



# Mukoviszidose (Cystische Fibrose)

## Einführung des Neugeborenen Screenings

Abb. 1: Laboranalytische Bestimmung von IRT im Rahmen des CF Screenings

Die Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) ist eine durch Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)-Gen bedingte Multiorganerkrankung. 90% der Morbidität und Mortalität werden durch die Lungenbeteiligung verursacht. Die mittlere Lebenserwartung von CF-Patienten in Deutschland beträgt derzeit über 40 Jahre. Neugeborene (NG) mit CF haben aber heute durch das Neugeborenen Screenings (NGS) auf CF gute Chancen, das Rentenalter zu erreichen.

Jedes Jahr kommen in der Bundesrepublik Kinder mit Mukoviszidose (=zystische Fibrose, cystic fibrosis, CF) auf die Welt. 2-3 Prozent der Bevölkerung sind gesunde Merkmalsträger der tödlichen Erbkrankheit. Sie sind selbst gesund, können Mukoviszidose aber vererben.

Mukoviszidose ist eine der häufigsten, angeborenen Stoffwechselerkrankungen der weißen Bevölkerung. Wichtigste Kennzeichen sind: chronischer Husten, schwere Lungenentzündungen, Verdauungsstörungen und Untergewicht.

Frühe Diagnose und sofortiger Therapiebeginn sind entscheidend für einen günstigen Krankheitsverlauf. Da der Krankheitsverlauf durch eine früh einsetzende Therapie entscheidend verbessert werden kann, ist es von großer Bedeutung, dass bei vorliegenden Krankheitssymptomen ein Test auf Mukoviszidose durchgeführt wird. Mit Hilfe verschiedener Methoden kann man die Mukoviszidose zuverlässig diagnostizieren.

Bei Neugeborenen wird inzwischen auch ein Screening angeboten, das innerhalb der ersten 4 Lebenswochen auf Mukoviszidose testet und so erstmals eine Diagnose vor Vorliegen der ersten Krankheitssymptome ermöglicht.

(Quelle: [www.muko.info](http://www.muko.info))

figste krankheitsverursachende *CFTR*-Mutation. Mittlerweile sind mehr als 2.000 Mutationen im *CFTR*-Gen bekannt. Die meisten sind jedoch mit einer Häufigkeit von <1% eher selten. Das *CFTR*-Protein bildet einen Ionenkanal, welcher für die Sekretion von  $\text{Cl}^-$  und Bikarbonat verantwortlich ist. *CFTR* ist zudem an der Regulation epithelialer  $\text{Na}^+$ -Kanäle (ENaC) beteiligt und spielt dadurch eine zentrale Rolle für die pH- und Wasser-Regulation an Atemwegsoberflächen. Mutationen im *CFTR*-Gen führen zu einer Ionentransportstörung, welche mit verminderter epithelialer Sekretion von  $\text{Cl}^-$  und Bikarbonat und gesteigerter  $\text{Na}^+$ -Resorption einhergeht. Dadurch kommt es zur Austrocknung der Atemwegsoberflächen, zur Ausbildung eines hoch-viskosen Schleims (Mucus). Die Besiedelung des Mucus mit *Pseudomonas aeruginosa* und anderen Problemkeimen bedingt eine Entzündung der Atemwege. In den oberen Atemwegen führt der *CFTR*-Defekt zu einer chronischen Rhinosinusitis mit entzündlicher Schleimhautschwellung, Mukozelen und Polypen. Neben den schweren Atemwegsbeschwerden bedingt der CF-Basisdefekt eine Eindickung der Sekrete in weiteren Organen.

### **Klinische Symptomatik der CF und therapeutische Strategien**

Etwa 10% der NG mit CF entwickeln in den ersten Lebenstagen einen Darmverschluss, der zumeist ein operatives Eingreifen erfordert. Bei 90% der CF-Säuglinge liegt eine exokrine Bauchspeicheldrüsensuffizienz vor, welche sich mit übelriechenden Fettstühlen, einem geblähten Abdomen sowie einer Gedeihstörung zeigt. Therapeutisch muss daher frühzeitig mit einer Pankreasenzym-Behandlung begonnen werden. CF-Patienten sollten zudem von Beginn an hochkalorisch ernährt werden (ca. 150 % des Energiebedarfs von gleichaltrigen Gesunden).

**O**bwohl insgesamt selten, stellt die CF die häufigste letal verlaufende Erbkrankheit bei Kaukasiern dar. Die Prävalenz in Deutschland liegt nach neueren Untersuchungen bei etwa 1:4.500, die Zahl gesunder Anlageträger von *CFTR*-Mutationen wird auf 2-3% der Bevölkerung geschätzt. 2011 waren im deutschen CF-Register 8.661 CF-Patienten erfasst. Aktuelle Untersuchungen sagen für Westeuropa bis zum Jahr 2025 eine Zunahme der CF-Patienten von ca. 50% voraus, was durch die Verbesserung der Lebenserwartung bedingt ist.

### **Pathophysiologie**

Die CF wird durch Mutationen im *CFTR*-Gen verursacht und autosomal-rezessiv vererbt. 1989 gelang es, das krankheitsverursachende Gen auf dem langen Arm des Chromosom 7 zu lokalisieren. Mit einer Allelfrequenz von ca. 70% ist F508del die häu-



PD Dr. med. Olaf Sommerburg



## Informationen

■ **PD Dr. med. Olaf Sommerburg**  
Sektion für Pädiatrische Pneumologie  
& Allergologie und Mukoviszidose-  
Zentrum  
Zentrum für Kinder- und Jugendme-  
dizin, Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 430  
D-69120 Heidelberg  
Phone: +49 6221 56- 4002 Pforte  
www.klinikum.uni-heidelberg.de/  
Mukoviszidose-Zentrum

■ **PerkinElmer LAS (Germany) GmbH**  
Ferdinand-Porsche-Ring 17  
D - 63110 Rodgau  
Telefon: 0800 - 0 00 66 79  
www.perkinelmer.com



PerkinElmer bedient mit dem Screening von Neugeborenen weltweit Kunden in mehr als 90 Ländern und ist bereits seit 1986 auf dem Gebiet tätig. Schätzungsweise wurden bis Ende 2015 rund 500 Millionen Babys mit Produkten von PerkinElmer auf die unterschiedlichsten Krankheiten hin untersucht. PerkinElmer bietet zuverlässige und geprüfte Produkte von höchster Qualität für alle Stadien des Neugeborenscreenings an.

■ **Astra Biotech GmbH**  
Rudower Chaussee 29  
D-12489 Berlin  
Telefon: 030-74 696 509  
www.astrabiotech.de



■ **Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose (CF)**  
In den Dauen 6  
53117 Bonn  
Telefon: 0228 98780-0  
Fax: 0228 98780-77  
E-Mail: info@muko.info  
Spendenkonto:  
IBAN: DE 59 3702 0500 0007 0888 00  
Bank für Sozialwirtschaft Köln

stellt. In anderen Ländern gehört das CF-NGS, dessen Nutzen vielfach gezeigt wurde, bereits seit Jahren zum Regelscreening. Zumeist wird die Bestimmung des Immunreaktiven Trypsinogens (IRT) als Erstuntersuchung und die Suche nach populations-spezifischen *CFTR*-Mutationen als Zweituntersuchung genutzt (IRT-DNA). Alternativ kann auch ein rein biochemisches CF-NGS durchgeführt werden, wenn für die Zweituntersuchung eine weitere IRT-Probe nach 21 Tagen untersucht wird (IRT-IRT). Zum Teil werden auch kombinierte IRT-DNA-IRT-Protokolle verwendet. Die Bestimmung eines zweiten IRT nach 21 Tagen hat jedoch den Nachteil, dass eine zweite Blutentnahme erforderlich ist. Der Nachteil von IRT-DNA-Protokollen ist wiederum, dass gesunde Kinder detektiert werden, die Anlage-träger für eine der gesuchten *CFTR*-Mutationen sind.

Vor der Einführung des Gendiagnostikgesetzes in Deutschland wurde in Dresden und Heidelberg mit Studien begonnen, in denen ein rein biochemisches CF-NGS-Protokoll, basierend auf der Bestimmung des IRT und des Pankreatitis assoziierten Proteins (PAP) evaluiert werden sollte, welches 2005 erstmals publiziert wurde. Das Protokoll wurde an mehreren Stellen modifiziert, um unter den hiesigen Bedingungen eine den IRT-DNA-Protokollen vergleichbare Sensitivität zu erreichen. Der Vorteil von IRT-PAP- gegenüber IRT-DNA-Protokollen liegt in einer geringeren Detektion von Gesunden mit einer *CFTR*-Mutation und von NG mit mild verlaufender CF, die nicht Ziel eines CF-NGS sind. Nachteil rein biochemischer IRT-PAP-Protokolle ist ein sehr niedriger positiver Vorhersagewert. Um diesen Nachteil zu beheben, schlug 2012 eine niederländische Arbeitsgruppe vor, IRT-PAP wiederum mit der Suche nach *CFTR*-Mutationen zu kombinieren (IRT-PAP-DNA). Der G-BA griff in seiner Entscheidung auf die in den deutschen Studien herausgearbeiteten Modifikationen des IRT-PAP-Protokolls zurück und folgte mit der Suche nach den 31 häufigsten *CFTR*-Mutationen in Deutschland auch dem Vorschlag einer dritten Protokollstufe (Abb. 3).

Um das „Recht auf Nichtwissen“ bezüglich der Anlageträgerschaft einer *CFTR*-Mutation zu wahren, wurde das Protokoll so gestaltet, dass alle NG CF-NGS-positiv gewertet werden, deren IRT-Wert über der 99,9ten IRT-Perzentile liegt, ohne dass diese NG die PAP-Analytik bzw. die Suche nach *CFTR*-Mutationen erhalten. In den „Tragenden Gründen“ zu dieser Entscheidung gab der G-BA an, dass dadurch Patienten mit seltenen und im CF-NGS nicht enthaltenen *CFTR*-Mutationen nicht benachteiligt würden. Zudem würden damit weniger Anlageträger detektiert werden. Dementsprechend ist bei positivem CF-NGS auch in der Befundmitteilung keine Information darüber enthalten, ob eine *CFTR*-Mutationsanalytik durchgeführt wurde.

Die CF ist nach Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes die erste genetische Erkrankung im NGS, für die höhere Anforderungen bezüglich der Aufklärung bestehen. Inzwischen bedarf es einer extra Elterninformation und Elterneinverständniserklä-

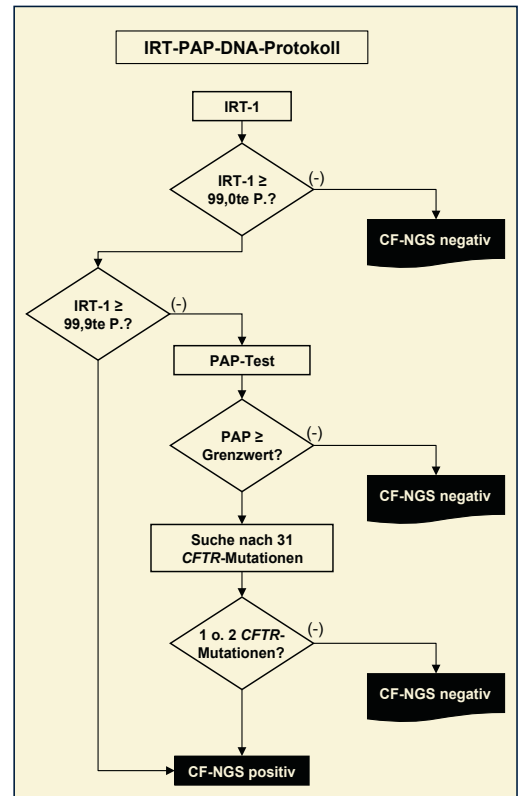


Abb. 3: Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beschlossenes Protokoll für das Neugeborenscreening auf Mukoviszidose.. Abkürzungen: NGS = Neugeborenscreening, IRT = Immunreaktives Trypsinogen, PAP = Pankreatitis assoziiertes Protein, P. = Perzentile.

rung auf einem gesonderten Blatt. Hebammen dürfen über das CF-NGS nicht aufklären, die Aufklärung muss durch einen Arzt erfolgen. Auch ist es nicht möglich, die Einverständniserklärung nach nachträglicher Aufklärung nachzureichen, um eine zweite Blutentnahme zu vermeiden. Damit steht zu befürchten, dass sich Eltern gegen eine zweite Blutentnahme entscheiden oder die nachträgliche Abnahme für das CF-NGS wird gar nicht erst angeboten, obwohl dieses bis zum 28. Lebensjahr nachgeholt werden kann.

Bei positivem Screeningbefund informiert das Labor den Einsender (Geburtsklinik oder Pädiater), der wiederum die Eltern informiert. Zur Bestätigung der CF müssen ein Schweißtest (Cl-Messung) verbunden mit einer klinischen Evaluation durchgeführt werden. Da die Durchführung des Schweißtests bei NG einer erheblichen Expertise bedarf, sollte die Konfirmationsdiagnostik möglichst in einem CF-Zentrum durchgeführt werden. Es ist in diesem Zusammenhang auch wichtig zu erwähnen, dass in Deutschland kein flächendeckendes Tracking-System existiert. Daher muss jeder Arzt in der Informationskette vom Labor bis zum CF-Zentrum informierten, jedoch mit ihrem Kind zur Abklärung nicht erschienenen Eltern nachgehen, bis die Diagnose CF bestätigt oder ausgeschlossen wurde.

Literatur beim Verfasser