



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

Evaluationsbericht 2020

Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose

Daria Berger¹, Claudia Kuehni¹, Leonie Schreck¹, Eva Pedersen¹

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

September 2021

Inhaltsverzeichnis

	Vorwort	5
	Teilnehmende Institutionen	6
1	Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose in der Schweiz 2020	7
1.1	Labor-Algorithmus für das Neugeborenen-Screening (Stufe 1)	7
1.2	Diagnose-Algorithmus im CF-Zentrum (Stufe 2)	9
1.3	Methoden der Datensammlung	11
1.4	Evaluationsparameter	13
1.5	Ergebnisse der Evaluation des Neugeborenen-Screenings im Jahr 2020	14
2	Zehn Jahre Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose in der Schweiz	18
2.1	Änderungen am Screening-Algorithmus 2011-2020	18
2.2	Ergebnisse der Evaluation 2011-2020	20
3	Das Schweizer Neugeborenen-Screening im Vergleich mit anderen europäischen Ländern	32
3.1	Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose in Europa	32
3.2	Was wir von anderen Ländern lernen können	36
4	Publikationen und Kongressbeiträge	38

Abkürzungen

BAG	Bundesamt für Gesundheit
CF	Cystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CFSPID	Cystic Fibrosis Screening Positive, Inconclusive Diagnosis
CHUV	Centre hospitalier universitaire vaudois
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGS	Erweiterte Genom-Sequenzierung
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
ISPM	Institut für Sozial- und Präventivmedizin
LT	Lebenstag
mmol/l	Millimol pro Liter
NGS	Neugeborenen-Screening
ng/l	Nanogramm pro Liter
NPV	Negativer prädiktiver Wert
PAP	Pankreatitis-assoziiertes Protein
PPV	Positiver prädiktiver Wert

Begriffe

Cut-off	Toleranzgrenze, die festlegt, bis zu welchem Messergebnis ein negativer Befund und ab welchem ein positiver Befund vorliegt
Guthrie-Test/Fersenblutentnahme	Screening-Test, der in der Regel am 4. Lebenstag durchgeführt wird und welcher mittels Fersenblut auf mehrere seltene genetische Krankheiten, einschliesslich cystischer Fibrose (CF) testet
Falsch-negativ Rate	Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind mit CF ein negatives Ergebnis im Screening-Test hat
Falsch-positiv Rate	Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind ohne CF ein positives Ergebnis im Screening-Test hat
Inzidenz	Die Anzahl neu gestellter CF-Diagnosen, geteilt durch die Anzahl der lebend geborenen Kinder in der Schweiz im Jahr 2020
Negativer prädiktiver Wert	Der Prozentsatz der negativ getesteten Kinder, die keine CF haben
Positiver prädiktiver Wert	Der Prozentsatz der positiv getesteten Kinder, die tatsächlich CF haben
Rückrufquote (<i>recall rate</i>)	Die Anzahl der Kinder, die zu einem zweiten IRT-Test bestellt werden, weil der erste IRT-Wert zwar hoch war, jedoch keine genetischen Mutationen im DNA-Test gefunden wurden
Sicherheitsnetz (<i>safety net</i>)	Ein zusätzlicher Schritt im Screening-Prozess, der dazu führt, dass Kinder an ein CF-Zentrum überwiesen werden, wenn ihr anfänglicher IRT-Wert hoch ist und beim DNA-Test keine genetischen Mutationen gefunden werden
Sensitivität	Der Anteil der Kinder mit CF, die positiv getestet wurden
Spezifität	Der Anteil der Kinder ohne CF, die negativ getestet wurden
Linearer Regressionskoeffizient	Parameter eines linearen Regressionsmodells, der die Richtung einer Beziehung zwischen einer Ergebnisvariablen (abhängige Variable) und einer erklärenden Variable (unabhängige Variable) angibt. Ein positiver Regressionskoeffizient zeigt an, dass die Ergebnisvariable steigt, wenn die erklärende Variable steigt. Ein negativer Regressionskoeffizient zeigt an, dass die Ergebnisvariable abnimmt, wenn die erklärende Variable abnimmt.
95 % Konfidenzintervall	Wertebereich, der mit 95%iger Sicherheit den wahren Parameter enthält

Vorwort

Das Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose (CF-NGS) ist ein etablierter, kosteneffizienter und integraler Bestandteil der Behandlung von Cystischer Fibrose. Es verbessert die kurz- und langfristigen klinischen Ergebnisse (Castellani, C et al. 2016, Lancet). Deshalb wurde das CF-NGS in der Schweiz 2011 eingeführt. In den ersten 10 Jahren wurde es schrittweise angepasst, um seine Wirksamkeit weiter zu verbessern.

Der Evaluationsbericht 2020 zum CF-NGS unterscheidet sich von dem der Vorjahre. Der aktuelle Bericht evaluiert nicht nur die Leistungsfähigkeit des CF-NGS in der Schweiz im Jahr 2020, sondern wertet auch die letzten 10 Jahre des CF-NGS in der Schweiz aus. Darüber hinaus werden die Daten aus der Schweiz mit denjenigen aus anderen Ländern verglichen.

Der Bericht gliedert sich in drei Hauptabschnitte.

Der erste Teil dieses Berichts erläutert den aktuellen Stand des CF-NGS in der Schweiz, einschliesslich der aktuellen Screening-Algorithmen und der Ergebnisse aus dem Jahr 2020.

Im zweiten Teil werden die letzten 10 Jahre des CF-NGS in der Schweiz ausgewertet. Dieses Kapitel zeigt die Änderungen, die in dieser Zeit an den Algorithmen des CF-NGS vorgenommen wurden und analysiert die Resultate des Screenings in den letzten 10 Jahren.

Der dritte Teil des Berichts vergleicht das schweizerische CF-NGS mit anderen Screeningprogrammen in Europa. Der Vergleich soll zeigen, was wir von anderen Screeningprogrammen lernen können und zeigt Möglichkeiten zur Optimierung des CF-NGS-Programms in der Schweiz auf.

Teilnehmende Institutionen

Tabelle 1: Teilnehmende Institutionen und verantwortliche Personen

Institution	Zentrum	Verantwortliche Person
Neugeborenen-Screening Labor	Kinderspital Zürich	PD. Dr. Ralph Thimble (bis Juli 2020)
		Dr. Susanna Sluka (seit August 2020)
CF Zentren	Pädiatisches CF Zentrum Kantonsspital Aarau	Dr. med. Peter Eng
	CF Zentrum Universitäts-Kinderspital beider Basel	Prof. Dr. med. Jürg Hammer
	Pädiatisches CF Zentrum Inselspital Bern	Prof. Dr. med. Philipp Latzin
	CF Zentrum Hôpital Universitaire Genève	Prof. Dr. med. Constance Barazzone
	CF Zentrum CHUV Lausanne	Dr. med. Sylvain Blanchon
	Pädiatisches CF Zentrum Luzerner Kantonsspital	Prof. Dr. med. Nicolas Regamey
	Regionales CF Zentrum Lugano	Dr. med. Maura Zanolari
	CF Zentrum Ostschweizer Kinderspital St. Gallen	Prof. Dr. med. Jürg Barben
	CF Zentrum Kinderspital Zürich	Prof. Dr. med. Alexander Möller
Genetisches Labor	Kinderheilkunde Inselspital Bern	Dr. phil. nat. Javier Sanz
Institut für Sozial- und Präventivmedizin	Universität Bern	Prof. Dr. med. Claudia Kuehni
		Dr. med. Daria Berger
		Dr. phil. Eva Pedersen

Kapitel 1

1 Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose in der Schweiz 2020

Die jährliche Evaluation des CF-NGS-Programms durch das Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM) Bern ist ein wichtiger Bestandteil des CF-NGS in der Schweiz. Eine solche Evaluation wurde erstmalig 2011 während der Pilotphase des CF-NGS-Programms durchgeführt. Sie liefert dem BAG einen aktuellen Überblick über die Resultate des Screeningprogramms. Wichtig ist, dass sie Empfehlungen für Anpassungen des Screeningprogramms liefert, um dessen Leistungsfähigkeit zu optimieren. Zu den bisherigen Empfehlungen gehörten die Erhöhung der Toleranzgrenze (Cut-off) für Immunreaktives Trypsinogen (IRT) und die Änderung des IRT-Levels im Sicherheitsnetz (*safety net*), um die Rückrufquote (*recall rate*) zu verringern (Torresani et al. 2013, Journal of Cystic Fibrosis).

Ziel dieses Kapitels ist es, das aktuelle CF-Screeningverfahren in der Schweiz zu beschreiben und die Ergebnisse des Screeningzeitraums 2020 zu präsentieren.

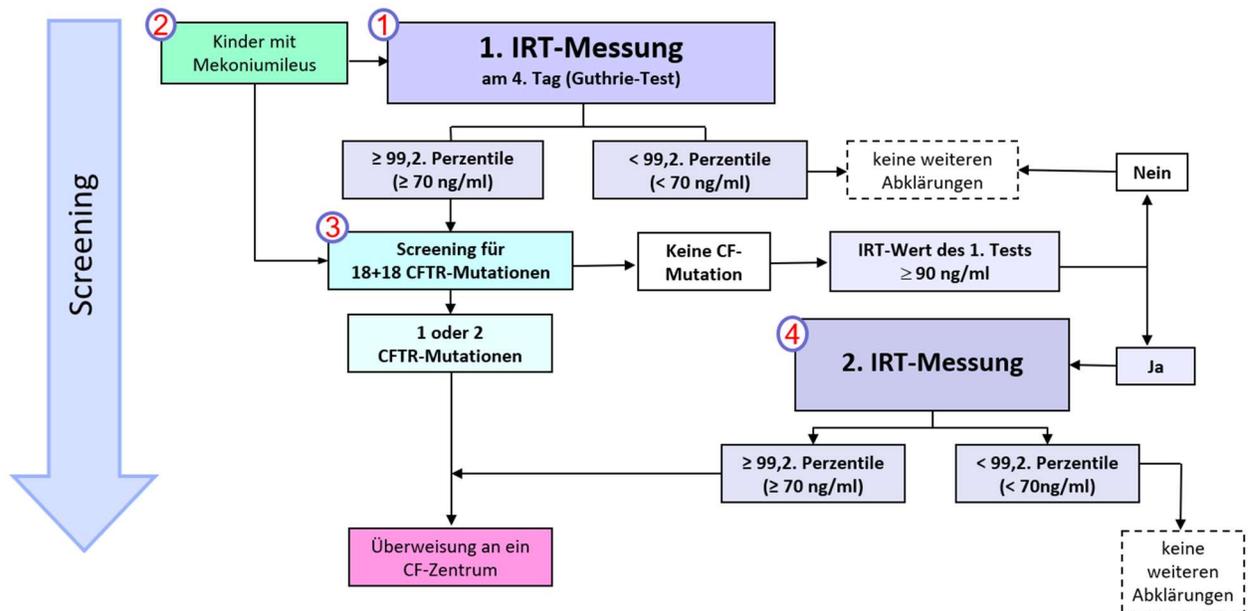
Wir beschreiben zunächst die Abläufe hinter dem aktuellen Screening-Protokoll, einschliesslich der Abläufe im NGS-Labor und in den CF-Zentren. Zweitens zeigen wir, wie das NGS-Labor mit den CF-Zentren zusammenarbeitet, um eine frühzeitige Überweisung und Überprüfung von Fällen mit Verdacht auf CF sicherzustellen. Drittens beschreiben wir, wie das ISPM, die CF-Zentren und die Labors zusammenarbeiten, um die Daten zu erheben und definieren die Begriffe, die bei der Auswertung des Screenings verwendet werden. Schliesslich werden die Ergebnisse der Evaluation des CF-NGS-Programms für das Jahr 2020 diskutiert.

1.1 Labor-Algorithmus für das Neugeborenen-Screening (Stufe 1)

Der Screeningprozess hat sich in den letzten 12 Monaten nicht verändert und wird in Abbildung 1 beschrieben. Bei einem positiven Screening-Ergebnis informiert das Zürcher Zentrallabor das entsprechende CF-Zentrum telefonisch. Ein Verdacht auf eine CF-Diagnose wird dann als dringlich an ein CF-Zentrum gemeldet, wenn beim Screening zwei Mutationen des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulators (CFTR) festgestellt werden. Aufgrund der aktuellen Rechtslage werden die tatsächlichen genetischen Mutationen nicht bekannt gegeben.

Es wird angestrebt, Säuglinge mit einem positiven Screening-Ergebnis innert kürzester Zeit von einer CF-Spezialistin oder einem CF-Spezialisten untersuchen zu lassen. Dies reduziert Stress und Ängste der Eltern, insbesondere wenn die Diagnose letztlich nicht CF ist. Es ermöglicht auch eine Planung der weiteren Behandlung von Kindern mit unklarer Diagnose (Cystic Fibrosis Screening Positive, Inconclusive Diagnosis, CFSPID). Drittens ermöglicht es Kindern mit einer bestätigten Diagnose frühzeitig eine angepasste Behandlung. Auch bei Kindern mit zwei Mutationen muss die Diagnose durch den Nachweis einer Funktionsstörung des CFTR-Gens bestätigt werden.

Abbildung 1: Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose 2020

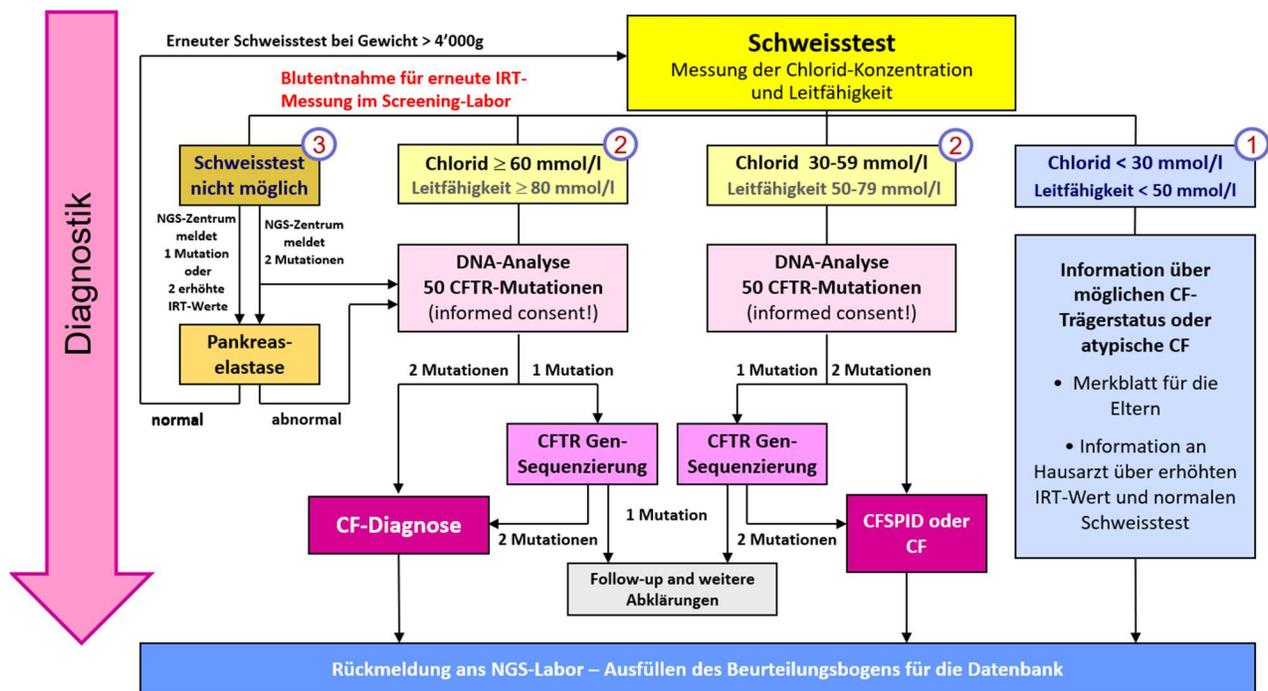


1. Die erste IRT-Messung wird am vierten Lebenstag durchgeführt. Die Blutprobe für diesen Test wird aus der Ferse entnommen. Wenn dieser Test positiv ausfällt (d. h. der IRT-Wert liegt über der 99,2. Perzentile, siehe Abbildung 1), wird ein Gentest gemacht. Dieser sucht nach den häufigsten CFTR-Mutationen. Es wird dabei nochmals dieselbe Blutprobe wie für die IRT-Messung verwendet.
2. Nur bei Säuglingen mit klinischem Verdacht auf CF z.B. mit einem Darmverschluss durch einen verdickten ersten Stuhl (Mekoniumileus) oder bei bekannten CF-Fällen in der näheren Familie wird immer ein Gentest unabhängig vom IRT-Wert durchgeführt.
3. Falls beim Gentest eine oder zwei bekannte CFTR-Mutationen gefunden werden, gilt das Screening als positiv und das Kind wird unverzüglich an ein CF-Zentrum überwiesen. CF-Spezialistinnen und CF-Spezialisten werden so zeitnah für die Beurteilung hinzugezogen und können weitere Abklärungen veranlassen.
4. Wenn keine CF-Mutation gefunden wird und der anfängliche IRT-Wert über 90 ng/ml liegt, wird eine zweite Fersenblutentnahme durchgeführt. Liegt der IRT-Wert des zweiten Tests über der 99,2. Perzentile, wird das Kind für weitere Abklärungen an ein CF-Zentrum überwiesen. Dieses Verfahren wird als Sicherheitsnetz bezeichnet.

1.2 Diagnose-Algorithmus im CF-Zentrum (Stufe 2)

Wenn das CF-NGS positiv ausfällt, wird das Kind für weitere Abklärungen in ein CF-Zentrum überwiesen. Der diagnostische Ablauf im CF-Zentrum ist in Abbildung 2 dargestellt. Als erstes wird ein Macroduct-Schweisstest durchgeführt, welcher als Referenz (Goldstandard) für die CF-Diagnose gilt. Dieser misst die Chlorid-Konzentration im Schweiß. Abhängig von den Ergebnissen des Macroduct-Schweisstests wird danach auch ein Nanoconduct-Schweisstest zur Messung der Schweißleitfähigkeit durchgeführt. Je nach Resultat der Schweisstests kann in der Folge auch ein Test zur Messung der Pankreas-Elastase im Stuhl oder eine erweiterte genetische Sequenzierung durchgeführt werden.

Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen im CF-Zentrum



1. Negativer Macroduct-Schweisstest

Liegt der Chlorid-Wert des Macroduct-Schweisstests unter 30 mmol/l, gilt der Test als negativ und es werden keine weiteren Tests durchgeführt. Wenn CF-Mutationen vorhanden sind, wird die Familie über ihren möglichen CF-Trägerstatus informiert und erhält eine genetische Beratung. Ausserdem wird der Hausarzt oder die Hausärztin über dieses Ergebnis informiert.

2. Positiver oder grenzwertiger Macroduct-Schweisstest

Der Macroduct-Schweisstest gilt als positiv, wenn der Chlorid-Wert über 60 mmol/l liegt. Es werden weitere genetische Analysen durchgeführt, wenn noch keine CFTR-Mutation nachgewiesen wurde.

Wenn der Chlorid-Wert des Schweisstests zwischen 30 und 59 mmol/l liegt, gilt der Test als nicht eindeutig. Das Kind wird dann von einer CF-Spezialistin oder einem CF-Spezialisten für weitere Abklärungen gesehen. Unter anderem wird im Blut nach den 50 häufigsten CFTR-Mutationen gesucht. Wenn bei diesem Gentest nur eine oder keine CFTR-Mutation nachgewiesen wird, wird eine CFTR-Sequenzierung zum Nachweis weiterer Mutationen durchgeführt.

3. Schweisstest nicht durchführbar

Wenn der Schweisstest nicht durchgeführt werden kann, wird die Pankreas-Elastase im Stuhl gemessen. Falls dieser Wert normal ist, wird der Schweisstest wiederholt, sobald das Kind mindestens 4'000 g wiegt. Ist das Ergebnis des Pankreas-Elastase-Tests jedoch nicht normal oder wurden beim Screening bereits zwei bekannte CFTR-Mutationen gefunden, wird im Blut nach den 50 häufigsten CFTR-Mutationen gesucht.

1.3 Methoden der Datensammlung

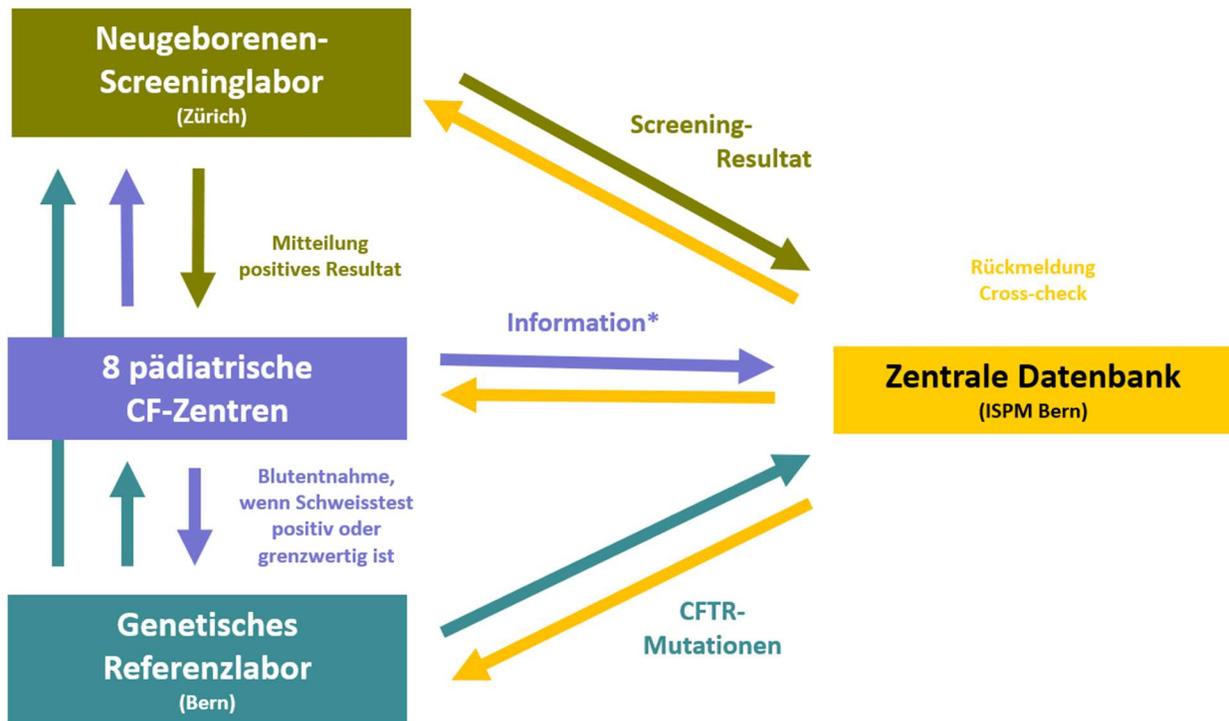
Die Kommunikationswege des CF-NGS in der Schweiz sind in Abbildung 3 dargestellt. Die Ergebnisse des CF-NGS werden im Labor des Neugeborenen-Screenings des Kinderspitals Zürich gesammelt. Sie werden vom Labor direkt in die CF-Datenbank des ISPM übertragen. Der Arzt im CF-Zentrum holt die Einwilligung zur Teilnahme an der Datenbank von den Eltern ein und leitet sie ans ISPM-Team weiter. Falls die Einwilligung verweigert wird, werden die Ergebnisse der CFTR-Mutationen vom genetischen Referenzlabor anonym in die CF-Datenbank des ISPM eingetragen.

Die Ärzte übermitteln zusätzliche Informationen zur Diagnose ans ISPM mittels eines Beurteilungsbogens, unabhängig des Schweisstests. Die Mitarbeitenden des ISPM kontrollieren die Vollständigkeit der Informationen und fordern fehlende Daten direkt beim CF-Zentrum an. Diese werden dann in der Datenbank ergänzt.

Im Falle eines falsch-negativen Screening-Ergebnisses werden die Mitarbeitenden des ISPM vom CF-Spezialisten informiert. Die ISPM-Mitarbeitenden fragen regelmässig in den CF-Zentren nach Kindern mit einem falsch-negativen Screening-Ergebnis. Falsch-negative Fälle werden auch an der jährlichen CF-Spezialistenkonferenz thematisiert.

Da die Datenbank getrennt ist vom Neugeborenen-Screening-Labor und den CF-Zentren, kann das ISPM-Team eine unabhängige Qualitätskontrolle des CF-NGS-Algorithmus durchführen und den CF-Zentren und dem Laborpersonal direktes Feedback zur Datenqualität geben.

Abbildung 3 zeigt, wie das Neugeborenen-Screening-Labor, das genetische Referenzlabor, die CF-Zentren und die zentrale Datenbank miteinander kommunizieren.

Abbildung 3: Kommunikationswege des Neugeborenen-Screenings für Cystische Fibrose

**Information: Beurteilungsbogen, Follow-up-Fragebogen, schriftliche Einwilligungserklärung*

Abbildung 3 zeigt die Kommunikation zwischen allen beteiligten Institutionen des CF-NGS. Die zentrale Datenbank spielt eine essenzielle Rolle für die korrekte und vollständige Erfassung der Daten aller Standorte und erlaubt die Optimierung des Algorithmus.

1.4 Evaluationsparameter

Die Europäische Cystische Fibrose Gesellschaft (European Cystic Fibrosis Society, ECFS) hat in ihren Leitlinien eine Empfehlung abgegeben, welche Parameter zur Evaluation von CF-NGS verwendet werden sollen. Wir haben die Evaluationsparameter des Schweizer CF-NGS an diese Empfehlungen angepasst. Die verwendeten Parameter sind:

Parameter für die Evaluation der Zeitdauer des Screenings:

- Zeit von der Geburt bis zur Beurteilung durch einen Spezialisten/eine Spezialistin des CF-Zentrums
- Zeit von der Geburt bis zur genetisch bestätigten Diagnose

Parameter für die Evaluation der Screening-Leistungsfähigkeit:

- Rückrufquote
- Sensitivität
- Spezifität
- Positiver prädiktiver Wert (PPV)
- Negativer prädiktiver Wert (NPV)
- Anzahl und Inzidenz von CF-Fällen

Die Parameter werden bei der jährlichen Evaluation des CF-NGS verwendet und überprüft. Sie ermöglichen den Vergleich der Resultate des CF-NGS in der Schweiz im Verlauf der Zeit, und im Vergleich mit anderen Ländern. Die Konsistenz der Parameter ist eine der Stärken des CF-NGS-Programms in der Schweiz.

1.5 Ergebnisse der Evaluation des Neugeborenen-Screenings im Jahr 2020

Im Jahr 2020 wurde bei 88'717 Kindern ein IRT-Test mittels Fersenblutentnahme durchgeführt (Abbildung 4). Von diesen Kindern hatten 1'016 (1 %) einen erhöhten IRT-Wert oder einen Mekoniumileus. Bei ihnen wurde ein Gentest zur Suche nach einer CFTR-Mutation durchgeführt. Bei 83 Kindern (8 % der 1'016) wurden eine oder zwei CFTR-Mutationen identifiziert. Bei 643 Kindern (63 % von 1'016) wurden keine CFTR-Mutationen gefunden, so dass bei ihnen eine zweite IRT-Messung durchgeführt wurde. Bei 621 dieser 643 Kinder lag der zweite IRT-Wert unter dem Cut-off-Wert, so dass diese Kinder ein negatives Screening-Ergebnis erhielten. Die übrigen 22 Kinder hatten einen IRT-Wert über dem Grenzwert und wurden zur weiteren Abklärung an ein CF-Zentrum überwiesen. Insgesamt wurden nach der ersten Fersenblutentnahme 726 Kinder für weitere Untersuchungen aufgeboten (83 + 643), was einer Rückrufquote von 0,8 % entspricht (726/88'717).

Insgesamt wurden 104 Kinder zur weiteren diagnostischen Abklärung an ein CF-Zentrum überwiesen (Überweisungsrate von 0,1 % von 88'717). Bei 19 dieser 104 Kindern wurde CF diagnostiziert (PPV 18 % - Tabelle 2). Bei 78 Kindern konnte die Diagnose CF ausgeschlossen werden. Die Diagnose CFSPID wurde bei 3 Kindern gestellt. In 4 Fällen war keine weitere diagnostische Abklärung möglich, weil die Kinder krank waren, nicht weiterverfolgt werden konnten oder noch Tests ausstehend sind. Die CF-Inzidenz lag im 1-Jahres-Screeningzeitraum bei 1 von 4'522 Kindern.

Im Jahr 2020 wurde ein falsch negativer Fall identifiziert. Dieses Kind wurde beim Neugeborenen-Screening negativ getestet. Im Alter von etwa 7 Monaten wurde es dann jedoch wegen Gedeihstörungen in einem CF-Zentrum untersucht. Nach einem positiven Schweisstest wurde bei dem Kind die Diagnose CF gestellt.

Im Jahr 2020 dauerte es nach der Geburt im Durchschnitt 19 Tage, bis ein Kind in einem CF-Zentrum gesehen wurde. Die genetische Bestätigung der CF-Diagnose erfolgte im Median 23 Tage nach der Geburt.

Die Betreuung aller Kinder mit neudiagnostizierter CF erfolgte in einem CF-Zentrum.

Die nachstehende Abbildung 4 zeigt die Gesamtzahl der Kinder, die in der Schweiz im Jahr 2020 am CF-NGS teilnahmen.

Abbildung 4: Anzahl Kinder, die 2020 in der Schweiz an jedem Screeningschritt des CF-NGS teilnahmen

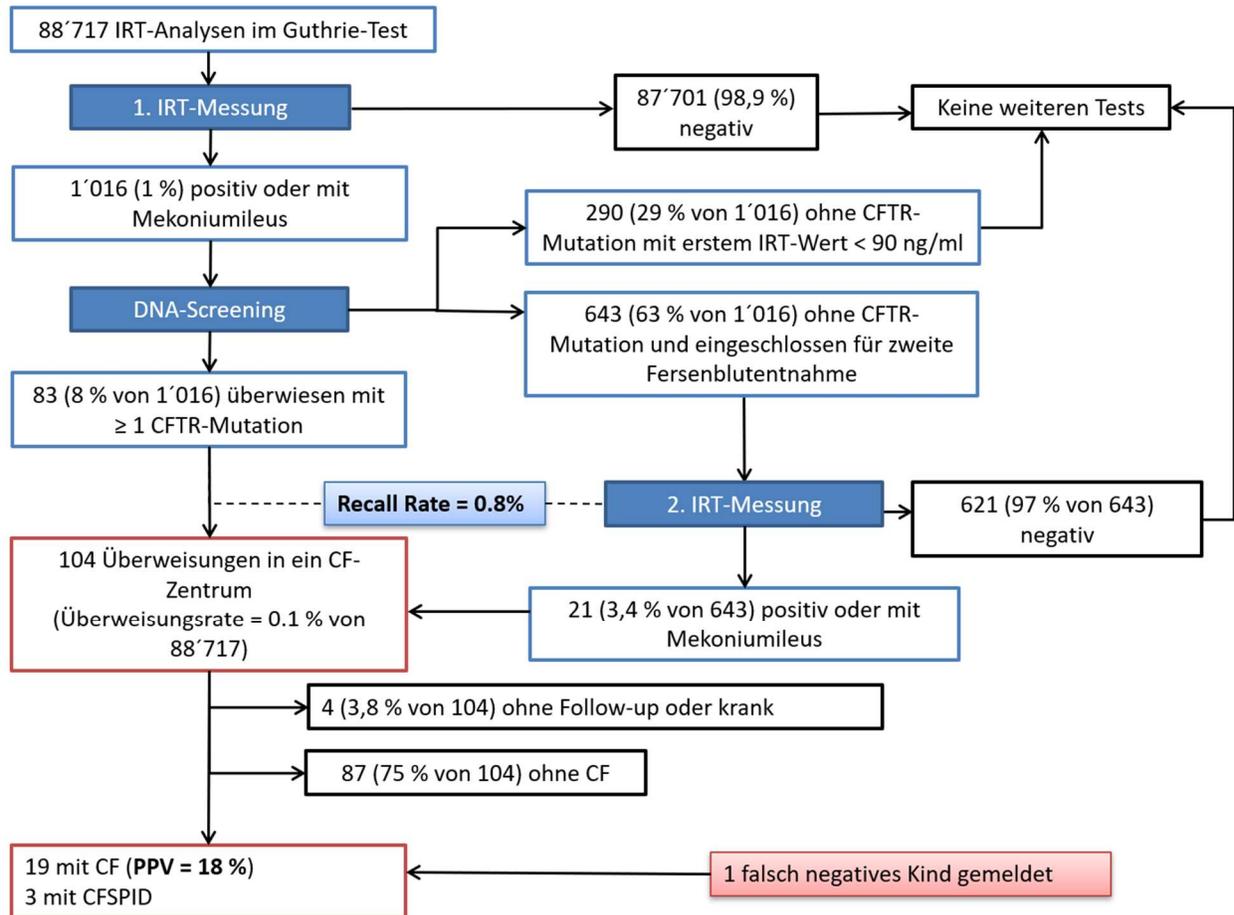


Tabelle 2 zeigt die Auswertung der Evaluationsparameter des CF-NGS in der Schweiz im Jahr 2020.

Tabelle 2: Evaluationsparameter für die Diagnose von CF im Rahmen des Neugeborenen-Screeningprogramms für cystische Fibrose in der Schweiz, 2020

		Richtige Diagnose		
		CF	Keine CF	Total
Screening Resultat	CF	19 <i>(Richtig positiv)</i>	85* <i>(Falsch positiv)</i>	104
	Keine CF	1 <i>(Falsch negativ)</i>	88'612 <i>(Richtig negativ)</i>	88'613
		20	88'697	88'717

*Bei 78 Kindern, die an ein CF-Zentrum überwiesen wurden, wurde CF ausgeschlossen, bei 3 Kindern wurde CFSPID diagnostiziert, 2 Kinder waren zu krank für weitere Abklärungen, 1 Kind konnte nicht weiterverfolgt werden und bei 1 Kind standen die Ergebnisse zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichts noch aus

Screening Parameter für 2020

Sensitivität	Richtig-positiv Rate: 19/20	95 %
Spezifität	Richtig-negativ Rate: 88'612/88'697	99,9 %
Falsch-negativ Rate	1 - Sensitivität	5 %
Falsch-positiv Rate	1 - Spezifität	0,01 %
Positiver prädiktiver Wert	Richtig positiv/positiv getestet: 19/104	18 %
Negativer prädiktiver Wert	Richtig negativ/negativ getestet: 88'612/88'613	99,9 %
Rückrufquote	726/88'717	0,8 %
Inzidenz von CF	CF-Fälle/Lebendgeburten: 19/85'914	1:4'522
Inzidenz aller Diagnosen (CF+CFSPID)	23/85'914	1:3'735
Zeit von der Geburt bis zur Beurteilung in einem CF-Zentrum	Median (Spannweite)	19 Tage (7-201)
Zeit von der Geburt bis zur genetischen Diagnose von CF	Median (Spannweite)	23 Tage (4-201)

Diskussion

Das CF-NGS in der Schweiz spielte auch im Jahr 2020 eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Kindern mit CF. Im vergangenen Jahr wurde als direkte Folge des Screeningprogramms bei 19 Kindern CF diagnostiziert. Dadurch konnte die Behandlung bei diesen Kindern frühzeitig gestartet und ihre Lebensqualität sowie die kurz- und langfristige Prognose verbessert werden.

Im gleichen Jahr wurde ein Kind beim CF-NGS übersehen, was als falsch-negatives Screening-Ergebnis gewertet wurde. Die falsch-negativ Rate des CF-Neugeborenen-Screenings in der Schweiz im Jahr 2020 lag somit bei 5 % und damit an der Grenze dessen, was von der ECFS als akzeptabel angesehen wird. Wegen der niedrigen absoluten Zahlen sind die Ergebnisse eines einzelnen Jahres jedoch stark vom Zufall beeinflusst. Sie müssen daher anhand von Daten aus früheren Jahren interpretiert werden. Diese Daten werden in Kapitel 2 dargestellt.

CFSPID wurde im Jahr 2020 bei 3 Kindern diagnostiziert. Bei 4 Kindern konnte nach einem positiven Screening-Ergebnis die Diagnose CF weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. Die Gründe dafür sind fehlende Nachuntersuchungen, ausstehende Ergebnisse und schwere Krankheit.

Der positive prädiktive Wert (PPV) des Screening-Verfahrens lag im Jahr 2020 bei 18 %. Dies liegt unter dem internationalen Standard von 30 %. Im Kapitel 2 beschreiben wir die Entwicklung des PPV über den 10-Jahres-Zeitraum von 2011 bis 2020. Wir diskutieren auch mögliche Gründe für die Veränderung des PPV und Möglichkeiten zur Optimierung des CF-NGS-Algorithmus.

Die Sensitivität des Screening-Algorithmus im Jahr 2020 war mit 95 % sehr hoch. Die Zeitspanne bis zur Beurteilung in einem CF-Zentrum (Median von 19 Tagen) und die Dauer bis zur definitiven Diagnose von CF (Median von 23 Tagen) blieb innerhalb der Empfehlungen der ECFS.

Im nächsten Kapitel werden wir die Jahre 2011 bis 2020 des CF-NGS in der Schweiz zusammenfassen und diskutieren. Dieser Rückblick auf die letzten 10 Jahre hilft uns zu verstehen, wie der aktuelle Screening-Algorithmus optimiert werden kann.

Kapitel 2

2 Zehn Jahre Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose in der Schweiz

Das Neugeborenen-Screening wurde in der Schweiz 2011 eingeführt. Im Jahr 2020 jährt sich der Beginn des CF-NGS in der Schweiz somit zum zehnten Mal. Die Pilotphase dauerte von Januar 2011 bis Dezember 2012. Die dauernde Evaluation während der 10 Jahre hat geholfen, Verbesserungen am Programm vorzunehmen und den Algorithmus fliegend anzupassen. Nach 10 Jahren ist es Zeit für einen Rückblick auf die erreichten Fortschritte und für einen Ausblick, wie das CF-NGS in Zukunft optimiert werden kann.

In diesem Kapitel präsentieren wir daher zuerst die Veränderungen des Schweizer Screening-Algorithmus in den letzten 10 Jahren. Zweitens beschreiben wir die Ergebnisse der 10-Jahres-Evaluation des CF-NGS. Drittens diskutieren wir die beobachteten Schwankungen der CF-Inzidenz in der Schweiz während dieses Zeitraums. Schliesslich untersuchen wir die Rolle des Sicherheitsnetzes für die Gesamtleistungsfähigkeit des Screeningprogramms.

2.1 Änderungen am Screening-Algorithmus 2011-2020

In den vergangenen 10 Jahren veränderte sich die Art und Weise, wie das Screening in der Schweiz durchgeführt wird. Die meisten Änderungen erfolgten in der frühen Pilot- und Etablierungsphase des Projekts zwischen 2011 und 2013. Die Anpassungen dienten der Verbesserung des PPV und der Sensitivität und hatten zum Ziel, unnötige Tests bei gesunden Kindern zu reduzieren.

Nach diesem Zeitraum blieb das Protokoll bis 2019 unverändert. In diesem Jahr mussten jedoch die IRT-Cut-off-Werte angepasst werden, da ein neues Laborsystem für die Messung der IRT-Werte eingeführt wurde. In der Tabelle 3 sind die Änderungen im Zeitraum 2011 bis 2020 zusammengefasst.

Tabelle 3: Änderungen des Algorithmus für das CF-NGS 2011 bis 2020

Jahr	Betroffene Screening-Komponente	Durchgeführte Änderung
2011	IRT-Wert	Cut-off wurde von 45 ng/ml auf 50 ng/ml erhöht
2011	Zweiter IRT-Wert	Cut-off für den zweiten IRT-Wert wurde von 50 ng/ml zu 60 ng/ml geändert
2011	DNA	Das genetische Screening wurde bei Kindern mit Mekoniumileus gleichzeitig mit der IRT-Messung durchgeführt
2011	Überweisung an das CF-Zentrum	Meldung des Screening-Ergebnisses vom Labor an die CF-Zentren erfolgt als "Screening positiv" ohne zusätzlichen Hinweis auf die Mutationsanalyse
2011	Schweisstest	Genetische Analyse wurde sofort durchgeführt, wenn der Schweisstest ungültig war
2013	DNA	DNA-Kit für das genetische Screening im NGS-Labor wurde geändert, da die Komponenten des " <i>in house test</i> " nicht mehr verfügbar waren und ein kommerzielles Testkit mit 18 CFTR-Mutationen verwendet werden musste
2013	Verwaltung der Datenbank	Weitere Separierung der Datenbanken nach Änderungen des Humanforschungsgesetzes
2013	Fäkale Pankreas-Elastase	Messung der fäkalen Pankreas-Elastase in den CF-Zentren bei ungültigem Schweisstest und 0 oder 1 CFTR-Mutationen, um CFSPID-Fälle zu vermeiden; Schweisstest wurde wiederholt, wenn das Kind ein Gewicht > 4'000 g hatte
2014	DNA	Ausweitung der diagnostischen Genanalyse auf die 50 häufigsten CF-verursachenden CFTR-Mutationen in den CF-Zentren
2014	Nomenklatur	Zweideutige CF-Diagnose wurde aufgehoben und CFSPID-Definition eingeführt
2014	Datenbank-Management	Zugang für das Neugeborenenlabor (nur zur Dateneingabe)
2015	Datenbank-Management	Zugang für das Genetiklabor (nur zur Dateneingabe)
2019	IRT-Wert	Wechsel des Laborsystems von Perkin-Elmer zu Labsystems mit Auswirkungen auf die absoluten IRT-Werte

2.2 Ergebnisse der Evaluation 2011-2020

Während des 10-Jahres-Zeitraums des CF-NGS in der Schweiz von 2011 bis 2020 wurde bei 869'665 Kindern eine erste IRT-Messung im Rahmen des Guthrie-Tests durchgeführt (Abbildung 5).

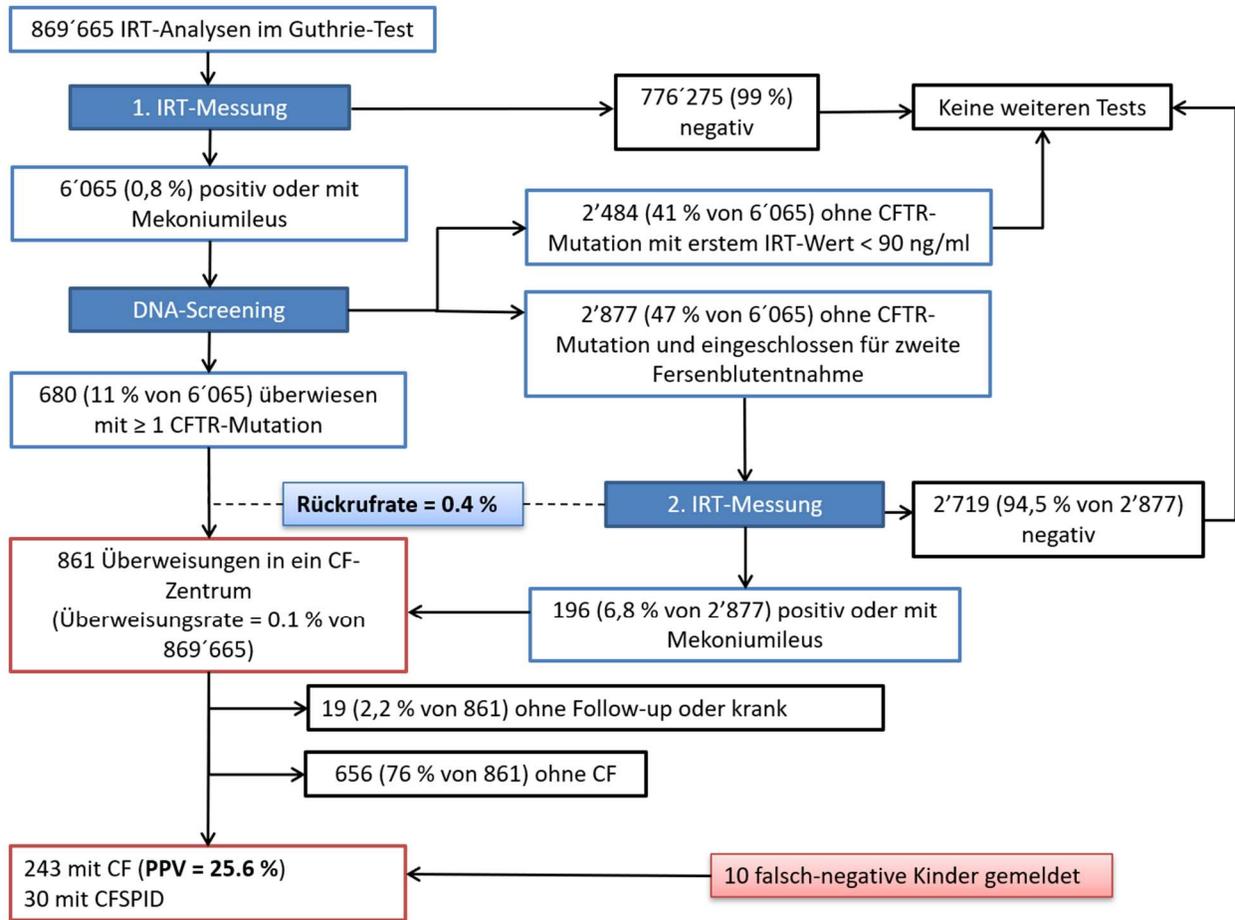
Von diesen 869'665 Kindern wurden 949 Kinder zur weiteren diagnostischen Abklärung an ein CF-Zentrum überwiesen (Überweisungsrate von 0,1 %). Bei 243 dieser 949 Kinder wurde CF definitiv diagnostiziert (PPV 25,6 %, Tabelle 4). Bei 656 Kindern konnte die Diagnose Cystische Fibrose nach weiteren Tests ausgeschlossen werden. Die Diagnose CFSPID wurde bei 30 Kindern gestellt. In 19 Fällen konnten keine weiteren diagnostischen Abklärungen durchgeführt werden. Diese Kinder waren entweder krank, konnten für die Nachverfolgung nicht erreicht werden oder es waren noch Tests ausstehend. Die Inzidenz von CF lag während des 10-jährigen Untersuchungszeitraums bei 1 von 3'509 Kindern.

Insgesamt wurden von 2011 bis 2020 zehn falsch-negative Fälle identifiziert. Es dauerte bei diesen Fällen zwischen 1 und 30 Monaten, bis die Diagnose doch noch gestellt wurde. Die Zusammenfassung dieser Fälle findet sich in Tabelle 5.

In den letzten 10 Jahren dauerte es nach der Geburt im Median 16 Tage, bis ein Kind in einem CF-Zentrum gesehen wurde. Von der Geburt bis zur genetischen Bestätigung der CF-Diagnose vergingen im Median 26 Tage.

Abbildung 5 zeigt die Gesamtzahl der Kinder, die in der Schweiz von 2011 bis 2020 im CF-NGS eingeschlossen wurden und alle Screeningschritte durchliefen. Die Daten des Jahres 2013 sind nur teilweise dargestellt, da es in diesem Jahr Änderungen im Algorithmus gab. Tabelle 4 zeigt die Auswertung der Evaluationsparameter des CF-NGS in der Schweiz während des Zeitraums 2011-2020. Tabelle 5 fasst die beim CF-NGS verpassten falsch-negativen Fälle der letzten 10 Jahre zusammen.

Abbildung 5: Anzahl Kinder, die in der Schweiz an jedem Screeningschritt des CF-NGS teilgenommen haben, 2011-2020*



* Es fehlen einige Daten des Neugeborenen-Screening Labors für das Jahr 2013, da diese nicht verfügbar waren.

Tabelle 4: Evaluationsparameter für das Neugeborenen-Screeningprogramm für Cystische Fibrose in der Schweiz, 2011-2020

		Richtige Diagnose		
		CF	Keine CF	
Screening Resultat	CF	243 <i>(Richtig positiv)</i>	706* <i>(Falsch positiv)</i>	949
	Keine CF	10 <i>(Falsch negativ)</i>	868'706 <i>(Richtig negativ)</i>	868'716
		253	869'412	869'665

*Bei 656 Kindern, die an ein CF-Zentrum überwiesen wurden, wurde CF ausgeschlossen, bei 30 Kindern wurde CFSPID diagnostiziert, 19 Kinder hatten einen erhöhten IRT-Wert im Zusammenhang mit einer anderen Krankheit (z. B. multiples Organversagen, Trisomie 21 oder Herzfehler) oder wurden nicht weiter verfolgt

Screening Parameter 2011 - 2020

Sensitivität	Richtig-positiv Rate: 243/250	97,2 %
Spezifität	Richtig-negativ Rate: 868'706/869'412	99,9 %
Falsch-negativ Rate	1 - Sensitivität	2,8 %
Falsch-positiv Rate	1 - Spezifität	0,01 %
Positiver prädiktiver Wert	Richtig positiv/positiv getestet: 243/949	25,6 %
Negativer prädiktiver Wert	Richtig negativ/negativ getestet: 868'706/868'716	100 %
Rückrufquote	3'011/869'665	0,4 %
Inzidenz von CF	CF-Fälle/Lebendgeburten: 243/852'750	1:3'509
Inzidenz aller Diagnosen (CF+CFSPID)	275/852'750	1:3'101
Zeit von der Geburt bis zur Beurteilung in einem CF-Zentrum	Median (Spannweite)	16 Tage (4-871)
Zeit von der Geburt bis zur genetischen Diagnose von CF	Median (Spannweite)	26 Tage (4-871)

Tabelle 5: Zusammenfassung der falsch-negativen Fälle, die beim CF-NGS übersehen wurden, im Zeitraum 2011 bis 2020⁺

Nr.	Verzögerung der Diagnose [Monate]	1. IRT-Wert (LT)	2. IRT-Wert (LT)	CFTR-Mutation 1	CFTR-Mutation 2	Schweiss-Chlorid [mmol/l]	Fäkale Pankreas-Elastase [$\mu\text{g/g}$]	Symptome
1	5	73,6 (4)	34,1 (25) *	2789+5G >A	2789+5G >A	62	340	Schwere metabolische Azidose nach Durchfallerkrankung
2	23	16,9 (5)	-	F508del	R1158X	95	< 15	Gedeihstörung und Steatorrhoe
3	2	49,6 (4)	53,6 (61) **	F508del	F508del	101	< 15	Länger andauernde RSV-Bronchiolitis und Gedeihstörung
4	4	132,1 (4)	***	R347P	Q525X	107	521	Chronischer Husten
5	7	49,6 (4)	-	F508del	F508del	81	< 15	Gedeihstörung
6	8	37,4 (4)	-	R352Q	2184insA	61	< 15	Chronischer Husten und Gedeihstörung, Pseudo-Bartter-Syndrom
7	30	34,9 (4)	-	1548delG	H139L #	95	501	Nasenpolypen und rezidivierende Bronchitis
8	4	49,1 (4) +	-	F508del	F508del	94	< 15	Chronischer Husten und Gedeihstörung
9	1	45,6 (5) +	-	3905insT	R1066H	66	47	CF-Diagnose bei der Geburt aufgrund der Familiengeschichte
10	7	69 (3)	-	-	-	79	71	Gewichtsverlust, Gedeihstörung, Pseudo-Bartter-Syndrom

*Zweite IRT-Messung durchgeführt, da im genetischen Screening keine CFTR-Mutation gefunden wurde,

Zweite Fersenblutentnahme aufgrund des klinischen Verdachts auf CF durchgeführt, *Aufgrund von

Kommunikationsproblemen wurde keine zweite IRT-Messung durchgeführt, #Noch nicht in der CFTR2-

Datenbank erfasst, ##Noch nicht als Kombination in der CFTR2-Datenbank erfasst, LT = Lebenstag, +Tabelle

basiert auf einer von Barben, J et al. veröffentlichten Publikation

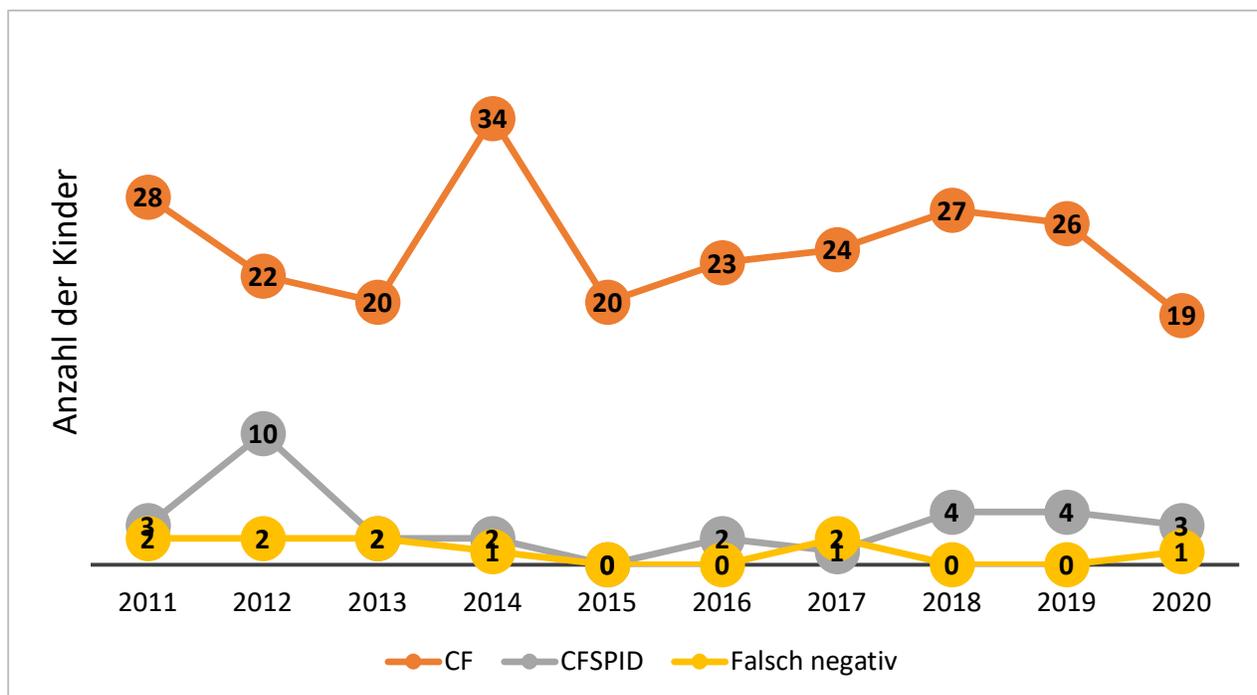
Abbildung 6: Anzahl CF-Fälle, CFSPID-Fälle und falsch-negativer Fälle pro Jahr von 2011 bis 2020

Abbildung 6 zeigt die Gesamtzahl der CF-, CFSPID- und falsch-negativen Fälle in der Schweiz im Zeitraum 2011 bis 2020. Die Zahlen blieben über den gesamten Zeitraum hinweg stabil und unterlagen nur geringen Schwankungen. Während des 10-Jahres-Zeitraums wurden 243 CF-Fälle diagnostiziert. Die Gesamtzahl der im gleichen Zeitraum diagnostizierten CFSPID-Fälle lag bei 30 und es wurden 10 falsch-negative Fälle identifiziert. Diese Zahlen haben sich im Vergleich zu früheren Auswertungen aufgrund von Datenaktualisierungen leicht verändert.

Wir haben die Rolle des Sicherheitsnetzes im CF-NGS-Algorithmus evaluiert. Dazu untersuchten wir die Anzahl der Kinder, bei denen in den letzten 10 Jahren eine zweite IRT-Messung wegen des Sicherheitsnetz-Algorithmus durchgeführt wurde und bei denen CF als Ergebnis dieses Algorithmus diagnostiziert wurde. Die Ergebnisse der Jahre 2011 bis 2020 sind im Detail in Abbildung 7 dargestellt.

Abbildung 7: Anzahl der Kinder, die nach einem positiven Screening-Ergebnis aufgrund des Sicherheitsnetz-Algorithmus an ein CF-Zentrum überwiesen wurden und Anzahl der in der Folge mit CF diagnostizierten Kinder, 2011 bis 2020

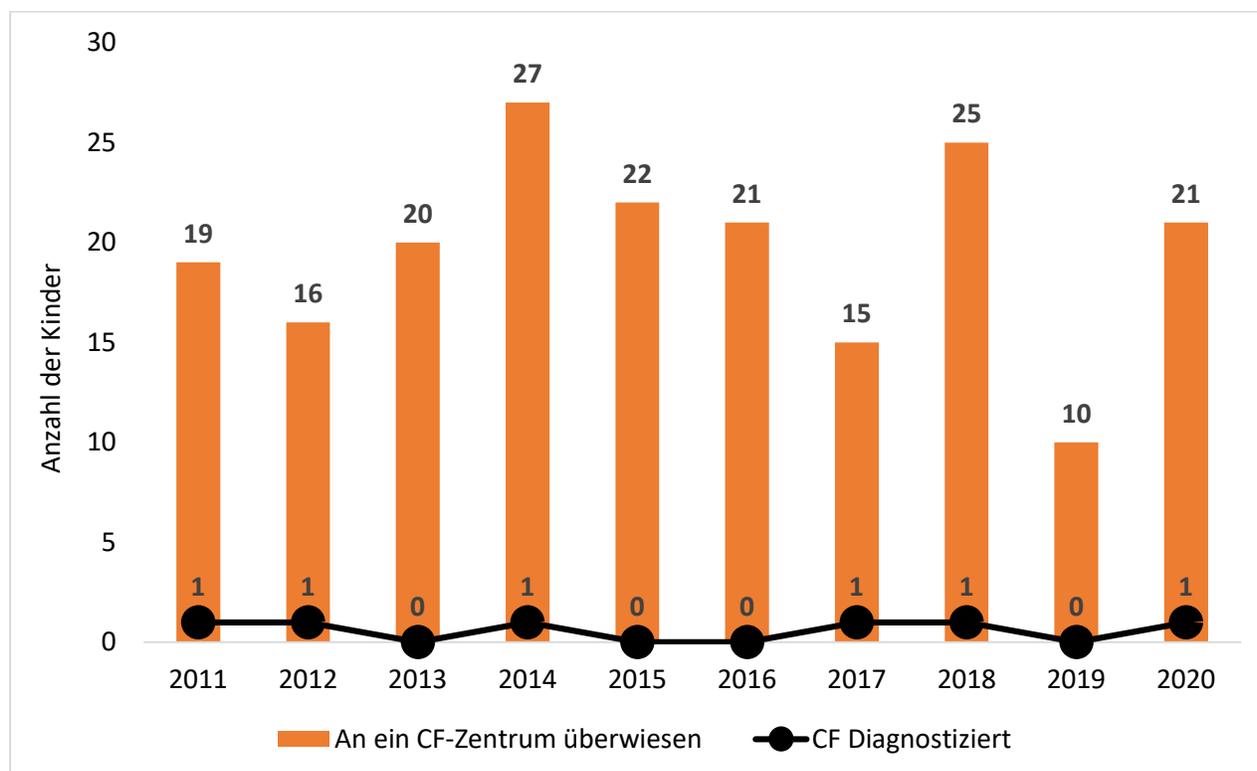


Abbildung 7 veranschaulicht die Ergebnisse des Sicherheitsnetz-Algorithmus zwischen 2011 und 2020. Der schwarze Punkt stellt die Anzahl der Kinder dar, bei denen pro Jahr infolge des Sicherheitsnetz-Verfahrens CF diagnostiziert wurde. Insgesamt wurden 196 Kinder in den Sicherheitsnetz-Algorithmus eingeschlossen und 6 CF-Diagnosen wurden als Ergebnis dieses Prozesses gestellt. Ohne das Sicherheitsnetz wäre bei diesen Kindern möglicherweise eine frühe Diagnose verpasst worden.

Der positive prädiktive Wert (PPV) des CF-NGS ist eine wichtige Kennzahl. Die ECFS hat für CF-NGS einen internationalen Standard für den PPV von 30 % festgelegt. Daher haben wir beschlossen, den PPV des Schweizer CF-NGS im Laufe der Zeit zu untersuchen und ihn mit dem internationalen Standard von 30 % zu vergleichen. Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 8: Positiver prädiktiver Wert des CF-NGS in der Schweiz im Zeitraum 2011-2020 mit der Regressionsgeraden und dem internationalen Standard für den PPV von 30 % als Vergleich

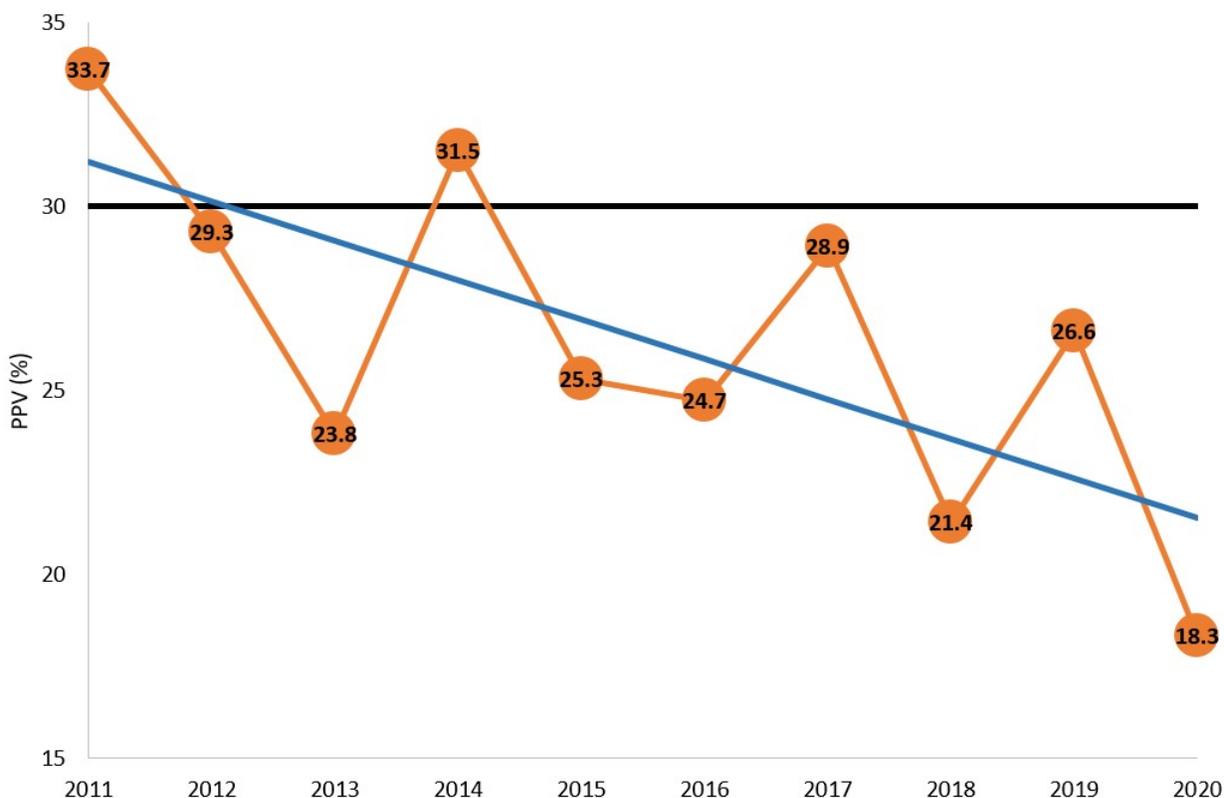
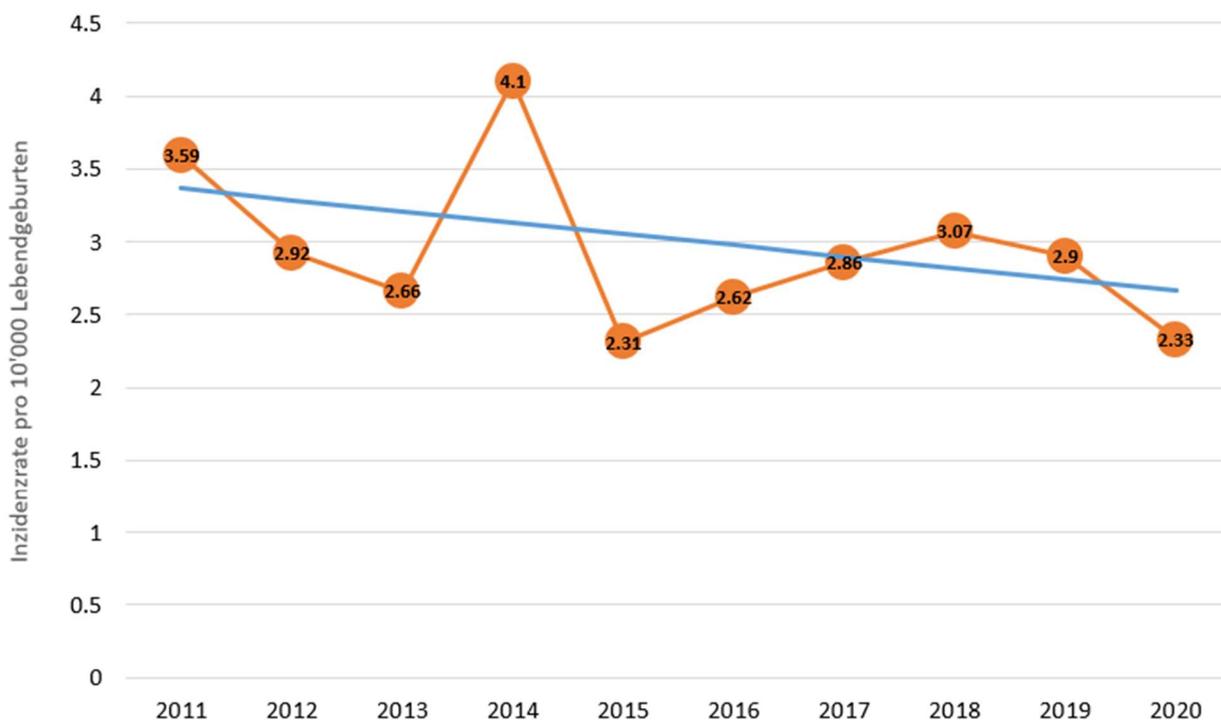


Abbildung 8 zeigt den PPV des CF-NGS-Programms in der Schweiz von 2011 bis 2020. Die schwarze Linie stellt den internationalen Standard für den PPV von 30 % dar. Um den internationalen Standard zu erreichen, sollte der PPV (oranger Punkt) oberhalb der schwarzen Linie liegen. Der allgemeine Trend des PPV in den letzten 10 Jahren ist rückläufig. Die blaue Regressionslinie zeigt, dass der Rückgang über die letzten 10 Jahre bei etwa 1 % pro Jahr lag (linearer Regressionskoeffizient: -1,08, 95 % Konfidenzintervall: -1,97 bis -0,18). Der PPV eines jeden Screeningprogramms hängt von der Prävalenz der jeweiligen Krankheit in der untersuchten Bevölkerung ab. Bei seltenen Krankheiten wie der CF kann es sein, dass der PPV aufgrund der insgesamt tiefen Fallzahlen in der Bevölkerung niedrig ist.

Wir haben die Inzidenzraten von CF von 2011 bis 2020 verglichen, um mögliche Muster der Erkrankung in der Bevölkerung zu erkennen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 9 zu sehen. Die Inzidenzrate beschreibt die Anzahl der neu diagnostizierten Fälle einer bestimmten Krankheit in einem bestimmten Zeitraum.

Abbildung 9: Inzidenzrate von CF pro 10'000 Lebendgeburten in der Schweiz mit Regressionsgerade, 2011 bis 2020



In Abbildung 9 ist die Inzidenzrate der CF-Diagnosen pro 10'000 Lebendgeburten in der Schweiz von 2011 bis 2020 dargestellt. Über diesen 10-Jahres-Zeitraum ist die Inzidenzrate (orange Punkte) relativ stabil geblieben. Wir haben eine lineare Regressionsanalyse mit der Inzidenzrate als Ergebnis- und dem Jahr als erklärende Variable durchgeführt. Damit wollten wir kontrollieren, ob es eine abnehmende Tendenz über den gesamten Zeitraum gibt. Die blaue Linie stellt die Regressionsgerade dar. Wir fanden keine Hinweise auf einen rückläufigen Trend bei der Inzidenzrate (Regressionskoeffizient: $-0,08$; 95 % Konfidenzintervall: $-0,21$ bis $0,06$).

Die Zeit bis zur Diagnosestellung wurde über den Zeitraum von 10 Jahren analysiert. Dafür wurde die Anzahl Tage von der Geburt bis zur Beurteilung durch ein CF-Zentrum und die Anzahl Tage von der Geburt bis zur endgültigen genetischen Diagnose untersucht. Diese beiden Parameter sind in den ECFS-Leitlinien definiert. Nach diesen internationalen Standards sollte ein Säugling mit einem positiven NGS-Ergebnis bis zum 35., spätestens jedoch bis zum 58. Lebensstag von einem CF-Spezialisten/einer CF-Spezialistin untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in den Abbildungen 10 und 11 zu sehen.

Abbildung 10: Minimum, Median und Maximum Lebensstage bis zu einer Untersuchung durch einen CF-Spezialisten/eine CF-Spezialistin

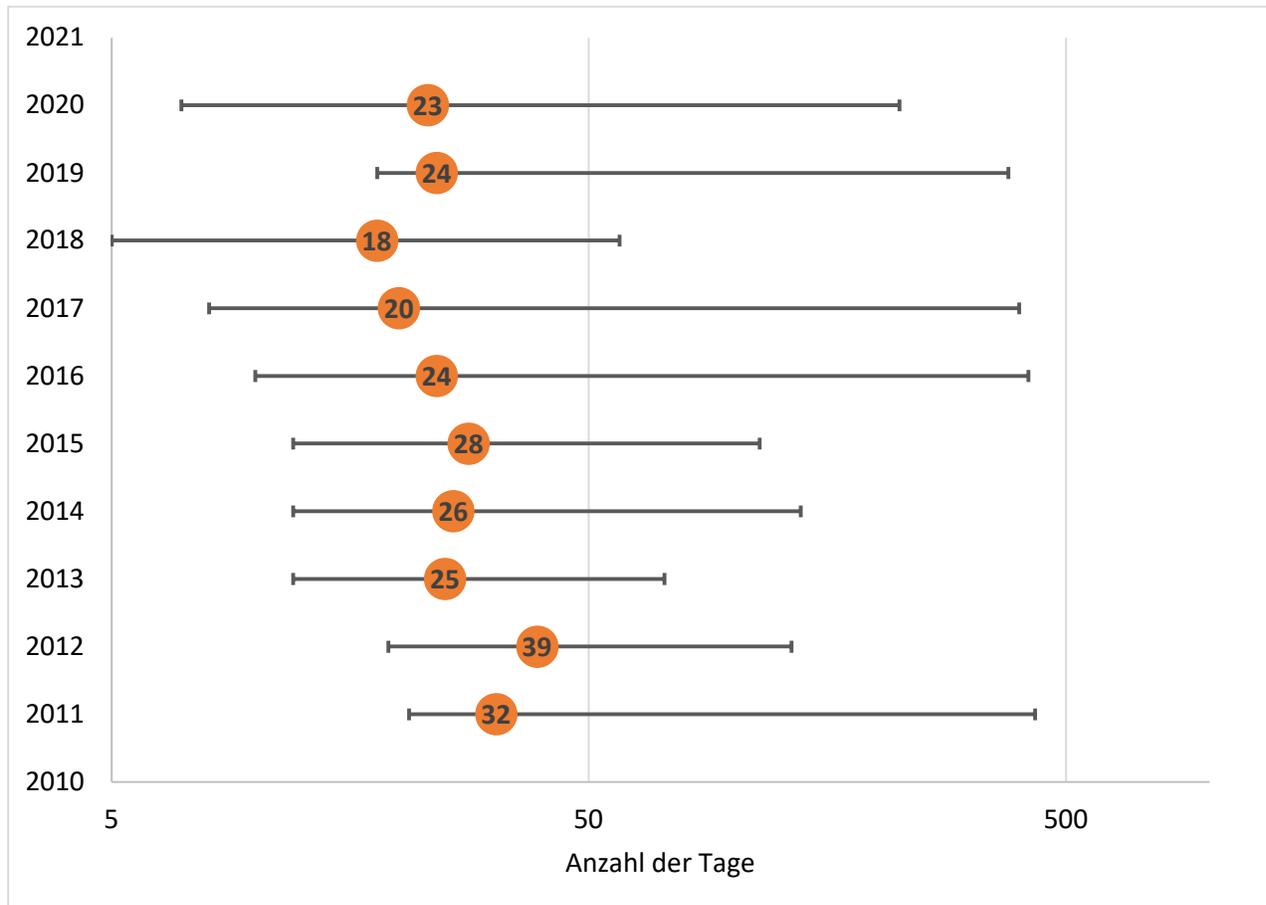


Abbildung 10 zeigt das mittlere Alter in Tagen (oranger Punkt), bis ein Kind von einem CF-Spezialisten oder einer CF-Spezialistin gesehen wird. Wenn bei einem Kind durch den Screening-Algorithmus CF diagnostiziert wird oder ein Verdacht auf CF besteht, wird es sofort an ein CF-Zentrum überwiesen. Die Abbildung zeigt auch die Spanne zwischen minimaler und maximaler Anzahl Lebensstage bis zur Überweisung. Insgesamt ist die mediane Anzahl Tage stabil geblieben. Sie liegt innerhalb der empfohlenen internationalen Vorgaben. Die Zahlen sind trotz der COVID-19-Pandemie relativ stabil geblieben.

Die Anzahl Lebenstage (d. h. das Alter in Tagen) bis zur genetisch bestätigten CF-Diagnose ist in Abbildung 11 für die letzten 10 Jahre dargestellt.

Abbildung 11: Minimum, Median und Maximum Lebenstage bis zur genetischen Diagnose von CF in der Schweiz, 2011 bis 2020

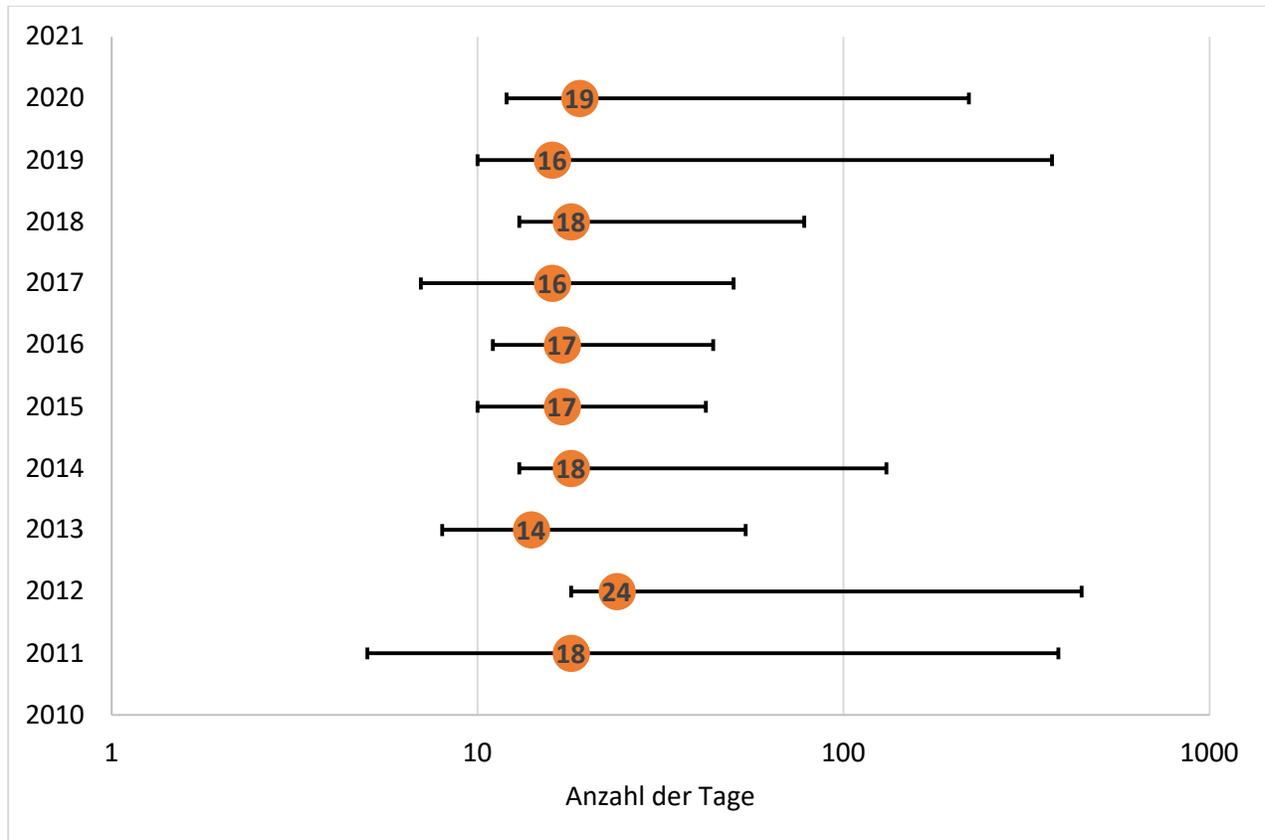


Abbildung 11 zeigt die mittlere Anzahl Lebenstage (d. h. das Alter in Tagen) bis zur genetisch gesicherten CF-Diagnose zwischen 2011 und 2020 in der Schweiz. Die Abbildung umfasst die Spanne zwischen minimaler und maximaler Anzahl Lebenstage bis zur definitiven Diagnose. Der Median liegt deutlich unter dem internationalen Standard von 35 Lebenstagen und ist im Laufe der Zeit leicht gesunken. Dies widerspiegelt die gute Kommunikation zwischen den verschiedenen Institutionen, die am CF-NGS-Programm beteiligt sind. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass die Zahlen trotz der COVID-19-Pandemie relativ stabil geblieben sind.

Diskussion

Die Einführung des Neugeborenen-Screenings für Cystische Fibrose in der Schweiz im Jahr 2011 hat die Versorgung von Kindern mit CF über die letzten 10 Jahre verändert. Zwischen 2011 und 2020 wurde Cystische Fibrose bei insgesamt 243 Kindern als direkte Folge des Screeningprogramms diagnostiziert. Dadurch konnte die Behandlung bei diesen Kindern frühzeitig gestartet und ihre Lebensqualität sowie die kurz- und langfristige Prognose verbessert werden.

Im selben 10-Jahres-Zeitraum wurden insgesamt 10 Kinder mit CF durch das CF-NGS-Verfahren übersehen. Sieben dieser 10 Fälle traten zwischen 2011 und 2014 auf. Die falsch-negativ Rate des Screeningprogramms liegt während der letzten 10 Jahre mit 2,8 % deutlich unter dem von der ECFS festgelegten Grenzwert von 5 %. Diese niedrige falsch-negativ Rate unterstreicht die Bedeutung der sorgfältigen Auswahl des IRT-Cut-off-Wertes. Bei einem dieser 10 Kinder wurde die Diagnose bereits vor der Geburt gestellt. Die übrigen Kinder stellten sich mit unterschiedlichen Symptomen bei Ärztinnen und Ärzten vor, wie zum Beispiel Gedeihstörung, Gewichtsverlust, chronischer Husten, anhaltende Infektionen der unteren Atemwege, Durchfall oder schwere Elektrolytstörungen. Die CF-Diagnose wurde bei diesen Kindern mit falsch-negativem Screening-Ergebnis im Alter von 1 bis 30 Monaten gestellt. Falsch-negative Ergebnisse kommen leider bei jedem Screeningprogramm vor.

Das Ziel des CF-NGS in der Schweiz ist es, möglichst viele Fälle mit unklarer Diagnose (CFSPID) zu vermeiden. Es sollten nur eindeutige CF-Fälle identifiziert werden, bei denen eine frühzeitige Behandlung möglich ist. In den letzten 10 Jahren wurden in der Schweiz nur 30 Kinder mit CFSPID diagnostiziert. Die Diagnose CFSPID ist eine ungewollte Folge des CF-Neugeborenen-Screeningprogramms. CFSPID wird auch als CRMS (CFTR-related metabolic syndrome) bezeichnet. Die Definition von CFSPID lautet: ein positives Screeningergebnis mit einem grenzwertigen oder einem negativen Schweisstest und 0 oder 1 CFTR-Mutation. Es ist unklar, wie viele CFSPID-Fälle später doch noch eine CF-Diagnose erhalten. Die Rate liegt vermutlich zwischen 11 % und 44 % (Munck, A et al. 2020, International Journal of Neonatal Screening). Die Diagnose CFSPID bedeutet immer eine hohe Belastung für die Familien. Sie benötigen engmaschige Kontrollen, damit neue Symptome frühzeitig erkannt werden. Gleichzeitig muss die Übertherapie eines ansonsten gesunden Kindes vermieden werden. In der Schweiz wird derzeit eine Studie durchgeführt um herauszufinden, wie es diesen Kindern mit CFSPID heute geht und wer sich um sie kümmert.

Bei der Einschätzung der Rolle des Sicherheitsnetzes gibt es positive und negative Aspekte. Bei insgesamt 6 Kindern wurde CF dank des Sicherheitsnetz-Algorithmus diagnostiziert. Bei 2 dieser Kinder wäre CF in späteren Jahren auch ohne Sicherheitsnetz identifiziert worden, da in darauffolgenden Versionen des CF-NGS-Algorithmus ein grösseres Panel von 18 CFTR-Mutationen im DNA-Screening verwendet wurde. Es gab jedoch 190 gesunde Kinder, welche wegen des Sicherheitsnetzes an ein CF-Zentrum überwiesen wurden. Diese 190 Kinder wurden aus 2'877 Kindern identifiziert, bei welchen aufgrund eines erhöhten ersten IRT-Werts und fehlender CFTR-Mutation eine zweite Fersenblutentnahme durchgeführt wurde. Das Sicherheitsnetz trägt auch zum niedrigen PPV des derzeitigen Screening-Algorithmus bei.

Bei der Abwägung der zukünftigen Rolle des Sicherheitsnetzes müssen die Vorteile einer frühzeitigen Erkennung von CF und der Stress für ansonsten gesunde Kinder und Familien berücksichtigt werden. Ausserdem entstehen durch unnötige Abklärungen Kosten für das Gesundheitssystem, die miteinbezogen

werden müssen. Insgesamt gab es in den vergangenen zehn Jahren nur wenige Änderungen am Algorithmus des CF-NGS. Die meisten Änderungen wurden in der anfänglichen Pilotphase und der Einführungsphase des Screening-Programms vorgenommen. Das Sicherheitsnetz könnte bei zukünftigen Änderungen am Algorithmus modifiziert oder ganz aus dem Algorithmus gestrichen werden. Somit könnte der Nutzen des Screenings gesteigert und die damit verbundenen Defizite verringert werden.

Ein genauer Blick auf das Gesamtbild zeigt, dass der PPV während des 10-Jahres-Zeitraums des CF-NGS in der Schweiz rückläufig ist. Der durchschnittliche PPV der letzten 10 Jahre liegt bei 25,6 % und somit unter der internationalen Empfehlung von 30 %. Von 2011 bis 2020 wurden insgesamt 706 Kinder nach einem falsch-positiven Screeningergebnis zur weiteren Abklärung in ein CF-Zentrum überwiesen, in dem dann vom CF-Team eine CF ausgeschlossen wurde. Die Bestimmung des Cut-offs für den Algorithmus ist eine Gratwanderung zwischen dem Verpassen von CF-Fällen und der Belastung von gesunden Kindern und Familien durch unnötige Abklärungen. Beide Aspekte müssen bei zukünftigen Optimierungen des Algorithmus beobachtet und berücksichtigt werden.

Eine Erhöhung des PPV kann durch eine Erhöhung der Spezifität des Algorithmus oder durch Abschaffung oder Anpassung des Sicherheitsnetzes erfolgen. Mögliche Strategien hierfür sind: Einbezug einer zusätzlichen genetischen Sequenzierungskomponente, wodurch mehr CFTR-Mutationen identifiziert werden, Erhöhung des IRT-Cut-offs, Durchführung von zusätzlichen Tests wie PAP (Pankreatitis-assoziiertes Protein) oder Ausrichtung des Screenings auf eine Population mit höherer Prävalenz für CF. Diese Anpassungen werden sich jedoch auch auf die Sensitivität des Screening-Algorithmus auswirken und die Zahl der CFSPID-Diagnosen erhöhen.

Die Sensitivität des Screening-Algorithmus ist mit einem Wert von 97,2 % hoch. Die Inzidenz von CF blieb dabei während des 10-Jahres-Zeitraums insgesamt stabil. Darüber hinaus hat sich die Zeitspanne bis zur endgültigen CF-Diagnose und die Zeit bis zur Konsultation eines CF-Spezialisten oder einer CF-Spezialistin (Median von 26 bzw. 16 Tagen) in den letzten 10 Jahren kaum verändert. Dies zeigt, dass die Prozesse rund um das CF-NGS in der Schweiz effektiv funktionieren.

Insgesamt hat das CF-NGS in den letzten 10 Jahren gute Ergebnisse erzielt. Das Schweizer CF-NGS wird auch von der ECFS als Beispiel für ein effektives Screeningprogramm mit gutem Evaluationsprogramm anerkannt. Es erreicht somit international gültige Standards und hat zu zahlreichen Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften geführt. Essenziell für den Erfolg des Screeningprogramms ist die hervorragende Datenqualität und Kommunikation aller beteiligter Institutionen. Die jährliche Evaluation des Schweizer CF-NGS in den letzten 10 Jahren führt auch dazu, dass kleinere Anpassungen zur Optimierung des Algorithmus jederzeit vorgenommen werden können.

Kapitel 3

3 Das Schweizer Neugeborenen-Screening im Vergleich mit anderen europäischen Ländern

Die vorliegende 10-Jahres-Evaluation des CF-NGS in der Schweiz zeigt auf, wie sich das Programm in dieser Zeit entwickelt hat. Während dieser Periode gab es auch europaweite Erhebungen zu nationalen und regionalen CF-NGS-Programmen, die von der ECFS koordiniert werden. Anhand der veröffentlichten Informationen aus diesen Erhebungen ist es möglich, das Schweizer CF-NGS-Programm mit anderen Programmen in Europa zu vergleichen.

Das Ziel dieses Kapitels ist es, das Schweizer CF-NGS mit anderen europäischen Programmen zu vergleichen. Zunächst stellen wir ausgewählte CF-NGS-Programme aus Europa vor, aus einer Evaluation von europäischen CF-NGS-Programmen, welche von der ECFS veröffentlicht wurde. Danach beschreiben wir die aktuelle ECFS-Erhebung, die sich derzeit in der Phase der Datenerfassung befindet. Abschliessend diskutieren wir die Ergebnisse und erörtern, wie dieses Wissen zur Optimierung des CF-NGS in der Schweiz beitragen kann.

3.1 Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose in Europa

Ziel dieses Kapitels ist es, das Schweizer CF-NGS mit anderen europäischen Programmen zu vergleichen. Von 2014 bis 2015 führte die ECFS eine Umfrage zu CF-NGS durch. Diese Umfrage knüpfte an eine frühere Umfrage aus dem Jahr 2004 an. Die Erhebung ergab, dass im Jahr 2016 in 21 Ländern in Europa ein CF-NGS durchgeführt wurde und zeigte, dass in den vorangegangenen 10 Jahren die Zahl der in einem CF-NGS eingeschlossenen Kinder in Europa von 1,6 auf 2,7 Millionen angestiegen ist (Barben, J et al. 2017, Journal of Cystic Fibrosis).

In Europa ist das NGS auf Cystische Fibrose weit verbreitet. Die verwendeten Verfahren variieren jedoch stark. Die Entscheidung über die Einzelheiten des Protokolls wird in der Regel während einer ersten Pilotphase der Evaluation getroffen. Berücksichtigt werden lokale Krankheitsmuster, die Ressourcen des Gesundheitswesens, ethische Überlegungen und das Engagement der Teilnehmenden. Die grosse Variabilität der verwendeten Screeningprogramme ist in Tabelle 6 dargestellt.

Wie beim CF-NGS in der Schweiz spielt auch in Europa die regelmässige Evaluierung der CF-NGS-Programme eine wesentliche Rolle für deren Optimierung. Im Rahmen der Erhebung 2014-2015 präsentierte die ECFS Daten zur Leistungsfähigkeit von 13 nationalen NGS-Programme, die im Jahr 2014 liefen. Diese Daten bieten eine Momentaufnahme des einjährigen Erhebungszeitraums. In dieser Erhebung wurden Daten zu PPV, Sensitivität, falsch-negativen Ergebnissen und dem Verhältnis zwischen der Anzahl der CF- und CFSPID-Fälle erfasst. Diese Daten sind in Tabelle 7 zu sehen.

Die Protokolle für CF-NGS werden in Europa seit 1984 verwendet und unterscheiden sich teilweise erheblich. Die im Jahr 2015 in Europa verwendeten Protokolle für CF-NGS sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Protokolle für CF-NGS in Europa in 2015*

Land	Einführungsjahr	Protokoll (2015)
Nordirland	1984	IRT / DNA / IRT
Wales	1996	IRT / DNA
Österreich	1997	IRT / IRT
Frankreich	2002	IRT / DNA / IRT
Schottland	2003	IRT / DNA / IRT
England	2007	IRT / DNA / IRT
Russland	2007	IRT / IRT
Slowakei	2009	IRT / IRT
Tschechische Republik	2009	IRT / DNA / IRT
Irland	2011	IRT / DNA
Niederlande	2011	IRT / PAP / DNA / EGS
Schweiz	2011	IRT / DNA / IRT
Norwegen	2012	IRT / EGS
Türkei	2015	IRT / IRT
Portugal	2015	IRT / PAP / IRT

* Werte von Barben J. et al. *The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe*, *Journal of Cystic Fibrosis* 16 (2017) 207-213.

Tabelle 6 zeigt die grosse Variabilität der CF-NGS-Protokolle, die 2015 in Europa verwendet wurden. Die Tabelle enthält nur grundlegende Informationen über den Inhalt der Protokolle. Innerhalb der einzelnen Protokolle gibt es grosse Unterschiede bei den gewählten IRT- und PAP-Cut-off-Werten, den Methoden für die Probenentnahme und -aufbereitung, der Anzahl Mutationen im DNA-Panel und dem Alter, in dem der Test durchgeführt wird. Aus Tabelle 6 wird auch ersichtlich, dass das CF-Screening in mehreren Teilen Europas erst vor kurzem eingeführt wurde.

Im Jahr 2014 liefen mehrere nationale CF-NGS-Programme. Die wichtigsten Kennzahlen einiger dieser Programme wurden veröffentlicht und sind in der Tabelle 7 aufgeführt (Barben, J et al. 2017, Journal of Cystic Fibrosis).

Tabelle 7: Zentrale Kennzahlen für CF-NGS in Europa in 2014*

Land	PPV	Sensitivität	Falsch-Negativ	CF zu CFSPID Verhältnis	CF-Fälle
Nordirland	25 %	100 %	0	0	4
Wales	30 %	90 %	1	0	9
Österreich	20 %	96 %	1	25:1	25
Frankreich	34 %	95 %	8	8:1	139
Schottland	75 %	100 %	0		18
England	67 %	98 %	3	10,5:1	157
Slowakei	3 %	100 %	0	0	5
Tschechische Republik	15 %	94 %	1	7,5:1	15
Irland	44 %	100 %	0	1,2:1	32
Niederlande	68 %	81 %	5	10:1	21
Schweiz	31 %	97 %	1	17:1	34
Norwegen	63 %	91 %	3	2,5:1	10

*Werte von Barben J. et al. *The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe*, *Journal of Cystic Fibrosis* 16 (2017) 207-213.

Tabelle 7 zeigt die grossen Unterschiede zwischen den Kennzahlen der CF-NGS-Programme in Europa im Jahr 2014. Der PPV reicht von 3 % bis 75 %. Er ist abhängig von der Art des verwendeten Protokolls und der Population, die gescreent wird. Die Sensitivität erscheint angemessen, denn die meisten Länder erreichen einen Wert über dem internationalen Standard von 95 %. In allen teilnehmenden CF-NGS-Ländern wurden durch das Screening nur wenige CF-Fälle übersehen. Diese falsch-negativen Fälle werden jedoch in Screeningprogrammen oft unterschätzt, da einige erst spät im Leben erkannt oder diagnostiziert werden. Einige werden auch nicht gemeldet. Darüber hinaus war das Verhältnis von CF zu CFSPID von Land zu Land sehr unterschiedlich. Ein höheres Verhältnis von CF zu CFSPID wird als besseres Ergebnis angesehen als ein niedrigeres Verhältnis.

Die Ausweitung der NGS für CF in ganz Europa war insgesamt erfolgreich, wobei die meisten Programme im Hinblick auf die internationalen Standards zufriedenstellend abschneiden. Die Ergebnisse der Umfrage von 2014 zeigen jedoch auch die Herausforderungen auf und betonen die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Qualitätsverbesserung. Die Programme müssen ihre Leistung kritisch reflektieren und Systeme zur Datenerfassung einrichten, um die Resultate auszuwerten. Es sind grosse Datensätze erforderlich, um die Leistungsfähigkeit eines NGS-Programms in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe über einen langen Zeitraum hinweg zuverlässig zu untersuchen.

Ein grosses Problem bei der Datenerhebung für die ECFS-Erhebung 2014 war, dass die Datenerhebung in den verschiedenen europäischen Ländern nicht standardisiert war. Dies hat die Interpretation und den Vergleich der Ergebnisse erschwert. Daher hat die ECFS-Arbeitsgruppe für das Neugeborenen-Screening eine neue Reihe von standardisierten Ergebnisgrössen erstellt. Diese wurden von Munck, A. et al. im *Journal of Cystic Fibrosis* 2021 veröffentlicht. Die Liste der 20 wichtigsten Ergebnisgrössen umfasst Spezifität, Sensitivität, PPV und Zeitpunkt der Diagnose sowie andere wichtige Faktoren wie den Trägerstatus oder Anzahl falsch-negativer Fälle. Die Umfrage wurde an über 40 Länder und Regionen in ganz Europa verschickt. Sie bewertet die im Zeitraum 2019 erhobenen Daten im Hinblick auf die wichtigsten Kennzahlen. Die Ergebnisse der Umfrage werden für das Jahr 2022 erwartet.

Die Autorinnen und Autoren empfehlen in der Schlussfolgerung der ECFS-Studie 2014, dass grundsätzlich keine Änderungen am Algorithmus vorgenommen werden sollten. Die Programme sollten zum Beispiel keine Cut-offs anpassen oder Änderungen am Sicherheitsnetz vornehmen. Falls doch Anpassungen gemacht werden, sollten die Folgen anhand von langfristig erhobenen Daten sorgfältig geprüft werden. CF-NGS-Programme sollten jedoch offen für Veränderungen bleiben, falls dadurch ihre Leistungsfähigkeit verbessert wird. Die Autorinnen und Autoren betonen ausserdem die Bedeutung der sorgfältigen Auswahl des verwendeten Protokolls. Dies sei wichtig im Hinblick auf das Erreichen der ECFS-Standards und die Minimierung der negativen Auswirkungen auf die untersuchte Bevölkerung.

Diskussion

Das Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose ist eine gut etablierte und kosteneffiziente Präventionsmassnahme. Das CF-NGS wird in der Schweiz und auch in immer mehr europäischen Ländern umgesetzt (Barben J, et al. 2017, *Journal of Cystic Fibrosis*). Die Resultate der ECFS-Erhebungen können mit den neuen Erkenntnissen aus der 10-Jahres-Evaluation des Schweizer CF-NGS verknüpft werden. Mit den neu gewonnenen Informationen können wir die Leistungsfähigkeit des Schweizer CF-NGS optimieren. Diese Informationen sind von entscheidender Bedeutung angesichts der wachsenden Zahl regionaler und nationaler Programme in Europa. Es werden immer komplexere und unterschiedlichere Screening-Protokolle verwendet. Doch trotz der Unterschiede bei den Screening-Protokollen gibt es neben der Schweiz nur wenige Länder, welche die ECFS-Leitlinien für die Standards von CF-NGS-Programmen dauerhaft erreichen.

Die meisten Länder und Regionen verwendeten ein IRT/DNA/IRT-basiertes Verfahren. Doch selbst innerhalb dieses Verfahrens schwankte der positive prädiktive Wert in den einzelnen Ländern zwischen 15 % und 75 %. Es gibt mehrere Gründe, welche diese Unterschiede erklären können. Sie werden nachfolgend erörtert.

Jedes Protokoll beginnt mit einer IRT-Messung im Rahmen der Fersenblutentnahme bei Neugeborenen. Doch bereits dieser erste Schritt verläuft unterschiedlich. Fehler bei der Entnahme und Lagerung der Tests können die IRT-Ergebnisse beeinflussen. Der erste IRT-Test hat ausserdem je nach Laborprotokoll einen anderen Cut-off-Wert. Der Cut-off für den IRT-Wert kann ein fester Wert sein (z. B. > 90 ng/ml) oder ein schwankender Prozentwert (z. B. 99,2. Perzentil). Die IRT-Messung kann auch mit unterschiedlichen

Methoden erfolgen. Der im IRT-Protokoll verwendete Cut-off hat einen direkten Einfluss auf die Anzahl der korrekt positiv identifizierten und der falsch-negativen CF-Fälle.

Auch beim Zeitpunkt der Durchführung des zweiten IRT-Tests gibt es Unterschiede. Je nach CF-NGS-Programm wird dieser Test in unterschiedlichem Alter durchgeführt und mit einem eigenen Cut-off-Wert versehen. Ein Kind mit einem anfänglich grenzwertigen IRT-Ergebnis wird in einem bestimmten Lebensalter (in Tagen) erneut getestet. Wenn dieses zweite IRT-Ergebnis über dem Schwellenwert für den zweiten IRT-Test liegt, wird das Kind zur weiteren Untersuchung an ein CF-Zentrum überwiesen.

Beim DNA-Test wird die Blutprobe der Fersenblutentnahme verwendet, um eine Gruppe bekannter CFTR-Mutationen zu identifizieren. Wenn ein Kind mit einem grenzwertigen ersten IRT-Wert keine DNA-Mutationen aufweist, kann ein zweiter IRT-Test durchgeführt werden. Das Spektrum der verwendeten DNA-Testkits ist umfangreich. Sie weisen zwischen 4 und 600 bekannte Mutationen nach. Bis heute sind 2104 CFTR-Varianten bekannt (www.genet.sickkids.on.ca - letzte Aktualisierung 25.4.2021). Es sind jedoch nur 442 beschrieben. Von diesen sind 360 CF-verursachend (www.cftr2.org - letzte Aktualisierung 31.7.2020). Der positive prädiktive Wert verbessert sich mit der Erweiterung des Spektrums der CFTR-Mutationen, auf die getestet wird. Das Screeningprogramm kann so auf Kinder mit hohem Risiko fokussieren. Der Nachteil ist jedoch, dass eine grössere Anzahl von Kindern und Familien mit CF-Trägerstatus und CFSPID identifiziert werden.

Die Daten aus der ECFS-Erhebung 2014 verdeutlichen die Komplexität der NGS für CF und die Beziehung zwischen den unterschiedlichen Komponenten des Algorithmus und der Leistungsfähigkeit. Oft hat eine Anpassung, die bei einem Punkt eine Verbesserung bringt, eine negative Auswirkung auf einen anderen. So kann beispielsweise die Verwendung umfangreicherer DNA-Tests die Spezifität verbessern, allerdings werden so häufiger gesunde Träger und Kinder mit CFSPID erkannt.

3.2 Was wir von anderen Ländern lernen können

Zehn Jahre nach der Einführung des CF-Screenings für Neugeborene in der Schweiz spielt das Screeningprogramm nach wie vor eine wichtige Rolle in der Schweizer CF-Versorgung. Das aktuelle Schweizer CF-NGS-Modell weist mehrere Stärken auf: Kommunikation, Evaluation und Optimierung.

Erstens ist die Kommunikation zwischen den Teams effizient. Durch die geringe Grösse der Schweiz kennen sich die Spezialistinnen und Spezialisten der einzelnen Institute, welche an der CF-Versorgung beteiligt sind. Jedes Institut hat eine klare Führung und klare Verantwortlichkeiten, was die Kommunikation vereinfacht. Der Initiator des CF-NGS in der Schweiz, Prof. Jürg Barben, ist seit mehreren Jahren Leiter der Europäischen Neugeborenen-Screening-Gruppe der ECFS. Dies optimiert die internationale Kommunikation. Online-Sitzungen in Zeiten von COVID-19 haben die Kommunikation zwischen den Teams noch einfacher gemacht.

Zweitens wird die jährliche Evaluation des CF-NGS in der Schweiz von einer externen Gruppe aus dem ISPM durchgeführt. Die ISPM-Mitarbeitenden sammeln zentral die Daten aller Institutionen, die am CF-

NGS-Programm beteiligt sind. Daten werden seit 2011 kontinuierlich erhoben und mittels definierter Ergebnisgrößen standardisiert dokumentiert. Fehlende Daten werden gesucht und Fehler bei der Dateneingabe korrigiert. Dies ermöglicht eine unabhängige Bewertung des CF-NGS.

Drittens wird das CF-NGS in der Schweiz regelmässig angepasst. So können die besten Ergebnisse für Kinder mit CF erzielt werden. Im Anschluss an jede jährliche Evaluation gibt das ISPM Empfehlungen zu möglichen Änderungen des Algorithmus ab. Diese werden von den Verantwortlichen sorgfältig geprüft und können effizient umgesetzt werden. Die aktuelle 10-Jahres-Evaluation leistet einen wertvollen Beitrag zur laufenden Optimierung des CF-NGS-Programms in der Schweiz.

Insgesamt gilt das CF-NGS der Schweiz mit seiner detaillierten unabhängigen Evaluation in Europa als ein führendes Beispiel für ein Screeningprogramm. Allerdings weist es auch Schwächen auf. Dazu gehören: der insgesamt niedrige PPV und relativ viele CFSPID-Diagnosen und falsch positive Screening-Ergebnisse.

Jedes Screeningprogramm ist mit den gleichen Schwierigkeiten konfrontiert wie das CF-NGS in der Schweiz. Es gibt zwei Strategien, wie der PPV des Schweizer CF-NGS verbessert werden könnte (Abbildung 12). Unsere wichtigste Empfehlung zur Verbesserung des PPV wäre die Anpassung oder Abschaffung des Sicherheitsnetzes. Eine alternative Empfehlung wäre, mehr CFTR-Mutationen in das genetische Screening aufzunehmen. Dies würde jedoch dazu führen, dass mehr CFSPID-Fälle und CF-Träger entdeckt werden, was zu unnötigem Stress bei den Menschen mit unklarer Diagnose und den gesunden CF-Trägern führen kann und wertvolle Ressourcen beansprucht. Gegenwärtig ist der Schweizer CF-NGS-Algorithmus erfolgreich darin, die Zahl der identifizierten CFSPID-Fälle und CF-Träger möglichst tief zu halten. Eine Änderung des Prozesses muss mit Blick auf die Gesamtleistung des CF-NGS-Algorithmus also sorgfältig abgewogen werden.

Abbildung 12: Empfehlungen für mögliche Änderungen des CF-NGS-Algorithmus

1. Änderung oder Abschaffung des Sicherheitsnetz-Verfahrens
2. Einbezug von zusätzlichen CFTR-Mutationen in das genetische Screening

Wir danken allen am CF-NGS in der Schweiz beteiligten Instituten für ihre hervorragende Kommunikation und Zusammenarbeit in den letzten 10 Jahren. Alle zusammen haben zum Erfolg des Programms beigetragen.

Kapitel 4

4 Publikationen und Kongressbeiträge

4.1 Wissenschaftliche Veröffentlichungen in *peer-reviewed* Fachzeitschriften

Fingerhut R, Rueegg C, Imahorn O, Pedersen ESL, Kuehni CE, Gallati S, Regamey N, Barben J. Immunoreactive trypsinogen (IRT) levels in healthy newborns and infants with CF and CRMS/CFSPID. Submitted to *J Cyst Fibros*.

Newborn Screening for Cystic Fibrosis (Book). Edited by Jürg Barben & Kevin Southern. mdpi.com/books/pdfview/book/2841. ISBN 978-3-03936-991-1

Barben J, Southern KW. Why Do We Screen Newborn Infants for Cystic Fibrosis? *Int J Neonatal Screen* 2020 Jul 8;6(3):56.

Barben J, Chudleigh J. Processing Newborn Bloodspot Screening Results for CF. *Int J Neonatal Screen*. 2020 Mar 25;6(2):25

Barben J, Castellani C, Munck A, Davies JC, deWinter K, Gartner S, Kashirskaya N, Linnane B, Mayell SJ, McColley S, Ooi CY, Proesmans M, Ren CL, Salinas D, Sands D, Sermet-Gaudelus I, Sommerburg O, Southern KW, For the European CF Society Neonatal Screening Working Group (ECFS NSWG). Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). *J Cyst Fibros*. 2020 December. doi: 10.1016/j.jcf.2020.11.006

Southern KW, Barben J, Gartner S, Munck A, Castellani C, Mayell SJ, Davies JC, Winters V, Murphy J, Salinas D, McColley SA, Ren CL, Farrell PM. Inconclusive diagnosis after a positive newborn bloodspot screening result for cystic fibrosis; clarification of the harmonised international definition. *J Cyst Fibros*. 2019 Nov;18(6):778-780

Chudleigh J, Ren CL, Barben J, Southern KW. International approaches for delivery of positive newborn bloodspot screening results for CF. *J Cyst Fibros*. 2019;18:614-21

Ruegg CS, Kuehni CE, Gallati S, Jurca M, Jung A, Casaulta C, Barben J. Comparison of two sweat test systems for the diagnosis of cystic fibrosis in newborns. *Pediatr Pulmonol*. 2019; Mar;54(3):264-272.

Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;17(2):153-178.

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

4.2 Veröffentlichte 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

4.3 Beiträge an nationalen und internationalen Konferenzen

4.3.1 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. Neugeborenen screening 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*

Ausgezeichnet: GlaxoSmithKline – Prix Glaxo 2012 für die beste Kommunikation in Pädiatrie

4.3.2 Posterpräsentationen an nationalen und internationalen Konferenzen

Imahorn O, Frauchiger B, Pedersen E, Kuehni C, Gallati S, Fingerhut R, Blanchon S, Jung A, Mornand A, Müller D, Regamey N, Trachsel D, Latzin P, Barben J. Follow-up of Children with Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID) in Switzerland. *44th European Cystic Fibrosis Conference* 9-12.6.2021.

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.*

Ausgezeichnet: Preis für das beste Poster

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.*

Ausgezeichnet: Preis für das beste Poster, 2. Platz: Ausgezeichnete Forschung

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*

Ausgezeichnet: Cesaro Romano Preis für Cystische Fibrose Forschung

4.4 Weitere Vorträge

Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). *European CF Society, DNWG Meeting 23.9.2020* (Jürg Barben)

Addressing timeliness in the processing of a CF screening result. *European CF Conference, Liverpool, 8.6.2019* (Jürg Barben)

Newborn screening for CF - benefits and pitfalls. Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie, Bern 15.11.2018 (Jürg Barben)

Newborn screening for CF. *European Respiratory Society Meeting, Paris 15.9.2018* (Jürg Barben)

Practical aspects for improvement of CF diagnosis in Europe. Hands-on Training Workshop Schweisstestseminar Kinderspital Zürich, 25.10.2018 (Jürg Barben, Andreas Jung)

Is it time to unwrap the Nanoduct? European CF Society Diagnostic Network Meeting in St. Gallen, 9.2.2018. (Jürg Barben)

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)