



S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie

Autoren: L. Naehrlich^a, J. Hentschel^b, O. Sommerburg^c,
S. Ahting^b; I. Baumann^d, J. Bend^p; B. Bewig^e; T. Buchholz^f; H. Ellemunter^g; U. Gembruch^h, J.
Jacobeitⁱ, C. Jetter^o; A. Koitschev^d; S. Löff^j; U. Nennstiel^k; R. Rossi^l; C. Schwarz^m, C. Straßburgⁿ;

Beteiligte Fachgesellschaften und Institutionen:

- a) Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) = federführende Fachgesellschaft
 - b) Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
 - c) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) -Screeningkommission
 - d) Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
 - e) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
 - f) Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
 - g) Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)
 - h) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
 - i) Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)
 - j) Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
 - k) Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS)
 - l) Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
 - m) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)
 - n) Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
-
- o) Mukoviszidose e.V. (Patientenvertreter:innen)
 - p) Mukoviszidose Institut gGmbH

Die Leitlinie wurde erarbeitet mit Unterstützung des Leitlinien-Entwicklungsportals (www.guideline-service.de) der CGS GmbH (N. Steubesand).

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Lutz Naehrlich
Justus-Liebig-Universität Giessen
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Abteilung Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Funktionsbereich Päd. Pneumologie und Allergologie
Feulgenstrasse 12
35385 Gießen
Tel: +49 641 985 57620
Fax: +49 641 985 57629
email: lutz.naehrlich@paediat.med.uni-giessen.de

Inhaltsverzeichnis

S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie.....	1
Teil 1 Einführung, Methodik, Definitionen.....	4
Vorbemerkungen.....	4
Methodik.....	5
Glossar.....	7
Teil 2 Definitionen.....	8
1. Welche Kriterien müssen für die Diagnosestellung einer Mukoviszidose erfüllt sein?	8
2. Welche Kriterien müssen für die Diagnosestellung einer <i>CFTR</i> -bedingten Erkrankung erfüllt sein?.....	8
Neu 2023: 3. Welche Kriterien müssen für die Beurteilung (Klassifizierung) als CFSPID (Mukoviszidosescreening positiv und unklare Konfirmationsdiagnostik) erfüllt sein?.....	9
4.1 Wie kann eine Mukoviszidose ausgeschlossen werden?	9
Neu 2023: 4.2 Wie kann eine <i>CFTR</i> -bedingte Erkrankung ausgeschlossen werden?	10
Teil 3 Klinische Hinweise auf eine Mukoviszidose.....	10
5. Welche klinischen Hinweise sind wegweisend für die Diagnose einer Mukoviszidose und einer <i>CFTR</i> -bedingten Erkrankung?	10
Teil 4 Schweißtest.....	11
6. An welcher Stelle im Diagnoseprozess steht der Schweißtest?	11
7. Wie ist ein Schweißtest durchzuführen und zu bewerten?.....	11
Teil 5 Genetik.....	14
8. An welcher Stelle im Diagnoseprozess steht die molekulargenetische Diagnostik?	14
9. Welche <i>CFTR</i> -Varianten sind ursächlich für eine Mukoviszidose oder eine <i>CFTR</i> -bedingte Erkrankung?	15
10. Wie ist die molekulargenetische Diagnostik durchzuführen und zu bewerten?	16
11. Welche gesetzlichen Vorgaben sind bei der molekulargenetischen Diagnostik zu befolgen?	17
Teil 6 Elektrophysiologie.....	18
12. An welcher Stelle im Diagnoseprozess stehen elektrophysiologische Messungen?.....	18
13. Wie ist die Nasale Potentialdifferenzmessung durchzuführen und zu bewerten?.....	18
14. Wie ist die Intestinale Kurzschlussstrommessung (ICM) durchzuführen und zu bewerten?	19
Teil 7 Algorithmus.....	20
15.1 Algorithmus bei klinischem Verdacht auf Mukoviszidose bzw. <i>CFTR</i> -bedingte Erkrankung.....	20
Neu 2023 15.2. Algorithmus bei positivem Neugeborenenenscreening auf Mukoviszidose	21
Teil 8 Konsequenzen der Diagnose.....	22
16. Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Diagnose der Mukoviszidose?	22
17. Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Diagnose einer <i>CFTR</i> -bedingten Erkrankung?	22

Neu2023 18. Welche Konsequenzen ergeben sich aus einem positiven Mukoviszidosescreening und unklarer Konfirmationsdiagnostik?	23
Teil 9 Ausblicke und Implementierung	23
Teil 10 Danksagung	24
Teil 11 Leitliniengruppe (alphabetisch).....	25
Teil 12 Literatur	26

Teil 1 Einführung, Methodik, Definitionen

Vorbemerkungen

Die Mukoviszidose (ICD: E 84.-) ist die häufigste lebensverkürzende, autosomal-rezessive Erkrankung in Deutschland mit einer Häufigkeit von 1: 4754 [1]. Der Median des Überlebens hat sich durch Fortschritte in der medizinischen Versorgung auf 54,3 Jahre und der Anteil erwachsener Menschen mit Mukoviszidose (MmM) in Deutschland auf 59% stetig erhöht [2]. Eine optimale Prognose hängt von einer frühzeitigen und sicheren Diagnosestellung und der Einleitung einer adäquaten Behandlung ab. Für eine leitliniengerechte Frühtherapie siehe auch die AWMF-Leitlinie 026 – 024 „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren“.

Die Einführung des nationalen Neugeborenencreenings (NBS) auf Mukoviszidose (seit 1997 in Österreich, seit 2016 in der Deutschland) hat entscheidend dazu beigetragen; im Jahr 2021 wurden 77% der MmM in Deutschland im ersten Lebensjahr diagnostiziert [2]. Für Details speziell zur Durchführung des NBS inklusive Aufklärung, Einwilligung und Sicherstellung der Prozessqualität verweisen wir auf die eigenständige AWMF-Leitlinie Nr. 024/012 [3].

Gleichzeitig haben sich im Rahmen der diagnostischen Abklärungen, insbesondere bei Menschen mit nicht eindeutig auffälligem Schweißtest diagnostische Herausforderungen ergeben, die eine Differenzierung des Krankheitsspektrums und Fragen nach Diagnostik und Versorgung bei

- einer im Zuge des NBS beobachteten seltenen Konstellation „Mukoviszidosescreening positiv und unklare Konfirmationsdiagnostik“ (CFSPID) und
- Erwachsenen mit chronisch sino-pulmonalen Erkrankungen, männlicher Subfertilität, chronischer Pankreatitis bei exokriner Pankreassuffizienz oder primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

aufwerfen. Auf der Basis aktualisierter internationaler Leitlinien und einem erweiterten genetischen Verständnis wird das Krankheitsspektrum erweitert und zwischen Mukoviszidose, CFSPID, CFTR-bedingten (durch CFTR-Funktionsverlust bedingte Erkrankungen) und CFTR-assoziierten Erkrankungen (multifaktoriell, aber durch CFTR-Funktionseinschränkung begünstigte Erkrankungen) unterschieden. **Die in der ursprünglichen Leitlinie von 2013 als CFTR-assoziierte Erkrankung übersetzte „CFTR-related disorders“ wurde in der neuen Version in CFTR-bedingte Erkrankung umbenannt, um eine Unterscheidung zur neuen Krankheitsgruppe der „CFTR-associated disorder“ (zu deutsch: CFTR-assoziierte Erkrankung) zu ermöglichen.**

Ziele der Leitlinie und Gültigkeitsdauer

Die Leitlinie richtet sich an alle an der Diagnostik beteiligten Berufsgruppen (Andrologie, Kinderchirurgie, Gastroenterologie, Gynäkologie und Geburtshilfe, HNO, Innere Medizin, Humangenetik, Kinder- und Jugendmedizin, Labormedizin im Bereich Neugeborenen-Screening, Neonatologie, Pneumologie, Reproduktionsmedizin) sowie Betroffene und ist für alle Patient:innengruppen bei Verdacht auf Mukoviszidose anwendbar. Vertreter:innen der relevanten Berufsgruppen sowie Vertreter:innen von Menschen mit Mukoviszidose wurden direkt in die Leitlinienerstellung eingebunden. Durch eine Vereinheitlichung der Diagnosekriterien und eine Qualitätssicherung der diagnostischen Verfahren soll die Leitlinie eine frühzeitige und sichere Diagnose der Mukoviszidose ermöglichen. Die vorliegende Leitlinie entbindet den Einzelnen nicht von seiner Verpflichtung, unter Würdigung aller relevanten Informationen die bestmögliche Vorgehensweise für die einzelne Person mit Mukoviszidose zu wählen.

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wird auf 5 Jahre geschätzt, so dass eine Revision durch die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (Koordinator L. Naehrlich) 2028 geplant ist. Sollten in dieser Zeit relevante neue Erkenntnisse bekannt werden, wird die Leitlinie zu einem früheren Zeitpunkt revidiert. Kommentare können an den Koordinator gerichtet werden. Eine laienverständliche Version der Leitlinie ist geplant. Laienverständliche Informationen und Kontakte

für betroffene Familien werden durch den Mukoviszidose e.V. auf www.muko.info/neudiagnose zur Verfügung gestellt.

Methodik

Die Leitlinie Version vom 17.07.2013 wurde im Jahr 2022/2023 komplett überarbeitet. Die Überarbeitung der Leitlinie begann im Jahr 2019 mit der Prüfung auf Aktualität durch die Leitliniengruppe. Dabei wurde die Gliederung der Version 2013 nach einer Delphi-Abstimmung am 17.6.2019 um die folgenden Punkte erweitert:

- Welche Kriterien müssen für die Diagnose CFSPID erfüllt sein?
- Wie kann eine CFTR-bedingte Erkrankung ausgeschlossen werden?
- Algorithmus bei positivem Neugeborenencreening auf Mukoviszidose
- Welche Konsequenzen ergeben sich aus einem CFSPID?

Kleinere Änderungen gegenüber der Version 2013 wurden in ‚Rot‘ dargestellt; größere Abschnitte oder grundlegende Überarbeitungen wurden mit ‚neu‘ bzw. ‚modifiziert‘ gekennzeichnet. Wurden keine Änderungen vorgenommen, wurde dem Abschnitt ein ‚Geprüft‘ voranstellt.

Auch wenn es für S2k-Leitlinien nicht vorgegeben ist, wurde im nächsten Schritt die grundlegende Literatur auf Basis der 2012 durchgeführten Literatursuchen wiederholt und auf Relevanz geprüft. Die Literaturrecherchen wurden um das Thema CFSPID ergänzt. Weitere Details zu den Recherchen und dem Screeningprozess, sowie dem methodischen Vorgehen können dem **Leitlinienreport** entnommen werden.

Da standardisierte klinische Studien auf Grund des Krankheitsbildes und ethischen Gesichtspunkten selten sind, basieren einige der in diesem Leitlinientext dargestellten Statements und Empfehlungen auf Expert:innenwissen und Konsensentscheidungen. Dieses Wissen und diese Konsensempfehlungen werden hauptsächlich in Leitlinien und Konsensuspapern veröffentlicht. Eine Übersicht der für die Leitlinienthematik relevanten Veröffentlichungen der letzten 10 Jahre haben wir in Tabelle 1 beigefügt.

Tabelle 1:

1.	Castellani, C., et al., ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros, 2018. 17(2): p. 153-178 [4].
2.	Castellani, C., et al., ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Updated diagnostic criteria. J Cyst Fibros, 2022 [5].
3.	Cirilli, N., et al., Standards of care guidance for sweat testing; phase two of the ECFS quality improvement programme. J Cyst Fibros, 2022. 21(3): p. 434-441 [6].
4.	CLSI. Sweat testing: specimen collection and quantitative chloride analysis. 4 th ed. CLSI Guideline 2019; C34. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards of Institute [7].
5.	Farrell, P.M., et al., Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. J Pediatr, 2017. 181S: p. S33-S44 e2 [8].
6.	Farrell, P.M., et al., Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr, 2017. 181S: p. S4-S15 e1 [9].
7.	Heap, S., Griffiths, P., Elborn, S., et al, Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Investigation of Cystic Fibrosis in the UK v.2. www.acb.org.uk , 2014 [10].
8.	Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselkrankheiten aus dem Neugeborenencreening (AWMF#027-021) [11]

9.	Langfelder-Schwind, E., et al., Genetic counseling access for parents of newborns who screen positive for cystic fibrosis: Consensus guidelines. <i>Pediatr Pulmonol</i> , 2022. 57(4): p. 894-902 [12].
10.	Langfelder-Schwind, E., et al., Molecular testing for cystic fibrosis carrier status practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. <i>J Genet Couns</i> , 2014. 23(1): p. 5-15 [13].
11.	Massie J, Greaves R, Metz M, Wiley V, Graham P, Shepherd S, et al. Australasian guideline (2nd Edition): an annex to the CLSI and UK guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. <i>Clin Biochem Rev</i> 2017;38(3):115–30 [14].
12.	Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie, S3-LL (AWMF #026-024) [15]
13.	Munck, A., et al., Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. <i>J Cyst Fibros</i> , 2015. 14(6): p. 706-13 [16].
14.	Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellekrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose (AWMF #026-12) [3]
15.	Sermet-Gaudelus, I., et al., Guidelines for the clinical management and follow-up of infants with inconclusive cystic fibrosis diagnosis through newborn screening. <i>Arch Pediatr</i> , 2017. 24(12): p. e1-e14 [17].
16.	Smyth, A.R., et al., European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. <i>J Cyst Fibros</i> , 2014. 13 Suppl 1: p. S23-42 [18].
17.	Villanueva, G., et al., Diagnosis and management of cystic fibrosis: summary of NICE guidance. <i>BMJ</i> , 2017. 359: p. j4574 [19].
18.	Walshaw, M.J., Cystic fibrosis: Diagnosis and management - NICE guideline 78. <i>Paediatr Respir Rev</i> , 2019. 31: p. 12-14 [20].

Glossar

ABPA: Allergisch bronchopulmonale Aspergillose
ACMG: American College of Medical Genetics, USA (www.acmg.net)
CBAVD: Congenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens
CF: Cystische Fibrose, Mukoviszidose
CFF: Cystic fibrosis Foundation (www.cff.org)
CF-Network: Cystic Fibrosis Network (www.cf.eqascheme.org)
CFSPID: Mukoviszidosescreening positiv und unklarer Konfirmationsdiagnostik
CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CFTR-assoziierte Erkrankungen: multifaktoriell, aber durch CFTR-Funktionseinschränkung begünstigte Erkrankungen (CFTR-associated disorders)
CFTR-bedingte Erkrankungen: durch CFTR-Funktionsverlust bedingte Erkrankungen (CFTR-related disorders)
CF-Trust: Cystic Fibrosis Trust, UK (www.cftrust.org.uk)
CLSI: Clinical and Laboratory Standard Institute, USA (www.clsi.org)
DGH: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (www.gfhev.de)
ECFS: European Cystic Fibrosis Society (www.ecfs.eu)
ICM: Intestinale Kurzschlussstrommessung
IRT: immunreaktives Trypsin
MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MmM: Menschen mit Mukoviszidose
NBS: Neugeborenenenscreening
NIH: National Institute of Health, USA (www.nih.gov)
nPD: Nasale Potentialdifferenzmessung
NSGC: National Society of Genetic Counselors, USA (www.nsgc.org)
PAP: pankreatitis-assoziiertes Protein

Teil 2 Definitionen

1. Welche Kriterien müssen für die Diagnosestellung einer Mukoviszidose erfüllt sein?

Statement (Geprüft 2023)

*Für die Diagnose Mukoviszidose muss mindestens ein diagnostischer Hinweis vorliegen **und** eine CFTR-Funktionsstörung nachgewiesen sein.*

Diagnostische Hinweise sind

- 1. ein positives Neugeborenencreening oder*
- 2. Geschwister mit Diagnose einer Mukoviszidose oder*
- 3. mindestens ein klinischer Hinweis auf eine Mukoviszidose*

Der Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung erfolgt durch

- 1. erhöhte Schweißchloridwerte (≥ 60 mmol/l) bei mindestens zwei unabhängigen Messungen oder*
- 2. Nachweis zweier Mukoviszidose-verursachenden CFTR-Varianten (in trans) oder*
- 3. Nachweis einer charakteristischen Abnormalität der CFTR-Funktion mittels nasaler Potentialdifferenzmessung (nPD) oder Intestinaler Kurzschlussstrommessung (ICM).*

[Konsensstärke 100 %, starker Konsens]

Kommentar

Die Diagnose Mukoviszidose umfasst ein weites Spektrum klinischer Ausprägungen (vom asymptomatischen Neugeborenen über Patient:innen mit exokriner Pankreassuffizienz und sinopulmonalen Erkrankungen hin zu Patient:innen mit exokriner Pankreasinsuffizienz und chronisch progredienter Lungenerkrankung). Der Schweißchloridgehalt lässt im Einzelfall nur bedingt Rückschlüsse auf Schweregrad und Verlauf zu. Daher ist eine Unterteilung der Mukoviszidose in „typisch“ und „atypisch“, wie sie von der European Cystic Fibrosis Society Diagnostic Network Working Group anhand des Schweißchloridwertes (\geq bzw. < 60 mmol/l) empfohlen wird [21], und auch im ICD 11 verankert ist aus Sicht der Leitliniengruppe für das klinische Management nur bedingt relevant.

Aufgrund der hohen klinischen Variabilität der Symptome ist der Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung für die Diagnosestellung eine unbedingte Voraussetzung.

Neue Literatur, die dieses Statement bestätigt: Sosnay et al. 2017 [22] Statements 11-13 der CF Foundation. Auch Farrell 2017 mit Consensus-Statements – empfiehlt, dass alle Diagnosen durch Nachweis einer CFTR- Funktionsstörung bestätigt werden sollen; zunächst mit einem Schweißtest und falls dies nicht ausreicht mit ICM [9].

2. Welche Kriterien müssen für die Diagnosestellung einer **CFTR-bedingten** Erkrankung erfüllt sein?

Statement (Modifiziert)

Für die Diagnose einer CFTR-bedingten Erkrankung müssen klinische Hinweise auf eine Mukoviszidose und der Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung, welche nicht die Kriterien für eine Mukoviszidose erfüllt, vorliegen.

Der Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung, welche nicht die Kriterien für eine Mukoviszidose erfüllt, erfolgt durch

1. Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung in mindestens zwei unterschiedlichen CFTR-Funktionsmessungen oder
2. Nachweis einer die CFTR-Funktion vermindern CFTR-Variante, und dem Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung in mindestens zwei unterschiedlichen CFTR-Funktionsmessungen oder
3. Nachweis zweier CFTR-Varianten, die erwiesenermaßen die CFTR-Funktion vermindern und von denen höchstens eine das Vollbild der Mukoviszidose verursacht.

[Konsensstärke 93 %, Konsens]

Neu 2023: 3. Welche Kriterien müssen für die Beurteilung (Klassifizierung) als CFSPID (Mukoviszidosescreening positiv und unklare Konfirmationsdiagnostik) erfüllt sein?

Statement

Für die Beurteilung als CFSPID muss folgende Konstellation vorliegen:

Ein positives NBS ohne klinische Hinweise auf eine Mukoviszidose

und

einen Schweißchlorid < 30 mmol/l und zwei CFTR-Varianten, von denen mindestens eine CFTR-Variante nicht Mukoviszidose-verursacht oder

ein Schweißchlorid zwischen 30-59 mmol und einer oder keiner Mukoviszidose-verursachenden CFTR-Variante.

[Konsensstärke 100 %, starker Konsens]

4.1 Wie kann eine Mukoviszidose ausgeschlossen werden?

Statement

Die Diagnose Mukoviszidose ist ohne Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen, wenn

- keine zwei Schweißchloridwerte ≥ 60 mmol/l vorliegen **und**

- kein Nachweis zweier Mukoviszidose verursachender **Varianten** bei einer Komplettanalyse des CFTR-Gens **und**

- kein Nachweis einer charakteristischen **Störung** der CFTR-Funktion mittels nPD und/oder ICM erfolgt.

[Konsensstärke 100 %, starker Konsens]

Kommentar

Die Methoden zur Beurteilung der CFTR-Funktionsstörung haben sich in den letzten 20 Jahren verändert und unterliegen einer ständigen Weiterentwicklung. Dies gilt insbesondere für die Genetik, aber auch für die elektrophysiologischen Techniken. Beide Quellleitlinien [21, 23] tragen dieser Tatsache Rechnung, indem sie statt dem Ausschluss der Diagnose Mukoviszidose den Begriff „Mukoviszidose unwahrscheinlich“ wählen. Dies kann zu einer Verunsicherung der Patient:innen führen, hält aber den Behandler dazu an, die Möglichkeit der Diagnose der Mukoviszidose im Lichte neuerer Erkenntnisse oder Befunde neu zu evaluieren.

Neu 2023: 4.2 Wie kann eine CFTR-bedingte Erkrankung ausgeschlossen werden?

Statement

Die Diagnose CFTR-bedingte Erkrankung ist bei fehlendem Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen, wenn

- *ein Schweißchlorid <30 mmol/l und kein Nachweis einer CFTR-Variante in der Komplettanalyse des CFTR-Gens vorliegen oder*
- *Schweißchloridwerte < 60 mmol/ vorliegen, keine zwei Mukoviszidose- oder CFTR-bedingte Erkrankungen verursachenden Varianten und jeweils eine unauffällige nPD und ICM vorliegen.*

[Konsensstärke 92 %, Konsens]

Teil 3 Klinische Hinweise auf eine Mukoviszidose

5. Welche klinischen Hinweise sind wegweisend für die Diagnose einer Mukoviszidose und einer CFTR-bedingten Erkrankung?

Empfehlung

Bei Vorliegen einer oder mehrerer der folgenden klinischen Hinweise bei Kindern und Erwachsenen soll eine Diagnostik auf Mukoviszidose veranlasst werden:

Chronische sinopulmonale Erkrankungen, charakterisiert durch

- *Chronischen (> 3 Mon) Husten und/oder Sputumproduktion und/oder pfeifendes Atemgeräusch und/oder Trommelschlegelfinger*
- *Persistierende pathologische Bildgebungsbefunde (Bronchiektasien/ Atelektasen/ Infiltrate/ Überblähung)*
- *Persistierenden Nachweis von Staphylokokkus aureus/ Haemophilus influenzae/, Pseudomonas aeruginosa/ Burkholderia cepacia-Komplex in Atemwegssekreten,*
- *Beidseitige chronische Rhinosinusitis mit/ohne Nasenpolypen mit häufigen Exazerbationen im Kindes- und Jugendalter*

Gastrointestinale Erkrankungen, charakterisiert durch

- *Pankreas: exokrine Pankreasinsuffizienz bei Kindern, akut rezidivierende und/oder chronische Pankreatitis*
- *Intestinal: pränatal echogener Darm (Ultraschall), Mekoniumileus, Mekoniumpfropfsyndrom, Rektumprolaps, Distal intestinales Obstruktionsyndrom*
- *Leber: Chronische Lebererkrankung, insbesondere bei klinischem oder histologischem Nachweis einer fokal biliären oder multilobulären Zirrhose und/oder portaler Hypertension, Cholelithiasis ohne hämatologische Erkrankung, verlängerter Neugeborenenikterus.*
- *Ernährungsstatus: Dystrophie, Hypoproteinämie und Ödeme, Komplikationen aufgrund eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen und/oder Zink.*

Salzverlustsyndrom: Hypochlorämische Alkalose ohne Erbrechen bei Kindern

Genitale Erkrankung: Obstruktive Azoospermie.

Im Erwachsenenalter sind insbesondere die o.g. Ausprägungen einer chronisch sinopulmonalen Erkrankung, einer rezidivierenden oder chronischen Pankreatitis (nicht-biliär, nicht-alkoholisch), einer primär sklerosierende Cholangitis, aquagene Palmoplantarkeratose und/oder einer obstruktiven Azoospermie Anlass für eine Diagnostik auf Mukoviszidose.

[Konsensstärke 83 %, mehrheitliche Zustimmung]

Kommentar

Alle im Zusammenhang mit der Diagnose Mukoviszidose auftretenden Komplikationen oder Symptome können theoretisch erster und einziger klinischer Hinweis einer Mukoviszidose sein. Die klinischen Hinweise entsprechen den ECFS- [21] und CFF-Leitlinien [23]. Abweichend von den ECFS- und CFF-Leitlinie wurden die chronisch metabolische Alkalose, der atypische Diabetes mellitus, die Osteopenie/Osteoporose vor dem 40. Lebensjahr und die allergisch bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) nicht aufgeführt, da sich in der Literatur nur ein Einzelfallbericht (chronisch metabolische Alkalose), in Kohortenstudien nur ein Einzelfall (ABPA) fand bzw. weder Einzelfallberichte noch Kohortenstudien (Diabetes mellitus, Osteopenie/Osteoporose, Pankreasauffälligkeit in der Bildung) zu ermitteln waren. Die chronische Rhinosinusitis wurde im Einklang mit der internationalen EPOS Leitlinie 2007 definiert [24]. Der Begriff der Congenitalen bilateralen Aplasie der Vas deferens (CBAVD) wurde durch den Begriff der obstruktiven Azoospermie ersetzt [25].

Teil 4 Schweißtest

6. An welcher Stelle im Diagnoseprozess steht der Schweißtest?

Empfehlung (Geprüft)

Der Schweißtest soll aufgrund der Verfügbarkeit, der altersunabhängigen Durchführbarkeit, der Kosteneffizienz bei hoher Sensitivität und Spezifität an erster Stelle im Abklärungsprozess bei einem Verdacht auf Mukoviszidose stehen.

Kommentar

Die Sensitivität des Schweißtests liegt bei 96,5% und die Spezifität bei 99%. Der Stellenwert des Schweißtests wird von allen Quelleitlinien gleichermaßen bewertet [6-10, 21].

[Konsensstärke 100 %, starker Konsens]

7. Wie ist ein Schweißtest durchzuführen und zu bewerten?

Empfehlung

Der Schweißtest soll als Pilocarpin-Iontophorese gemäß der Leitlinie des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (CLSI-Guideline 20019 [7]) durchgeführt werden; und dabei sind folgende Punkte einzuhalten:

- Durchführung nach Gibson-Cook oder mittels Macroduct-System®
- Stimulation der Haut mit Pilocarpin (Dauer 5 min) mittels batteriebetriebener Spannungsquelle
- Schweißsammelzeit (30 min)
- Schweißmindestmenge ($\geq 1\text{g}/\text{qm}$ Sammelfläche/min Sammelzeit)
Mindestmenge für Gibson-Cook-System: z.B. 71 μl bei Filterpapier mit einem Durchmesser von 5,5 cm, Mindestmenge für Macroduct-System®: 15 μl
- Analyse auf Chlorid mittels manueller oder coulometrischer Titration

- *Beurteilung des Chloridwertes*
 - ≤ 29 mmol: unauffällig = Mukoviszidose unwahrscheinlich
 - 30-59 mmol/l: Kontrollbereich = Weitere Diagnostik auf Mukoviszidose erforderlich
 - ≥ 60 mmol/l: vereinbar mit der Diagnose Mukoviszidose

Der Schweißtest kann ab dem 3. Lebensstag, optimal ab dem 10. Lebensstag, bei Kindern mit einem Körpergewicht > 2000 g und einem postmenstrualen Alter ≥ 36 . SSW. durchgeführt werden. Die Patient:innen sollten gut hydriert sein, kein Ödem oder Ekzem an den untersuchten Hautstellen aufweisen. Eine bilaterale Durchführung erhöht die Rate auswertbarer Untersuchungen und erhöht die Praktikabilität insbesondere beim Neugeborenenenscreening. Am selben Tag durchgeführte Tests sind nicht als unabhängige Tests im Sinne der Diagnosekriterien zu beurteilen.

Ausschließlich für Screeninguntersuchungen kann die Messung der Leitfähigkeit herangezogen werden. Ein Leitfähigkeitswert < 50 mmol/l (Einheit Natrium-Chlorid-Äquivalent) ist unauffällig, ein Wert ≥ 50 mmol/l als Hinweis auf eine Mukoviszidose anzusehen und eine Schweißchloridmessung zu veranlassen. Zur Diagnosesicherung der Mukoviszidose ist nur die Chloridmessung zulässig. Die alleinige Bestimmung von Natrium und/oder der Osmolarität sind obsolet.

Zur **Qualitätskontrolle** sollten folgende Punkte beachtet werden:

- ausreichende Erfahrung des Personals (>50 Untersuchungen pro Zentrum pro Jahr, >10 Untersuchungen pro Untersucher pro Jahr)
- Mitführen von Kontrollproben bei der Chloridbestimmung
- Kontrolle der Anzahl unzureichender Schweißstimulationen (Ziel $<5\%$ unzureichende Schweißsammlungen bei Patient:innen älter als 3 Monaten)
- *Durchführung von Qualitätssichernden Maßnahmen, wie Arbeiten nach SOP, kontinuierlicher Schulung des durchführenden Personals, Teilnahme an Ringversuch Schweißchlorid (in Deutschland Referenzinstitut für Bioanalytik; <https://www.rfb.bio>) (s. Publikation Hentschel et al.).*

Als Komplikationen können Verbrennungen oder Allergien auftreten, sind aber extrem selten. Treten entsprechende Anzeichen auf, wird die Messung direkt unterbrochen, die betroffene Region gereinigt und entsprechende medizinische Hilfe aufgesucht werden. Der Schweiß nach einer solchen Komplikation kann nicht zur Analyse eingesetzt werden.

[Konsensstärke 93 % Konsens]

Kommentar

Die Aussagekraft des Schweißtests hängt entscheidend von der Qualität der Durchführung des Schweißtests, der Messung des Chloridwertes und dessen Beurteilung ab. In Deutschland und der Schweiz wurden diese internationalen Empfehlungen in der Vergangenheit nur unzureichend umgesetzt [26, 27]. Dies erhöht das Risiko für falsch-positive [28], aber auch falsch-negative Befunde [29] unnötig. Aus diesen Gründen beschreibt diese Leitlinie die Qualitätsanforderungen. Erhöhungen des Schweißchlorids im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen wurden in Einzelfällen berichtet [30]. Diese Erkrankungen sind aber gegen Mukoviszidose gut abgrenzbar und spielen für die Differentialdiagnose keine Rolle. Bei der Malnutrition z.B. im Rahmen der Anorexia nervosa und der atopischen Dermatitis kommt es nach Optimierung des Ernährungs- bzw. des Hautzustandes zu einer Normalisierung des Schweißchloridwertes.

Da die Leitfähigkeitsmessung weit verbreitet und aufgrund ihrer einfachen Handhabung als Screeningtest gut geeignet ist, wurde sie im Gegensatz zu den Quelleitlinien [21, 23] als Screeningtest aufgenommen. Da die Differenz zwischen Leitfähigkeit und Chlorid im Median bei 26 mmol/l [31] bzw. 21 mmol/l [32] liegt, entspricht eine Leitfähigkeit von 50 mmol/l am ehesten

einem Chloridwert von 30 mmol/l bzw. eine Leitfähigkeit von 80 mmol/l am ehesten einem Chloridwert von 60 mmol/l. In Unkenntnis der verwandten Methode kann es zu Verwechslungen der Chloridkonzentration mit der Leitfähigkeit kommen und über die Anwendung falscher Referenzwerte zu Fehldiagnosen führen. Die Messung der Leitfähigkeit mit einem integrierten Schweißstestsystem speziell für Neugeborene ist in Studien sehr zuverlässig, aber noch nicht als diagnostische Methode international akzeptiert [33-36]. Dies gilt ebenfalls für evaporimetrische Messung der β -adrenergen Schweißsekretion, die sensitiv den Graubereich zwischen PS-CF und heterozygoten Anlageträgern erfasst [37]. Vor der Durchführung sollen die Eltern von Arzt/Ärztin über die Durchführung und die Bedeutung des Schweißtests aufgeklärt werden. Dagegen sollten Versuche unterlassen werden die Schweißsekretion beispielsweise durch Salzsupplementation zu erhöhen, da sie nicht den gewünschten Effekt zeigen [38].

Teil 5 Genetik

8. An welcher Stelle im Diagnoseprozess steht die molekulargenetische Diagnostik?

Empfehlung (Modifiziert 2023)

- *Im Rahmen des NBS erfolgt die genetische Diagnostik nach auffälligem immunreaktiven Trypsin (IRT) und Pankreatitis-assoziiertem Protein (PAP). Nach einem IRT-Wert oberhalb der 99,9. Perzentile (Fail-Safe, Safety Net) im NBS und auffälligem Schweißtest soll eine genetische Diagnostik veranlasst werden.*
- *Bei einer klinischen **Verdachtsdiagnose auf Mukoviszidose** sollte zuerst ein Schweißtest und bei einem Schweißchlorid ≥ 30 mmol/l eine genetische Diagnostik erfolgen.*
- *Bei **Verdacht auf eine CFTR-bedingte Erkrankung** sollte eine parallele Durchführung von Schweißtest und genetischer Diagnostik erfolgen.*
- *Bei einer **rein genitalen Ausprägung** wie obstruktiver Azoospermie ist eine genetische Untersuchung auch ohne vorherigen Schweißtest indiziert.*
- *Vor NBS bzw. vor diagnostischer Testung muss gemäß GenDG (§9) eine **Aufklärung** durch den Arzt/die Ärztin erfolgen.*
- *Eine **genetische Diagnostik** sichert die klinische Verdachtsdiagnose einer Mukoviszidose bzw. CFTR-bedingten Erkrankung und erlaubt ggf. die Therapie mit CFTR-Modulatoren. Das Feld der mutationsabhängigen Therapie unterliegt ständiger Weiterentwicklung.*
- *Eine **Testung auf Anlageträgerschaft** ist im genetischen Sinne (§10 Abs. 2, GenDG) eine prädiktive Testung klinisch gesunder volljähriger Personen mit dem Ziel, die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Nachkommen zu eruieren. Diese Testung dient ferner dazu, die in-trans-Stellung zweier Varianten beim Index zu bestätigen. Die Untersuchung muss im Rahmen einer humangenetischen Beratung erfolgen. Entsprechend der ACMG-Leitlinien zum Carrierscreening [39] sollen nur pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten berichtet werden. Das Genetiklabor muss hier eine ganz eindeutige Aussage dazu treffen, ob die Varianten der Eltern zu einer Mukoviszidose bei Nachkommen oder zu einer CFTR-RD führen können. Einige Varianten haben eine variable Expressivität (s. CFTR2[92]). Hier ist die Diagnose klinisch zu stellen (s. 9)*
- *Ein Schweißtest ist bei einer Anlageträgertestung nicht erforderlich.*
[Konsensstärke 79 %, Konsens]

Kommentar:

- Im NBS auf Mukoviszidose wird ein dreistufiges Testverfahren angewandt, das aus immunreaktivem Trypsin (IRT, 99,0.-99,9.Perzentile), Pankreatitis-assoziiertem Protein (PAP, über 87,5. Perzentile) und einem Gentest-Panel mit 31 in Deutschland häufigen, CF-verursachenden CFTR-Varianten besteht. Zusätzlich gibt es eine Failsafe-Schleife/ein Safety Net, bei dem Werte oberhalb der 99,9.Perzentile direkt als positiv gewertet werden, ohne dass die weiteren Stufen des Testverfahrens durchlaufen werden. Das positive Screening-Ergebnis kann also entweder durch einen erhöhten IRT- und PAP-Wert sowie mindestens eine CFTR-Variante zustande kommen oder durch einen IRT-Wert über der 99,9.Perzentile. Das positive Screening-Ergebnis wird den Eltern mitgeteilt und es schließt sich eine Konfirmationsdiagnostik, i.d.R. ein Schweißtest, an. Bestätigt sich eine Mukoviszidose in der Abklärung, kann das Ergebnis des genetischen Tests im Screening-Labor angefragt werden. Ist das positive Screening-Ergebnis jedoch durch die Failsafe-Schleife/Safety Net zustande gekommen, liegt kein Gentest-Ergebnis im Screening Labor vor; s. auch AWMF-Leitlinie zum Neugeborenen-Screening Nr. 024/012 [3]

- Die genetische Beratung bei der Testung auf Anlageträgerschaft darf nach §7, Abs. 1 und 3 nur von Fachärztinnen oder Fachärzte für Humangenetik oder andere Ärztinnen oder Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben, vorgenommen werden.

9. Welche *CFTR*-Varianten sind ursächlich für eine Mukoviszidose oder eine *CFTR*-bedingte Erkrankung?

Empfehlung (Modifiziert 2023)

Aus genetischer Sicht sind alle Varianten ursächlich, wenn sie nach ACMG/ACGS-Kriterien [40, 41] als wahrscheinlich pathogen oder pathogen klassifiziert werden können. Hierbei spielen verschiedene Kriterien wie Trunkation, Allelfrequenz in der Allgemeinbevölkerung (gnomAD) [42], funktionelle Analysen zum *CFTR*-Funktionsverlust, Vorbeschreibung in genetischen Datenbanken (ClinVar/HGMD) [43, 44] sowie *in-silico*-Prädiktionen eine entscheidende Rolle.

Die phänotypische Einstufung einer wahrscheinlich pathogenen oder pathogenen Variante in Mukoviszidose oder *CFTR*-bedingte Erkrankung erfolgt aufgrund klinischer bzw. elektrophysiologischer Parameter. Für sehr viele der bislang bekannten *CFTR*-Varianten sind diese Informationen bereits verfügbar (*CFTR2/CF France*) [45]. Eine aktuelle Liste der Varianten, die *CFTR*-bedingte Erkrankung begünstigen (basierend auf *CFTR2*, *CFTR France* und gnomAD), findet sich in der Veröffentlichung von Sermet-Gaudelus (2022) [46].

[Konsensstärke 100 %, starker Konsens]

10. Wie ist die molekulargenetische Diagnostik durchzuführen und zu bewerten?

Statement (Modifiziert 2023)

10.1. Variantenspektrum in Abhängigkeit des ethnischen Hintergrundes

Im Rahmen des NBS sind die lt. GBA-Beschluss [47] festgelegten Varianten zu untersuchen. Hierbei ist dringend zu beachten, dass die Sensitivität bei Menschen nicht-europäischer Abstammung stark eingeschränkt sein kann. Bei weiterbestehendem Verdacht bzw. neu auftretenden Symptomen ist eine Komplettssequenzierung des *CFTR*-Gens anzuschließen.

Im Rahmen der diagnostischen Testung ist eine Analyse der häufigsten Varianten möglich, wenn ein *CFTR*-Panel zur Verfügung steht, welches für den ethnischen Hintergrund der zu untersuchenden Person ausreichende Sensitivität erreicht (>90 %). Ist dies nicht gewährleistet, sollte stattdessen eine Komplettersuchung (SNV+CNV, z.B. via Sanger-Sequenzierung und MLPA oder alternativ mittels Next-Generation-Sequencing (NGS)) durchgeführt werden. Idealerweise erfasst eine Komplettersuchung den gesamten codierenden und nicht-codierenden Bereich des *CFTR*-Locus sowie die regulatorischen Bereiche.

Werden eine homozygote oder zwei compound heterozygote ursächliche Varianten nachgewiesen, so ist eine Testung der Eltern zur Abschätzung des Wiederholungsrisikos bzw. der Diagnosesicherung sinnvoll und wichtig.

[Konsensstärke 86 %, Konsens]

10.2. Gezielte Testung von Familienangehörigen

Statement (Modifiziert 2023)

*Besteht in der Familie des Index bei weiteren Angehörigen der Verdacht auf eine Mukoviszidose oder sollen gesunde volljährige Familienmitglieder untersucht werden, ist die gezielte Testung auf die familiär bekannten Varianten ausreichend. Bei Partner:innen von gesicherten heterozygoten Anlageträger:innen kann zur Konkretisierung der Restwahrscheinlichkeit für Nachkommen mit Mukoviszidose oder *CFTR*-RD eine Komplettersuchung sinnvoll sein.*

[Konsensstärke 93 %, Konsens]

10.3. Im Falle einer Pränataldiagnostik muss sichergestellt sein, dass fetales und nicht maternales Material untersucht wird.

Statement (Geprüft 2023)

Sind mütterlicher und kindlicher Genotyp identisch (LL-Pränataldiagnostik), muss mittels geeigneter Methoden z.B. Mikrosatellitenanalyse eine Kontamination des Untersuchungsmaterials mit mütterlichen Zellen sicher ausgeschlossen werden. Ggf. kann eine Repunktion erforderlich sein.

[Konsensstärke 100 %, starker Konsens]

Neu: Empfehlungen

10.4. Anforderungen an das durchführende Labor (adaptiert nach Castellani, 2018 [4])

- Das Labor sollte DNA aus Blut, Mundschleimhautabstrichen oder Trockenblutkarten gewinnen und weiter analysieren können.
- Alle Anforderungen der RiliBÄK [48] müssen von dem Labor erfüllt werden. Dies beinhaltet auch eine jährliche Teilnahme an Ringversuchen. Idealerweise ist das Labor nach DAkkS ISO 15189 [49] akkreditiert.
- Ergebnisse sollten innerhalb einer Woche zur Verfügung stehen.

- Das Labor sollte an die Ethnizität der Zielgruppe angepasste CFTR-Variantenpanels verwenden. Sollte dabei nur eine Variante nachweisbar sein, muss das Labor über weiterführende Techniken verfügen, welche die Analyse des kompletten CFTR-Lokus erlauben.
- Identifiziert das Labor dabei bislang nicht vorbeschriebene Varianten, sollte eine Veröffentlichung in CFTR-Variantendatenbanken bzw. ClinVar erfolgen.
- Alle Befunde müssen die formalen Vorgaben der S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung [50] erfüllen. Folgende CFTR-spezifischen Aspekte müssen im Befund adressiert werden:
 - Klinische Relevanz der Variante hinsichtlich Mukoviszidose oder CFTR-RD (s. auch Castellani, 2022 [5])
 - Klassifikation der Variante nach ACMG/ACGS inkl. Quellenangaben
 - Empfehlung zum Einsatz von mutationsspezifischer Therapie
 - Wiederholungswahrscheinlichkeit und Möglichkeit der vorgeburtlichen Testung
 - Sollte es zu einer Variante keine ausreichende Datenlänge geben, ist eine Re-Evaluation in regelmäßigen Abständen zu empfehlen
 - Zur funktionellen Charakterisierung ist eine Analyse mittels NPD und/oder ICM sinnvoll

[Konsensstärke 93 %, Konsens]

11. Welche gesetzlichen Vorgaben sind bei der molekulargenetischen Diagnostik zu befolgen?

Statement (Geprüft 2023)

Bei der molekulargenetischen Diagnostik muss das Gendiagnostikgesetz (Deutschland), bzw. das Gentechnikgesetz (Österreich) berücksichtigt werden.

[Konsensstärke 93 %, Konsens]

Kommentar

Das am 31.7.2009 unterzeichnete und am 4.8.2009 ausgegebene Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) beinhaltet umfangreiche Regelungen zur Durchführung genetischer Diagnostik [27]. Für die molekulargenetische Diagnostik der Mukoviszidose sind insbesondere die Paragraphen bezüglich Arztvorbehalt, Einwilligung, Aufklärung, genetische Beratung, Mitteilung, Aufbewahrung und Vernichtung der Ergebnisse, Verwendung und Vernichtung genetischer Proben, Untersuchung bei nicht einwilligungsfähigen Personen, Pränataldiagnostik und genetische Reihenuntersuchungen zu beachten (§ 7 – 16).

Ein entsprechendes Gesetz ist für Österreich (§64-79 des Gentechnikgesetzes von 1994) zu beachten.

Teil 6 Elektrophysiologie

12. An welcher Stelle im Diagnoseprozess stehen elektrophysiologische Messungen?

Empfehlung (Modifiziert 2023)

Bei Patient:innen, die nach Schweißtest und Screening auf die CFTR-Genetik noch nicht eindeutig einer der Kategorien „Mukoviszidose“, „CFTR-bedingte Erkrankung“, oder „CFTR-bedingte Erkrankung und/oder Mukoviszidose unwahrscheinlich“ zugeordnet werden können, soll eine elektrophysiologische Messung der CFTR-Chloridkanalfunktion (Nasale Potentialdifferenz, Intestinale Kurzschlussstrom-Messung) zur weiteren diagnostischen Einordnung erfolgen.

Kommentar

Insbesondere bei Schweißchloridkonzentration im Kontrollbereich (30-59 mmol/l) und fehlendem Nachweis von 2 Mukoviszidose-verursachenden CFTR-Varianten [4, 37] helfen nasale Potentialdifferenz (nPD) und Intestinale Kurzschlussstrom-Messung (ICM), eine Unterscheidung zwischen „Mukoviszidose“ oder „Mukoviszidose unwahrscheinlich“ anhand des Diagnosealgorithmus zu erreichen [21, 23, 51, 52]. Informationen über durchführende Zentren in Deutschland sind bei Bedarf beim Mukoviszidose e.V. (<http://www.muko.info>) erhältlich.
[Konsensstärke 100 %, starker Konsens]

13. Wie ist die Nasale Potentialdifferenzmessung durchzuführen und zu bewerten?

Empfehlung (Geprüft 2023)

13.1 Durchführung

Eine Messung der nPD soll in einem mit der Methode erfahrenen Zentrum und anhand eines standardisierten Protokolls erfolgen. Es wird die in vivo Potentialdifferenz zwischen einem Katheter im unteren Nasengang und einer kutanen Referenzelektrode in Ruhe und nach Superfusion von Substanzen, die Natrium- und Chloridkanäle beeinflussen, registriert.

[Konsensstärke 100 %, starker Konsens]

Kommentar

Seit der Entwicklung der Methode sind fast 30 Jahre vergangen [53]. In europäischem Rahmen wurden inzwischen optimierte Konsensusprotokolle für die Messung der nPD entwickelt [54-56]. Zu beachten ist, dass die Methode bei jungen Kindern, Rhinitis und Nasenpolypen nicht durchführbar ist bzw. falsch interpretiert werden kann [57]. Wesentliche Risiken liegen nicht vor.

13.2 Diagnostische Bewertung

Eine Unterscheidung zwischen Mukoviszidose ohne CFTR-Restfunktion und Nicht-Mukoviszidose kann sicher getroffen werden. Aufgrund von überlappenden nPD-Antworten bei Mukoviszidose bzw. einer CFTR-bedingten Erkrankung mit CFTR-Restfunktion und Nicht-Mukoviszidose ist die Methode jedoch nicht immer wegweisend.

[Konsensstärke 100 %, starker Konsens]

Kommentar

Es liegen mehrere Studien vor, welche die nPD auf ihren diagnostischen Wert überprüft haben [58-61]. Einzelne Daten zu CBAVD [62] und Untersuchungen zu Reproduzierbarkeit und Langzeit-Validität existieren [63, 64]. Ein nPD-durchführendes Zentrum sollte eigene Referenzwerte auf Basis einer ausreichenden Anzahl von Kontrollen, Heterozygoten und bekannten MmM mit Schweißchlorid ≥ 60 mmol/l und ≤ 59 mmol/l erheben, offenlegen und für die diagnostische

Beurteilung nutzen. Zentrumsunabhängige Referenzwerte existieren bisher nicht, werden aber im Rahmen der ECFS Diagnostic Network Working Group erarbeitet.

Es wurden eine Reihe von Studien durchgeführt, um einen Ansatz zu finden die Variabilität der nPD-Messungen zu minimieren oder die Ursache der Variabilität zu ergründen [65-69]. Erfahrung in der Durchführung und feste Positionen der Elektrode bzw. größere Elektroden scheinen sich vorteilhaft auf die Variabilität auszuwirken.

14. Wie ist die Intestinale Kurzschlussstrommessung (ICM) durchzuführen und zu bewerten?

Empfehlung (Geprüft 2023)

14.1 Durchführung

Bei der ICM erfolgt eine ex vivo Messung des Kurzschlußstromes an Rektumbiopsaten in einer Ussingkammer nach pharmakologischer Stimulation der CFTR-Chloridkanalfunktion. Die ICM soll in einem mit der Methode erfahrenen Zentrum und anhand eines standardisierten Protokolls erfolgen.

[Konsensstärke 100 %, starker Konsens]

Kommentar

Die Probenentnahme kann in allen Altersgruppen schmerzfrei ohne Sedierung stattfinden. Ein sehr geringes Risiko kann eine kurzzeitige oberflächliche Schleimhautblutung sein, aber auch schwere Blutungen sind in Einzelfällen beschrieben. Es wurden zentrumsinterne diagnostische Protokolle für eine standardisierte Durchführung der ICM beschrieben [70, 71], inzwischen liegt auch eine multizentrische europäische Verfahrensweisung (ECFS ICM SOP) vor (http://www.ecfs.eu/ecfs_dnwg).

14.2. Diagnostische Bewertung

Mit der ICM kann eine eindeutige Unterscheidung zwischen Mukoviszidose ohne CFTR-Restfunktion und Nicht-Mukoviszidose getroffen werden. Aufgrund von überlappenden ICM-Antworten bei Mukoviszidose bzw. einer CFTR-bedingten Erkrankung mit CFTR-Restfunktion und Nicht-Mukoviszidose ist die Methode jedoch nicht immer wegweisend.

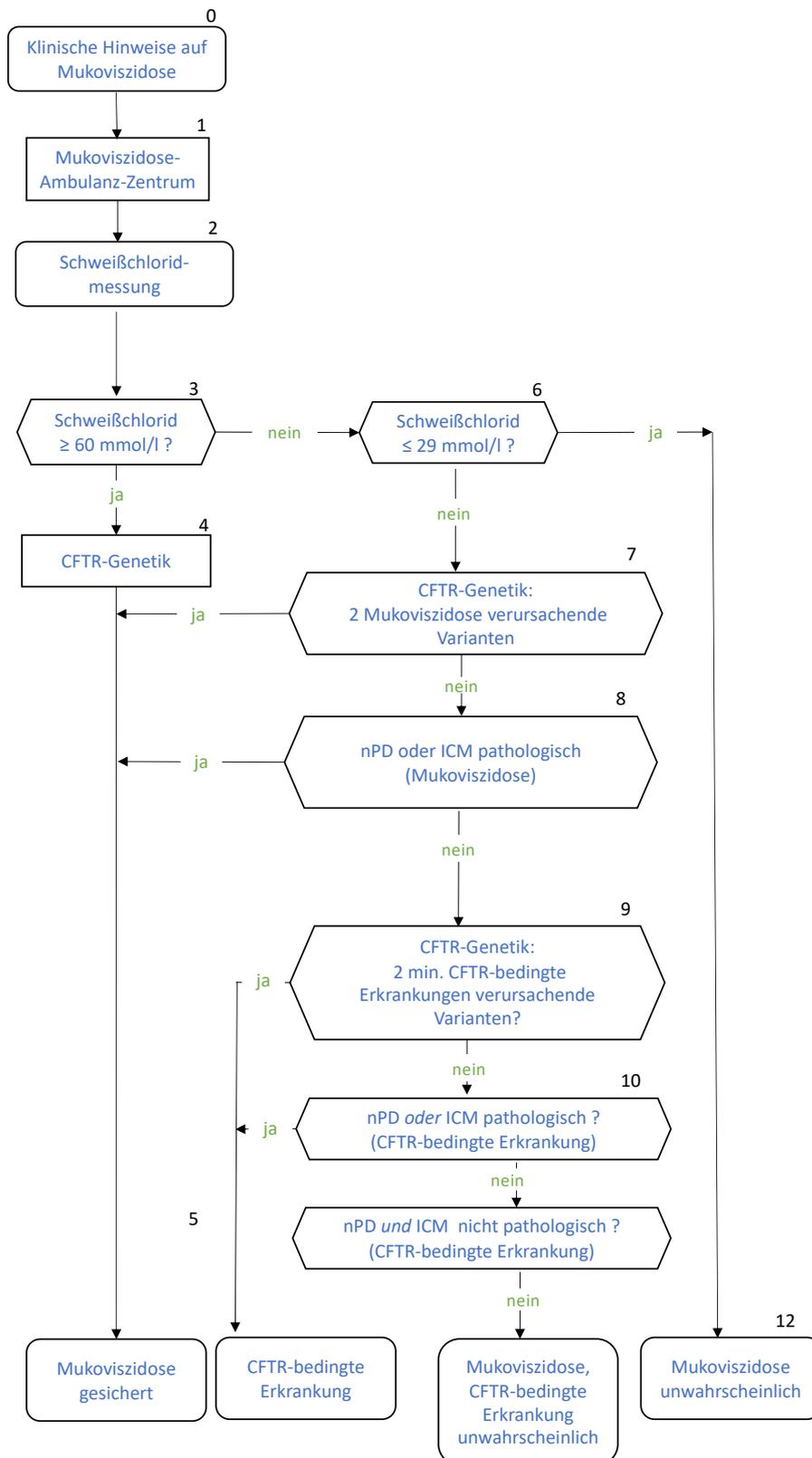
[Konsensstärke 100 %, starker Konsens]

Kommentar

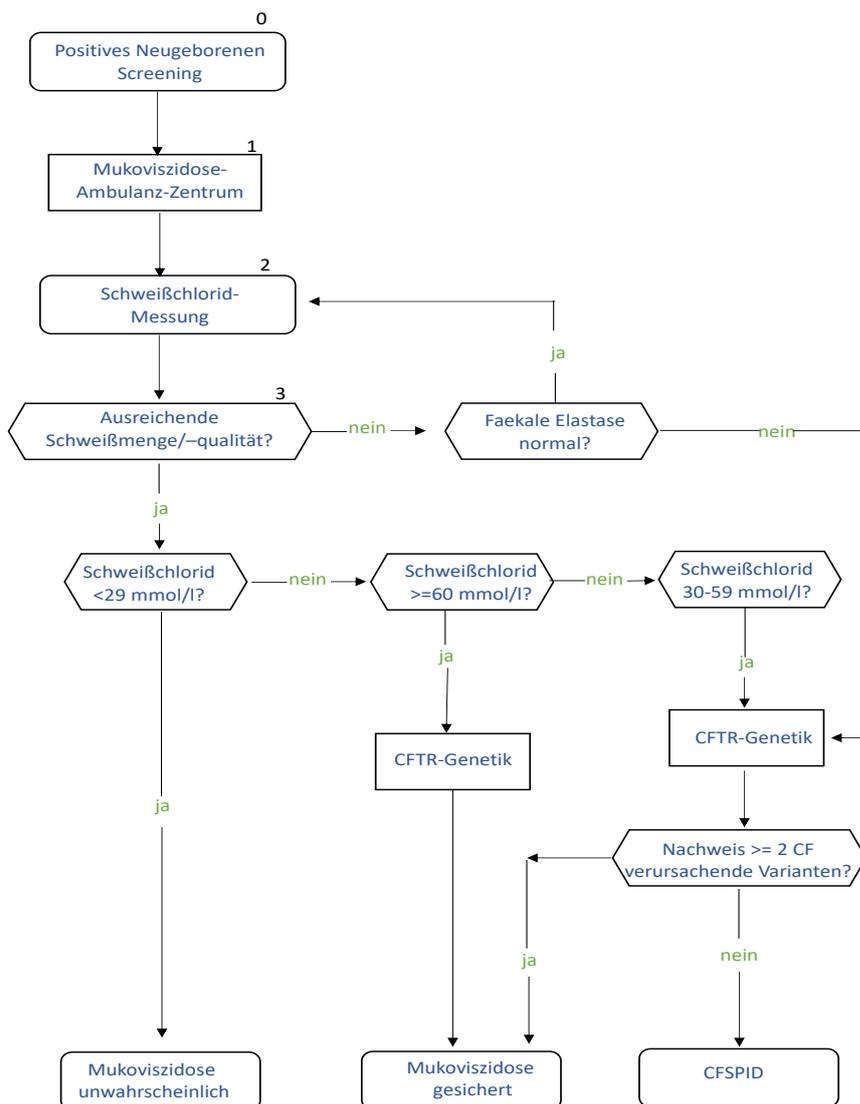
Umfangreiche ICM-Untersuchungen bei Mukoviszidose [72-76], CBAVD [77] und Pankreatitis [78] bestätigen den ergänzenden Wert der Methode zur Analyse der CFTR-Funktion. Inzwischen ist eine Validierung und Referenzwertbeschreibung bei ICM (Protokoll de Jonge [70]) erfolgt [79], die bei Kombination verschiedener Parameter bisher eine Sensitivität und Spezifität der Methodik von 100% zeigt. Daher findet auch die ICM-Methode erstmals Eingang in den diagnostischen Algorithmus. Ein ICM-durchführendes Zentrum sollte eigene Referenzwerte auf Basis einer ausreichenden Anzahl von Kontrollen, Heterozygoten und bekannten MmM mit Schweißchlorid ≥ 60 mmol/l und ≤ 59 mmol/l erheben, offenlegen und für die diagnostische Beurteilung nutzen. Zentrumsunabhängige Referenzwerte existieren bisher nicht, werden aber im Rahmen der ECFS Diagnostic Network Working Group (http://www.ecfs.eu/ecfs_dnwg) gerade erarbeitet.

Teil 7 Algorithmus

15.1 Algorithmus bei klinischem Verdacht auf Mukoviszidose bzw. CFTR-bedingte Erkrankung



Neu 2023 15.2. Algorithmus bei positivem Neugeborenencreening auf Mukoviszidose



Teil 8 Konsequenzen der Diagnose

16. Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Diagnose der Mukoviszidose?

Empfehlung (Geprüft 2023)

Der betroffene MmM sollte in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose in einer Mukoviszidoseambulanz bzw. einem Mukoviszidosezentrum für Kinder- und Jugendliche oder Erwachsene (Deutschland: <http://www.muko.info>; Österreich: <http://www.cf-austria.at/home.html>;) betreut werden. Die Diagnose ist möglichst rasch nach Diagnosebestätigung möglichst von einem Arzt/Ärztin und Psychologen der Mukoviszidoseambulanz bzw. des Mukoviszidosezentrums dem MmM bzw. beiden Eltern zu erläutern. Dabei sollte die sich verbessernde Prognose, die Hoffnung auf neue Therapiemöglichkeiten und die Notwendigkeit einer konsequenter Langzeittherapie und –betreuung in der Mukoviszidoseambulanz bzw. dem Mukoviszidosezentrum betont werden. Die MmM sind auf Ausprägung und Komplikationen der Erkrankungen zu untersuchen, die Therapie festzulegen und ein schriftlicher Therapieplan, sowie Notruftelefonnummern mitzugeben. Eine genetische Untersuchung des betroffenen MmM sollte – sofern nicht bereits erfolgt- durchgeführt werden. Eine Schulung der MmM bzw. der Familie sollte im ambulanten oder stationären Rahmen durchgeführt werden und die Diskussion der Erkrankung, Pathophysiologie, Organbeteiligungen, Komplikationen, Therapiemöglichkeiten, Genetik, Hygiene und Prognose umfassen. Der MmM und die Familie sollten psychologisch mitbetreut werden. Eine Beratung über sozialrechtliche Aspekte ist notwendig. Bei Geschwistern ist ein Schweißtest durchzuführen. Eine genetische Untersuchung minderjähriger Geschwisterkinder ist indiziert, wenn der genetische Befund, aber nicht der Schweißchloridwert ($\leq 59\text{mmol/l}$) die Diagnose beim Indexpatient:innen sicherte.

[Konsensstärke 93 %, Konsens]

Kommentar

Diese Empfehlungen sind an den „Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus“ [4] und die „Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK 2011“ [80] angelehnt. Die komplexe Erkrankung Mukoviszidose setzt ein auf Mukoviszidose spezialisiertes multidisziplinäres Team (Ärzte, Pflegepersonal, Physiotherapeuten, Sozialpädagogen, Psychologen, Ernährungsberater, Mikrobiologen) voraus, wie es in Mukoviszidoseambulanzen und Mukoviszidosezentren vorgehalten wird. Die Betreuung in den Mukoviszidoseambulanzen und Mukoviszidosezentren hat zu einer Verbesserung der Prognose beigetragen [81-83]. Für eine leitliniengerechte Frühtherapie siehe auch die AWMF-Leitlinie 026 – 024 „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren“.

17. Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Diagnose einer CFTR-bedingten Erkrankung?

Empfehlung (Geprüft 2023)

Die betroffene Person sollte unter Beteiligung einer Mukoviszidoseambulanz bzw. einem Mukoviszidosezentrum auf klinische Ausprägungen der Mukoviszidose untersucht werden. Gemeinsam mit dem behandelnden Arzt/Ärztin sollte die weitere Betreuung und Verlaufsbeobachtung festgelegt werden.

[Konsensstärke 100 %, starker Konsens]

Kommentar

Diese Empfehlung ist an die Quelleitlinie [21, 84] angelehnt und unterstreicht die Notwendigkeit der weiteren Verlaufsbeobachtung, um mit Hilfe dieser Erfahrungen eine bessere Beratung und Betreuung dieser Menschen in der Zukunft zu ermöglichen.

Neu 2023 18. Welche Konsequenzen ergeben sich aus einem positiven Mukoviszidose-Screening und unklarer Konfirmationsdiagnostik?

Neu: Empfehlung

Das betroffene Kind sollte unter Beteiligung einer Mukoviszidoseambulanz bzw. einem Mukoviszidosezentrum auf klinische Ausprägungen der Mukoviszidose untersucht werden und die Eltern über die Bedeutung dieser Befundkonstellation informiert werden. Gemeinsam mit dem betreuenden Arzt/Ärztin sollte mindestens alle sechs Monate und ab dem zweiten Geburtstag einmal im Jahr eine Beurteilung der CFTR-Funktion (Schweißtest und Beurteilung des genetischen Befundes auf der Basis der neuesten Erkenntnisse), der Entwicklung des Kindes, der Atemwegsbesiedlung und -infektionen und der Pankreasfunktion (faekale Elastase im Stuhl) erfolgen, da bei einem Teil der Kinder im Laufe der Zeit eine CFTR-bedingte Erkrankung oder einer Mukoviszidose diagnostiziert werden kann [85-88]. Im Alter von 6 Jahren sollte eine ausführliche Diagnostik einschl. NPD/ICM erfolgen und über die Notwendigkeit, Art und Frequenz der Weiterbetreuung entschieden werden.

[Konsensstärke 100 %, starker Konsens]

Kommentar:

Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine Reklassifizierung von Kindern mit unklarer Diagnose nach NBS in der Mehrheit durch steigende Schweißchloridwerte im Langzeit-Follow-up bzw. neue Erkenntnisse hinsichtlich der detektierten Varianten erfolgte [85, 87, 88].

Die These, dass initiale Schweißchloridwerte [87] bzw. initiale IRT-Level [89] als mögliche Biomarker für eine spätere Neu-Klassifikation zur Diagnose Mukoviszidose fungieren könnten, wurde von anderen Studien bisher nicht bestätigt [88, 90].

Eine Reklassifikation der Diagnose CFSPID zu CFTR-bedingte Erkrankung erfolgt vermehrt über klinische Komplikationen (typische Krankheiten) die mit CFTR-bedingten Erkrankungen einhergehen [91].

Teil 9 Ausblicke und Implementierung

Für die differenzierte Betrachtung des Diagnosespektrums von CFSPID, CFTR-bedingter Erkrankung und Mukoviszidose ist neben der klinischen Beurteilung eine hohe Qualität der CFTR-Funktionsdiagnostik von größter Bedeutung.

Der Schweißtest steht an erster Stelle der Mukoviszidosedagnostik. Für die Implementierung der Leitlinie und das Erreichen der formulierten Ziele ist in Ermangelung einer verpflichtenden Qualitätskontrolle die Selbstverpflichtung zum qualitätskontrollierten Schweißtest einschl. Teilnahme am Schweißchloridringversuch zu fordern. Dieses Kriterium ist in Deutschland als obligates Kriterium für die freiwillig durch den Mukoviszidose e.V. zertifizierten bzw. anerkannten Mukoviszidoseambulanzen und -zentren nachzuweisen und damit für Zuweiser:innen und Patient:innen und seine Eltern sichtbar.

Die genetische Untersuchung sollte von einem DAkkS-akkreditierten humangenetischen Labor (ISO 15189) durchgeführt werden. Eine enge Kooperation mit dem Behandlungsteam ist dabei sinnvoll. Die Teilnahme an internationalen Ringversuchen sollte daher ein wichtiges

Qualitätskriterium für die anfordernden Behandler:innen sein. In Deutschland ist die Teilnahme an Ringversuchen eine gesetzliche Verpflichtung im Rahmen u.a. des Gendiagnostikgesetzes.

Die elektrophysiologischen Techniken wie nPD und ICM stellen hohe Anforderungen an die Durchführung und Beurteilung. Nur durch standardisierte Protokolle, einheitliche Beurteilungskriterien und umfangreiche Referenzwerte können die durchführenden Zentren diesem Anspruch gerecht werden. In Deutschland wurde mit Unterstützung des Mukoviszidose e.V. ein standardisiertes nPD-Protokoll an mehreren Zentren in Deutschland etabliert und damit die Kapazitäten für die konsequente Abklärung bereitgestellt. Für die ICM sind ebenfalls Zentren in Deutschland vorhanden. In Österreich wird die NPD- und ICM-Messung am Universitätsklinik Innsbruck angeboten

(<https://www.muko.info/mukoviszidose/diagnostik/potentialdifferenzmessungen>).

Alle beteiligten Fachgesellschaften sind aufgerufen, die in dieser Leitlinie festgehaltenen Grundsätze in ihrer Gesellschaft zu vertreten, um eine einheitliche Abklärung zu ermöglichen. In einigen Jahren sollte die Umsetzung in den Mukoviszidoseambulanzen und –zentren mittels Umfrage und Sonderauswertung der deutschen Qualitätssicherung Mukoviszidose die frühzeitige und sichere Diagnose erfasst werden.

Teil 10 Danksagung

Für die Erarbeitung der Leitlinie wurde das Leitlinienportal der CGS User Group verwendet (<https://www.guideline-service.de/>). Die Kosten dafür wurden vom Mukoviszidose e.V. (gemeinnützige Patient:innenorganisation) übernommen. Die Leitlinienentwicklung wurde durch das Mukoviszidose Institut gGmbH (Tochtergesellschaft des Mukoviszidose e.V.) durch die Bereitstellung von personellen Ressourcen für Koordination und Leitliniensekretariat unterstützt.

Die Entwicklung der Mukoviszidose-Leitlinien wurde außerdem durch die Fachgesellschaften GPP, DGP und DGKJ finanziell unterstützt.

Teil 11 Leitliniengruppe (alphabetisch)

Simone Ahting, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig AöR

Prof. Dr. med. Ingo Baumann, Universität Heidelberg, Hals-Nasen-Ohrenklinik, Heidelberg

Dr. rer. nat. Jutta Bend, Mukoviszidose Institut gGmbH Bonn

Prof. Dr. med. Burkhard Bewig, Städtisches Krankenhaus Kiel, Klinik für Pneumologie und Infektiologie

PD Dr. med. Tina Buchholz, Gyn-Gen-Lehel MVZ München

Prof. Dr. med. Helmut Ellemunter; TirolKliniken GmbH, Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Univ.-Klinik für Pädiatrie III, Innsbruck, Österreich

Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch, Universitätsklinikum Bonn; Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

PD Dr. Julia Hentschel, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig AöR

Dipl. Med. Jens Jacobeit, Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie, Andrologie und Sexualmedizin, MVZ Praxis im Chilehaus Hamburg

Carmen Jetter, Essen (Patientenvertreterin)

Prof. Dr. med. Assen Koitshev, Klinikum Stuttgart, HNO-Klinik – Olgahospital, Abteilung pädiatrische HNO und Otologie

Prof. Dr. med. Steffan Loff M.Sc., Klinikum Stuttgart, Kinderchirurgie, Olgahospital

Dr. med. Lutz Naehrlich, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen

Dr. med. Uta Nennstiel, Bayerische Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) München

Prof. Dr. Rainer Rossi, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Klinikum Neukölln, Berlin (i.R.)

Prof. Dr. med. Carsten Schwarz, Klinikum Westbrandenburg GmbH, Standort Potsdam, HMU – Health and Medical University Potsdam, Deutschland

PD Dr. Olaf Sommerburg, Universitätsklinikum Heidelberg Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Heidelberg

Prof. Dr. Christian Strassburg, Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik I

Teil 12 Literatur

1. Sommerburg, O., et al., *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 Inherit Metab Dis, 2010. **33**(Suppl 2): p. S263-71.
2. L. Nährlich (Hrsg.), M.B., J. Wosniok, *Berichtsband Deutsches Mukoviszidose-Register.* 2021.
3. DGNPI, *S2k-Leitlinie Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose.* AWMF, 2019.
4. Castellani, C., et al., *ECFS best practice guidelines: the 2018 revision.* J Cyst Fibros, 2018. **17**(2): p. 153-178.
5. Castellani, C., et al., *ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Updated diagnostic criteria.* J Cyst Fibros, 2022.
6. Cirilli, N., et al., *Standards of care guidance for sweat testing: phase two of the ECFS quality improvement programme.* J Cyst Fibros, 2022. **21**(3): p. 434-441.
7. CLSI., *Sweat testing: specimen collection and quantitative chloride analysis.* . 4th ed. CLSI Guideline 2019; C34. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards of Institute. , 2019.
8. Farrell, P.M., et al., *Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations.* J Pediatr, 2017. **181S**: p. S33-S44 e2.
9. Farrell, P.M., et al., *Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation.* J Pediatr, 2017. **181S**: p. S4-S15 e1.
10. Heap, S., Griffiths, P., Elborn, S., et al, *Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Investigation of Cystic Fibrosis in the UK v.2.* www.acb.org.uk, 2014.
11. DGKJ, *S1-Leitlinie Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselkrankheiten aus dem Neugeborenen-Screening.* AWMF, 2019.
12. Langfelder-Schwind, E., et al., *Genetic counseling access for parents of newborns who screen positive for cystic fibrosis: Consensus guidelines.* Pediatr Pulmonol, 2022. **57**(4): p. 894-902.
13. Langfelder-Schwind, E., et al., *Molecular testing for cystic fibrosis carrier status practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors.* J Genet Couns, 2014. **23**(1): p. 5-15.
14. Massie, J., et al., *Australasian Guideline (2nd Edition): an Annex to the CLSI and UK Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Diagnosis of Cystic Fibrosis.* Clin Biochem Rev, 2017. **38**(3): p. 115-130.
15. DGKJ, G.u., *S3-Leitlinie Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie.* AWMF, 2019.
16. Munck, A., et al., *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, 2015. **14**(6): p. 706-13.
17. Sermet-Gaudelus, I., et al., *Guidelines for the clinical management and follow-up of infants with inconclusive cystic fibrosis diagnosis through newborn screening.* Arch Pediatr, 2017. **24**(12): p. e1-e14.
18. Smyth, A.R., et al., *European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines.* J Cyst Fibros, 2014. **13 Suppl 1**: p. S23-42.
19. Villanueva, G., et al., *Diagnosis and management of cystic fibrosis: summary of NICE guidance.* BMJ, 2017. **359**: p. j4574.

20. Walshaw, M.J., *Cystic fibrosis: Diagnosis and management - NICE guideline 78*. Paediatr Respir Rev, 2019. **31**: p. 12-14.
21. De Boeck, K., et al., *Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms*. Thorax, 2006. **61**(7): p. 627-635.
22. Sosnay, P.R., et al., *Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations*. J Pediatr, 2017. **181S**: p. S52-S57 e2.
23. Farrell, P.M., et al., , *Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report*. . J Pediatr., 2008. **153**(2): p. S4-S14.
24. Fokkens, W., V. Lund, and J. Mullol, , *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007*. Rhinol Suppl., 2007. **20**: p. 1-136.
25. Tüttelmann, F., et al., *Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy*. International Journal of Andrology, 2010. **34**(4pt1): p. 291-298.
26. Barben, J., et al., *482 Sweat testing practices in Swiss hospitals*. Journal of Cystic Fibrosis, 2006. **5**: p. S106.
27. Naehrlich, L., [*Sweat testing practices in German cystic fibrosis centres*]. Klin Padiatr, 2007. **219**(2): p. 70-3.
28. Shwachman, H., *Reliability of sweat test in cysticfibrosis*. The Journal of Pediatrics, 1979. **95**(4): p. 661-662.
29. Legrys, V.A. and R.E. Wood, *Incidence and implications of false-negative sweat test reports in patients with cystic fibrosis*. Pediatric Pulmonology, 1988. **4**(3): p. 169-172.
30. Ruddy, R.M. and T.F. Scanlin, *Abnormal Sweat Electrolytes in a Case of Celiac Disease and a Case of Psychosocial Failure to Thrive*. Clinical Pediatrics, 1987. **26**(2): p. 83-89.
31. Lezana, J.L., et al., *Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects*. Journal of Cystic Fibrosis, 2003. **2**(1): p. 1-7.
32. Mastella, G., *Reliability of sweat-testing by the Macroduct collection method combined with conductivity analysis in comparison with the classic Gibson and Cooke technique*. Acta Paediatrica, 2000. **89**(8): p. 933-937.
33. Barben, J., et al., *Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis*. The Journal of Pediatrics, 2005. **146**(2): p. 183-188.
34. Desax, M.-C., et al., *Nanoduct® sweat testing for rapid diagnosis in newborns, infants and children with cystic fibrosis*. European Journal of Pediatrics, 2007. **167**(3): p. 299-304.
35. Rueegg, C.S., et al., *Comparison of two sweat test systems for the diagnosis of cystic fibrosis in newborns*. Pediatric Pulmonology, 2019. **54**(3): p. 264-272.
36. Vernooij-van Langen, A., et al., *Clinical evaluation of the Nanoduct sweat test system in the diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening*. Eur J Pediatr, 2015. **174**(8): p. 1025-34.
37. Quinton, P., et al., *β-Adrenergic Sweat Secretion as a Diagnostic Test for Cystic Fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2012. **186**(8): p. 732-739.
38. Guglani, L. and I. Abdulhamid, *Effect of Salt Supplementation on the Rate of Inadequate Sweat Collection for Infants Less than 3 Months of Age Referred for the Sweat Test*. Clinical Laboratory, 2015. **61**(03+04/2015).
39. Gregg, A.R., et al., *Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*. Genetics in Medicine, 2021. **23**(10): p. 1793-1806.
40. Richards, C.S., et al., *Standards and Guidelines for CFTR Mutation Testing*. Genetics in Medicine, 2002. **4**(5): p. 379-391.
41. Sian Ellard, E.L.B., Ian Berry, Natalie Forrester, Clare Turnbull, Martina Owens, Diana M Eccles, Stephen Abbs, Richard Scott, Zandra C Deans, Tracy Lester, Jo Campbell, William G Newman and Dominic J McMullan. , *ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification 2019*. 2019.

42. <https://gnomad.broadinstitute.org/>. gnomAD - Genome Aggregation Database.
43. HGMD Professional2022.3
44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>. ClinVar NIH.
45. <https://cftr.iurc.montp.inserm.fr/cftr/#>. CFTR-France Database
46. Sermet-Gaudelus, I., et al., *ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Diagnostic criteria of CFTR dysfunction*. J Cyst Fibros, 2022. **21**(6): p. 922-936.
47. Bundesausschuss, G., *Beschluss zur Neufassung der Kinder-Richtlinie: Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)*, G. Bundesausschuss, Editor. 2015.
48. Bundesärztekammer, *Neufassung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK*. Dtsch Arztebl, 2019. **116**.
49. <https://www.dakks.de/de/medizinische-labore-din-en-iso-15189.html>. DAkkS ISO 15189.
50. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH), B.D.H.e.V.B., *S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik*. Medizinische Genetik, 2011. **23**(2): p. 281-323.
51. Goubau, C., et al., *Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis*. Thorax, 2009. **64**(8): p. 683-691.
52. Mayell, S.J., et al., *A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis, 2009. **8**(1): p. 71-78.
53. Knowles, M.R., A.M. Paradiso, and R.C. Boucher, *In Vivo Nasal Potential Difference: Techniques and Protocols for Assessing Efficacy of Gene Transfer in Cystic Fibrosis*. Human Gene Therapy, 1995. **6**(4): p. 445-455.
54. De Boeck, K., et al., *New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe*. Journal of Cystic Fibrosis, 2011. **10**: p. S53-S66.
55. Bronsveld, I., et al., *Evaluation of European protocols for measuring nasal potential differences*. Journal of Cystic Fibrosis, 2009. **8**: p. S10.
56. Schüler, D., et al., *Basic protocol for transepithelial nasal potential difference measurements*. Journal of Cystic Fibrosis, 2004. **3**: p. 151-155.
57. Gaillard, E.A., et al., *Employing the nasal potential difference as a diagnostic test for cystic fibrosis in neonates: Potential pitfalls*. Journal of Pediatrics, 2002. **141**(2): p. 0295-0296.
58. Delmarco, A., et al., *Nasal potential difference in cystic fibrosis patients presenting borderline sweat test*. European Respiratory Journal, 1997. **10**(5): p. 1145-1149.
59. Wilschanski, M., et al., *Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and in vivo transepithelial potentials*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2006. **174**(7): p. 787-794.
60. Wilschanski, M., et al., *Nasal potential difference measurements in patients with atypical cystic fibrosis*. European Respiratory Journal, 2001. **17**(6): p. 1208-1215.
61. Wilson, D.C., et al., *Uncertainty in the diagnosis of cystic fibrosis: Possible role of in vivo nasal potential difference measurements*. The Journal of Pediatrics, 1998. **132**(4): p. 596-599.
62. Pradal, U.G.O., et al., *Nasal Potential Difference in Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998. **158**(3): p. 896-901.
63. Jaron, R., et al., *Nasal potential difference in non-classic cystic fibrosis—long term follow up*. Pediatric Pulmonology, 2008. **43**(6): p. 545-549.
64. Yaakov, Y., et al., *Reproducibility of Nasal Potential Difference Measurements in Cystic Fibrosis*. Chest, 2007. **132**(4): p. 1219-1226.
65. Keenan, K., et al., *Nasal potential difference: Best or average result for CFTR function as diagnostic criteria for cystic fibrosis?* Journal of Cystic Fibrosis, 2015. **14**(3): p. 310-316.

66. Kyrilli, S., et al., *Insights into the variability of nasal potential difference, a biomarker of CFTR activity*. Journal of Cystic Fibrosis, 2020. **19**(4): p. 620-626.
67. Tridello, G., et al., *Nasal potential difference outcomes support diagnostic decisions in cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis, 2016. **15**(5): p. 579-582.
68. Valiulis, A., et al., *Relevance of Nasal Potential Difference in Diagnosis of Cystic Fibrosis Among Children*. Medicina, 2013. **49**(4): p. 29.
69. Vermeulen, F., et al., *Improved repeatability of nasal potential difference with a larger surface catheter*. Journal of Cystic Fibrosis, 2015. **14**(3): p. 317-323.
70. de Jonge, H.R., et al., *Ex vivo CF diagnosis by intestinal current measurements (ICM) in small aperture, circulating Ussing chambers*. Journal of Cystic Fibrosis, 2004. **3**: p. 159-163.
71. Mall, M., et al., *Assessment of CFTR function in rectal biopsies for the diagnosis of cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis, 2004. **3**: p. 165-169.
72. Bronsveld, I., et al., *Residual chloride secretion in intestinal tissue of $\Delta F508$ homozygous twins and siblings with cystic fibrosis*. Gastroenterology, 2000. **119**(1): p. 32-40.
73. Derichs, N., et al., *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Mediated Residual Chloride Secretion Does Not Protect against Early Chronic Pseudomonas aeruginosa Infection in F508del Homozygous Cystic Fibrosis Patients*. Pediatric Research, 2004. **55**(1): p. 69-75.
74. Hirtz, S., et al., *CFTR Cl⁻ channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis*. Gastroenterology, 2004. **127**(4): p. 1085-1095.
75. Stanke, F., et al., *Diversity of the basic defect of homozygous CFTR mutation genotypes in humans*. Journal of Medical Genetics, 2007. **45**(1): p. 47-54.
76. Veeze, H.J., et al., *Determinants of mild clinical symptoms in cystic fibrosis patients. Residual chloride secretion measured in rectal biopsies in relation to the genotype*. The Journal of clinical investigation, 1994. **93**(2): p. 461-466.
77. Dohle, G.R., et al., *The complex relationships between cystic fibrosis and congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical, electrophysiological and genetic data*. Human Reproduction, 1999. **14**(2): p. 371-374.
78. Ockenga, J., et al., *Mutations of the cystic fibrosis gene, but not cationic trypsinogen gene, are associated with recurrent or chronic idiopathic pancreatitis*. The American Journal of Gastroenterology, 2000. **95**(8): p. 2061-2067.
79. Derichs, N., et al., *Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data*. Thorax, 2010. **65**(7): p. 594-599.
80. Care, C.F.T.S.o. *Standards for the Clinical Care of Children and Adults with cystic fibrosis in the UK*. . 2011.
81. Johnson, C., et al., *Factors Influencing Outcomes in Cystic Fibrosis*. Chest, 2003. **123**(1): p. 20-27.
82. Lebecque, P., et al., *Early referral to cystic fibrosis specialist centre impacts on respiratory outcome*. Journal of Cystic Fibrosis, 2009. **8**(1): p. 26-30.
83. Mahadeva, R., et al., *Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study*. BMJ (Clinical research ed.), 1998. **316**(7147): p. 1771-1775.
84. Bombieri, C., et al., *Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders*. Journal of Cystic Fibrosis, 2011. **10**: p. S86-S102.
85. Barben, J., et al., *Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID)*. Journal of Cystic Fibrosis, 2021. **20**(5): p. 810-819.
86. Barben, J., et al., *Measurement of fecal elastase improves performance of newborn screening for cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis, 2016. **15**(3): p. 313-317.

87. Gonska, T., et al., *Outcomes of Cystic Fibrosis Screening–Positive Infants With Inconclusive Diagnosis at School Age*. Pediatrics, 2021. **148**(6).
88. Terlizzi, V., et al., *A survey of the prevalence, management and outcome of infants with an inconclusive diagnosis following newborn bloodspot screening for cystic fibrosis (CRMS/CFSPID) in six Italian centres*. Journal of Cystic Fibrosis, 2021. **20**(5): p. 828-834.
89. Ooi, C.Y., et al., *Immunoreactive trypsinogen levels in newborn screened infants with an inconclusive diagnosis of cystic fibrosis*. BMC pediatrics, 2019. **19**(1): p. 369-369.
90. Terlizzi, V., et al., *Outcomes of early repeat sweat testing in infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/CF screen-positive, inconclusive diagnosis*. Pediatric Pulmonology, 2021. **56**(12): p. 3785-3791.
91. Castaldo, A., et al., *Cystic Fibrosis-Screening Positive Inconclusive Diagnosis: Newborn Screening and Long-Term Follow-Up Permits to Early Identify Patients with CFTR-Related Disorders*. Diagnostics (Basel, Switzerland), 2020. **10**(8): p. 570.
92. <http://cftr2.org/>

Versionsnummer: 2.0

Erstveröffentlichung: 06/2013

Überarbeitung von: 07/2023

Nächste Überprüfung geplant: 07/2028

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online