

CF-Neugeborenen-Screening bald auch in der Schweiz?

Was ist ein Neugeborenen-Screening?

Ein Neugeborenen-Screening auf verschiedene angeborene Stoffwechsel-Krankheiten besteht in der Schweiz bereits seit über 40 Jahren und wird unter Ärzten auch «Guthrie-Test» genannt. Der Name stammt vom Mikrobiologen Robert Guthrie, der 1960 ein Verfahren zur Bearbeitung von getrocknetem Blut entwickelt hat. Dabei wird am 4. Lebenstag bei jedem Neugeborenen in der Schweiz etwas Blut an der Ferse abgenommen und auf einem Filterpapier getrocknet. Dieses wird dann ins einzige Neugeborenen-Screening-Labor der Schweiz im Kinderspital Zürich geschickt, wo zur Zeit auf sechs behandelbare Krankheiten wie Phenylketonurie, Schilddrüsenunterfunktion usw. getestet wird. Werden diese Krankheiten nicht behandelt, kommt es in den meisten Fällen zu schweren Organschädigungen und Entwicklungsstörungen. Die Weltgesundheitsorganisation hat klare Kriterien aufgestellt, welche Krankheiten für ein Neugeborenen-Screening (NGS) geeignet sind: Die Krankheit muss klinisch relevant sein und ausreichend häufig vorkommen, es sollte ein symptomfreies Intervall nach der Geburt vorhanden sein und – neben einer billigen und einfachen Analysemethode – eine wirkungsvolle Therapie zur Verfügung stehen. Die bisher getesteten Krankheiten weisen eine Inzidenz (Häufigkeit pro Anzahl Geburten) von 1:3500 bis 1:77000 auf.

Ist die CF für ein Screening geeignet?

Bei der CF schätzt man die Inzidenz in der Schweiz auf 1:2500, das heisst, die CF kommt viel häufiger vor, als die bisher getesteten Krankheiten. Auch die CF

hat – mit Ausnahme des Darmverschlusses bei der Geburt (Mekoniumileus) – ein symptomfreies Intervall unmittelbar nach der Geburt. Die Diagnose wird in der Regel aufgrund der später auftretenden Symptome mit einer Verzögerung von mehreren Monaten, teilweise auch Jahren gestellt; in den USA beträgt die mediane Zeit bis zur Diagnosestellung 14 Monate, in England nur 6 Monate. In den letzten Jahren haben sich die Therapiemöglichkeiten deutlich verbessert und die Lebenserwartung hat in den letzten Jahrzehnten dramatisch zugenommen. Gemäss dem amerikanischen 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. Seit 1979 gibt es mit dem immunreaktiven Trypsin (IRT) eine einfache und recht zuverlässige Analysemethode für CF im Blut, die bei Neugeborenen gut angewandt werden kann.

CF-Neugeborenen-Screening in anderen Ländern

Die ersten grossen CF-Screening-Programme wurden bereits 1981 in Neuseeland und New South Wales (Australien) begonnen und beide Länder haben inzwischen mehr als 25 Jahre Erfahrung mit dem CF-Neugeborenen-Screening (CF-NGS). Seit 2001 werden alle Kinder in Australien auf CF gescreent. Etwas später haben auch die amerikanischen Staaten Colorado und Wisconsin mit dem CF-NGS angefangen und heute haben bereits über 30 amerikanische Staaten ein CF-NGS. In Europa haben als erste Venedig (Italien) und Leeds (England) vor über 25 Jah-

ren mit dem CF-NGS begonnen, inzwischen gibt es sechs nationale (Österreich, Frankreich, Irland, England, Schottland und Polen) und zahlreiche regionale CF-NGS-Programme. In den USA gibt es heute Richtlinien, wie solche Programme aufgebaut, umgesetzt und erfolgreich geführt werden können, die Europäer sind zur Zeit daran, solche Empfehlungen zu erarbeiten.

Welche Gründe gibt es, ein CF-Screening einzuführen?

Bis vor 10 Jahren gab es keine kontrollierten Studien, die einen grossen Vorteil einer frühzeitigen CF-Diagnose durch ein Screening gegenüber den Diagnosen aufgrund von Symptomen hinsichtlich des Krankheitsverlaufes zeigten. In den letzten Jahren wurden aber zahlreiche Studien veröffentlicht, die bei frühzeitiger Diagnosestellung eine verbesserte Ernährung und besseres Wachstum, eine bessere Hirnentwicklung (infolge adäquat substituierten Vitamin E) sowie weniger Erkrankungen bzw. Spitalaufenthalte und teilweise auch eine verbesserte Lungenfunktion zeigten. 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 bewussterere Familienplanung mit der Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik bei weiterem Kinderwunsch.

Gibt es auch Nachteile?

Wie bei jedem Screeningtest gibt es falsch-positive und falsch-negative Resultate. Die falsch-positiven Resultate werden mit dem zweistufigen Verfahren (siehe unten) möglichst klein gehalten, wobei eine optimale Balance anzustreben ist, um so viele Kinder

mit CF wie möglich frühzeitig zu erfassen (= gute Sensitivität), dabei aber möglichst nur diejenigen zu erfassen, die auch wirklich eine CF mit entsprechenden Symptomen entwickeln (= gute Spezifität). 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. Die falsch-negativen Resultate, das heisst diejenigen, die eine CF haben, aber im Screeningtest nicht erfasst werden, werden in den USA auf ca. 2–4% geschätzt. Dies hängt hauptsächlich davon ab, nach wie vielen verschiedenen Gen-Mutationen (von den über 1500 bekannten CF-Mutationen) beim Test gesucht wird. Je mehr Mutationen gesucht werden, desto höher ist die Erkennungsrate von mild verlaufenden Formen von CF, die vielleicht erst mit 20 oder 30 Jahren Symptome entwickeln würden. Ein weiterer möglicher Nachteil ist, dass gescreente Kinder mit CF schon früh in einem CF-Zentrum mit Mikroben infiziert werden können, mit denen sie nie in Kontakt gekommen wären, wenn sie nicht in ein CF-Zentrum gekommen wären. Aus diesem Grund kommt den Hygiene-Empfehlungen in den Spitälern eine grosse Bedeutung zu. Bei jedem



CF-Screening werden auch asymptomatische Träger von CF-Mutationen gefunden (solche, die im Screening positiv sind, aber einen normalen Schweißtest haben) und es gibt Menschen, die einen solchen Trägerstatus gar nicht wissen möchten.

Wie funktioniert ein CF-Screening genau?

Der erste Schritt eines CF-NGS besteht aus einem IRT-Test am 4. Lebenstag. Ist dieser Test positiv (Werte > 99ste Perzentile), wird in einigen Ländern ein zweiter Test im Fersenblut nach wenigen Wochen abgenommen. Andere Länder machen bei positivem erstem IRT-Test sofort eine genetische Untersuchung auf die häufigsten CF-Mutationen – in der Schweiz wären dies etwa 6–11 verschiedene CF-Gene. Ist auch der zweite Test positiv, werden die Eltern bzw. die Kinderärzte informiert, damit zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose ein Schweißtest durchgeführt wird und das Kind an einem CF-Zentrum weiterbetreut werden kann. Da beim Neugeborenen-Screening keine eigentliche Diagnose, sondern nur der Verdacht auf eine Krankheit gestellt wird, ist für die Durchführung des Neugeborenen-Screenings gemäss dem heute geltenden Gesetz für genetische Untersuchungen keine spezielle Erlaubnis notwendig. Wenn ein Verdacht auf eine CF durch das Screening gestellt wird, werden die Eltern mit dem Kind zur weiteren Abklärung in ein CF-Zentrum eingeladen. Dort werden die weiteren diagnostischen Abklärungen nur bei Zustimmung der Eltern gemacht.

Was sind die Besonderheiten in der Schweiz?

Da in der Schweiz nur ein einziges Screening-Labor vorhanden ist und die bisherigen Abläufe des Neugeborenen-Screenings sehr gut eingespielt sind, sind keine technischen Probleme bei der Umsetzung eines CF-NGS zu erwarten. Die noch zu lösenden Fragen sind: Welche Testreihenfolge ist in der Schweiz

am besten und welche CF-Mutationen sollen getestet werden. Dazu sind noch in diesem Jahr Studien geplant, um das bestmögliche Screening für die Schweiz herauszufinden. Weiter muss noch geklärt werden, wer für die langfristige Finanzierung des CF-NGS aufkommt, und wer die dabei anfallenden genetischen Beratungen übernimmt. Ausserdem müssen in den CF-Zentren noch die Abläufe der Diagnostik und Therapie standardisiert werden, um allen Kindern mit CF die möglichst beste medizinische Versorgung zu kommen zu lassen.

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

Dr. med. Jürg Barben

Präsident SWGCF

Leitender Arzt Pneumologie/Allergologie

Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen