



^b
**UNIVERSITÄT
BERN**
Institut für Sozial- und
Präventivmedizin

EVALUATIONSBERICHT 2017 CF-NEUGEBORENEEN SCREENING

Carmen de Jong¹, Claudia Kuehni¹

¹ Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern, Mittelstrasse 43, 3012 Bern

Im Auftrag der Task Force neonatales CF-Screening in der Schweiz:

Prof. Dr. Jürg Barben (St. Gallen, Präsident), Prof. Dr. Matthias Baumgartner (Zürich), Dr. Carmen Casaulta (Bern), PD Dr. Ralph Fingerhut (Zürich), Prof. Dr. Sabina Gallati (Bern), Prof. Dr. Philipp Latzin (Bern), Dr. Anne Mornand (Genf), PD Dr. Alexander Möller (Zürich), Prof. Dr. Nicolas Regamey (Luzern), Dr. Dominik Müller-Suter (Aarau), Dr. Isabelle Rochat (Lausanne), Dr. Susanna Sluka (Zürich), PD Dr. Daniel Trachsel (Basel)

June 2018

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung.....	4
2. Beteiligte Institute	5
2.1. Neugeborenen Screening Labor	5
2.2. CF Zentren	5
2.3. Genetisches Labor	5
3. Aktuelles Abklärungsschema.....	6
3.1. Vorgehen NGS Labor (Screening Teil) 2017	6
3.2. Vorgehen CF Zentren (Diagnostischer Teil) 2017	7
4. Datenbank und Datensammlung.....	8
5. Änderungen im Abklärungsschema sowie im Anwendungskonzept	9
6. Resultate der Evaluation des CF-NGS.....	11
6.1. Anzahl Kinder in jedem Screening-Schritt und relevante Kenngrößen 01.01.2017 – 31.12.2017 ...	11
6.2. Testgütekriterien des CF-NGS für 2017	13
6.3. Testgütekriterien des CF-NGS für 2016.....	14
6.4. Testgütekriterien des CF-NGS für 2015.....	15
6.5. Testgütekriterien des CF-NGS für 2014.....	16
6.6. Testgütekriterien des CF-NGS für 2013.....	17
6.7. Testgütekriterien des CF-NGS für 2013 bis 2017	18
6.8. Publikationen und Kongressbeiträge bis 2017	19
7. Zusammenfassung mit Rückblick auf die letzten 5 Jahre.....	24
8. Ausblick.....	Error! Bookmark not defined.

Akronyme

CF	Cystische Fibrose
NGS	Neugeborenen-Screening
BAG	Bundesamt für Gesundheit
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
CFTR(-Mutation)	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene(-Mutation).
CFSPID	Cystic Fibrosis Screening Positive, Inconclusive Diagnosis
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
PPV	Positiver Prädiktiver Wert
NPV	Negativer Prädiktiver Wert

Begriffe

Gurthrie-Card / Gurthrietest	Screening-Test aus Fersenblut vom 4. Lebenstag für verschiedene Erkrankungen (unter anderem CF)
<i>Safety net</i>	Zusätzliche Möglichkeit für Kinder mit einem initial höheren IRT-Wert im Gurthrietest, zum CF Zentrum überwiesen zu werden, nachdem keiner der 18 häufigsten CFTR-Mutationen gefunden wurden
<i>Recall rate</i>	Proportion gescreenter Kinder, die im <i>safety net</i> für ein zweiten Gurthrietest aus Fersenblut eingeladen wurden
Sensitivität	Proportion von Kindern mit CF, die positiv gescreent wurden
Spezifität	Proportion von Kindern ohne CF, die negativ gescreent wurden
Positiver Prädiktiver Wert	Proportion von positiv gescreenten Kindern, die CF haben
Negativer Prädiktiver Wert	Proportion von negativ gescreenten Kindern, die keine CF haben
Inzidenz	Mass der Häufigkeit von CF in einem Jahr. Angedeutet als die Anzahl Kinder pro Kind mit CF

1. Einleitung

Neugeborenen-Screening (NGS) für Cystische Fibrose (CF) ist nicht nur kosteneffektiv, sondern verbessert auch durch frühe Diagnosestellung den kurz- und langfristigen klinischen Zustand von Kindern mit Cystischer Fibrose. (Castellani et al., Lancet, 2016)

Das Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose wurde in der Schweiz im Januar 2011 eingeführt und von Januar 2011 bis Dezember 2012 im Rahmen eines Pilotprojekts durchgeführt. In dieser Zeit wurde das Projekt umfangreich überwacht und evaluiert (Tabelle 1).

Im Frühjahr 2013 erfolgte die definitive Genehmigung des NGS für CF durch das BAG, unter gewissen Bedingungen. Eine der Bedingungen ist eine jährliche kurze Evaluation des Screenings durch eine unabhängige Stelle. Alle 5 Jahre erhält das BAG eine vertiefte Auswertung des Screening-Programms. Der vorliegende Bericht umfasst die vertiefte Evaluation für das Jahr 2017.

Die Evaluation 2017 und deren zugrundeliegende Datensammlung wurden vom Institut für Sozial- und Präventivmedizin in Bern durchgeführt. Die in diesem Bericht darzustellenden Resultate und Parameter wurden im Vorfeld mit allen beteiligten CF Kliniken, dem Genetik Labor in Bern und dem NGS Labor in Zürich besprochen und von allen Seiten so genehmigt. Der Bericht umfasst den Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017.

Tabelle 1: Ziel der Evaluation des Cystische Fibrose Neugeborenen Screening Programms (CF-NGS)

Frühe Diagnostizierung von CF
- Evaluation des zeitlichen Ablaufs des Screenings anhand von
o Zeit von Geburt bis zur Untersuchung im CF-Zentrum
o Zeit von Geburt bis zur genetisch gesicherten Diagnose
Sicherung und Verbesserung der Machbarkeit und der Effizienz des CF-NGS durch
- Evaluation der Ergebnisse in jedem Schritt des Screenings anhand von
o Recall Rate
o Sensitivität
o Spezifität
o Positivem Prädiktivem Wert (PPV)
o Negativem Prädiktivem Wert (NPV)
o Anzahl und Inzidenz der CF-Fälle

2. Beteiligte Institute

2.1. Neugeborenen Screening Labor

Institut: Neugeborenen Screening Labor, Kinderspital Zürich

Verantwortliche Person: PD Dr. Ralph Fingerhut

Funktion: Durchführung und Datensammlung des Screening Teils

2.2. CF Zentren

a. Institut: Pädiatrisches CF Zentrum Kantonsspital Aarau

Verantwortliche Person: Dr. med. Peter Eng

b. Institut: CF Zentrum Universitäts-Kinderspital beider Basel

Verantwortliche Person: Prof. Dr. med. Jürg Hammer

c. Institut: Pädiatrisches CF Zentrum Inselspital Bern

Verantwortliche Person: Dr. med. Carmen Casaulta

d. Institut: CF Zentrum Hôpital Universitaire Genève

Verantwortliche Person: Prof. Dr. med. Constance Barazzone

e. Institut: CF Zentrum CHUV Lausanne

Verantwortliche Person: Dr. med. Isabelle Rochat

f. Institut: Pädiatrisches CF Zentrum Luzerner Kantonsspital

Verantwortliche Person: Prof. Dr. med. Nicolas Regamey

g. Institut: Regionales CF Zentrum Lugano (shared care mit Bern)

Verantwortliche Person: Dr. med. Maura Zanolari

h. Institut: CF Zentrum Ostschweizer Kinderspital St. Gallen

Verantwortliche Person: Prof. Dr. med. Jürg Barben

i. Institut: CF Zentrum Kinderspital Zürich

Verantwortliche Person: PD Dr. med. Alexander Möller

Funktion: Durchführung des diagnostischen Teils des CF NGS (siehe Abbildung 1). Die Resultate dieses Teils wurden dem ISPM Bern für die zentrale Datenbank weiter gemeldet.

2.3. Genetisches Labor

Institut: Genetisches Labor, Kinderheilkunde Inselspital Bern

Verantwortliche Person: Prof. Dr. Sabina Gallati

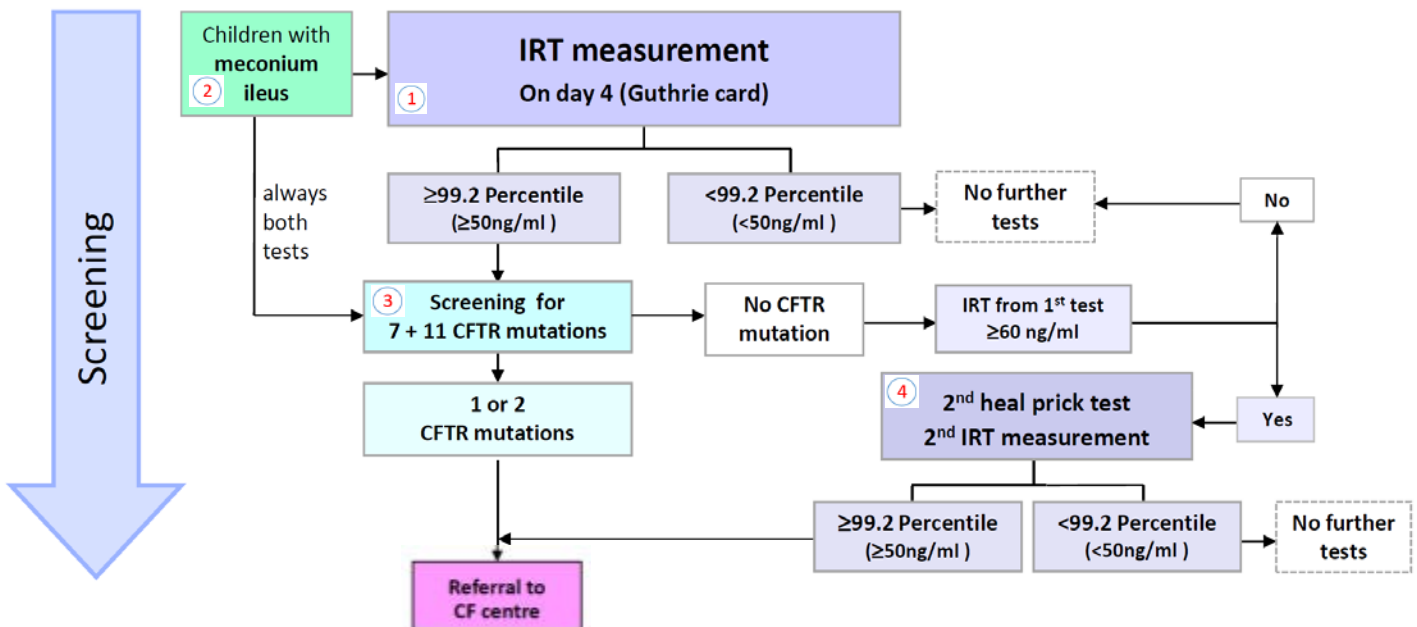
Funktion: Durchführung der erweiterten genetischen Analyse zur Diagnosesicherung (siehe Abbildung 1). Die Resultate dieses Teils wurden dem ISPM Bern für die zentrale Datenbank weitergeleitet.

3. Aktuelles Abklärungsschema

3.1. Vorgehen im NGS Labor (Screening Teil) 2017

1. Der erste Schritt des CF-Neugeborenen-Screenings (CF-NGS) besteht aus einem immunreaktiven Trypsin (IRT)-Test im Fersenblut am 4. Lebenstag. Ist dieser Test positiv (d.h. ≥ 50 siehe Abbildung 1), wird aus dem gleichen Blutstropfen eine genetische Untersuchung auf die häufigsten CFTR-Mutationen (DNA-Screening) gemacht. Bei negativer Genetik, wird im Falle des ersten IRT-Wertes ≥ 60 die IRT-Messung in einem zweiten Fersenbluttest wiederholt.
2. Nur in Ausnahmefällen, z.B. bei klinischem Verdacht auf CF (Meconium Ileus) oder bei positiver Familienanamnese werden unabhängig vom IRT-Resultat immer auch die CFTR-Mutationen bestimmt.
3. Beim positivem DNA-Screening (Vorliegen von einer oder zwei CFTR-Mutationen) gilt das NGS als positiv und der Verdachtsfall wird einem CF-Zentrum gemeldet, damit die Eltern mit dem Kind für weitere Abklärungen (u.a. Schweisstest) aufgebeten werden können.
4. Bei negativem DNA-Screening (kein Nachweis einer Mutation) bzw. Boderline-Resultaten im IRT-Test wird - analog dem etablierten Neugeborenen-Screening - ein zweiter Guthrietest direkt vom NGS-Labor beim zuständigen Kinderarzt bzw. der zuständigen Hebamme eingefordert. Liegt bei diesem zweiten Test das IRT über dem Grenzwert von ≥ 50 , wird ebenfalls ein CF-Zentrum zur weiteren Abklärung informiert (*safety net*).

Abbildung 1: Vorgehen im NGS Labor für das CF-NGS 2013-2017



Das zentrale Neugeborenen-Screening-Labor in Zürich informiert, falls positives Screeningresultat, telefonisch eines der Studienzentren zur weiteren Abklärung. Die Zuweisung an die verschiedenen Zentren geschieht anhand von Postleitzahlen unter Berücksichtigung der Sprache (Deutsch, Französisch, Italienisch). Die Zentren müssen dafür besorgt sein, dass an den Wochentagen immer eine Ansprechperson zur Verfügung steht. Da es sich um eine Screening-Untersuchung handelt, wird dem verantwortlichen Arzt des CF-Zentrums nur eine Verdachtsdiagnose (positives Screeningresultat) mitgeteilt. Aufgrund des geltenden Gengesetzes dürfen die einzelnen CFTR-Mutationen nicht mitgeteilt werden.

3.2. Vorgehen in den CF Zentren (Diagnostischer Teil) 2017

Bei einem positiven Screening-Resultat werden die Eltern mit dem Kind telefonisch vom Arzt in ein CF-Zentrum eingeladen um weitere diagnostische Abklärungen zu machen, welche die Zustimmung der Eltern erfordern. Die Kontaktaufnahme mit den Eltern sollte erst erfolgen, wenn die Abklärung bzw. ein Gespräch innerhalb von 1-2 Tagen angeboten werden kann.

Anlässlich der ersten Abklärung sollten folgende Untersuchungen gemacht bzw. Massnahmen veranlasst werden (Siehe Abbildung 2):

Schweisstest: Bestimmung des Chlorides am einen Arm (Macroduct-Methode), gleichzeitige Messung der Konduktivität (Nanoduct-Methode) am anderen Arm und Messung des Gewichtes des Kindes.

1. Falls negativ

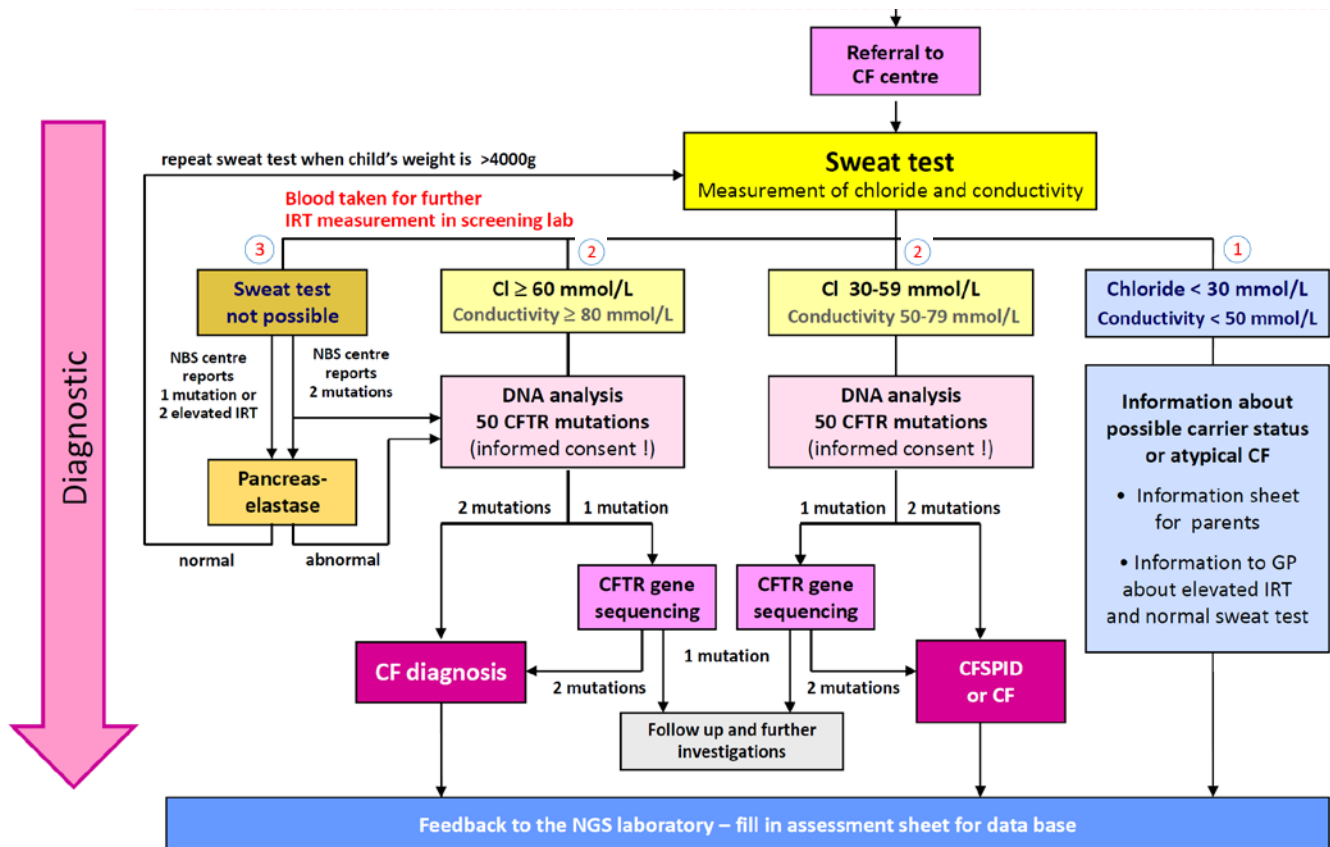
Ist das Chlorid < 30 mmol/L, dann werden keine weiteren Abklärungen gemacht. Die Eltern werden über CF-Trägertum informiert und bekommen ein Informationsblatt betreffend genetischer Beratung. Der Hausarzt wird informiert. (vgl. Musterbrief)

2. Falls positiv oder Borderline-Resultat

Ist das Chlorid ≥ 60 oder 30-59 mmol/L, dann folgt eine Anamnese, klinische Untersuchung und Blutentnahme für Mutationsanalytik (50 häufigste CFTR-Mutationen). Falls die Mutationsanalytik nur eine oder keine Mutation nachweist, folgt eine CFTR-Sequenzierung sowie eine MLPA-Analyse zur Detektion von grossen Deletionen bzw. Duplikationen im CF-Referenzlabor (Humangenetik, Inselspital, Universität Bern, Frau Prof. S. Gallati)

3. Falls Schweisstestresultat unmöglich

Falls kein Schweisstestresultat möglich ist, wird die Pankreaselastase bestimmt. Falls diese normal ist, wird der Schweisstests bei einem Gewicht von >4000 g wiederholt. Bei einem pathologischen Resultat oder der Meldung von zwei CFTR-Mutationen durch das NGS-Labor (dringender Verdacht auf CF) wird Mutationsanalytik durchgeführt (siehe oben bei ‚falls positives Resultat‘).



*CFSPID Cystic Fibrosis positive, inconclusive diagnosis

4. Datenbank und Datensammlung

Das zentrale Screening-Labor am Universitäts-Kinderspital Zürich sammelt die Screening-Ergebnisse. Die Screening-Resultate der positiv gescreenten Kinder werden direkt von PD Dr. Ralph Fingerhut in die zentrale Datenbank im Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM) Bern eingegeben. Die zentrale Datenbank hat zum Ziel die Qualität des CF-NGS durch unabhängige Auswertung und Feedback an die Zentren zu sichern.

Der Arzt im CF-Zentrum schickt unabhängig vom Schweißtestresultat das Assessment sheet (Appendix 1) ausgefüllt an das ISPM Bern. Ein Follow-up sheet (Appendix 2) für das ISPM Bern ist notwendig für die später eintreffenden Resultate der Pankreaselastase, Genetik und den zusätzlich notwendigen Schweißtests.

Eine Einverständniserklärung zur Datenbank muss von den Eltern vorgängig eingeholt werden; falls diese ihr Einverständnis nicht geben, werden die Daten ohne Namensnennung geschickt, wobei die Eltern für allfällige spätere Studien nicht mehr kontaktiert werden können.

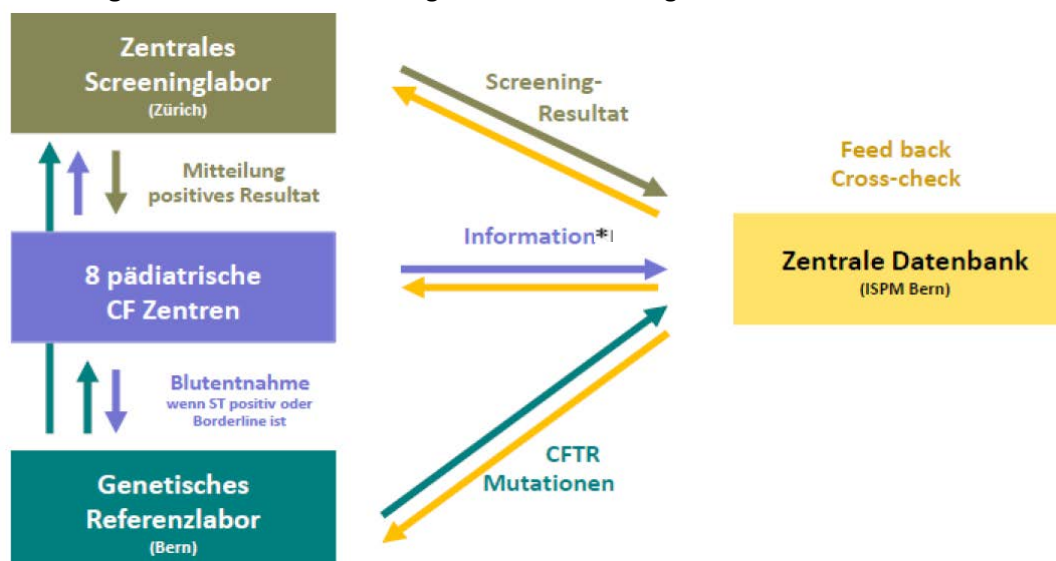
Die zentrale Datenbank-Managerin des ISPM Bern gibt die Daten aus den Assessment und die Follow-up sheets in die zentrale Datenbank ein. Sie kontrolliert auch drei-monatlich, ob alle Daten der positiv gescreenten Kinder eingetroffen sind und schickt Erinnerungen an die CF-Zentren.

Prof. Dr. Sabina Gallati (Genetik Labor) trägt die genetischen Resultate der Abklärung in den CF-Zentren direkt in die zentrale Datenbank im ISPM Bern ein.

Die Anzahl der Kinder, die negativ gescreent, aber später klinisch mit CF diagnostiziert wurden (falsch negativ), wird wie folgt erhoben:

Einerseits hat der pädiatrische CF-Klinikleiter anlässlich der zweimal im Jahr stattfindenden Tagungen der CF-Spezialisten (SWGCF-Treffen) die Möglichkeit, Nachmeldungen zu machen. Andererseits erhalten die Zentren regelmässigen Abständen eine schriftliche Erinnerung, auch für klinisch diagnostizierte CF-Kinder ein Assessment Sheet auszufüllen und dem ISPM einzusenden.

Abbildung 3: Evaluation des CF-Neugeborenen Screenings: Rückmeldekreis



*Information: Assessment Sheet, Follow-up sheet, Informed Consent form

5. Änderungen im Abklärungsschema sowie im Anwendungskonzept

Abbildung 4: Initiales CF-NGS Abklärungsschema von 01.2011

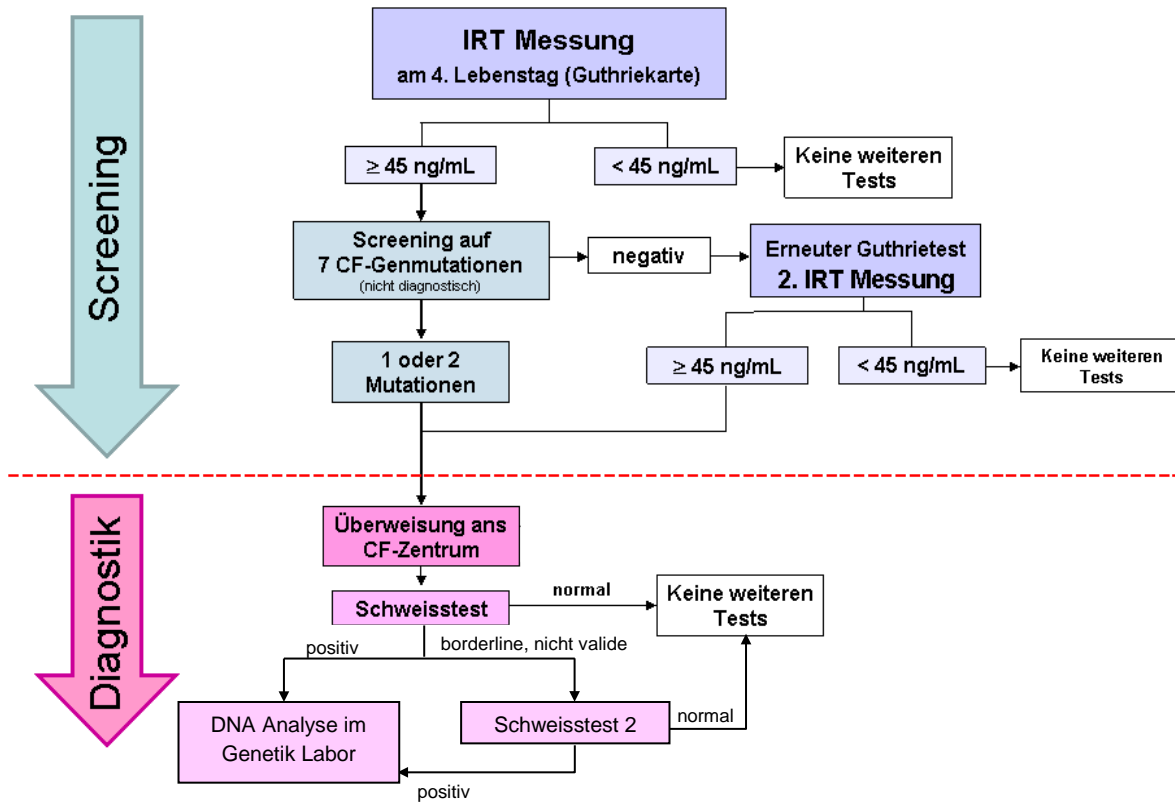


Tabelle 2: Änderungen im Abklärungsschema sowie im Anwendungskonzept von 2011 bis 2018

Datum	Änderung
05.2011	<ol style="list-style-type: none"> Der IRT-cut off wurde von 45ng/ml auf 50ng/ml angehoben. Ein zweiter Fersenbluttest wurde nur bei initialem IRT $\ge 60\text{ng/ml}$ ohne CF-Genmutation im Screening gemacht statt bei initialem IRT $\ge 50\text{ng/ml}$ ohne CF-Genmutation. Bei Kindern mit bekanntem Mekoniumileus wurde gleichzeitig zur IRT-Bestimmung auch gleich das genetische Screening gemacht. Die Meldung des Screening-Resultats an die CF-Zentren wurde angepasst: Alle Kinder, egal ob eine, zwei, oder gar keine Mutation im Screening gefunden wurde, wurden einheitlich als „Screening-Positiv“ an die Zentren überwiesen. Bei ungültigem Schweisstest wurde direkt eine genetische Analyse durchgeführt und der Schweisstest später nachgeholt.
01.2013	<ol style="list-style-type: none"> In der CFTR-Mutationen Screening werden nicht nur die 7, sondern neu die 18 häufigsten CFTR-Mutationen getestet. Der Grund war, dass der initial benutzte Labor Kit nicht mehr erhältlich war.

-
- | | |
|---------|---|
| 03.2013 | <p>7. Aufgrund des Humanforschungsgesetzes (HFG) wurde die zentrale Datenbank des CF NGS am ISPM völlig überarbeitet und in die bestehende Datenbankumgebung der Forschungsgruppe zu Kinder- und Jugendgesundheit eingebettet. Alle persönlichen Daten der Neugeborenen sind in einer separaten Datenbank (dem so genannten Trust Center) erfasst und sind von allen medizinischen Informationen abgetrennt.</p> <p>8. Bestimmung der Pankreaselastase bei ungültigen Schweisstest falls nur eine oder keine CFTR-Mutation im Screening gefunden wurde (bevor eine genetische Analyse gemacht wird) um frühzeitig Pankreas-insuffiziente Kinder (die eine Therapie benötigen) zu erfassen und möglichst unklare Fälle zu vermeiden.</p> |
| 01.2014 | <p>9. In der diagnostischen genetischen Abklärung werden nicht 32 Mutationen, sondern die 50 häufigsten CFTR-Mutationen getestet.</p> <p>10. Unklare CF-Fälle werden gemäss Vorschlag der Europäischen CF-Gesellschaft (ECFS), nicht mehr als „equivocal CF“ sondern als „CF screening positive, inconclusive diagnosis“ (CFSPID) bezeichnet. Diese können entweder ein grenzwertiges Schweisstest-Resultat (Cl- 30-59mmol/L) haben mit einer oder keiner CFTR-Mutation, oder einen normalen Schweisstest (Cl- >29mmol/L) mit zwei CFTR-Mutationen (eine davon nicht sicher CF-verursachend).</p> |
| 05.2014 | <p>11. PD Dr. Ralph Fingerhut (NGS Screening Labor) hat direkten Zugriff auf die zentrale Datenbank und trägt die Resultate des Screening-Teils des CF NGS direkt in die Datenbank ein.</p> |
| 03.2015 | <p>12. Prof. Dr. Sabina Gallati (Genetik Labor) hat direkten Zugriff auf die zentrale Datenbank und trägt die genetische Resultate der Abklärung in den CF-Zentren ein.</p> |
-

6. Resultate der Evaluation des CF-NGS

6.1. Anzahl Kinder in jedem Screening-Schritt und relevante Kenngrößen

01.01.2017 – 31.12.2017

Im Jahr 2017 wurde bei 88'028 Kindern ein IRT bestimmt (Abbildung 4 und Tabelle 3). Davon hatten 600 (0,7%) ein erhöhtes IRT (oder einen Meconium Ileus) und erhielten ein DNA-Screening. Bei 66 (11% von 600) Kindern wurde eine oder zwei CF Mutationen gefunden. Diese wurden direkt an ein CF Zentrum für weitere Abklärungen überwiesen. Bei 220 (36,7% von 600) Kindern wurde die IRT-Messung mittels zweiter Fersenblutentnahme wiederholt. Bei 314 (52,3% von 600) konnte auf eine zweite Blutentnahme verzichtet werden, da ihr erster IRT-Wert unter 60ng/ml lag. Die Recall Rate betrug im Jahr 2017 somit 0,24% (220/88'028).

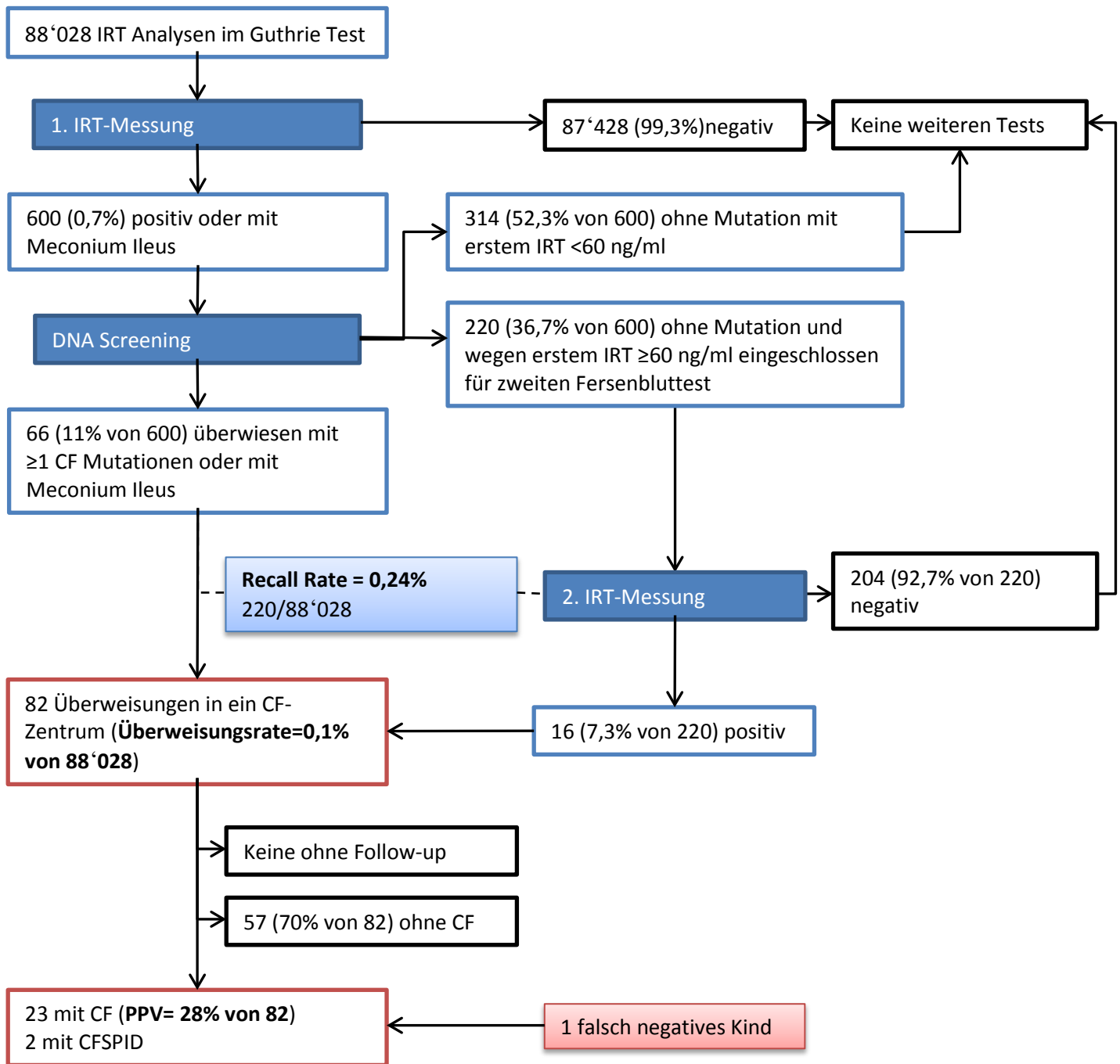
Von den 220 Kindern, bei denen die IRT-Bestimmung wiederholt wurde, hatten 16 (7,3%) erneut erhöhte Werte und wurden an ein CF Zentrum überwiesen. Insgesamt wurden demnach 82 (66 direkt und 16 indirekt) Kinder für weitere Abklärungen überwiesen (Überweisungsrate = 0,1% von 88'028 Kindern).

Von den 82 Kindern konnte bei 57 eine CF ausgeschlossen werden (70% von 82), davon sind 43 Träger. Bei 23 Kindern wurde eine klassische CF diagnostiziert (positiver prädiktiver Wert = 28% von 82). Bei 2 Kindern wurde eine fragliche CF Diagnose (CFSPID) gefunden. Zusätzlich zu den 23 Kindern wurden im Jahr 2017 ein Kind klinisch mit einer klassischen CF diagnostiziert. Dieses Kind mit falsch negativem Screening-Resultat wurde 2016 geboren.

Die Inzidenz der klassischen CF im Jahr 2017 war demnach 23/88'028 (1:3'827 Kinder). Von der Geburt bis zur genetisch gesicherten Diagnose vergingen im Jahr 2017 im Median 25 Tage (Spannweite 11-85 Tage). Die Kinder mit CF wurden durchschnittlich (Median) am 16. Lebenstag (Spannweite 9-34 Tage) in einem CF Zentrum gesehen und ab dann weiterbetreut.

Alle im Jahr 2017 diagnostizierten Kinder werden in einem der acht CF Zentren behandelt und betreut.

Abbildung 4: Anzahl Kinder in jedem Screening-Schritt von Geburt bis Diagnose sowie relevante Kenngrößen des Screenings



IRT: immunreaktiv Trypsin
 CF: Cystische Fibrose
 CFSPID: Cystische Fibrose screening positive, inconclusive diagnosis
 PPV: positiver prädiktiver Wert

6.2. Testgütekriterien des CF-NGS für 2017

Die Tabelle 3 bezieht sich auf die Abbildung 4.

Tabelle 3: Vierfeldertafel und Testparameter zur Sensitivität und Spezifität der klassischen CF im CF Neugeborenen-Screening, für das Jahr 2017

		Wahre Diagnose (Goldstandard)		
		CF	Keine CF	
Screening Resultat	CF	23 <i>(Richtig positiv)</i>	59* <i>(Falsch positiv)</i>	82
	Keine CF	0 <i>(Falsch negativ)</i>	87'946 <i>(Richtig negativ)</i>	87'946
		23	88'005	88'028

*Bei 57 Kindern wurde CF ausgeschlossen, 2 Kindern hatten CFSPID (Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis) ohne klinische Relevanz.

Screening Parameter für 2017:

Sensitivität:	$23 / 23 = 100\%$
Spezifität:	$87'946 / 88'005 = 99,9\%$
Falsch negativ Rate:	$0 / 23 = 0\%$
Falsch positiv Rate:	$59 / 88'005 = 0,001\%$
Positiver prädiktiver Wert:	$23 / 82 = 28\%$
Negativer prädiktiver Wert:	$87'946 / 87'946 = 100\%$
Recall rate:	$220 / 88'028 = 0,24$
Inzidenz der klassischen CF:	$23 / 88'028 \rightarrow 1:3'827$ Kinder
Inzidenz aller Diagnosen (CF+CFSPID):	$25 / 88'028 \rightarrow 1:3'521$ Kinder
Zeit von Geburt bis Untersuchung im CF-Zentrum:	Median (Reichweite) = 16 Tage (9-34 Tage)
Zeit von Geburt bis zur genetisch gesicherten Diagnose:	Median (Reichweite) = 25 Tage (11-85 Tage)

6.3. Testgütekriterien des CF-NGS für 2016

Tabelle 4: Vierfeldertafel und Testparameter zur Sensitivität und Spezifität der klassischen CF im CF Neugeborenen-Screening, für das Jahr 2016

		<i>Wahre Diagnose (Goldstandard)</i>		
		CF	Keine CF	
Screening Resultat	CF	23 <i>(Richtig positiv)</i>	70* <i>(Falsch positiv)</i>	93
	Keine CF	1 <i>(Falsch negativ)</i>	88'763 <i>(Richtig negativ)</i>	88'764
		24	88'833	88'857

*Bei 64 Kindern wurde CF ausgeschlossen, 2 Kindern hatten CFSPID (Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis) ohne klinische Relevanz, 4 hatten erhöhtes IRT im Rahmen von anderen Krankheiten/Syndromen (Multiorganversagen, Trisomie 21, Herzfehler).

Screening Parameter für 2016:

Sensitivität:	$23 / 24 = 95,8\%$
Spezifität:	$88'763 / 88'833 = 99,9\%$
Falsch negativ Rate:	$1 / 23 = 4,35\%$
Falsch positiv Rate:	$70 / 88'833 = 0,08\%$
Positiver prädiktiver Wert:	$23 / 93 = 24,7\%$
Negativer prädiktiver Wert:	$88'763 / 88'764 = 99,9\%$
Recall rate:	$(24+72) / 88'857 = 0,35$
Inzidenz der klassischen CF:	$24 / 88'857 \rightarrow 1:3'702$ Kinder
Inzidenz aller Diagnosen (CF+CFSPID):	$26 / 88'857 \rightarrow 1:3'418$ Kinder
Zeit von Geburt bis Untersuchung im CF-Zentrum:	Median (Reichweite) = 19 Tage (9-29 Tage)
Zeit von Geburt bis genetisch gesicherten Diagnose:	Median (Reichweite) = 28 Tage (17-393 Tage)

6.4. Testgütekriterien des CF-NGS für 2015

Tabelle 5: Vierfeldertafel und Testparameter zur Sensitivität und Spezifität der klassischen CF im CF Neugeborenen-Screening, für das Jahr 2015

		<i>Wahre Diagnose (Goldstandard)</i>		
		CF	Keine CF	
Screening Resultat	CF	20 <i>(Richtig positiv)</i>	59* <i>(Falsch positiv)</i>	79
	Keine CF	0 <i>(Falsch negativ)</i>	88'254 <i>(Richtig negativ)</i>	88'254
		20	88'313	88'333

*Bei 56 Kindern wurde CF ausgeschlossen, kein Kind hatten CFSPID (Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis) ohne klinische Relevanz und 3 hatten erhöhtes IRT im Rahmen von anderen Krankheiten/Syndromen (Multiorganversagen, Trisomie 21, Herzfehler).

Screening Parameter für 2015:

Sensitivität:	$20 / 20 = 100\%$
Spezifität:	$87'254 / 88'313 = 99,9\%$
Falsch negativ Rate:	$0 / 20 = 0\%$
Falsch positiv Rate:	$59 / 88'313 = 0,07\%$
Positiver prädiktiver Wert:	$20 / 79 = 25,3\%$
Negativer prädiktiver Wert:	$87'254 / 88'254 = 100\%$
Recall rate:	$(244+57) / 88'333 = 0,34$
Inzidenz der klassischen CF:	$20 / 88'333 \rightarrow 1:4'417$ Kinder
Inzidenz aller Diagnosen (CF+CFSPID):	$20 / 88'333 \rightarrow 1:4'417$ Kinder
Zeit von Geburt bis Untersuchung im CF-Zentrum:	Median (Reichweite) = 18 Tage (11-26 Tage)
Zeit von Geburt bis zur genetisch gesicherten Diagnose:	Median (Reichweite) = 30 Tage (18-89 Tage)

6.5. Testgütekriterien des CF-NGS für 2014

Tabelle 6: Vierfeldertafel und Testparameter zur Sensitivität und Spezifität der klassischen CF im CF Neugeborenen-Screening, für das Jahr 2014

		<i>Wahre Diagnose (Goldstandard)</i>		
		CF	Keine CF	
<i>Screening Resultat</i>	CF	34 <i>(Richtig positiv)</i>	74* <i>(Falsch positiv)</i>	108
	Keine CF	1 <i>(Falsch negativ)</i>	86'230 <i>(Richtig negativ)</i>	86'231
		35	86'304	86'339

*Bei 72 Kindern wurde CF ausgeschlossen, 2 Kindern hatten CFSPID (Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis) ohne klinische Relevanz.

Screening Parameter für 2014:

Sensitivität:	$34 / 35 = 97,1\%$
Spezifität:	$86'230 / 86'304 = 99,9\%$
Falsch negativ Rate:	$1 / 35 = 2,9\%$
Falsch positiv Rate:	$74 / 86'304 = 0,09\%$
Positiver prädiktiver Wert:	$34 / 108 = 31,5\%$
Negativer prädiktiver Wert:	$86'230 / 86'231 = 99,9\%$
Recall rate:	$(209+80) / 86'339 = 0,33$
Inzidenz der klassischen CF:	$35 / 86'339 \rightarrow 1:2'467$ Kinder
Inzidenz aller Diagnosen (CF+CFSPID):	$37 / 86'339 \rightarrow 1:2'333$ Kinder
Zeit von Geburt bis Untersuchung im CF-Zentrum:	Median (Reichweite) = 18 Tage (7-133 Tage)
Zeit von Geburt bis genetisch gesicherten Diagnose:	Median (Reichweite) = 29 Tage (15-196 Tage)

6.6. Testgütekriterien des CF-NGS für 2013

Tabelle 7: Vierfeldertafel und Testparameter zur Sensitivität und Spezifität der klassischen CF im CF Neugeborenen-Screening, für das Jahr 2013

		<i>Wahre Diagnose (Goldstandard)</i>		
		CF	Keine CF	
Screening Resultat	CF	20 <i>(Richtig positiv)</i>	68* <i>(Falsch positiv)</i>	88
	Keine CF	2 <i>(Falsch negativ)</i>	85'437 <i>(Richtig negativ)</i>	85'439
		22	85'505	85'527

*Bei 64 Kindern wurde CF ausgeschlossen, 2 Kindern hatten CFSPID (Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis) ohne klinische Relevanz und 2 hatten erhöhtes IRT im Rahmen von anderen Krankheiten/Syndromen (Multiorganversagen, Trisomie 21, Herzfehler).

Screening Parameter für 2013:

Sensitivität:	$20 / 22 = 90,9\%$
Spezifität:	$85'437 / 85'505 = 99,9\%$
Falsch negativ Rate:	$2 / 20 = 10\%$
Falsch positiv Rate:	$68 / 85'437 = 0,08\%$
Positiver prädiktiver Wert:	$20 / 88 = 23\%$
Negativer prädiktiver Wert:	$85'437 / 85'439 = 99,9\%$
Recall rate:	$(270+68) / 85'527 = 0,4$
Inzidenz der klassischen CF:	$20 / 85'527 \rightarrow 1:4'276$ Kinder
Inzidenz aller Diagnosen (CF+CFSPID):	$22 / 85'527 \rightarrow 1:3'887$ Kinder
Zeit von Geburt bis Untersuchung im CF-Zentrum:	Median (Reichweite) = 21 Tage (6-115 Tage)
Zeit von Geburt bis zur genetisch gesicherten Diagnose:	Median (Reichweite) = 27 Tage (15-51 Tage)

6.7. Testgütekriterien des CF-NGS für die Jahre 2013 bis 2017

Tabelle 8: Vierfeldertafel und Testparameter zur Sensitivität und Spezifität der klassischen CF im CF Neugeborenen-Screening, für die Jahre 2013 bis 2017

		<i>Wahre Diagnose (Goldstandard)</i>		
		CF	Keine CF	
Screening Resultat	CF	120 <i>(Richtig positiv)</i>	330* <i>(Falsch positiv)</i>	450
	Keine CF	4 <i>(Falsch negativ)</i>	436'630 <i>(Richtig negativ)</i>	436'634
		124	436'960	437'084

*Bei 313 Kindern wurde CF ausgeschlossen, 8 Kinder hatten CFSPID (Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis) ohne klinische Relevanz und 9 hatten erhöhtes IRT im Rahmen von anderen Krankheiten/Syndromen (Multiorganversagen, Trisomie 21, Herzfehler).

Screening Parameter für 2013 bis 2017:

Sensitivität:	$120 / 124 = 96,8\%$
Spezifität:	$436'630 / 436'960 = 99,9\%$
Falsch negativ Rate:	$4 / 120 = 3,3\%$
Falsch positiv Rate:	$330 / 436'630 = 0,08\%$
Positiver prädiktiver Wert:	$120 / 450 = 26,7\%$
Negativer prädiktiver Wert:	$436'630 / 436'634 = 99,9\%$
Recall rate:	$1'461 / 437'084 = 0,33\%$
Inzidenz der klassischen CF:	$124 / 437'084 \rightarrow 1:3'525$ Kinder
Inzidenz aller Diagnosen (CF+CFSPID):	$132 / 437'084 \rightarrow 1:3'311$ Kinder
Zeit von Geburt bis Untersuchung im CF-Zentrum:	Median (Reichweite) = 17 Tage (6-133 Tage)
Zeit von Geburt bis zur genetisch gesicherten Diagnose:	Median (Reichweite) = 26 Tage (11-393 Tage)

6.8. Publikationen und Kongressbeiträge bis 2017

6.8.1. Wissenschaftliche Publikationen in peer-reviewed Fachzeitschriften

Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J, Gartner S, Kashirskaya N, Linnane B, Mayell S, Munck A, Sands D, Sommerburg O, Pybus S, Winters V, Southern KW. The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. *Journal of Cystic Fibrosis*; 2017;16(2):207-213

Kuehni CE, Schindler M, Mazur A, Malzacher A, Hornung R, Barben J. Feasibility and normal values of an integrated conductivity (Nanoduct™) sweat test system in healthy newborns. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017;16(4):465-470

Barben J, Southern K. Cystic Fibrosis Screen positive inconclusive diagnosis. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22: 617-22.

Barben J, Rueegg CS, Jurca M, Spalinger J, Kuehni CE, and the Swiss CF Screening Group. Measurement of fecal elastase improves performance of newborn screening for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016; 15(3):313-7.

Rueegg CS, Barben J, Hafen GM, Moeller A, Jurca M, Fingerhut R, Kuehni CE, and the Swiss CF Screening Group. Newborn screening for cystic fibrosis - The parent perspective. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016; 15(4):443-51.

Rueegg CS, Kuehni CE, Gallati S, Baumgartner M, Torresani T, Barben J. Neugeborenen-Screening auf Cystische Fibrose - Evaluation nach einem Jahr. *Paediatrica*. 2013;24(3):26-31

Rueegg CS, Kuehni CE, Gallati S, Baumgartner M, Torresani T, Barben J. Dépistage néonatal de la mucoviscidose – évaluation après une année. *Paediatrica*. 2013;24(2):8-12

Rueegg CS, Kuehni CE, Gallati S, Baumgartner M, Torresani T, Barben J. One-year evaluation of a neonatal screening program for cystic fibrosis in Switzerland; *Deutsches Aerzteblatt International* 2013; 110(20):356-63.

Der Artikel wurde auf Deutsch und Englisch publiziert und jeweils in einem Editorial zusammengefasst.

Torresani T, Fingerhut R, Rueegg CS, Gallati S, Kuehni CE, Baumgartner M, Barben J. Newborn Screening for Cystic Fibrosis in Switzerland – Consequences after Analysis of 4 Months Pilot Study; *Journal of Cystic Fibrosis* 2013; doi:pii: S1569-1993(13)00067-2. 10.1016/j.jcf.2013.04.008

6.8.2. Publierte Abstracts in peer-reviewed Fachzeitschriften

Jurca M, Kuehni CE, Rueegg CS, Fingerhut R, Gallati S, Torresani T, Baumgartner M, Barben J, and the Swiss CF Screening Group. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – Evaluation after 5 years. *J Cystic Fibrosis* 2016; 15 (Suppl. 1): S36-37.

Mazur A, Kuehni CE, Loher J, Malzacher A, Hornung R, Barben J. Values and failure rate of sweat conductivity using Nanoduct sweat analysis system in healthy infants aged 4 days and 4 weeks. *J Cystic Fibrosis* 2015; 14(Suppl. 1):S60

Jurca M, Kuehni CE, Rueegg CS, Fingerhut R, Gallati S, Torresani T, Baumgartner M, Barben J, and the Swiss CF Screening Group. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – performance after 4 years. *J Cystic Fibrosis* 2015; 14(Suppl. 1):S22

Torresani T, Rueegg CS, Baumgartner M, Fingerhut R, Barben J, and the Swiss CF Screening Group. Age related cut-off levels for Immunoreactive Trypsin (IRT) in healthy newborns in the first two months of life. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014; 13(Suppl. 2):23s

Rueegg CS, Barben J, Hafen GM, Moeller A, Gallati S, Torresani T, Baumgartner M, Fingerhut R, Kuehni CE, and the Swiss CF Screening Group. National newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – a parents' perspective. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014; 13(Suppl. 2):48s

Rueegg CS, Spalinger J, Hafen GM, Moeller A, Gallati S, Kuehni CE, Torresani T, Baumgartner M, Fingerhut R, Barben J, and the Swiss CF Screening Group. Change of algorithm in the CF centers influences the amount of equivocal CF diagnoses in the newborn screening program in Switzerland. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014; 13(Suppl. 2):23s

6.8.3. Beiträge an nationalen und internationalen Kongressen (Präsentationen, Posters)

6.8.3.1. Mündliche Präsentationen an nationalen und internationalen Konferenzen

Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J, Gartner S, Kashirskaya N, Linnane B, Mayell S, Munck A, Sands D, Sommerburg O, Pybus S, Winters V, Southern KW. The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. *European Cystic Fibrosis Society Conference, Seville, Juni, 2017*.

Jurca M, Kuehni CE, Rueegg CS, Fingerhut R, Gallati S, Torresani T, Baumgartner M, Barben J, and the Swiss CF Screening Group. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – Evaluation after 6 years. *Swiss Society for Paediatrics, St. Gallen, 1-2 June, 2017*

Fingerhut R, Jurca M, Sluka S, Kuehni CE, Barben J. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – Evaluation after 5 years. *International Society for Neonatal Screening, Den Haag 11.-14.9.2016*

Cirilli N, Buzzetti R, Southern K, Barben J, Nährlich L, Munck A, Wilschanski M, De Boeck K, Derichs N, on behalf of ECFS Diagnostic Network Working Group. Real life practice of sweat testing in Europe: results from an ECFS-wide survey. *European Cystic Fibrosis Society Conference, Basel, Juni 8-11, 2016*.

Jurca M, Kuehni CE, Rueegg CS, Fingerhut R, Gallati S, Torresani T, Baumgartner M, Barben J, and the Swiss CF Screening Group. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – Evaluation after 5 years. *European Cystic Fibrosis Society Conference, Basel, Juni 8-11, 2016*.

Jurca M, Kuehni CE, Rueegg CS, Fingerhut R, Gallati S, Torresani T, Baumgartner M, Barben J, and the Swiss CF Screening Group. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – performance after 4 years. *European Cystic Fibrosis Society Conference, Brussels, Juni 10-13, 2015.*

Barben J. Erfahrungen und Stand des Neugeborenen-Screenings für CF in der Schweiz. *Jahreskongress der Deutschsprachigen Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Basel, March 5, 2015.*

Barben J. Neugeborenencreening auf cystische Fibrose. *Deutscher CF-Kongress Würzburg, November 21, 2014.*

Torresani T, Rueegg CS, Baumgartner M, Fingerhut R, Barben J, and the Swiss Cystic Fibrosis Screening Group. IRT cut-off levels related to age of sampling. *International Society for Neonatal Screening (ISNS) Anaheim, October 27-30, 2014.*

Barben J. Quality assurance of CF newborn screening. *Scientific Meeting Mukoviszidose e.V., Mainz. September 25-26, 2014.*

Torresani T, Rueegg CS, Baumgartner M, Fingerhut R, Barben J, and the Swiss Cystic Fibrosis Screening Group. Age related cut-off values for immunoreactive Trypsin (IRT) in healthy newborns in the first two months of life. *European Cystic Fibrosis Society Conference, Gothenburg, Juni 11-14, 2014.*

Rueegg CS, Spalinger J, Hafen GM, Moeller A, Gallati S, Kuehni CE, Torresani T, Baumgartner M, Fingerhut R, Barben J, and the Swiss Cystic Fibrosis Screening Group. Change of algorithm in the CF centers influences the amount of equivocal CF diagnoses in the newborn screening program in Switzerland. *European Cystic Fibrosis Society Conference, Gothenburg, Juni 11-14, 2014.*

Fingerhut R, Torresani T, Gallati S, Schoeni MH, Kuehni CE, Rueegg CS, Baumgartner M, Barben J, and the Swiss Cystic Fibrosis Screening Group. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – Evaluation after two years. *Joint Meeting of the Newborn Screening and Genetic Testing Symposium and International Society for Neonatal Screening (NBSGTS-ISNS), Atlanta, May 5-10, 2013*

Barben J, Rueegg CS, Gallati S, Kuehni CE, Baumgartner M, Torresani T, Schoehni MH, on behalf of the Swiss Cystic Fibrosis Screening Group. Comparison of two sweat test systems (Macroduct versus Nanoduct) for the diagnosis of cystic fibrosis in the newborn screening program in Switzerland. *Annual Congress of the Swiss Pulmonology Society, Bern, April 17-19, 2013*

Rueegg CS, Torresani T, Baumgartner M, Gallati S, Schoehni MH, Kuehni CE, Barben J. Newborn-screening for cystic fibrosis in Switzerland – Evaluation after one year. *Swiss Public Health Conference, Lausanne, August 30-31, 2012*

Rueegg CS, Barben J, Torresani T, Baumgartner M, Kuehni CE, for the Swiss CF Screening Group. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – Feedback from parents. *Swiss Society of Paediatrics Annual Conference, Lucerne, May 31-June 1, 2012*

Barben J, Rueegg CS, Gallati S, Kuehni CE, Baumgartner M, Torresani T, Schoeni MH and the Swiss CF screening group. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – Comparison of Nanoduct versus Macroduct sweat test in the diagnosis of CF. *Swiss Society of Paediatrics Annual Conference, Lucerne, May 31-June 1, 2012*

Barben J, Fingerhut R, Gallati S, Schoeni MH, Kuehni CE, Baumgartner M, Torresani T. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – Evaluation after one year. Annual Congress of the Swiss Pulmonology Society, Crans Montana, April 17-19, 2012

Awarded: GlaxoSmithKline – Prix Glaxo 2012 für die beste Kommunikation Pädiatrie

6.8.3.2. Poster Präsentationen an nationalen und internationalen Konferenzen

Fingerhut R, Murca M, Sluka S, Kuehni CE, Barben J. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – Evaluation after 5 years. *International Society for Neonatal Screening, Den Haag 11.-14.9.2016.*

Cirilli N, Buzzetti R, Southern K, Barben J, Nährlich L, Munck A, Wilschanski M, De Boeck K, Derichs N, on behalf of ECFS Diagnostic Network Working Group. Real life practice of sweat testing in Europe: results from an ECFS-wide survey. *39th European Cystic Fibrosis Conference Basel 9.-12.6.2016.*

Mazur A, Kuehni CE, Loher J, Malzacher A, Hornung R, Barben J. Values and failure rate of sweat conductivity using Nanoduct sweat analysis system in healthy infants aged 4 days and 4 weeks. *European Cystic Fibrosis Society Conference, Brussels, Juni 10-13, 2015.*

Awarded: Best Poster Award

Jurca M, Kuehni CE, Rueegg CS, Fingerhut R, Gallati S, Torresani T, Baumgartner M, Barben J, and the Swiss CF Screening group. Newborn screening for Cystic Fibrosis in Switzerland – Evaluation after four years. *Jahreskongress der Deutschsprachigen Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Basel, March 5-7, 2015.*

Simon Pybus S, Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J, Gartner S, Kashirskaya N, Linnane B, Mayell S, Munck A, Sands D, Sommerburg O, Winters V, Southern K. Updated survey of newborn screening for cystic fibrosis. *European Cystic Fibrosis Society Conference, Gothenburg, Juni 11-14, 2014.*

Rueegg CS, Spalinger J, Hafen GM, Moeller A, Gallati S, Kuehni CE, Torresani T, Baumgartner M, Fingerhut R, Barben J, and the Swiss Cystic Fibrosis Screening Group. National newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – a parents' perspective. *European Cystic Fibrosis Society Conference, Gothenburg, Juni 11-14, 2014.*

Awarded: Best Poster Award; 2nd place: Highly Commended Research

Gallati S, Barben J, Rueegg CS, Fingerhut R, Hafen G, Kuehni CE, Moeller A, Mornand A, Schoeni MH, Torresani T, and the Swiss CF Screening Group. Genotype-phenotype associations in babies with a positive cystic fibrosis (CF) newborn screening (NBS) test. *ERS Annual Congress, Barcelona, September 7-11, 2013*

Barben J, Rueegg CS, Gallati S, Kuehni CE, Baumgartner M, Torresani T, Schoeni MH and the Swiss Cystic Fibrosis Screening Group. Comparison of two sweat test systems (Macroduct versus Nanoduct) for the diagnosis of cystic fibrosis in the newborn screening program in Switzerland. *36th European Cystic Fibrosis Society Conference, Lisbon, June 12-15, 2013*

Barben J, Rueegg CS, Gallati S, Kuehni CE, Baumgartner M, Torresani T, Schoeni MH and the Swiss CF Screening Group. Comparison of nanoduct versus macroduct sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis in the newborn screening programme in Switzerland. *ERS Annual Congress, Vienna, September 1-5, 2012*

Barben J, Gallati S, Fingerhut R, Schoeni MH, Rueegg CS, Kuehni CE, Baumgartner M, Torresani T and the Swiss CF Screening Group. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – Evaluation after one year. *35th European Cystic Fibrosis Society Conference, Dublin, June 6-9, 2012*

Awarded: Cesaro Romano Award for Cystic Fibrosis Research

6.8.3.3. Weitere eingeladene Vorträge (Auswahl)

Protocols and performance; lessons from the 2015 survey. ECFS Neonatal Screening Working Group, European CF Conference Seville, June 7, 2017 (Jürg Barben)

Bedeutung des Schweisstests im Rahmen des CF-Neugeborenen-Screenings. Universitätskinderklinik Zürich, 11.8.2016 (Jürg Barben)

What is a presumptive diagnosis after newborn screening. 39th European CF Conference Basel 9.6.2016 (Jürg Barben)

Maintaining a high quality sweat test. 39th European CF Conference Basel 9.6.2016 (Jürg Barben)

Erfahrungen nach Einführung des CF-Screenings in der Schweiz. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening, Heidelberg, 4.6.2016 (Jürg Barben)

CFTR related disorder - extended use as label for multiorgan CF-like disease. ECFS Diagnostic Network Meeting, London 12.2.2016 (Jürg Barben)

7. Zusammenfassung mit Rückblick auf die letzten 5 Jahre

Im Frühjahr 2013 erfolgte die definitive Genehmigung des NGS für CF durch das BAG, nach einer Pilotphase von zwei Jahren. Seit 2013 wurde der Screening-Teil des CF-NGS Programms nicht mehr geändert (Tabelle 2) und konnte ohne Probleme bis heute durchgeführt werden. Die Kommunikation unter den Beteiligten war gut und das Vorgehen wurde in regelmässigen Meetings kritisch diskutiert. Die Dateneingabe durch das ISPM, NGS und Genetik-Labor verlief den letzten fünf Jahren problemlos.

Über 5 Jahre des CF-Programms (2013-2017) wurden 124 CF-Fälle im Screening erfasst mit der Inzidenz von 1: 3'525 (Tabelle 8). Die pro Jahr unterschiedliche Inzidenz spiegelt wahrscheinlich zufällige Schwankungen der Inzidenz wieder (2013 1:4'276, 2014 1:2'467, 2015 1:4'417, 2016 1:3'702, 2017 1:3'827).

Eine fragliche CF Diagnose (CFSPID) wurde in den letzten 5 Jahren bei 8 Kindern gefunden. Die CFSPID-Diagnose wird aufgrund der klinischen Bedeutung von verschiedenen seltenen CFTR-Mutationen gemacht (www.cftr2.org; letztes Update 13. August 2016). Das Verhältnis von klassischer CF zu CFSPID war 15:1 (120:8). Gemäss den Europäischen Empfehlungen sollte mindestens ein Verhältnis von 10:1 angestrebt werden. Dieses wurde seit der Änderung des Algorithmus in der Schweiz im Jahr 2013 erreicht. Das zeigt, dass der Screening-Algorithmus in den CF-Zentren optimiert werden kann und eine zeitnahe Überwachung und Evaluation des NGS durchaus sinnvoll ist.

Im Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2017 wurden insgesamt 4 Kinder mit einem negativen Screening mit einer CF ohne Mekonium Ileus (MI) klinisch diagnostiziert (falsch negative Kinder). Davon waren 2 im Jahr 2013 geboren und je eines im Jahr 2014 und 2016. Zusätzlich hatten 5 Kinder mit CF und MI einen initialen IRT-Wert unter dem Cut-Off und wären ohne das zusätzliche Genetik Screening (eingeführt im CF NGS Algorithmus seit Mai 2011) verpasst worden.

Der Anteil falsch negativer Kinder ist seit 2011 gesunken (6,0% über 4 Jahre; 5,4% über 5 Jahre; 4,6% über 6 Jahre und 4,5% über 7 Jahre), da wir seit 2015 nur einen falsch negativen Fall hatten. Dieser Trend kann aber nicht abschliessend beurteilt werden, da falsch Negative (insbesondere Kinder mit milden Verläufen) manchmal erst nach vielen Monaten oder Jahren klinisch erfasst werden. Aus diesem Grunde muss die Evaluation weitergeführt und die im Screening verpassten Kinder sorgfältig erfasst werden. Kenntnisse zu den Gründen, die dazu führten, dass die Kinder im Screening nicht erfasst wurden, können helfen, den Algorithmus weiter zu optimieren.

Ein Parameter, der in der Zukunft weiter optimiert werden kann, ist der positive prädiktive Wert. Mit 27% über die letzte 5 Jahre ist dieser Wert zwar über der initial festgelegten Grenze von 20%, aber für ein Screening immer noch relativ tief, zumal das angestrebte Ziel der Europäischen CF Gesellschaft (ECFS) >30% ist. Da CF eine seltene Krankheit ist, fällt dieser Wert nicht stark ins Gewicht. Dennoch wurden in den letzten 5 Jahren insgesamt 330 Kinder und deren Familien für weitere Abklärungen in ein CF Zentrum geschickt, bei denen dort eine CF ausgeschlossen wurde (falsch positive). Die Einstellung des Algorithmus ist ein Abwägen, um möglichst keine Kinder mit CF zu verpassen (wenig falsch Negative), aber möglichst

wenige Familien unnötigen Untersuchungen und Ängsten auszusetzen (wenig falsch Positive). Beide Seiten müssen beobachtet und evaluiert werden.

Im Jahr 2017 konnten bei 534 Kindern mit einem erhöhten IRT im Screening keine der 18 häufigsten CFTR-Mutationen gefunden werden. Bei 220 dieser Kinder wurde nochmals ein Fersenbluttest (2. IRT-Messung) gemacht, da ihr erstes IRT >60 ng/ml war. Von diesen hatten 16 (7,3%) erneut ein erhöhtes IRT und wurden zur weiteren Abklärung in ein CF-Zentrum eingeladen, wobei bei keinem der Kinder eine CF diagnostiziert wurde.

Die Zeit von der Geburt bis zur genetisch gesicherten Diagnose war im Jahr 2017 durchschnittlich 25 Tage, und die Zeit von der Geburt bis zur Behandlung der CF positiven Kinder in einem CF Zentrum (klinische Diagnose mittels Schweisstest) 16 Tage, ähnliche Zeitspanne wie in den letzten fünf Jahren (26 vs. 17). Dies zeigt, dass die Abläufe des CF-NGS sehr effizient sind und das von der ECFS geforderte Ziel von spätestens 35 Tagen bis zur Behandlung bei einem CF-Spezialisten weit erreicht wurde. Alle positiv diagnostizierten Kinder konnten direkt einer optimalen Behandlung zugeführt werden.

Fünf Jahre nach Beendigung der Pilotphase bleibt die Einführung der CF in das Neugeborenen Screening in der Schweiz somit weiterhin erfolgreich. Das Schweizer Modell mit seiner detaillierten unabhängigen Evaluation wird innerhalb der ECFS in Europa als führend beurteilt, insbesondere weil auch kontinuierlich Daten gesammelt und ausgewertet werden, um das Screening-Prozedere immer wieder optimieren zu können. Aufgrund der aktuellen Datenlage hat die Task Force neonatales CF-Screening in ihrer letzten Sitzung am 22. März 2018 beschlossen, keine Änderungen im bestehenden Algorithmus zu machen, bevor nicht noch mehr Daten vorliegen.