugeborenen zugeordnet werden kann.
- *Verwendung nach Genehmigung durch einer Ethik-Kommission*
 - sofern das Studiendesign eine vollständige Anonymisierung der Proben aus irgendeinem Grund nicht zulässt, oder nicht garantieren kann, muss diese vorab der zuständigen Ethik-Kommission zur Beurteilung vorgelegt werden.
 - Anfragen zur Verwendung von Restblutproben von ausserhalb müssen zwingend mit einem ausführlichen Studiendesign schriftlich an die Leitung des Neugeborenen-Screenings, sowie den medizinischen Leiter des Neugeborenen-Screenings in der Schweiz gestellt werden. Diese Anfrage wird dann der zuständigen Ethik-Kommission zur Beurteilung vorgelegt. Eine Entscheidung wird anschliessend an Hand der Bewertung der Ethik-Kommission getroffen.

17. EVALUATION

Für die Evaluation der 2-jährigen Pilotphase wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern (Prof. Dr. Claudia Kuehni) ein separates Evaluationskonzept erstellt und am 30.3.2012 ein Zwischenbericht nach einem Jahr erstellt (vgl. Beilage 2). Der definitive Schlussbericht erfolgt erst im Jahre 2013.

Zur Evaluation des Screenings werden in der Datenbank alle Kinder erfasst, die im NGS Labor in Zürich positiv getestet und dann an ein CF-Zentrum überwiesen wurden. Gleichzeitig mit der Meldung ans CF-Zentrum werden diese Kinder in der ISPM Datenbank eingetragen. Aus den CF-Zentren werden nach Einwilligung der Eltern von jedem Kind mit einem Formular die Resultate der Schweisstests ans ISPM gemeldet; aus dem genetischen Labor erfolgt die Meldung der Resultate allfälliger genetischer Analysen, auch direkt ans ISPM.

Aus diesen Daten lassen sich der positive prädiktive Wert (PPV) und die totale Anzahl mit CF diagnostizierten Kindern berechnen. Aus dem NGS Labor, den CF-Zentren und dem genetischen Labor wird mit der Meldung der einzelnen Kinder jeweils auch der Zeitpunkt (Datum) aller Aktionen festgehalten. Dadurch lassen sich alle Zeitparameter im Verlauf des Screenings berechnen.

Im NGS Labor werden folgende Daten erhoben und dem ISPM summarisch mitgeteilt: Wie viele Kinder gescreent wurden, wie viele ein Initial erhöhtes IRT hatten, wie viele davon eine oder zwei CF-Mutation hatten und bei wie vielen Kindern ein IRT-Test wiederholt werden musste (zweite Fersenblutentnahme). Zusammen mit den direkt an die CF-Zentren überwiesenen Kindern kann daraus die recall rate berechnet werden. Die Anzahl der gemeldeten Verweigerer des Guthrie-Tests werden im NGS Labor, unabhängig vom CF-Screening immer erhoben.

Im Pilotprojekt wurde das zweistufige Vorgehen (IRT-Messung - DNA-Screening auf die häufigsten sieben CF-Genmutationen) mit den Rückmeldungen der CF-Zentren (Schweisstestresultate, Anzahl positiver Schweisstests bzw. gefundener CF-Genmutationen nach schriftlicher Einwilligung) alle sechs Monate verglichen und das Verfahren optimiert.

Alle 4-6 Monate werden die CF Zentren angefragt, entweder mündlich an den regulären Sitzungen der Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF) oder per Mail, ob es CF-Diagnosen gab von Kindern, die seit 2011 geboren aber im Screening nicht positiv getestet wurden. Diese Kinder werden ebenfalls in der Datenbank erfasst, um die Anzahl falsch negativ gescreenten Kinder zu evaluieren.

In der Pilotstudie wurde nach einem Jahr (Februar 2012) ein Fragebogen an alle in der Schweiz zertifizierten genetischen Beratungsstellen (n=10) versendet, deren Adressen den betroffenen Eltern auf einer Liste abgegeben wurden (siehe Tabelle 2 im Anhang). In diesem kurzen Fragebogen wurde erfasst, wie häufig im letzten Jahr Beratungen betreffend CF durchgeführt wurden, ob dies Probleme bzw. einen Mehraufwand zur Folge hatte und ob die Zentren Verbesserungsvorschläge zur genetischen Beratung im Rahmen des CF-NGS haben.

Ausserdem haben während der Pilotphase alle Eltern von Kindern, bei denen nach dem Screening im NGS-Labor ein Verdacht auf CF bestand, und die für eine weitere Untersuchung in ein CF-Zentrum aufgeboten wurden, nach der Untersuchung im CF-Zentrum einen Fragebogen erhalten. Darin wurde erfasst, wie verständlich die Eltern die Informationen fanden, die sie im Verlauf des Screenings erhalten hatten, was das Screening für Gefühle bei ihnen ausgelöst hatte, was sie am Screening ändern würden und ob sie insgesamt zufrieden sind, dass das Screening mit ihrem Kind durchgeführt wurde. Weiter wurden sozio-demographische Daten erfragt. Die Informationen aus dem Fragebogen werden anonym gesammelt, von den Eltern in einem vorfrankierten Fragebogen direkt ans ISPM gesandt und in einer separaten EpiData-Datenbank gespeichert. Die Analyse dieser Informationen erfolgt unabhängig von den restlichen Daten. Diese Fragebogenumfrage zeigte eine allgemeine Zufriedenheit der Eltern von 91%, bei den Eltern mit CF-Diagnose sogar 100%.

Nach der Pilotphase wird das CF-NGS weiterhin evaluiert, wie dies auch bei den anderen sechs Erkrankungen, auf die im NGS getestet wird, der Fall ist. Dabei wird unter anderem die Anzahl der getesteten Kinder, die Überweisungen an die CF-Zentren, die Anzahl CF-Diagnosen und die Anzahl falsch-positiver Resultate erfasst. Damit kann der PPV sowie die Sensitivität und Spezifität als auch die Inzidenz der CF-Kinder errechnet werden. Eine ausführliche Evaluation, wie sie in der 2-jährigen Pilotstudie gemacht wird, kann ab dem 1.1.2013 nur mit entsprechender finanzieller Unterstützung (von Seiten des BAG oder andere Drittmittel) gemacht werden.

18. FORSCHUNG

Das Pilotprojekt CF-NGS wurde auch benutzt, um mittels prospektiv angelegten wissenschaftliche Studien die klinische Betreuung von neudiagnostizierten Säuglingen mit CF zu verbessern. Neudiagnostizierte CF-Säuglinge wurden von der Universitätskinderklinik Bern für eine prospektive wissenschaftliche Studie rekrutiert, wo die Lungenfunktion gemessen wurde. Selbstverständlich wird für jede Studie eine Ethikbewilligung bei den zuständigen kantonalen Kommissionen und eine schriftliche Einverständniserklärung durch die Eltern bzw. gesetzliche Vertreter für jeden rekrutieren Säugling eingeholt. Zurzeit sind keine weiteren Forschungsprojekte geplant.

19. ETHISCHE FRAGEN

Für die Einführung des CF-NGS stellt sich dieselbe ethische Frage wie für die anderen Reihenuntersuchungen (Phenylketonurie, Galactosämie, Biotinidase-Mangel, Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Mangel, kongenitaler Hypothyroidismus und kongenitales Adrenogenitales Syndrom), die aus dem Fersenblut bzw. der Guthrie-Karte gemacht werden: Muss dazu ein schriftlicher informed consent eingeholt werden? Gemäss GUMG Art.18 Abs.3 muss die Zustimmung im Falle von Reihenuntersuchungen nicht schriftlich erfolgen. Um die hohe Akzeptanz der bisherigen Reihenuntersuchungen (d.h. des Neugeborenen-Screenings) und die beinahe 100%ige Abdeckung der schweizerischen Bevölkerung nicht zu gefährden, wurde in der Schweiz der Weg der Aufklärung mittels Informationsbroschüre „Neugeborenen Screening“ gewählt, die von der Universitätskinderklinik Zürich verfasst und an alle Geburtskliniken und Hebammen verschickt wurde. Zu dieser Thematik wurde am 19. November 2010 auch ein Symposium durch die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) veranstaltet. Ziel dieser Tagung war es unter anderem, Mängel im bestehenden NGS zu erkennen und zu verbessern ohne die heute bestehende hohe Akzeptanz des NGS zu schwächen.

In der Diskussion mit den Experten der NEK-CNE am 8. April 2010 waren sich alle Anwesenden einig, dass das 2-jährige Pilotprojekt bei erfolgreicher Durchführung später ohne Unterbruch in das reguläre NGS überführt werden sollte. Die Finanzierung der 2-jährigen Pilotphase ist durch Spenden gewährleistet. Das Gesuch für die Finanzierung durch das KVG ist Ende Mai erfolgt. Dieses Gesuch ist aber an eine erneute Bewilligung durch das BAG gebunden.

20. ORGANISATION

Die Trägerschaft der CF-Reihenuntersuchung besteht aus der Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF, Präsident: PD Dr. J. Barben) und des Neugeborenen-Screening Schweiz an der Universitätskinderklinik Zürich (Leitung: Prof. Dr. M. Baumgartner) und Spezialisten des NGS-Labors (Dr. T. Torresani und PD Dr. R. Fingerhut).

21. ANHANG

Tabelle 1: Liste der CF-Zentren für Neugeborenencreening

Universitäts-Kinderklinik Basel (Prof. Jürg Hammer, PD Dr. Daniel Trachsel)

Universitätsklinik-Kinderklinik Bern (Prof. Martin Schöni, Prof. Nicolas Regamey, Dr. Carmen Casaulta)

Universitäts-Kinderklinik Genf (Prof. Constanze Barazzone, Dr. Anne Mornand)

Universitäts-Kinderklinik Lausanne (Dr. Gaudenz Hafen, Dr. Yan Kernen)

Universitäts-Kinderklinik Zürich (PD Dr. Alexander Möller, Dr. Renate Spinaz)

Ostschweizer Kinderspital St. Gallen (PD Dr. Jürg Barben, Dr. Barbara Schiller)

Kinderklinik Luzern (Dr. Johannes Spalinger, Dr. Peter Eng)

Kinderklinik Aarau (Dr. Peter Eng, Dr. Dominik Müller)

Regionales Zentrum Tessin (Dr. M. Zanolari) - shared care, angehängt an Universitäts-Kinderklinik Bern

Tabelle 2: Liste der schweizerischen genetischen Beratungsstellen

AARAU

Kantonsspital Aarau, Zentrum für Labormedizin, Abteilung für Medizinische Genetik
Tellstrasse, CH-5001 Aarau
Verantwortlicher: Dr. B. Röthlisberger
Phone: +41 (0)62 838 53 02, Fax: +41 (0)62 838 53 99, www.ksa.ch

BASEL

Universitäts-Kinderspital beider Basel, Medizinische Genetik, Römeggasse 8, CH-4058 Basel
Verantwortlicher: Prof. Dr. P. Miny
Phone: +41 (0)61 685 64 32, Fax: +41 (0)61 685 60 11, www.ukbb.ch/genetik.cfm

BERN

Abteilung für Humangenetik, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, CH-3010 Bern
Verantwortliche: Prof. Dr. Sabina Gallati
Phone: +41 (0)31 632 94 46, Fax: +41 (0)31 632 94 84, www.insel.ch

GENEVE

Hôpitaux Universitaires de Genève, Département de Médecine Génétique et de laboratoires,
Service de Médecine Génétique, Centre Médical Universitaire, 1, rue Michel-Servet, CH-1211
Genève 4
Responsable: Prof. Dr. S.E. Antonarakis
Tél: +41 (0)22 379 56 96, Fax: +41 (0)22 379 52 28, www.hug-ge.ch

LAUSANNE

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Service de Génétique Médicale, CH-1011 Lausanne
Responsable: Prof. Dr. J. Beckmann
Tél: +41 (0)21 314 33 78, Fax: +41 (0)21 314 33 92, www.chuv.ch

Laboratoire AMS, Département de Génétique Médicale, Place de la Navigation 10, CH-1006
Lausanne
Responsable: Prof. Dr. G. Pescia
Tél.: +41 (0)21 613 70 40, Fax: +41 (0)21 613 70 49

LUZERN

Kinderspital Pädiatrische Klinik, Medizinische Genetik, CH-6000 Luzern 16
Verantwortlicher: Dr. B. Steiner
Tel.: +41 41 205 32 17, Fax: +41 41 205 24 90, www.ksl.ch

WALLIS / VALAIS

Institut de recherche en Ophthalmologie IRO, 64, Av. du Gd-Champsec, Case postale 4168, CH-
1950 Sion 4
Responsable: Prof. Dr. D. Schorderet
Tél.: +41 (0)27 205 79 00, Fax: +41 (0)27 205 79 01, www.irovision.ch

ZÜRICH

Institut für medizinische Genetik der Universität Zürich, Schorenstrasse 16,
CH-8603 Schwerzenbach
Verantwortlicher: Prof. Dr. Anita Rauch
Tel.: +41 (0)44 655 70 51, Fax: +41 (0)44 655 72 20, www.medgen.unizh.ch

Genetica AG, Genetische Beratungsstelle, Weinbergstrasse 9, CH-8001 Zürich
Verantwortlicher: Dr. R. Spiegel
Tel.: +41 (0)44 251 90 91, Fax: +41 (0)44 252 48 40, www.genetica-ag.ch

Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose

Aufklärung über atypische Formen und gesunde Genträger

Sehr geehrte Eltern

Im Rahmen der Neugeborenen-Reihenuntersuchungen wurde auch bei Ihrem Kind am vierten Lebenstag ein Tropfen Blut an der Ferse entnommen und auf die Krankheit Cystische Fibrose (auch CF oder Mukoviszidose genannt) hin untersucht.

Die Cystische Fibrose ist eine vererbte Krankheit, bei welcher eine Störung des Salzaustausches in den Zellen besteht. Durch diese Störung werden Körpersekrete zähflüssig, wie z.B. in den Atemwegen und in der Bauchspeicheldrüse. Dies führt unbehandelt zu chronischen Atemwegsinfektionen und Gedeihstörung. Weil die zähflüssigen Sekrete die feinen Ausführungsgänge in der Bauchspeicheldrüse verstopfen, können die lebenswichtigen Verdauungsenzyme nicht in den Darm ausgeschieden werden. Einige dieser Enzyme werden dann in die Blutgefässe abgegeben und können deshalb im Blut nachgewiesen werden.

Ihr Kind zeigte im Fersenblut leicht erhöhte Werte dieses Bauchspeicheldrüsensekretes, ein Eiweiss, das „immunreaktives Trypsin“ oder IRT genannt wird. Dies führte zu einer Überweisung in ein Zentrum, um weitere Abklärungen machen zu können.

Die einfachste Methode um eine Cystische Fibrose nachzuweisen ist es, eine Probe Schweiß zu untersuchen. In diesem Schweißtest wird der Chloridgehalt gemessen: Ist der Chloridgehalt erhöht, ist dieser Test positiv und beweisend für eine klassische Form der Cystischen Fibrose. Dieser Test wurde bei Ihrem Kind durchgeführt und fiel normal aus.

Bei Ihrem Kind war das IRT im Blut zwar erhöht, aber der Schweißtest war normal. Dies bedeutet, dass bei ihrem Kind eine klassische Form der Cystischen Fibrose ausgeschlossen werden konnte.

Bei der Cystischen Fibrose gibt es aber auch seltene atypische Formen, die in der Regel mit geringen Symptomen und einem milden Krankheitsverlauf einhergehen. Diese Formen können nur mit einer genetischen Untersuchung festgestellt werden.

Genetische Untersuchung:

Die Cystische Fibrose ist eine Erbkrankheit, bei welcher beide Elternteile die Krankheit in ihrem Erbgut (den Genen) tragen und an ihr Kind weitergeben. Da wir von jedem Gen zwei Kopien (ein mütterliches und ein väterliches) in unserem Erbgut tragen, sind Personen, die nur eine krankmachende Genveränderung für Cystische Fibrose (CF-Mutation) besitzen, gesund und werden als „Träger“ bezeichnet. Man wird nur krank, wenn beide Eltern „Träger“ sind und beide ihre CF-Mutation an ihr Kind weitergegeben haben. Ob man nur „Träger“ ist oder die CF-Mutation von beiden Eltern erhalten hat, kann im Blut mit genetischen Methoden untersucht werden. Ob Sie bei Ihrem Kind und/oder bei sich selbst eine solche genetische Untersuchung durchführen lassen möchten, ist Ihre freie Entscheidung und gemäss Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen auch entsprechend geregelt (Art. 5 Zustimmung, Art. 6 Recht auf Nichtwissen). Es ist ebenfalls eine Gesetzesvorgabe (Art.14), dass genetische Untersuchungen vor und nach ihrer Durchführung von einer neutralen, fachkundigen genetischen Beratung begleitet sein müssen.

Was kann nun aber ein erhöhtes IRT im Blut bei normalem Schweisstest bedeuten?

Folgende Möglichkeiten kommen in Betracht:

- **Ihr Kind hat keine Cystische Fibrose**

Das heisst, dass die Erhöhung des IRT nicht durch das Vorliegen einer CF-Mutation verursacht wird und für ihr Kind keine weitere Bedeutung hat.

- **Ihr Kind ist ein gesunder „Träger“**

Ab und zu treten erhöhte IRT-Werte auch bei Neugeborenen auf, die Träger einer CF-Mutation sind. Da sie aber noch ein normales Gen besitzen, sind sie nicht krank. Die CF-Mutation kann aber später einmal mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% weitervererbt werden. Wenn Ihr Kind also eine CF-Mutation besitzt, so bedeutet dies auch, dass entweder Vater oder Mutter diese CF-Mutation ebenfalls besitzen und „Träger“ sind. In der Schweiz ist die CF-Mutation so häufig, dass jeder 20. bis 25. Mensch „Träger“ ist. Sind beide Eltern „Träger“ beträgt das Risiko 25%, dass eines ihrer Kinder an Cystischer Fibrose erkranken wird. Ob Ihr Kind, ob Sie als Eltern und ob weitere Familienangehörige Träger einer CF-Mutation sind, kann nur mit einem genetischen Test ermittelt werden.

- **Ihr Kind hat eine atypische / milde Form einer Cystischen Fibrose**

Sollte bei Ihrem Kind tatsächlich eine atypische Form der Cystischen Fibrose vorliegen, muss nichts unternommen werden, solange Ihr Kind keine Symptome hat. Diese Kinder sind häufig gesund oder haben kaum oder nur geringe Beschwerden. Sollte Ihr Kind jedoch wiederholte Atemwegsinfekte und/oder Verdauungsprobleme entwickeln, kann es in Kenntnis dieses Befundes sofort angemessen behandelt werden und von der frühzeitig einsetzenden Therapie profitieren. Aus diesem Grunde ist es wichtig, dass Ihr Kinderarzt bzw. Hausarzt über das Resultat des Neugeborenen-Screenings informiert ist. Ob bei Ihrem Kind aufgrund des erhöhten IRT und des normalen Schweisstestes tatsächlich eine atypische Cystische Fibrose vorliegt, kann mit Hilfe einer genetischen Untersuchung geklärt werden. Finden sich zwei CF-Genmutationen, so ist die Diagnose der Cystischen Fibrose gesichert. Lässt sich hingegen nur eine oder gar keine CF-Mutation nachweisen, ist die Diagnose einer atypischen Form höchst unwahrscheinlich.

Sollten Sie zur Cystischen Fibrose und/oder zum Neugeborenen-Screening im Allgemeinen oder zu den bei Ihrem Kind erhobenen Befunden und zu diesem Informationsblatt Fragen haben und/oder eine genetische Abklärung wünschen, dann können Sie sich jederzeit mit beigelegtem Formular oder über Ihren Hausarzt bei einer der unten aufgelisteten genetischen Beratungsstellen Ihrer Wahl für ein Beratungsgespräch anmelden.

Zur Beantwortung von weiteren Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Swiss Working Group for Cystic Fibrosis
7. Dezember 2010

22. REFERENZLISTE

- (1) Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681-689.
- (2) Rosenstein BJ, Cutting GR, for the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatrics* 1998; 132:589-595.
- (3) 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.
- (4) Orphanet Berichtsreihe - Seltene Krankheiten. http://www.orphanet/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf [2012 Mai]
- (5) Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173:475-478.
- (6) Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ* 2008; 335:1255-1259.
- (7) Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child* 2008; 93:7-10.
- (8) Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J* 2007; 29:522-526.
- (9) Gallati S. Molekulargenetische Grundlagen der Zystischen Fibrose. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149:215-221.
- (10) McCarthy VA, Harris A. The CFTR Gene and regulation of its expression. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40:1-8.
- (11) McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis - a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361:1671-1676.
- (12) Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1:472-474.
- (13) 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.
- (14) Scotet V, Assael BM, Duguépérroux I, Tamanini A, Audrézet MP, Férec C et al. Time trends in birth incidence of cystic fibrosis in two European areas: data from newborn screening programs. *J Pediatr* 2008; 152:25-32.
- (15) 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.
- (16) Burgard P, Cornel M, Di Filippo F, Haegel G, Hoffman GF, Lindner M et al. Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. EU Network of Experts on Newborn Screening, editor. 6-1-2012. t
- (17) Proesmans M, Cuppens H, Vincent M, Palem A, De Boeck K, Dierickx K et al. Is neonatal screening for cystic fibrosis recommended in Belgium? Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), editor. KCE Reports 132. 2010. Brussels .
- (18) Health Council of the Netherlands G. Neonatal screening for cystic fibrosis. Health Council of the Netherlands/Gezondheidsraad (GR), editor. 2010/01E. 2010. The Hague.
- (19) Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France: État des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Haute Autorité de Santé /service évaluation économique et santé publique, editor. 2009. Paris.

- (20) 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.
- (21) Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009; 8:153-173.
- (22) van den Akker-van Marle ME, Dankert HM, Verkerk PH, Dankert-Roelse JE. Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics* 2006; 118:896-905.
- (23) Radhakrishnan M, van Gool K, Hall J, Delatycki M, Massie J. Economic evaluation of cystic fibrosis screening: a review of the literature. *Health Policy* 2008; 85:133-147.
- (24) Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G et al. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet* 2007; 369:1187-1195.
- (25) AutoDELFI neonatal IRT - Zeitverzögerter Immunofluoroassay (B005-112). 2005. Mustionkatu 6, Turku, Finland, PerkinElmer Life and Analytical Science.
- (26) AutoDELFI neonatal IRT - Zeitverzögerter Immunofluoroassay (B005-112). 2005. Mustionkatu 6, Turku, Finland, PerkinElmer Life and Analytical Science.
- (27) Ranieri E, Lewis BD, Gerace RL, Ryall RG, Morris CP, Nelson PV et al. Neonatal screening for cystic fibrosis using immunoreactive trypsinogen and direct analysis: four years' experience. *BMJ* 1994; 308:1469-1472.
- (28) Wilcken B. Newborn screening for cystic fibrosis: techniques and strategies. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:537-543.
- (29) Barben J, Fingerhut R, Schöni MH, Torresani T. Retrospective analysis of stored dried blood spots (Guthrie cards) using IRT measurements to detect clinically diagnosed children with cystic fibrosis in Switzerland. *J Cyst Fibros* 2010; 9(Suppl 1):S7.
- (30) Barben J, Gallati S, Fingerhut R, Schoeni MH, Baumgartner MR, Torresani T et al. 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; 11:332-336.
- (31) Heinonen P, Iitiä A, Torresani T, Lövgren T. Simple triple-label detection of seven cystic fibrosis mutations by time resolved fluorometry. *Clinical Chemistry* 1997; 43:1142-1150.
- (32) Torresani T, Fingerhut R, Gallati S, Schoeni MH, Baumgartner M, Barben J. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – Consequences after analysis of 4 months pilot study. *J Cyst Fibros Vol 11 Supplement 1, S 59*. 2012.
- (33) Barben J, Casaulta C, Spinaz R, Schoeni MH, on behalf of the Swiss Working Group for Cystic Fibrosis. Sweat testing practice in Swiss hospitals. *Swiss Med Wkly* 2007; 137:192-198.
- (34) 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.
- (35) Green A, Elborn S, Fahie-Wilson MN, Kirk JM, Wallis CE, Weller P. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. 2003. www.acb.org.uk.
- (36) LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ Jr, Cystic Fibrosis Foundation. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr* 2007; 151:85-89.

- (37) Barben J, Ammann RA, Metlagel A, Schöni MH. Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 146:183-188.
- (38) Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders - updated European recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009; 17:51-65.
- (39) Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cystic Fibrosis* 2011; 10(Suppl2):S86-S102.
- (40) Prosser LA, Ladapo JA, Rusinak D, Waisbren SE. Parental tolerance of false-positive newborn screening results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:870-876.
- (41) Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sadosky KA, Spear SL et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155:S73-S93.
- (42) Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ 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; 8:71-78.
- (43) 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.
- (44) Barben J, Casaulta C, Spinaz R, Schöni MH. Durchführung von Schweißtests in der Schweiz. *Paediatrica* 2007; 18:55-59.
- (45) Klott A. Länger überleben dank Früherkennung. *NZZ am Sonntag* . 1-2-2009.
- (46) Barben J. CF-Neugeborenen-Screening bald auch in der Schweiz? *Bulletin CFCH* 2. 2008.
- (47) Cystic Fibrosis Foundation. Neonatal screening for cystic fibrosis: position paper. *Pediatrics* 1983; 72:741-745.
- (48) Holtzmann NA. Routine screening of newborns for cystic fibrosis: not yet. *Pediatrics* 1984; 73:98-99.
- (49) Wald NJ. Neonatal screening for cystic fibrosis. *BMJ* 1998; 316:404-405.
- (50) 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.
- (51) Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr* 2006; 149:362-366.
- (52) Wilcken B, Gaskin K. More evidence to favour newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet* 2007; 369:1146-1147.
- (53) Wilfond BS, Parad RB, Fost N. Balancing benefits and risks for cystic fibrosis newborn screening: implications for policy decisions. *J Pediatr* 2005; 147:S109-S113.
- (54) Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France: État des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Haute Autorité de Santé /service évaluation économique et santé publique, editor. 2009. Paris.
- (55) Beucher J, Leray E, Deneuille E, Roblin M, Pin I, Bremont 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.
- (56) Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Biobanken: Gewinnung, Aufbewahrung und Nutzung von menschlichem biologischem Material. Medizinisch-ethische Richtlinien und Empfehlungen. <http://www.samw.ch/de/Ethik/Richtlinien/Aktuell-guelte-Richtlinien.html> [2006