Neugeborenen-Screening auf zystische Fibrose – eine Erfolgsgeschichte

Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF)*
Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (SGPP)

In einem Übersichtsartikel im «Schweizerischen Medizin-Forum» haben wir vor fünf Jahren Vor- und Nachteile eines Neugeborenen-Screenings (NGS) für zystische Fibrose (CF) diskutiert und ein Pilotprojekt für die Jahre 2011/12 in der Schweiz angekündigt [1]. In einer retrospektiven Studie hatten wir gezeigt, dass das geplante zweistufige Verfahren 98% der 2006–2009 klinisch diagnostizierten CF-Fälle erfasst hätte [2].
Nach einer sorgfältigen Planungsphase wurde das Pilotprojekt «Neugeborenenscreening für Cystische Fibrose in der Schweiz» (CF-NGS) am 1. November 2010 vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) für zwei Jahre bewilligt und am 1. Januar 2011 gestartet [3]. Der Algorithmus besteht aus einer Messung des immunreaktiven Trypsinogen (IRT) im Fersenblut, gefolgt, wenn erhöht, von einem Screening auf die sieben in der Schweiz häufigsten CF-Mutationen (Abb. 1). Nach mehrfacher Evaluation mit Optimierung der Abläufe wurde das CF-NGS am 3. Dezember 2012 vom BAG definitiv bewilligt [4, 5]. In einem Editorial des «Deutschen Ärzteblatts» wurde das Schweizer Vorgehen als vorbildlich beurteilt [6].

Zweijähriges Pilotprojekt 2011/12

Das zweijährige Pilotprojekt sollte verschiedenste Fragen zur Durchführbarkeit, Effizienz und Akzeptanz des CF-NGS beantworten. In der Pilotphase wurde insbesondere evaluiert, ob das Screening-Prozedere mehr als 95% der Neugeborenen mit CF identifiziert und ob es das bisher bestehende NGS für andere Krankheiten nicht gefährdet und die Eltern nicht verunsichert. Weiter wollten wir den Schwellenwert für das IRT optimal einstellen, um weiterführende Abklärungen *(recall rate)* möglichst tief zu halten, ohne dabei erkrankte Kinder zu verpassen.
In den beiden Pilotjahren wurde das IRT bei insgesamt 167 819 Neugeborenen bestimmt. Im Vergleich zu den Vorjahren gab es nicht mehr Guthrietest-Verweigerer, und es wurden nur generelle Erwägungen als Grund für die Verweigerung angegeben. Das heisst, Eltern verweigerten das Screening nicht wegen der zusätzlichen CF-Untersuchung, sondern weil sie prinzipiell gegen ein Screening sind. Bei 1275 Neugeborenen (0,8%) wurde ein DNA-Screening durchgeführt: bei 1270 aufgrund eines erhöhten IRT-Werts und bei 5 aufgrund eines bekannten Mekoniumileus (Neugeborene mit CF und Mekoniumileus können ein normales IRT aufweisen). Von diesen 1275 Neugeborenen wurde bei 133 (10%) mindestens eine CF-Mutation gefunden. Bei 811 (64%) musste die IRT-Messung mit einer zweiten Fersenblutentnahme wiederholt werden (*recall rate* = 0,48% von 167 819). Von diesen hatten 38 einen zweiten erhöhten IRT-Wert.

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Überweisungen ins CF-Zentrum

Insgesamt wurden 171 Neugeborene (133 + 38) an ein CF-Zentrum zur weiteren Abklärung überwiesen (Schweisstest, allenfalls Genetik und Stuhluntersuchung). Bei 106 (62%) konnte eine CF ausgeschlossen werden, bei 54 wurde eine klassische CF diagnostiziert (positiv prädiktiver Wert 32%) und bei neun wurden seltene CF-Mutationen mit unklarer klinischer Relevanz gefunden (fragliche CF). Zwei Kinder konnte man nicht weiter verfolgen. In allen Fällen wurde die CF-Diagnose mit einer genetischen Untersuchung gesichert. Drei Viertel der diagnostizierten Kinder hatten eine oder zwei der häufigsten sieben CF-Mutationen, die im Screening-Kit enthalten sind. Von den 54 Kindern mit klassischer CF waren es sogar 95% (51). Drei der 54 hatten CF-Mutationen, die in der Schweiz selten sind; diese Kinder wurden alle wegen des zweiten erhöhten IRT-Werts («safety net») im Screening erfasst.

Falsch negative und falsch positive Fälle

In der Pilotstudie wurden zwei Säuglinge mit einer CF durch das Screening verpasst und erst nach einigen Monaten anhand klinischer Symptome (Husten, Gedeihstörung) diagnostiziert. Damit beträgt die Falsch-negativ-Rate 3,6% (2/56), das heisst, sie liegt unter dem angestrebten Ziel von 5%. Die Falsch-positiv-Rate war mit 0,07% (117/167 763) tief. Nach zwei Jahren betrug die Sensitivität für eine klassische CF 96,4% (54/56) und die

* Jürg Barben[a], Corina S. Rueegg[b], Martin H. Schöni[c], Sabina Gallati[d], Toni Torresani[e], Ralph Fingerhut[f], Matthias Baumgartner[g], Claudia E. Kuehni[h]

[a] Leiter Task Force Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose, Präsident Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF), Leitender Arzt Pneumologie/Allergologie, Ostschweizer Kinderspital St. Gallen
[b] Projektleiterin Evaluation CF Neugeborenen-Screening, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern
[c] Chefarzt ambulante Pädiatrie, Universitäts-Kinderklinik Bern
[d] Leiterin Abteilung Genetik, Universitäts-Kinderklinik Bern
[e] Ehemaliger Leiter Neugeborenen-Screening Schweiz und Proteinhormonlabor Endokrinologie, Universitäts-Kinderkliniken Zürich
[f] Leiter Neugeborenen-Screening Schweiz und Proteinhormonlabor Endokrinologie, Universitäts-Kinderkliniken Zürich
[g] Leiter Abteilung für Stoffwechselkrankheiten und Medizinischer Leiter Neugeborenen-Screening Schweiz, Universitäts-Kinderkliniken Zürich
[h] Leiterin Bereich pädiatrische Epidemiologie, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern

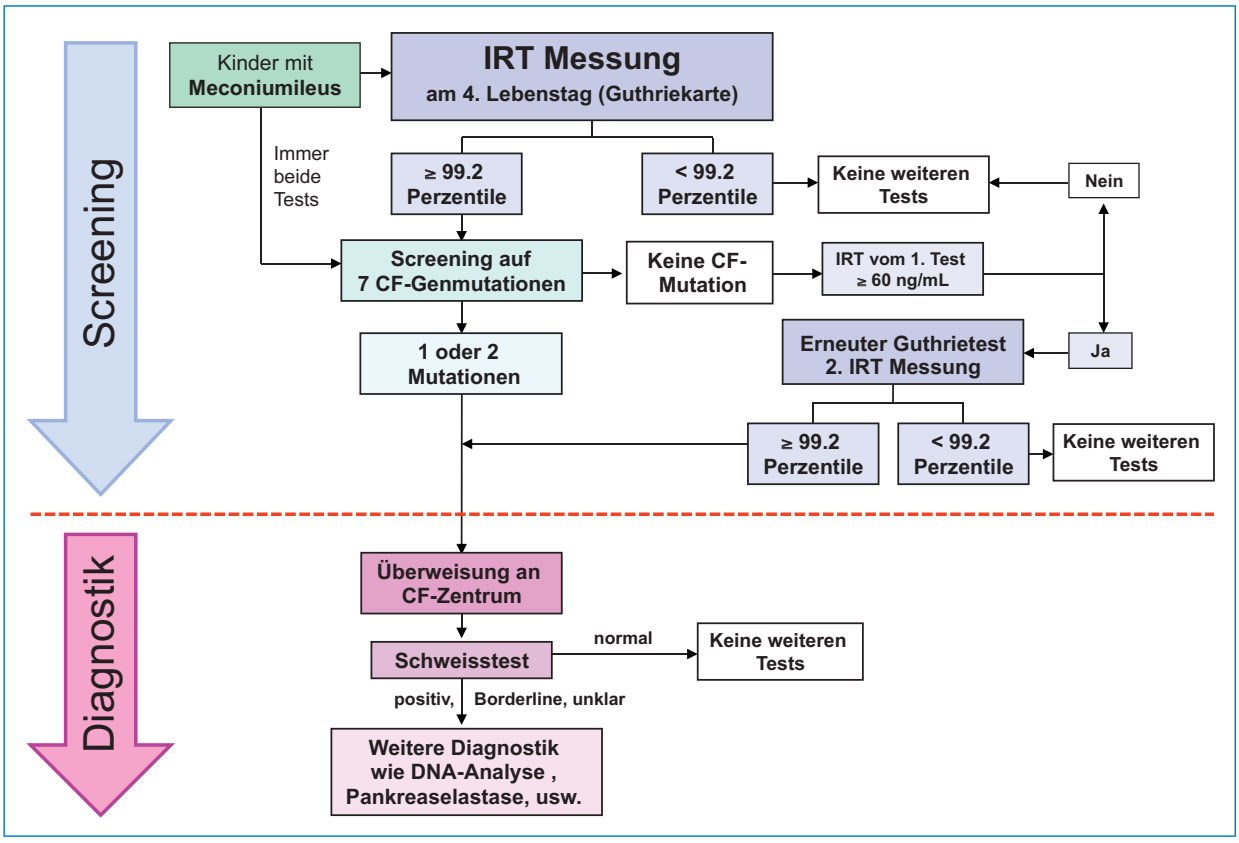

Abbildung 1
Algorithmus für das CF-Neugeborenen-Screening (seit 1. Januar 2012).

Spezifität 99,9% (167 646/167 763). Dieses Resultat muss jedoch vorsichtig interpretiert werden, da eine CF ausserhalb eines Screening-Programms je nach klinischem Schweregrad zum Teil erst nach Jahren diagnostiziert werden kann. Die wahre Sensitivität liegt deshalb etwas tiefer, als diese ersten Auswertungen vermuten lassen. Darum werden Monitoring und Evaluation fortgesetzt.
Die Inzidenz in den zwei Screening-Jahren betrug 1:2582 Neugeborene für alle CF-Diagnosen. Bisher wurde die Inzidenz in der Schweiz auf 1:2500 geschätzt; die Inzidenz beträgt in Frankreich 1:4150 und in Österreich 1:3500 [7]. Ohne die neun Neugeborenen mit einer fraglichen CF beträgt die Inzidenz in der Schweiz 1:2997.

Problematik der fraglichen CF-Diagnosen

Ein potentielles Problem von CF-Screening-Programmen ist die Identifizierung von Kindern mit seltenen CF-Mutationen und unklarem klinischem Verlauf. Das Vorgehen in der Pilotphase mit einer sofortigen genetischen Untersuchung nach einem ungültigen Schweisstest beinhaltet das Risiko, milde CF-Varianten mit normalem oder grenzwertigem Schweisstestresultat, sogenannte fragliche CF, zu erfassen, die vielleicht erst im Erwachsenenalter Symptome verursachen [8]. Im ersten Jahr wurden drei solche Diagnosen gestellt, im zweiten Jahr sechs. Aus diesem Grund wurde das Prozedere in den CF-Zentren auf Anfang 2013 nochmals angepasst: Wird im Screening nur eine oder keine Mutation gefunden, wird bei ungültigem Schweisstestresultat zuerst die Pankreaselastase bestimmt. Bei Normalbefund wird ein zweiter Schweisstest zu einem späteren Zeitpunkt veranlasst, bevor eine ausführliche Genanalyse (Totalscreening) gemacht wird.

Optimierung des Screening-Prozederes

Im initialen Anwendungskonzept wurde als Schwellenwert (Cut-off) für die IRT-Messung die 99. Perzentile gewählt, was gemäss Literatur 60 ng/ml Blut entsprach [3]. In der Labor-Testphase im Dezember 2010 zeigte sich jedoch, dass dieser Wert für die IRT-Messungen in der Schweiz zu hoch war: Der entsprechende Wert betrug lediglich 45 ng/ml. Mit diesem Cut-off wurde das Screening im Januar 2011 gestartet. Nach einer Zwischenauswertung nach vier Monaten konnte er leicht nach oben auf 50 ng/ml korrigiert werden [4]. Ausserdem wurde bei allen Neugeborenen mit einem IRT zwischen 50 und 60 ng/ml, aber ohne CF-Mutation, auf einen zweiten Fersenbluttest verzichtet. Als Folge davon reduzierten sich die zweiten Fersenbluttests um über 50%. Seit dem 1. Januar 2012 blieb der Algorithmus unverändert (Abb. 1).

Zeitlicher Verlauf

Das Screening-Resultat im NGS-Labor war durchschnittlich am 16. Lebenstag bekannt und wurde an die CF-Zentren gemeldet. Nach weiteren fünf Tagen wurden die Eltern vom CF-Zentrum aus kontaktiert. Vom Telefonat an die Eltern bis zum Besuch im CF-Zentrum verging im Mittel nur ein Tag. Um die mit Angst verbundene Warte-

Tabelle 1
Gescreente Krankheiten im Schweizer Neugeborenen-Screening-Programm (Stand 1. Januar 2013).

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

periode der Eltern möglichst kurz zu halten, wurde mit dem Telefonat an die Eltern bewusst gewartet bis zu einem Datum, an welchem auch gleich ein Untersuchungstermin innerhalb der nächsten ein bis zwei Tage angeboten werden konnte. Das heisst, die Telefonanrufe erfolgten zum Beispiel nicht vor einem Wochenende.
Nach dem Besuch im CF-Zentrum mussten die Familien im Durchschnitt 16 Tage warten, bis die Diagnose genetisch gesichert war. Damit konnte das Diagnosealter deutlich reduziert werden: Vor Einführung des Screenings betrug das mittlere Alter bei genetisch gesicherter Diagnose 198 Tage (13–1307 Tage), mit Einführung des CF-NGS nur noch 41 Tage. Durch das Screening wurden die Kinder mit CF durchschnittlich ab dem 25. Lebenstag in einem CF-Zentrum gesehen und weiterbetreut, womit die Schweiz jetzt den Empfehlungen der Europäischen CF-Gesellschaft folgt [9].

Elternzufriedenheit

Alle Eltern erhielten im CF-Zentrum einen Fragebogen zu ihrer Zufriedenheit mit dem Screening und dazugehörigen Informationen. Nur 60% erinnerten sich daran, die Broschüre zum Neugeborenen-Screening (www.neoscreening.ch) erhalten zu haben. An eine mündliche Information vor der Geburt erinnerten sich lediglich 20%, an eine Information nach der Geburt 77%. Rund 80% der Eltern waren durch den Anruf des CF-Zentrums verunsichert. Nach dem Besuch im CF-Zentrum waren nur noch 39% der Familien verunsichert oder ängstlich, vor allem natürlich Familien, deren Kind eine CF hatte. Insgesamt waren 89% der Familien froh, dass das Screening bei ihrem Kind durchgeführt worden war, unabhängig davon, ob schliesslich eine CF diagnostiziert wurde oder nicht.

Bei entsprechenden Symptomen weiterhin an CF denken

Auch das beste Screening kann nie alle Kinder mit CF zuverlässig erfassen. Das bedeutet, dass auch in Zukunft bei entsprechender klinischer Symptomatik (rezidivierender Husten bzw. obstruktive Bronchitis, Gedeihstörung, Fettstühle, chronische Bauchschmerzen, chronische Rhinosinusitis bzw. Nasenpolypen etc.) immer an eine CF gedacht werden muss. Dazu gehören auch Neugeborene mit einem Mekoniumileus, bei welchen eine CF immer mit Schweisstest bzw. genetischer Untersuchung ausgeschlossen werden muss [10].

Gesamtbeurteilung

Das Pilotprojekt konnte problemlos umgesetzt werden, und kleinere Stolpersteine wurden in den ersten Monaten beseitigt. Nach einer kurzen Anlaufphase haben sich die Abläufe gut eingespielt. Die Eltern akzeptieren das CF-NGS gut, und in der Öffentlichkeit sind keine negativen Stimmen laut geworden. Die Elternbefragung bestätigt die Beobachtung aus Frankreich, dass ein CF-NGS zwar zu falsch positiven Screening-Resultaten führen kann, aber die dadurch ausgelösten Ängste bei den Eltern nach dem normalen Schweisstest schnell verschwinden [11]. Alle Kinder mit CF konnten sehr früh professionell in einem der acht CF-Zentren weiterbetreut werden.
Alles in allem war die Einführung des CF-NGS in der Schweiz ein grosser Erfolg – nicht zuletzt dank der guten Zusammenarbeit aller Beteiligten in den CF-Zentren, im NGS-Labor in Zürich, im genetischen Labor und im ISPM Bern. Seit dem 1. Januar 2013 ist die Krankheit CF nun ein fester Bestandteil des Schweizer Neugeborenen-Screenings (Tab. 1).

Korrespondenz:
PD Dr. med. Jürg Barben
Präsident SWGCF / Sekretär SGPP
Leitender Arzt Pneumologie/Allergologie
Ostschweizer Kinderspital
CH-9006 St. Gallen
juerg.barben[at]kispisg.ch

Literatur

1 Barben J, Torresani T, Schoeni MH, et al. Neugeborenen-Screening auf zystische Fibrose – bald auch in der Schweiz? Schweiz Med Forum. 2008;8:873–5.
2 Barben J, Gallati S, Fingerhut R, 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;11:332–6.
3 Barben J, Torresani T, Schoeni M, et al. Neugeborenen-Screening auf Cystische Fibrose – ab 1. Januar 2011 auch in der Schweiz. Schweizerische Aerztezeitung. 2011;92:18–20.
4 Torresani T, Fingerhut R, Ruegg CS, et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – Consequences after analysis of 4 months pilot study. J Cyst Fibros. 2013 May 24. Epup ahead DOI: 10.1016/j.jcf.2013.04.008.
5 Rueegg CS, Kuehni CE, Gallati S, et al. One-year evaluation of a neonatal screening program for cystic fibrosis in Switzerland. Dtsch Arztebl Int. 2013;110:356–63.
6 Nährlich L, Zimmer KP. Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose: Lasst uns beginnen! Dtsch Ärztebl Int. 2013;110:354–5.
7 Southern KW, Munck A, Pollitt R, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. J Cyst Fibros. 2007;6:57–65.
8 Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, et al. Cystic Fibrosis Foundation Practice Guidelines for the Management of Infants with Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome during the First Two Years of Life and Beyond. J Pediatr. 2009;155:S105–16.
9 Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. J Cyst Fibros. 2009;8:153–73.
10 Massie RJH, Curnow L, Glazner J, et al. Lessons learned from 20 years of newborn screening for cystic fibrosis. Med J Aust. 2012; 196:67–70.
11 Beucher J, Leray E, Deneuville E, et al. Psychological Effects of False-Positive Results in Cystic Fibrosis Newborn Screening: A Two-Year Follow-Up. J Pediatr. 2010;156:771–6.