

Monatsschr Kinderheilkd
<https://doi.org/10.1007/s00112-024-01964-2>
 Angenommen: 25. März 2024

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2024

Redaktion

Gesine Hansen, Hannover



Mukoviszidose – wenn die Diagnose unsicher bleibt

J. Hammermann¹ · M. Ballmann² · J. Bend³ · L. Nährlich⁴ · T. Nüßlein⁵ · S. Schmidt⁶ · U. Smrekar⁷ · O. Sommerburg⁸ · H. Ellemunter⁷

¹ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland; ² Rostock, Deutschland;

³ Mukoviszidose Institut, gemeinnützige Gesellschaft für Forschung und Therapieentwicklung mbH, Bonn, Deutschland; ⁴ Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Abteilung Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Funktionsbereich Päd. Pneumologie und Allergologie, Universitätsklinikum Gießen-Marburg GmbH, Gießen, Deutschland; ⁵ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein gGmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Koblenz, Deutschland; ⁶ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; ⁷ Cystische Fibrose Zentrum Innsbruck Dept. Kinder- und Jugendheilkunde Universitätsklinik für Pädiatrie III Kardiologie, Pneumologie, Allergologie, Cystische Fibrose, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ⁸ Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik Kinderheilkunde III, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Zusammenfassung

Das Ziel des Neugeborenen Screenings (NGS) auf Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF) ist eine frühe Diagnosestellung. Ist die Diagnosestellung mithilfe von Schweißtest und genetischer Diagnostik nicht eindeutig möglich, spricht man von einer „cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis“ (CFSPID). Auch bei der vom NGS unabhängigen CF-Diagnostik sind solche nichteindeutigen Befundkonstellationen möglich. Da es kaum Langzeitdaten gibt, die die Frage beantworten, ob diese Menschen zu einem späteren Zeitpunkt die Diagnosekriterien einer CF erfüllen werden, oder wann der Verdacht auf eine CF nicht mehr vorliegt, sollen Empfehlungen zu Betreuung, Verlaufsdagnostik und Dokumentation in Anlehnung an die europäischen und nordamerikanischen Leitlinien gegeben werden. Fokus der Empfehlungen sind Kinder mit einer CFSPID bis zum Beginn des Schulalters. Für diesen Zeitraum wird eine regelmäßige Betreuung in einer spezialisierten CF-Ambulanz mit regelmäßiger Reevaluation der erhobenen Befunde empfohlen. Vor der Einschulung sollte in kritischer Zusammenschau der Befunde individuell entschieden werden, ob die Diagnose CFSPID in die Diagnose CF oder „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disorder“ (CFTR-RD) geändert werden sollte, weiterbestehen bleibt oder die bis dahin erhobenen Befunde nicht mehr für eine CF sprechen und im besten Fall die spezialisierte Betreuung beendet werden kann. Durch registergestützte Dokumentation der Verlaufsdaten sollen diese Empfehlungen anhand der gewonnenen Erfahrungen angepasst werden.

Schlüsselwörter

Zystische Fibrose · Neugeborenen Screening · „Cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis“ · Betreuungsempfehlung · Register

In diesem Beitrag

- **Neugeborenen Screening auf Mukoviszidose**
 Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Screeningprotokolle • Nationale Neugeborenen Screeningprogramme
- **Konfirmationsdiagnostik**
 Schweißtest • Molekulargenetische Diagnostik • Pankreaselastase im Stuhl • Nasale Potenzialdifferenz und Messung des intestinalen Kurzschlussstroms
- **Unsichere Diagnose**
 Cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis • Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disorder • Empfohlene Primärdiagnostik • Empfohlene Frequenz der Vorstellungen in einem spezialisierten CF-Zentrum • Empfohlene Diagnostik im Verlauf • Diagnose und Kommunikation



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Nicht immer kann die Diagnose Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF) leitliniengerecht gestellt werden. In einigen Fällen ist entweder das Schweißtestergebnis, die genetische Diagnostik oder beides im Zusammenhang mit den klinischen Zeichen nicht eindeutig interpretierbar, sodass die Diagnose zunächst offenbleibt.

In diesen Fällen wurde der Status „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disorder“ (CFTR-RD) oder „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome“ (CRMS) zugeordnet. Letztere Bezeichnung ist v. a. in den Vereinigten Staaten weiterhin für die Benennung des Status von

Menschen mit unsicherer Diagnose üblich. Mit Einführung des Neugeborenen-screensings auf Mukoviszidose (CF-NGS) hat sich die Zahl der Kinder, bei denen keine eindeutige Diagnosestellung möglich ist, erhöht, da nun ein Schweißtest nicht mehr ausschließlich aufgrund der Symptomatik oder der Familienanamnese erfolgt, sondern auch allein aufgrund des auffälligen Laborbefunds im CF-NGS. In Europa wird dann, wenn die Diagnose nach auffälligem CF-NGS unsicher bleibt, von der „cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis“ (CFSPID) gesprochen. Die Häufigkeit von CFSPID ist von Aufbau, Organisation und Durchführung des CF-NGS abhängig.

» Bei Kindern mit einer CFSPID findet sich eine große Bandbreite möglicher phänotypischer Ausprägungen

Derzeit gibt es nur wenige Langzeitdaten zu Menschen mit CFSPID. Epidemiologische Studien zeigen, dass die Entwicklung dieser Kinder eine große Spielbreite phänotypischer Ausprägung v. a. bezüglich der Atemwegserkrankung haben kann [1–3]. Grundsätzlich besteht bei CFSPID das Risiko, dass sich eine typische CF oder einzelne Symptome einer CF manifestieren. Daher kommen einer frühen Diagnose und Abklärung in einem spezialisierten CF-Zentrum eine große Bedeutung zu. Auf der anderen Seite gibt es Kinder, die keine CF-Symptome entwickeln. Für deren Lebensqualität und die ihrer Angehörigen ist es erforderlich, die Unsicherheit bei der Einordnung des Status sobald wie möglich zu beenden.

Das Ziel der Projektgruppe Neugeborenen-screening des Beirats für Therapieförderung und Qualität (TFQ) des Mukoviszidose e.V. – Bundesverband Cystische Fibrose (CF) ist die Erstellung einer Handlungsempfehlung für Kinder mit nichteindeutiger Diagnose nach dem CF-NGS [4]. Die Empfehlungen berücksichtigen die verfügbaren internationalen Leitlinien und Empfehlungen [4–9]. Ausgerichtet sind sie auf das CF-NGS, die Versorgungsstrukturen sowie die Betreuung und Beratung von Familien und Patienten in Deutschland und Österreich.

Neugeborenen-screening auf Mukoviszidose

In den letzten 20 Jahren wurde das CF-NGS in vielen Ländern weltweit eingeführt. Durch das CF-NGS kann die Behandlung von Menschen mit Mukoviszidose früher begonnen werden; diese zeigen im Vergleich zu klinisch diagnostizierten CF-Patienten ein besseres Gedeihen, bessere Lungenfunktionswerte und auch eine verlängerte Lebenszeit (u. a. [10]).

Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Screeningprotokolle

In verschiedenen Ländern und Regionen wurden unterschiedliche CF-NGS-Protokolle entwickelt. Allen Protokollen gemeinsam ist die initiale Bestimmung von immunreaktivem Trypsinogen (IRT) aus einer getrockneten Blutprobe, die in der ersten Lebenswoche gewonnen wird [11]. Da die IRT-Bestimmung zwar sensitiv, aber nicht ausreichend spezifisch ist, ist eine zweite Protokollstufe erforderlich. Die Tests dieser zweiten Protokollstufe variieren. Neben dem reinen biochemischen Protokoll der 2fachen IRT/IRT-Bestimmung mit Abnahme der zweiten Probe für die IRT-Bestimmung nach dem 20. Lebensstag entwickelten und verbreiteten sich rasch Screeningprotokolle, die die Suche nach CFTR-Varianten als zweite Protokollstufe verwenden [11]. Zur Erläuterung des Begriffs „Variante“ soll eingeschoben sein, dass jegliche individuelle Veränderung in einem Gen unabhängig von ihrem Genprodukt und ihrer klinischen Relevanz als Variante bezeichnet wird.

Eine weitere Möglichkeit ist der Nachweis eines zweiten biochemischen Markers in der zweiten Stufe des CF-NGS, des pankreatitisassoziierten Proteins (PAP, [12–15]), teilweise gefolgt von einer genetischen Diagnostik in einer dritten Screeningstufe [16]. Welches CF-NGS-Protokoll für ein Land und seine Bevölkerung das effektivste ist, ist immer von den regionalen Versorgungsstrukturen sowie von politischen, ethischen und ethnischen Faktoren abhängig [17].

Nationale Neugeborenen-screeningprogramme

Deutschland

In Deutschland wird seit September 2016 ein nationales CF-NGS mithilfe eines 3-stufigen IRT-PAP-DNA-Protokolls durchgeführt ([18]; **Abb. 1a**).

Bei Kindern mit einem IRT-Wert \geq der 99,9. Perzentile der Normalbevölkerung wird das Screening ohne Durchführung der zweiten oder gar dritten Screeningstufe als positiv gewertet. Befindet sich der IRT-Wert zwischen der 99,0. und 99,9. Perzentile erfolgt im Screeninglabor in der zweiten Stufe die Bestimmung des PAP-Werts und – bei signifikanter PAP-Wert-Erhöhung – die Untersuchung auf 31 genetische Varianten (**Tab. 1**). Das Screeninglabor teilt den Screeningbefund „auffällig“ oder „unauffällig“ mit (www.g-ba/beschluesse/6514/). Die Mitteilung eines auffälligen Befunds ist mit der Empfehlung verbunden, dass die Eltern das Kind in einem spezialisierten CF-Zentrum zur Konfirmationsdiagnostik vorstellen (www.muko.info).

Österreich

In Österreich wird seit 1997 ein nationales zentralisiertes CF-NGS-Programm durchgeführt. Die CFTR-Mutationsanalyse wurde bewusst nicht in den Screeningalgorithmus aufgenommen. Bis Mai 2017 wurde ein Zweistufenprotokoll (IRT-IRT) angewandt. Die Sensitivität war mit $> 95\%$ hoch; der positive Vorhersagewert (PPV) betrug aber weniger als 15%. Auch die relativ hohe Recall-Rate führte dazu, dass 2017 auf eine IRT-PAP-IRT-Strategie umgestellt wurde (**Abb. 1b**). Dies führte zu einer deutlichen Reduktion der Recall-Rate für die Zweitbestimmung von mehr als 70%, und der PPV stieg auf über 50%. Bei auffälligem Befund erhalten die Eltern die Information, sich zu einer Untersuchung an einer ausgewiesenen CF-Einrichtung vorzustellen. Hier erfolgt die Konfirmationsdiagnostik mithilfe des standardisierten Schweißtests und der CFTR-Mutationsanalyse.

Konfirmationsdiagnostik

Grundsätzlich soll die Konfirmationsdiagnostik nach einem auffälligen CF-NGS an

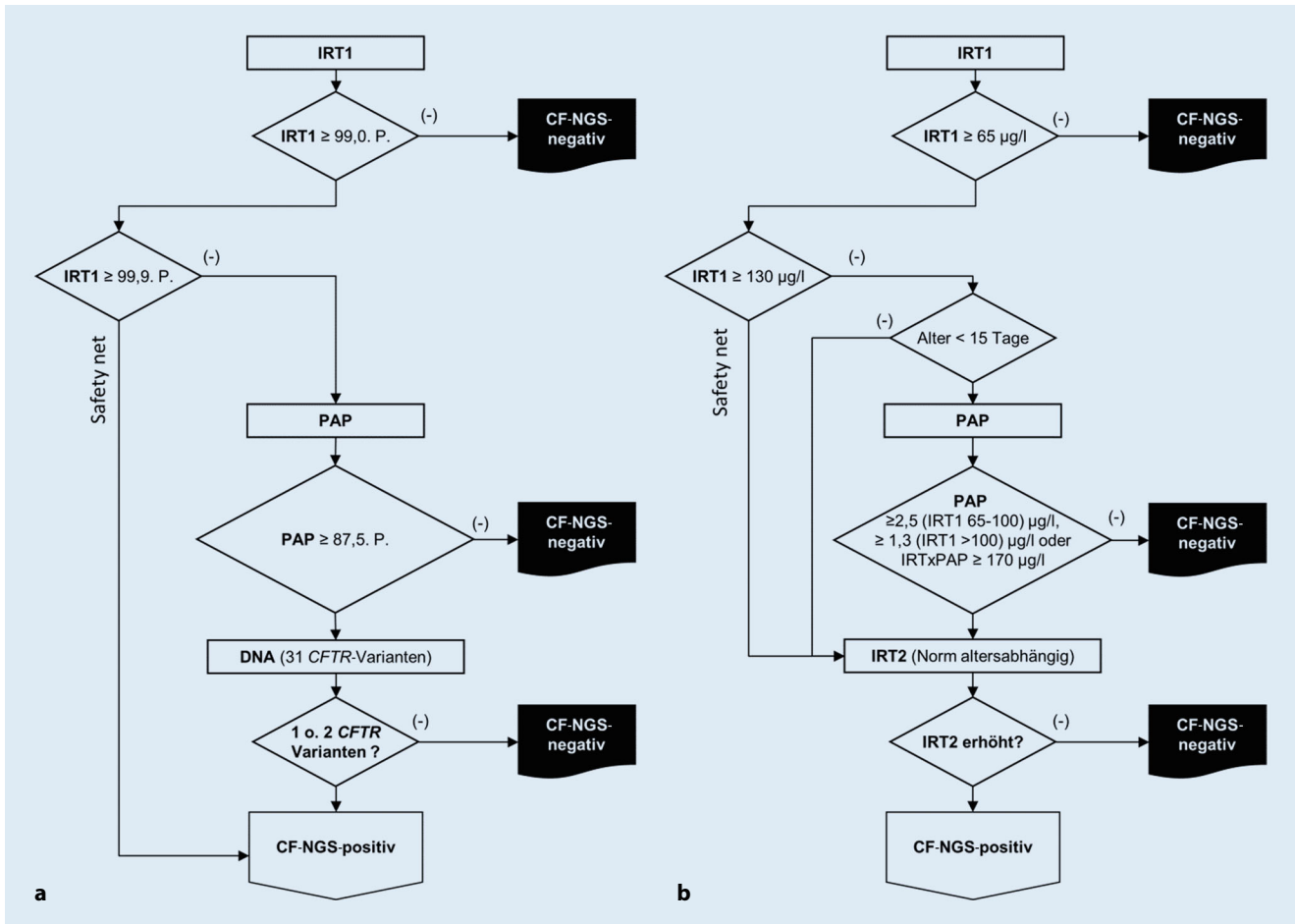


Abb. 1 ▲ Protokolle zum Neugeborenen Screening auf Mukoviszidose (CF-NGS). **a** Deutschland, **b** Österreich. (In beiden Screeningprogrammen wird bei Trockenblutkarten, deren Blut vor der 32. Schwangerschaftswoche abgenommen wurde, eine Neuabnahme nach der 32. Schwangerschaftswoche gefordert.) *IRT1* immunreaktives Trypsinogen aus der ersten Trockenblutkarte, *IRT2* immunreaktives Trypsinogen aus einer zweiten Trockenblutkarte, abgenommen nach dem 20. Lebens-tag, *PAP* pankreatitisassoziiertes Protein

einem zertifizierten CF-Zentrum durchgeführt werden. Informationen über zertifizierte Zentren in Deutschland sind beim Mukoviszidose e.V. – Bundesverband Cystische Fibrose (CF) verfügbar (<https://www.muko.info/adressen/cf-einrichtungen>).

Schweißtest

Die Konfirmation einer CF wird primär mithilfe des Schweißtests vorgenommen.

- Die Diagnose Mukoviszidose gilt dann als gesichert, wenn *aus den folgenden beiden Gruppen jeweils mindestens ein Kriterium* zutrifft:

1. Indikationen zur Diagnostik

- Auffälliger Befund im CF-NGS
- CF-typische Symptome
- Diagnose Mukoviszidose bei einem Verwandten 1. Grades

2. Bestätigungstests

- Zum Beispiel im Schweißtest zu unterschiedlichen Zeitpunkten jeweils eine mit ≥ 60 mmol/l erhöhte Chloridkonzentration
- Nachweis von 2 CF-verursachenden *CFTR*-Varianten
- Ein unauffälliges Ergebnis in der Schweißdiagnostik mit ≤ 29 mmol/l kann die Diagnose CF nicht endgültig ausschließen. Vielmehr sollte der Schweißtest bei Persistieren oder neuem Auftreten CF-typischer Symptome wiederholt werden.
- Unsicher bleibt die Diagnose nach auffälligem CF-NGS-Befund oder in Kombination mit einer CF-typischen Symptomatik, wenn im Schweißtest wiederholt Chloridwerte im Grau-

bereich zwischen 30 und 59 mmol/l gefunden werden.

» Mithilfe korrekt durchgeführter Schweißteste lassen sich etwa 96,5% der CF-Patienten finden

Ein Schweißtest mit Messung der Chloridkonzentration steht aufgrund der Verfügbarkeit, der altersunabhängigen Durchführbarkeit, der Kosteneffizienz, der hohen Sensitivität und der hohen Spezifität an erster Stelle im Klärungsprozess zur Diagnostik einer CF. In Europa gilt eine Schweiß-Chlorid-Konzentration < 30 mmol/l als normal. Nach amerikanischem Register haben allerdings ca. 3,5% aller CF-Patienten eine Schweiß-Chlorid-Konzentration ≤ 59 mmol/l. Mithilfe kor-

Tab. 1 Varianten (n = 31) mit einer Häufigkeit ≥ 10 Patienten in Deutschland im Mukoviszidose-Neugeborenenregister 2012 [18], auf die im Mukoviszidose-Neugeborenen-Screening untersucht wird					
F508del	3849+10 kb C > T	R1162X	G85E	E92X	Y1092X
N1303K	1717-1G > A	M1101K	621 + 1G > T	3905insT	
R553X	CFTR dele 2,3	2143delT	3659delC	E60X	
G542X	W1282X	2184delA	R334W	I336K	
G551D	2789 + 5G > A	3272-26A > T	1677delTA	2184insA	
R347P	2183AA > G	1507del	1078delT	A455E	
Die Varianten R117H und D1152H wurden aufgrund der unklaren klinischen Relevanz nicht in das Screening aufgenommen					

rekt durchgeführter Schweißteste lassen sich etwa 96,5 % der CF-Patienten finden [19]. Ein Wert beim Schweißtest im Graubereich oder selten sogar im Normbereich schließt das Vorliegen einer CF daher nicht vollständig aus. Daneben gibt es eine Reihe von Faktoren, die die Validität des Schweißtests beeinflussen. Qualitätssichernde Maßnahmen beim Schweißtest sind deshalb zu beachten.

Molekulargenetische Diagnostik

Die molekulargenetische Diagnostik steht erst an zweiter Stelle nach dem Schweißtest. Mithilfe der gezielten Untersuchung der *CFTR*-Varianten mit einer Häufigkeit > 1 % lässt sich bei etwa 81 % der CF-Patienten in Deutschland bzw. Österreich die Diagnose molekulargenetisch untermauern. Sind diese Untersuchungen nicht zielführend, ist das Spektrum genetischer Untersuchungen bis hin zur Sequenzierung des *CFTR*-Gens zu erweitern. Bei grenzwertigen Schweißtestergebnissen mit einer Chloridkonzentration zwischen 30 und 59 mmol/l kann durch den Nachweis von 2 *CFTR*-Varianten in „trans-Position“ die Diagnose gesichert werden.

Die gefundenen *CFTR*-Varianten können krankheitsverursachend, von variabler oder von unklarer klinischer Relevanz oder ohne klinische Relevanz sein. Auf den Webseiten „Clinical and Functional Translation of CFTR“ (CFTR2) (<http://www.cftr2.org>) oder „CFTR-France Database“ (<https://cftr.iurc.montp.inserm.fr/cftr>) sind Informationen über typische klinische Manifestationen der bekannten genetischen Varianten verfügbar.

Pankreaselastase im Stuhl

Parallel zur genetischen Untersuchung kann die Pankreaselastasekonzentration im Stuhl bestimmt werden.

- Ein normaler Pankreaselastasewert im Stuhl des Neugeborenen spricht weitgehend zuverlässig gegen eine zu diesem Zeitpunkt bestehende exokrine Pankreasinsuffizienz und damit auch gegen eine typische Mukoviszidose, schließt aber eine später auftretende exokrine Pankreasinsuffizienz keineswegs aus.
- Ein wiederholt pathologisch erniedrigter Wert der Pankreaselastase im Stuhl kann bereits früh richtungweisend für eine CF-Erkrankung sein. Zudem sind die Ergebnisse der Pankreaselastasediagnostik im Stuhl meist deutlich schneller verfügbar als die genetische Diagnostik. Bei Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ergibt sich auch direkt eine therapeutische Konsequenz mit Substitution von Pankreasenzymen.

Nasale Potenzialdifferenz und Messung des intestinalen Kurzschlussstroms

Bei Menschen, die nach dem Schweißtest und kompletter Sequenzierung des *CFTR*-Gens noch nicht eindeutig einer der beiden Kategorien „Mukoviszidose“ oder „Mukoviszidose unwahrscheinlich“ zugeordnet werden können, wird nach Evaluation durch einen CF-Spezialisten eine elektrophysiologische Messung der *CFTR*-Chloridkanal-Funktion zur weiteren diagnostischen Einordnung empfohlen, also Messung der nasalen Potenzialdifferenz (nPD) oder des intestinalen Kurzschluss-

stroms („intestinal current measurement“, ICM) [20].

Informationen über durchführende Zentren in Deutschland und Österreich sind beim Mukoviszidose e.V. – Bundesverband Cystische Fibrose (CF) verfügbar (<https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung/diagnostik/potentialdifferenzmessungen>).

Unsichere Diagnose

Nach einem auffälligen CF-NGS-Befund ist meistens mithilfe des Schweißtests und nachfolgender Diagnostik eine klare Zuordnung, ob eine Mukoviszidose besteht oder ob eine Mukoviszidose nicht besteht, möglich. Hinzu kommen – *beachte*: selten – die Zuordnung zu einer von 2 *CFSPID*-Gruppen (■ Abb. 2) oder die Zuordnung zu dem Status *CFTR*-RD.

Cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis

Vorgeschlagen wurde folgende Einteilung:

Cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis – Gruppe A. Diese Gruppe ist charakterisiert durch einen auffälligen NGS-Befund, ein normales Ergebnis im Schweißtest und den Nachweis von 2 *CFTR*-Varianten, davon mindestens eine mit unklarem klinischem Phänotyp. Diese Gruppe ist in Deutschland und Österreich aufgrund des auf bestimmte *CFTR*-Varianten beschränkten Screenings klein.

In Einzelfällen kann diese Konstellation auch durch unabhängig vom CF-NGS durchgeführte *CFTR*-Mutationsanalysen z.B. im Rahmen pränataler Diagnostik vorkommen.

Cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis – Gruppe B. Diese Gruppe ist charakterisiert durch ein intermediäres Ergebnis im Schweißtest, also eine Chloridkonzentration im Schweiß zwischen 30 und 59 mmol/l, und den Nachweis nur einer oder gar keiner *CF* verursachenden *CFTR*-Variante in der genetischen Diagnostik. Zu dieser Konstellation kann es seit Einführung des NGS in Deutschland und Österreich eher kommen.

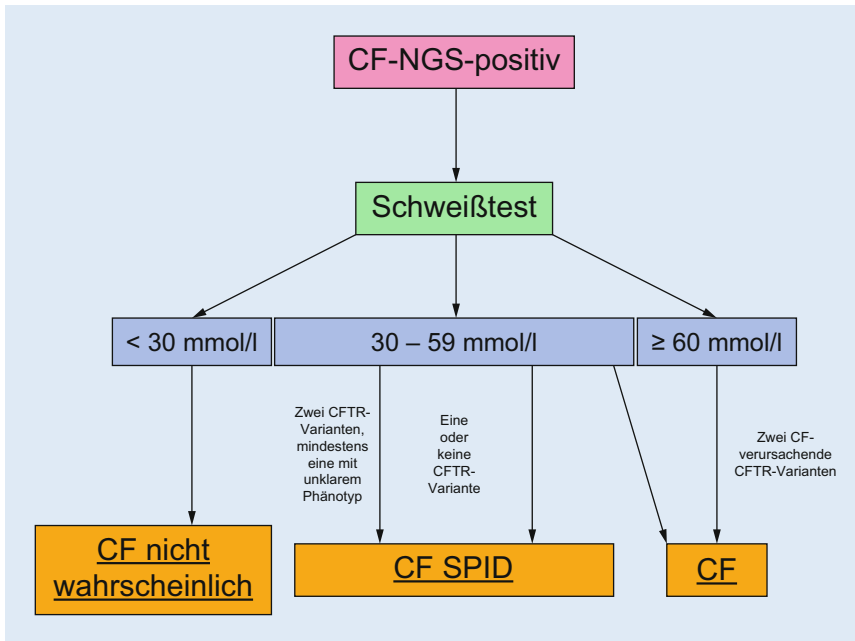


Abb. 2 ▲ CFSPID: In Deutschland und Österreich häufigste Konstellationen nach dem Neugeborenen-screening, einschließlich der Cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis (CFSPID Gruppe B)

Ähnlich verhält es sich mit Menschen, die aufgrund einer milden oder nur ein Organ betreffenden klinischen Symptomatik bei der Schweißtestdiagnostik „zum Ausschluss“ der CF überraschenderweise doch Schweißtestwerte im Graubereich und in der anschließenden CFTR-Diagnostik den Nachweis von einer oder keiner *CFTR*-Variante oder von 2 *CFTR*-Varianten, von welchen mindestens eine einen unklaren Phänotyp zur Folge hat.

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disorder

CFTR-RD beschreibt klinische Auffälligkeiten, die mit *CFTR*-Varianten assoziiert sind, aber nicht zur Diagnose einer „CF-Erkrankung“ im engeren Sinn führen [21]. Verantwortlich sind häufig *CFTR*-Varianten mit variabler klinischer Konsequenz.

Für die Diagnose CFTR-RD muss eine der folgenden Erkrankungen vorliegen:

- Obstruktive Azoospermie *oder*
- Chronische Pankreatitis *oder*
- Disseminierte Bronchiektasen

und

- Es sind *zwei* *CFTR*-Varianten unabhängig von der Schweiß-Chlorid-Konzentration nachgewiesen *oder*
- Es sind mindestens eine *CFTR*-Variante und eine Schweiß-Chlorid-Konzentration zwischen 30 und 59 mmol/l nachgewiesen.

Es darf maximal eine mukoviszidoseverursachende Variante vorliegen, und es muss mindestens eine für eine CFTR-assoziierte Erkrankung beschriebene Mutation vorliegen. Es zeichnet sich ab, dass sich das Spektrum durch genotypisch-phenotypische Informationen erweitert. Die Diagnosekriterien für eine Mukoviszidose dürfen nicht erfüllt sein.

Empfohlene Primärdiagnostik

Zeichnet sich im Diagnoseprozess eine Konstellation ab, die zur Zuordnung zu CFSPID A, CFSPID B oder CFTR-RD führen könnte, sollen die nächsten Schritte in einem spezialisierten CF-Zentrum erfolgen (■ Tab. 2).

- Es sollten die Ergebnisse von mindestens 2 Schweißtests aus unterschiedlichen Zeitpunkten vorliegen.

- Eine ausführliche Anamnese mit Einbeziehung der Familienanamnese ist genauso notwendig wie eine umfassende weitergehende Diagnostik, wie sie auch zur Diagnosestellung einer CF empfohlen ist [19]. Anamnestisch sollte ein besonderes Augenmerk auf das Gedeihen der Kinder, Ernährung, Stuhlverhalten und Atemwegssymptome, also Husten, Sekret, Infektionen, gelegt werden.
- Genetische Untersuchungen als Stufendiagnostik, ggf. bis zur *CFTR*-Sequenzierung
- Allgemeine Labordiagnostik aus Blut (Blutbild, Transaminasen, Elektrolyte, Gesamteiweiß, Albumin, fettlösliche Vitamine, Gallensäuren, Kreatinin, Laktatdehydrogenase, alkalische Phosphatase, Selen, Zink, Cholinesterase)
- Stuhldiagnostik (Pankreaselastase)
- Abdomensonographie mit besonderem Augenmerk auf Leber, Pankreas und Darm
- Mikrobiologische Diagnostik (Erregernachweis aus Sputum, ersatzweise Rachenabstrich)
- Sofern möglich Multiple-Breath-Washout (MBW)-Untersuchung mit Bestimmung des Lung Clearance Index; ersatzweise ist bei klinischer Indikation in Zentren, die dazu in der Lage sind, eine schnittbildgebende Untersuchung nach Maßgabe der Leitlinie und konsentierten Empfehlungen zu erwägen [22].
- Bestimmung der Kurzschlussströme erwägen, bevorzugt mithilfe des ICM aus Rektumschleimhautbiopsaten

Die primäre Diagnostik zieht sich meist über mehrere Monate und sollte von einem CF-spezialisierten Arzt mit aufklärenden Gesprächen begleitet werden.

Empfohlene Frequenz der Vorstellungen in einem spezialisierten CF-Zentrum

Nach der Identifizierung von CFSPID oder CFTR-RD mithilfe von CF-NGS, Schweißtest und genetischen Untersuchungen sind regelmäßige Kontrollen in einem spezialisierten (zertifizierten) CF-Zentrum sinnvoll. Kinder mit dem Status CFSPID sollten jedoch nicht mit klassischen CF-Patienten

Tab. 2 Diagnostik bei Cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis, differenziert nach Lebensalter					
	Diagnosestellung	Vorschulalter	Übergang zum Schulalter	Ab dem Schulalter	
Rahmenbedingungen	Termine in einer eigenen Sprechstunde, zeitlich und/oder räumlich getrennt von der CF-Sprechstunde				
Frequenz	Mehrere Termine im Rahmen der Primärdiagnostik	Mindestens alle 6 Monate nach Diagnosestellung, ab dem 2. Geburtstag mindestens einmal jährlich	–	Individueller Neuentscheid zu Frequenz und Inhalt der Weiterbetreuung	
Anamnese	Inklusive Familienanamnese, gemäß AWMF-Leitlinie 026-023 [23]	Zwischenanamnese	Resümee am Übergang zum Schulalter		
Körperliche Untersuchung	Inklusive Erfassung anthropometrischer Parameter				
Schweißtest	Zwei Tests zu unterschiedlichen Zeitpunkten	Bei jeder Vorstellung			
Genetik	CFTR-Gen-Sequenzierung	Prüfung der Relevanz der Variante(n) in CFTR-Gen-Datenbanken zumindest jährlich			
Kurzschlussströme	Erwägen der Bestimmung der Kurzschlussströme mithilfe der Messung der nasalen Potenzialdifferenz (nPD) und/oder mithilfe des Interstitial Current Measurement (ICM)		Falls noch nicht erfolgt: zunächst abschließende Entscheidung zur Bestimmung der Kurzschlussströme mithilfe der nPD-Messung oder der ICM		
Allgemeine Diagnostik aus Blut	Blutbild, Transaminasen, Elektrolyte, Gesamteiweiß, Albumin, fettlösliche Vitamine, evtl. Gallensäuren, Kreatinin, LDH, AP, Selen, Zink, Cholinesterase	–	Blutbild, Transaminasen, Elektrolyte, Gesamteiweiß, Albumin, fettlösliche Vitamine, evtl. Gallensäuren, Kreatinin, LDH, AP, Selen, Zink, Cholinesterase		
Stuhldiagnostik	Bestimmung der Pankreaselastasekonzentration bei jeder Vorstellung				
Urindiagnostik	–	Bei ungenügendem Gedeihen: Bestimmung der fraktionierten Elimination von Natrium im Urin (FENa) und Substitution bei Konzentrationen < 20–50 mmol/l			
Sonographie	Abdomen mit besonderem Augenmerk auf Leber, Pankreas und Darm	–	Abdomen mit besonderem Augenmerk auf Leber, Pankreas und Darm		
Mikrobiologie	Erregerdiagnostik aus Sputum oder Rachenabstrich bei jeder Vorstellung				
Lungenfunktionstest, einschließlich Multiple Breath Washout	Falls die Methode zur Verfügung steht: jeweils Bestimmung des Lung Clearance Index				
Bildgebende Untersuchung	Falls Multiple Breath Washout nicht zur Verfügung steht: schnittbildgebende Untersuchung erwägen gemäß AWMF-Leitlinie 026-024 [22]	Nur mit klinischer Indikation	Magnetresonanztomographie der Atemwege und Lunge		

LDH Laktatdehydrogenase, AP alkalische Phosphatase

am Zentrum in Kontakt kommen. Vielmehr sollen CF-Spezialisten sich um diese Kinder zeitlich und räumlich getrennt kümmern.

Die Vorstellungen sollen nach der Diagnosestellung mindestens alle 6 Monate und ab dem 2. Geburtstag einmal im Jahr stattfinden, angepasst an die Symptomatik, den Gesundheitszustand und den Informationsbedarf der Familien. Bei ungenügendem Gedeihen, Stuhlauffälligkeiten oder respiratorischen Symptomen länger als 2 Wochen sollten zusätzliche Kontrollen in Absprache erfolgen. Aufgrund der derzeit noch insuffizienten Datenlage bezüglich der Entwicklung einer CFSPID zu CF

muss die erforderliche Dauer des Follow-up nach dem 6. Lebensjahr offenbleiben.

Empfohlene Diagnostik im Verlauf

- Klinische Untersuchung, Erfassung anthropometrischer Parameter, mikrobiologische Untersuchungen der Atemwegssekrete und, wenn möglich, Lungenfunktionsmessungen sollten bei jeder Visite erfolgen.
- Labordiagnostik und radiologische Untersuchungen sollten nur durchgeführt werden, wenn sie klinisch indiziert sind.

- Bei den halbjährlichen und später jährlichen Visiten sollte jedes Mal ein Schweißtest durchgeführt werden. Die Entwicklung der Chloridwerte im Schweiß über die Zeit hat Folgen für das Patientenmanagement.
- Ebenso sollte bei jeder Vorstellung die Pankreaselastase im Stuhl bestimmt werden.
- Bei ungenügendem bzw. nichtadäquatem Gedeihen von Kleinkindern kann eine Elektrolytbestimmung im Urin erfolgen. Beträgt die Natriumkonzentration im Urin < 20–50 mmol/l, soll eine Natriumsubstitution erfolgen.

- Der Umfang weiterer Untersuchungen sollte vom individuellen klinischen Verlauf und der Symptomatik abhängig gemacht werden.
- Eine regelmäßige Überprüfung der *CFTR*-Variante und ihrer Einstufung in <http://cftr2.org> ist sinnvoll, d. h., dass einmal in 12 Monaten die *CFTR*-Datenbank in Bezug auf die 2 vorhandenen *CFTR*-Varianten geprüft werden sollte.

» Vor der Einschulung sollte in Zusammenschau der Befunde ein vorläufiges Resümee gezogen werden

Im Alter von sechs Jahren bzw. vor der Einschulung sollte eine ausführlichere Diagnostik erfolgen, um ein vorläufiges Resümee zu ziehen, bezüglich einer Entwicklung in Richtung *CFTR*-RD oder *CF*, Abkehr von den genannten Diagnosen oder weiter unklarer Befundkonstellation *CFSPID*. Zur empfohlenen Diagnostik in diesem Alter gehören neben den jährlichen Untersuchungen eine erneute bildgebende Untersuchung in Form einer Magnetresonanztomographie der Lunge und evtl. nPD-Messung/ICM, sofern noch nicht erfolgt. Anhand der erhobenen Befunde muss dann über Notwendigkeit, Art und Frequenz der Weiterbetreuung entschieden werden.

Für Rückfragen vonseiten der Eltern soll ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung und Diagnose der *CF* primärer Ansprechpartner sein.

Diagnose und Kommunikation

Im Prozess des *CF*-NGS sind Information und Erreichbarkeit kompetenter Ansprechpartner wesentliche Bausteine, um den durch Unsicherheit bedingten Stress und die Angst von Eltern zu reduzieren [24, 25].

Jedes Diagnoseeröffnungsgespräch ist für die Familie ein bedeutsames Ereignis und eine Schlüsselsituation in der Arzt-Patient-Beziehung. Für die Vermittlung des Befundes *CFSPID* gelten dieselben Anforderungen an die Rahmenbedingungen und den Ablauf wie für ein Diagnoseeröffnungsgespräch [26].

Der Begriff *CFSPID* beinhaltet explizit, dass die Ungewissheit weiterbestehen bleibt, die Prognose wahrscheinlich gut, jedoch noch offen ist und sich erst im weiteren Verlauf zeigen wird. Daher müssen die Gespräche neben den Merkmalen und der Behandlung der *CF* auch das Konzept *CFSPID*, einschließlich des aktuellen Wissens zum Verlauf, beinhalten [26]. Nach dem Darlegen des Status und des empfohlenen zukünftigen Vorgehens bei den Visiten bietet sich das Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung – „shared decision-making“ – bei der Festlegung des Behandlungsplanes und der – auch für die Familie – optimalen Vorgehensweise an [5, 27].

Im Idealfall können Angehörige des von *CFSPID* betroffenen Säuglings nach dem Gespräch erläutern,

- was *CFSPID* bedeutet, dass nämlich ihr Kind eine gute Chance auf eine lange Lebensdauer mit guter Lebensqualität hat,
 - wann der nächste Kontakt geplant ist,
 - welches Behandlungs-/Beobachtungsvorgehen gemeinsam für sinnvoll erachtet wurde und
 - auf welche Alarmzeichen sie achten sollen.
- Ansprechpartner und Erreichbarkeit des spezialisierten *CF*-Zentrums sind bekannt,
- ebenso die Möglichkeit zur psychologischen Unterstützung [5].

Fazit für die Praxis

- Die Zahl der Fälle, in denen die Diagnose Mukoviszidose (zystische Fibrose, *CF*) nicht sicher gestellt werden kann, jedoch Befundkonstellationen vorliegen, die nicht ausschließen, dass es mit fortgeschrittenem Lebensalter zu klinischen *CF*-Manifestationen kommen könnte, hat durch das Neugeborenencreening auf Mukoviszidose (*CF*-NGS) zugenommen.
- Eine standardisierte Betreuung dieser Kinder und ihrer Familien ist notwendig, um *CF*-typische Manifestationen früh zu erkennen, dann mit „*CF*“ oder „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disorders (*CFTR*-RD)“ zu benennen und leitliniengemäß zu behandeln – oder beim Ausbleiben entsprechender Hinweise Entwarnung zu geben.
- Im Fokus steht, die Familien nicht in der Unsicherheit der Befundkonstellation allein zu lassen.

- Durch die gesammelten Erfahrungen und erhobenen Daten können diese Handlungsempfehlungen prospektiv überarbeitet werden, um die Zahl der Kinder mit der Diagnose „cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis“ (*CFSPID*) möglichst gering zu halten.

Korrespondenzadresse

Dr. med. J. Hammermann

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland
jutta.hammermann@ukdd.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Hammermann gibt folgende **Interessenerklärung ab:** **Zeitlich unbegrenzt:** jegliche Unterstützung für das vorliegende Manuskript (z. B. Finanzierung, Bereitstellung von Studienmaterialien, medizinisches Schreiben, Artikelbearbeitungsgebühren usw.): keine. **In den letzten 36 Monaten:** Zuschüsse oder Verträge: keine; Tantiemen oder Lizenzen: keine; Beratungshonorare: Advisory Board Vertex Pharmaceuticals für Lehrveranstaltung *CF*-Telecolloquium 2021/2022; Bezahlung oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, Referentenbüros, Manuskripterstellung oder Bildungsveranstaltungen: Bezahlte Vorträge für Vertex Pharmaceuticals, APPA e. V., streamed up; Bezahlung für Sachverständigen-gutachten: keine; Unterstützung bei der Teilnahme an Meetings und/oder Reisen: APPA e. V.; Mukoviszidose e. V.; geplante, erteilte oder angemeldete Patente: keine; Mitarbeit in einem Data Safety Monitoring Board oder Beirat: keine; Führungs- oder Treuhandrolle in einem anderen Vorstand, einer Gesellschaft, einem Ausschuss oder einer Interessengruppe, bezahlt oder unbezahlt: unbezahltes Vorstandsmitglied der APPA e. V. und DGNS; Aktien oder Aktienoptionen: keine; Entgegennahme von Ausrüstung, Medikamenten, medizinischem Schreiben, Geschenken oder anderen Dienstleistungen: keine; sonstige finanzielle oder nichtfinanzielle Beteiligungen: keine. **M. Ballmann gibt folgende Interessenerklärung ab:** **zeitlich unbegrenzt:** jegliche Unterstützung für das vorliegende Manuskript (z. B. Finanzierung, Bereitstellung von Studienmaterialien, medizinisches Schreiben, Artikelbearbeitungsgebühren usw.): keine. **In den letzten 36 Monaten:** Zuschüsse oder Verträge: keine; Tantiemen oder Lizenzen: keine; Beratungshonorare: keine; Bezahlung oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, Referentenbüros, Manuskripterstellung oder Bildungsveranstaltungen: keine; Bezahlung für Sachverständigen-gutachten: keine; Unterstützung bei der Teilnahme an Meetings und/oder Reisen: keine; geplante, erteilte oder angemeldete Patente: keine; Mitarbeit in einem Data Safety Monitoring Board oder Beirat: keine; Führungs- oder Treuhandrolle in einem anderen Vorstand, einer Gesellschaft, einem Ausschuss oder einer Interessengruppe, bezahlt oder unbezahlt: keine; Aktien oder Aktienoptionen: keine; Entgegennahme von Ausrüstung, Medikamenten, medizinischem Schreiben, Geschenken oder anderen Dienstleistungen: keine; sonstige finanzielle oder nichtfinanzielle Beteiligungen: keine. **J. Bend gibt**

folgende Interessenerklärung ab: Zeitlich unbegrenzt: jegliche Unterstützung für das vorliegende Manuskript (z. B. Finanzierung, Bereitstellung von Studienmaterialien, medizinisches Schreiben, Artikelbearbeitungsgebühren usw.): keine. **In den letzten 36 Monaten:** Zuschüsse oder Verträge: keine; Tantiemen oder Lizenzen: keine; Beratungshonorare: keine; Bezahlung oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, Referentenbüros, Manuskripterstellung oder Bildungsveranstaltungen: keine; Bezahlung für Sachverständigengutachten: keine; Unterstützung bei der Teilnahme an Meetings und/oder Reisen: keine; geplante, erteilte oder angemeldete Patente: keine; Mitarbeit in einem Data Safety Monitoring Board oder Beirat: keine; Führungs- oder Treuhandrolle in einem anderen Vorstand, einer Gesellschaft, einem Ausschuss oder einer Interessengruppe, bezahlt oder unbezahlt: keine; Aktien oder Aktienoptionen: keine; Entgegennahme von Ausrüstung, Medikamenten, medizinischem Schreiben, Geschenken oder anderen Dienstleistungen: keine; sonstige finanzielle oder nichtfinanzielle Beteiligungen: angestellt bei Mukoviszidose Institut gGmbH, Bonn (Patientenorganisation). **L. Nährlich gibt folgende Interessenerklärung ab: zeitlich unbegrenzt:** jegliche Unterstützung für das vorliegende Manuskript (z. B. Finanzierung, Bereitstellung von Studienmaterialien, medizinisches Schreiben, Artikelbearbeitungsgebühren usw.): keine. **In den letzten 36 Monaten:** Zuschüsse oder Verträge: Institutionelle Zuschüsse vom Deutschen Zentrum für Lungenforschung (Studienteilnahme), Vertex Pharmaceuticals (Studienteilnahme), European Cystic Fibrosis Society (Datenqualitätsprojekte) und Mukoviszidose Institut gGmbH (Datenqualitätsprojekt); Tantiemen oder Lizenzen: keine; Beratungshonorare: keine; Bezahlung oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, Referentenbüros, Manuskripterstellung oder Bildungsveranstaltungen: keine; Bezahlung für Sachverständigengutachten: keine; Unterstützung bei der Teilnahme an Meetings und/oder Reisen: keine; geplante, erteilte oder angemeldete Patente: keine; Mitarbeit in einem Data Safety Monitoring Board oder Beirat: Teilnahme am Trial Steering Committee von CF-STORM; Führungs- oder Treuhandrolle in einem anderen Vorstand, einer Gesellschaft, einem Ausschuss oder einer Interessengruppe, bezahlt oder unbezahlt: keine; Aktien oder Aktienoptionen: keine; Entgegennahme von Ausrüstung, Medikamenten, medizinischem Schreiben, Geschenken oder anderen Dienstleistungen: Articulate Science und Vertex Pharmaceuticals für medizinisches Schreiben; sonstige finanzielle oder nichtfinanzielle Beteiligungen: keine. **T. Nüßlein gibt folgende Interessenerklärung ab: zeitlich unbegrenzt:** jegliche Unterstützung für das vorliegende Manuskript (z. B. Finanzierung, Bereitstellung von Studienmaterialien, medizinisches Schreiben, Artikelbearbeitungsgebühren usw.): keine. **In den letzten 36 Monaten:** Zuschüsse oder Verträge: keine; Tantiemen oder Lizenzen: keine; Beratungshonorare: keine; Bezahlung oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, Referentenbüros, Manuskripterstellung oder Bildungsveranstaltungen: ja (ohne Bezug zum Artikel); Bezahlung für Sachverständigengutachten: (ohne Bezug zum Artikel); Unterstützung bei der Teilnahme an Meetings und/oder Reisen: (ohne Bezug zum Artikel); geplante, erteilte oder angemeldete Patente: keine; Mitarbeit in einem Data Safety Monitoring Board oder Beirat: keine; Führungs- oder Treuhandrolle in einem anderen Vorstand, einer Gesellschaft, einem Ausschuss oder einer Interessengruppe, bezahlt oder unbezahlt: keine; Aktien oder Aktienoptionen: keine; Entgegennahme von Ausrüstung, Medikamenten, medizinischem Schreiben, Geschenken oder anderen Dienstleistungen: keine; sonstige finanzielle oder

nichtfinanzielle Beteiligungen: keine. **S. Schmidt gibt folgende Interessenerklärung ab: zeitlich unbegrenzt:** jegliche Unterstützung für das vorliegende Manuskript (z. B. Finanzierung, Bereitstellung von Studienmaterialien, medizinisches Schreiben, Artikelbearbeitungsgebühren usw.): keine. **In den letzten 36 Monaten:** Zuschüsse oder Verträge: keine; Tantiemen oder Lizenzen: keine; Beratungshonorare: keine; Bezahlung oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, Referentenbüros, Manuskripterstellung oder Bildungsveranstaltungen: keine; Bezahlung für Sachverständigengutachten: keine; Unterstützung bei der Teilnahme an Meetings und/oder Reisen: keine; geplante, erteilte oder angemeldete Patente: keine; Mitarbeit in einem Data Safety Monitoring Board oder Beirat: keine; Führungs- oder Treuhandrolle in einem anderen Vorstand, einer Gesellschaft, einem Ausschuss oder einer Interessengruppe, bezahlt oder unbezahlt: Schriftführer der „Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie eV“, Sprecher des „Mukoviszidose-Zentrum Mecklenburg/Vorpommern“, Mitglied der Ethik-Kommission der Ärztekammer Mecklenburg/Vorpommern Standort Universitätsmedizin Greifswald (alle unbezahlt); Aktien oder Aktienoptionen: keine; Entgegennahme von Ausrüstung, Medikamenten, medizinischem Schreiben, Geschenken oder anderen Dienstleistungen: Toni Kroos Stiftung; Spende zur Modernisierung der Lungenfunktionsabteilung der Pädiatrie, Universitätsmedizin Greifswald; sonstige finanzielle oder nichtfinanzielle Beteiligungen: keine. **U. Smrekar gibt folgende Interessenerklärung ab: zeitlich unbegrenzt:** jegliche Unterstützung für das vorliegende Manuskript (z. B. Finanzierung, Bereitstellung von Studienmaterialien, medizinisches Schreiben, Artikelbearbeitungsgebühren usw.): keine. **In den letzten 36 Monaten:** Zuschüsse oder Verträge: keine; Tantiemen oder Lizenzen: keine; Beratungshonorare: keine; Bezahlung oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, Referentenbüros, Manuskripterstellung oder Bildungsveranstaltungen: keine; Bezahlung für Sachverständigengutachten: keine; Unterstützung bei der Teilnahme an Meetings und/oder Reisen: keine; geplante, erteilte oder angemeldete Patente: keine; Mitarbeit in einem Data Safety Monitoring Board oder Beirat: keine; Führungs- oder Treuhandrolle in einem anderen Vorstand, einer Gesellschaft, einem Ausschuss oder einer Interessengruppe, bezahlt oder unbezahlt: keine; Aktien oder Aktienoptionen: keine; Entgegennahme von Ausrüstung, Medikamenten, medizinischem Schreiben, Geschenken oder anderen Dienstleistungen: keine; sonstige finanzielle oder nichtfinanzielle Beteiligungen: keine. **O. Sommerburg gibt folgende Interessenerklärung ab: zeitlich unbegrenzt:** jegliche Unterstützung für das vorliegende Manuskript (z. B. Finanzierung, Bereitstellung von Studienmaterialien, medizinisches Schreiben, Artikelbearbeitungsgebühren usw.): Deutsches Zentrum für Lungenforschung, finanziert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (82DZL004B1). **In den letzten 36 Monaten:** Zuschüsse oder Verträge: Vertex Pharmaceuticals. Teilnahme an 6 offiziellen klinischen interventionellen Studien mit regelmäßigen Zahlungen an die Institution in den letzten 36 Monaten; Tantiemen oder Lizenzen: keine; Beratungshonorare: keine; Bezahlung oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, Referentenbüros, Manuskripterstellung oder Bildungsveranstaltungen: Honorare für Vorträge seitens von Vertex Pharmaceuticals. Circa (aber nicht mehr als) 10.000 € in den letzten 36 Monaten; Bezahlung für Sachverständigengutachten: keine; Unterstützung bei der Teilnahme an Meetings und/oder Reisen: keine; geplante, erteilte oder angemeldete Patente: keine; Mitarbeit in einem Data Safety Monitoring

Board oder Beirat: keine; Führungs- oder Treuhandrolle in einem anderen Vorstand, einer Gesellschaft, einem Ausschuss oder einer Interessengruppe, bezahlt oder unbezahlt: keine; Aktien oder Aktienoptionen: keine; Entgegennahme von Ausrüstung, Medikamenten, medizinischem Schreiben, Geschenken oder anderen Dienstleistungen: keine; sonstige finanzielle oder nichtfinanzielle Beteiligungen: keine. **H. Ellemunter gibt folgende Interessenerklärung ab: zeitlich unbegrenzt:** jegliche Unterstützung für das vorliegende Manuskript (z. B. Finanzierung, Bereitstellung von Studienmaterialien, medizinisches Schreiben, Artikelbearbeitungsgebühren usw.): keine. **In den letzten 36 Monaten:** Zuschüsse oder Verträge: keine; Tantiemen oder Lizenzen: keine; Beratungshonorare: keine; Bezahlung oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, Referentenbüros, Manuskripterstellung oder Bildungsveranstaltungen: ja, für Vortrag (nicht in Zusammenhang mit Manuskript); Bezahlung für Sachverständigengutachten: keine; Unterstützung bei der Teilnahme an Meetings und/oder Reisen: ja, für Vortrag (nicht in Zusammenhang mit Manuskript); geplante, erteilte oder angemeldete Patente: keine; Mitarbeit in einem Data Safety Monitoring Board oder Beirat: keine; Führungs- oder Treuhandrolle in einem anderen Vorstand, einer Gesellschaft, einem Ausschuss oder einer Interessengruppe, bezahlt oder unbezahlt: keine; Aktien oder Aktienoptionen: keine; Entgegennahme von Ausrüstung, Medikamenten, medizinischem Schreiben, Geschenken oder anderen Dienstleistungen: keine; sonstige finanzielle oder nichtfinanzielle Beteiligungen: keine.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Peckham D, Conway SP, Morton A, Jones A, Webb K (2006) Delayed diagnosis of cystic fibrosis associated with R117H on a background of 7T polythymidine tract at intron 8. *J Cyst Fibros* 5:63–65
2. Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, Genin E, Bellis G, Gautier E et al (2009) The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. *J Med Genet* 46:752–758
3. Scotet V, Audrezet MP, Roussey M, Rault G, Dirou-Prigent A, Journel H et al (2006) Immunoreactive trypsin/DNA newborn screening for cystic fibrosis: should the R117H variant be included in CFTR mutation panels? *Pediatrics* 118:e1523–e1529
4. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ et al (2009) A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 8:71–78
5. Barben J, Castellani C, Munck A, Davies JC, de Winter-de Groot KM, Gartner S et al (2020) 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*
6. Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R et al (2015) Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 14:706–713

7. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N et al (2017) Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J Pediatr* 181:S4–S15 e1
8. Southern KW, Barben J, Gartner S, Munck A, Castellani C, Mayell SJ et al (2019) Inconclusive diagnosis after a positive newborn bloodspot screening result for cystic fibrosis; clarification of the harmonised international definition. *J Cyst Fibros* 18:778–780
9. Munck A, Bourmaud A, Bellon G, Picq P, Farrell PM, Group DS. (2020) Phenotype of children with inconclusive cystic fibrosis diagnosis after newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 55:918–928
10. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC et al (2001) Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 107:1–13
11. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M et al (2009) European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*
12. Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, Kohlmüller D, Leible S, Feneberg R et al (2010) Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. *J Inher Metab Dis* 33:S263–S271
13. Sarles J, Giorgi R, Berthezene P, Munck A, Cheillan D, Dagorn JC et al (2014) Neonatal screening for cystic fibrosis: comparing the performances of IRT/DNA and IRT/PAP. *J Cyst Fibros* 13:384–390
14. Sarles J, Berthezene P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M et al (2005) Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr* 147:302–305
15. Weidler S, Stopsack KH, Hammermann J, Sommerburg O, Mall MA, Hoffmann GF et al (2016) A product of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein as second-tier strategy in cystic fibrosis newborn screening. *J Cyst Fibros* 15:752–758
16. Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, Elvers B, Triepels RH, Gille JJ, Van der Ploeg CP et al (2012) Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. *Thorax* 67:289–295
17. Mehta A, Sommerburg O, Southern K (2014) Newborn screening for cystic fibrosis: opportunities and remaining challenges. In: Mall M, Elborn JS (Hrsg) *Cystic Fibrosis*. European Respiratory Society, Sheffield
18. Gemeinsamer Bundesausschuss Kinder-Richtlinie: Änderung des Beschlusses zur Neufassung – Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose) – Tragende Gründe zum Beschluss. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3326/2015-08-20_Kinder-RL_Mukoviszidose_Aenderung-Neufassung_TrG.pdf 2015
19. Nährlich L, Stuhmann-Spangenberg, Barben, Bargon, Blankenstein, Bremer, Brunsmann, Buchholz, Ellemunter, Fusch, Gembruch, Hammermann, Jacobeit, Jung, Keim, Loff, Mayr, Pfeiffer-Auler, Rossi, Sitter, Stern, Straßburg, Derichs (2013) S2k-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“. AWMF
20. Solomon GM, Bronsveld I, Hayes K, Wilschanski M, Melotti P, Rowe SM et al (2018) Standardized measurement of nasal membrane transepithelial potential difference (NPD). *J Vis Exp*

Cystic fibrosis—When the diagnosis remains uncertain

The goal of newborn screening (NBS) for cystic fibrosis (CF) is an early diagnosis. If the diagnosis cannot be conclusively made by using sweat testing and genetic diagnostics, the term “cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis” (CFSPID) is used for description. Such ambiguous constellations of findings are also possible after CF diagnostics which are independent from of NBS. There is only very few long-term data reying to answer the question, whether these people will fulfill the diagnostic criteria for CF later in time, or when the suspicion of CF is no longer present. Therefore, recommendations are given for care, diagnostics over time and documentation based on the European and North American guidelines. The recommendations focus on children with CFSPID until school age. For this time period a routine follow-up in a specialized CF outpatient center with regular re-evaluation of the symptoms is recommended. Before starting school an individual decision should be made in a critical synopsis of the findings on whether the diagnosis of CFSPID is still valid or should be changed into a diagnosis of CF or a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disorder (CFTR-RD) or if the results obtained so far are no longer indicative of CF and in the best case scenario the specialized care can be terminated. Through the documentation of the medical history data in a register, these recommendations should be adapted based on the experience gained.

Keywords

Cystic fibrosis · Newborn screening · Cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis · Care recommendation · Registries

21. Castellani C, De Boeck K, De Wachter E, Sermet-Gaudelus I, Simmonds NJ, Southern KW et al (2022) ECFs standards of care on CFTR-related disorders: Updated diagnostic criteria. *J Cyst Fibros* 21:908–921
22. Hammermann J, Claßen, Schmidt, Bend, Nährlich (2020) S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. AWMF. Schmidt, Claßen, Schmidt, Bend, Nährlich. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-024>
23. Nährlich L, Hentschel J, Sommerburg O, Ahting S, Baumann I, Bend J, Bewig B, Buchholz T, Ellemunter H, Gembruch U, Jacobeit J, Jetter C, Koitschev A, Loff S, Nennstiel U, Rossi R, Schwarz C, Straßburg C (2023) S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-023>
24. Chudleigh J, Chinnery H (2020) Psychological Impact of NBS for CF. *IJNS* 6:27
25. Johnson F, Southern KW, Ulph F (2019) Psychological impact on parents of an inconclusive diagnosis following newborn bloodspot screening for cystic fibrosis: a qualitative study. *Int J Neonatal Screen* 5:23
26. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F et al (2018) ECFs best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 17:153–178
27. Barben J, Chudleigh J (2020) Processing newborn bloodspot screening results for CF. *Int J Neonatal Screen* 6:25

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.