PAEDIATRICA Vol. 24 Nr. 3 2013

Neugeborenen-Screening auf Cystische Fibrose – Evaluation nach einem Jahr

Corina S. Ruegg[1], Claudia E. Kuehni[2], Sabina Gallati[3], Matthias Baumgartner[4], Toni Torresani[5], Jürg Barben[6], für die Schweizer CF Neugeborenen-Screening Gruppe*

Zusammenfassung

Seit Januar 2011 wird im Rahmen des Neugeborenen-Screenings (NGS) in der Schweiz auch auf Cystische Fribrose (CF) getestet. Mit dieser Studie soll das erste Jahr (2011) der Implementierung des CF-NGS evaluiert werden.

Das CF-NGS besteht aus einem zweistufigen Testverfahren (Immunreaktives Trypsinogen/DNA-Screening) aus dem Fersenblut («Guthrie-Test») aller Neugeborenen am 4. Lebenstag. Alle positiv gescreenten Kinder werden an ein CF-Zentrum zur diagnostischen Abklärung (Schweisstest und Genetik) überwiesen. Den Eltern wurde nach der Untersuchung im CF-Zentrum ein Fragebogen abgegeben. Alle Resultate zum Screening und dem Elternfragebogen wurden zentral erfasst und ausgewertet.

Aus 83'198 gescreenten Neugeborenen im Jahr 2011 wurden 84 positiv getestet und an ein CF-Zentrum überwiesen (0.1%). Von diesen wurde bei 27 Kindern eine klassische CF diagnostiziert (Positiver Prädiktiver Wert = 32.1%) und bei 3 eine fragliche oder atypische CF mit unklarem Verlauf. Dazu kam ein Kind mit CF und Mekoniumileus, dessen IRT normal war. Die 31 Diagnosen ergeben eine Inzidenz von 1:2683. Die Zeit von Geburt bis zur genetisch gesicherten Diagnose betrug 34 (Spannweite = 13-135) Tage. In der Elternbefragung waren 91% zufrieden, dass das Screening bei ihrem Kind durchgeführt wurde. Alle diagnostizierten Kinder wurden professionell in einem CF-Zentrum weiterbetreut.

Zusammenfassed kann man sagen, dass sich das vorgeschlagene Prozedere für das CF-NGS bewährt hat und ohne grössere Probleme implementiert werden konnte. Die Akzeptanz war sowohl bei den Klinikern als auch bei den Eltern sehr gut.

Einleitung

Das Pilotprojekt «Neugeborenenscreening für Cystische Fibrose in der Schweiz» (CF-NGS), wurde am 1. November 2010 vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) für 2 Jahre bewilligt und am 1. Januar 2011 gestartet[1]. Das zweijährige Pilotprojekt soll verschiedenste Fragen zur Durchführbarkeit, Effizienz und Akzeptanz des geplanten CF-NGS beantworten[2], nachdem in einer retrospektiven Studie gezeigt werden konnte, dass das vorgeschlagene 2-stufige

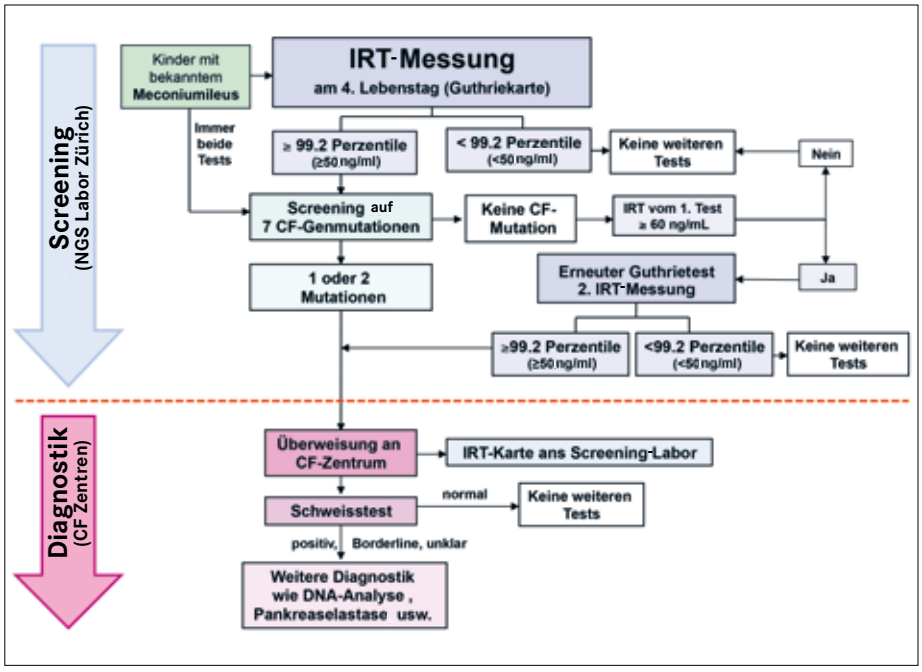


Abbildung 1: Algorithmus des CF-NGS seit 1. Januar 2012



Guthrietest

1 Projektleitung Evaluation CF-Screening, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern
2 Leiterin Abteilung internationale Gesundheit und Umwelt, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern
3 Leiterin Abteilung für Genetik, Universitäts-Kinderklinik Bern
4 Leiter Abteilung für Stoffwechselkrankheiten und Medizinischer Leiter Neugeborenen-Screening Schweiz, Universitäts-Kinderkliniken, Zürich
5 Leiter Neugeborenen-Screening-Labor, Universitäts-Kinderkliniken, Zürich
6 Leiter Task Force Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose, Präsident Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF), Leitender Arzt Pneumologie/Allergologie, Ostschweizer Kinderspital St.Gallen
* Prof. Dr. Constance Barazzone (Genf), PD Dr. Jürg Barben (St. Gallen, Präsident), Prof. Dr. Mathias Baumgartner (Zürich), Dr. Carmen Casaulta (Bern), Dr. Peter Eng (Aarau), Ralph Fingerhut (Zürich), Prof. Dr. Sabina Gallati (Bern), Dr. Gaudenz Hafen (Lausanne), Prof. Dr. Jürg Hammer (Basel), Prof. Dr. Claudia Kuehni (Bern), PD Dr. Alex Möller (Zürich), Dr. Anne Mornand (Genf), Dr. Dominik Müller (Aarau), Prof. Dr. Nicolas Regamey (Bern), Dr. Isabelle Rochat (Lausanne), Corina Rüegg (Bern), Dr. Barbara Schiller (St. Gallen), Prof. Dr. Martin Schöni (Bern), Dr. Renate Spinas (Zürich), Dr. Johannes Spalinger (Luzern), Dr. Toni Torresani (Zürich), PD Dr. Daniel Trachsel (Basel), Dr. Maura Zanolari (Lugano)

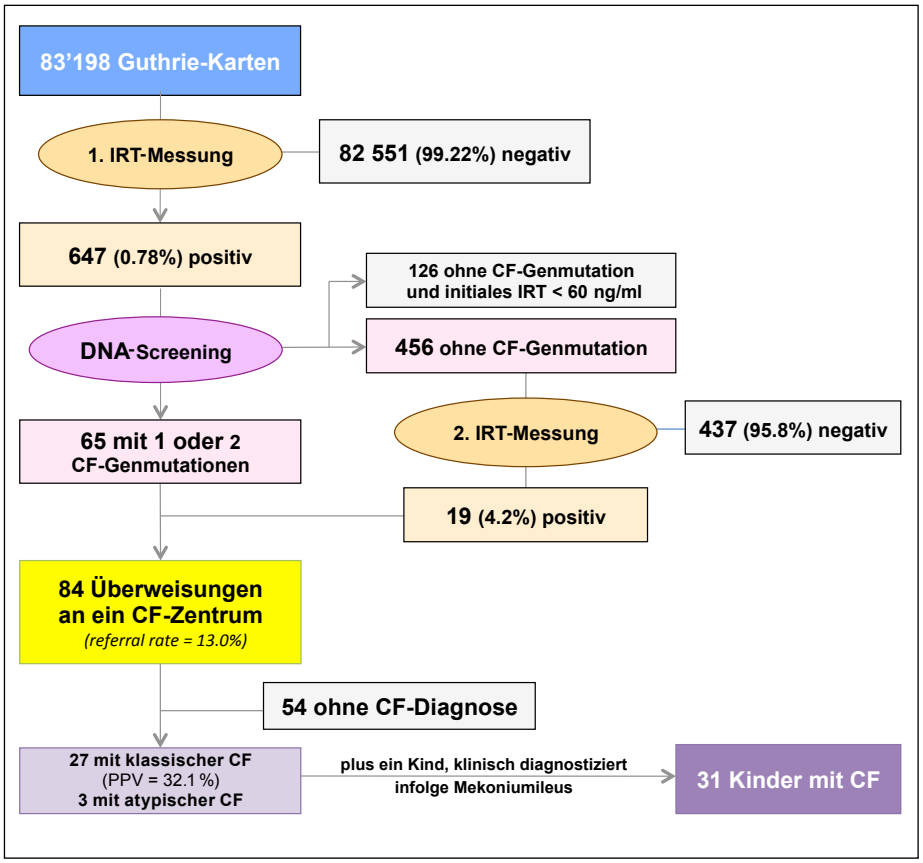


Abbildung 2: Resultate des CF-Neugeborenen-Screening im Jahre 2011



Schweisstest beim Säugling

Verfahren 98% der klinisch diagnostizierten Kinder in den Jahren 2006–2009 erfasst hätte[3]. In der 2-jährigen Pilotphase soll insbesondere evaluiert werden, ob das Screening-Prozedere mehr als 95% der Kinder mit CF entdeckt, das bisher bestehende NGS für andere Krankheiten nicht gefährdet und die Bevölkerung nicht verunsichert wird. Dabei sollte auch der cut-off für das IRT optimal eingestellt werden, um die «recall rate» (weiterführende Massnahme wie 2. Fersenbluttest oder Schweisstest) möglichst tief zu halten ohne dabei erkrankte Kinder zu verpassen. Zur Evaluation wurde eine eigene Datenbank am Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM) Bern erstellt, womit auch der Informationsfluss zwischen den verschiedenen Partnerinstitutionen (NGS Labor Zürich, CF-Zentren, Genetik-Labor Bern, zentrale Datenbank ISPM Bern) evaluiert werden kann, um den zeitlichen Verlauf des Screenings zu optimieren. Im Folgenden werden die Ergebnisse des ersten Jahres der Pilotphase zusammengefasst.[4]

Anpassung des IRT Cut-offs

Im Anwendungskonzept wurde als cut-off für die IRT-Messung die 99. Perzentile gewählt, was gemäss Literatur 60 ng/ml entsprach[1]. In der Labor-Testphase im Dezember 2010 zeigte sich, dass dieser Wert für die IRT-Messungen in der Schweiz zu hoch war: Der entsprechende Wert für die 99. Perzentile betrug lediglich 45 ng/ml. Aus diesem Grunde wurde bereits am 1. Januar 2011 mit dem erniedrigten IRT-Grenzwert von 45 ng/ml begonnen. Nach einer Zwischenauswertung nach vier Monaten hatte keines der Kinder, welche später eine CF diagnostiziert bekamen, ein IRT < 50 ng/ml, sodass der cut-off des IRT auf 50 ng/ml erhöht wurde. Ausserdem wurde bei allen Kindern, die ein erhöhtes IRT zwischen 50 und 60 ng/ml hatten und bei denen keine CF-Genmutation gefunden wurde, kein zweiter Fersenbluttest mehr verlangt *(Abb. 1)*. Als Folge davon reduzierten sich die zweiten Fersenbluttests in den Monaten 5–12 um 52%: In den ersten vier Monaten wurden bei 226/26 535 Kindern (0.85%) ein zweiter Fersenbluttest zur erneuten IRT-Bestimmung verlangt; in den weiteren acht Monaten war dies lediglich noch bei 230/56 663 Kindern (0.41%) der Fall.

Anzahl Fersenbluttests und Verweigerer

Im Jahr 2011 wurde bei 83 198 Kindern ein IRT im Fersenblut bestimmt *(Abb. 2)* und es wurden dem Screening-Labor nur vereinzelte Testverweigerer gemeldet, wobei letzteres im Rahmen der Vorjahre liegt. Im 2011 hat keiner der Verweigerer das neu eingeführte CF-Screening als Grund angegeben, sondern es wurden nur prinzipielle Erwägungen zur Verweigerung des Neugeborenen-Screening genannt.

Überweisungen ins CF-Zentrum und bestätigte CF-Diagnosen

Insgesamt hatten 647 Kinder (0.80%) ein erhöhtes IRT und ein DNA-Screening wurde durchgeführt *(Abb. 2)*. Bei 65 Kindern wurden eine oder zwei CF-Genmutationen gefunden. Bei 456 Kindern wurde die IRT-Messung mit einer zweiten Fersenblutentnahme wiederholt (0.55%), davon hatten 19 einen erneut erhöh-

Mutation	N	Bemerkung
F508del	42	14 mal homozygot
1717-1G>A	1	
R347H	1	atypische CF mit F508del
R347P	1	
2183AA>G	1	
621+1G>T	1	
711+5G>A	1	
3849+10kbC>T	1	
3659delC	1	
R117H_T7	1	atypische CF mit 4006-46del5
4006-46del5	1	atypische CF mit R117H_T7
T5	1	atypische CF mit T1086A
T1086A	1	atypische CF mit T5
Q39X	1	
2347delG	1	
2307insA	1	
G486E	1	neu entdeckte Mutation
Q525X	1	
420del9	1	
2143delT	2	Zwillinge

Tabelle 1: Genetische Mutationen auf 62 Chromosomen der 31 diagnostizierten CF-Kinder.
Farbcode: ■ = 7 häufigste CF-Mutationen in der Schweiz ■ = erweiterte Diagnostik auf 32 Mutationen ■ = Totalscreening ■ = atypische (equivocal) CF.

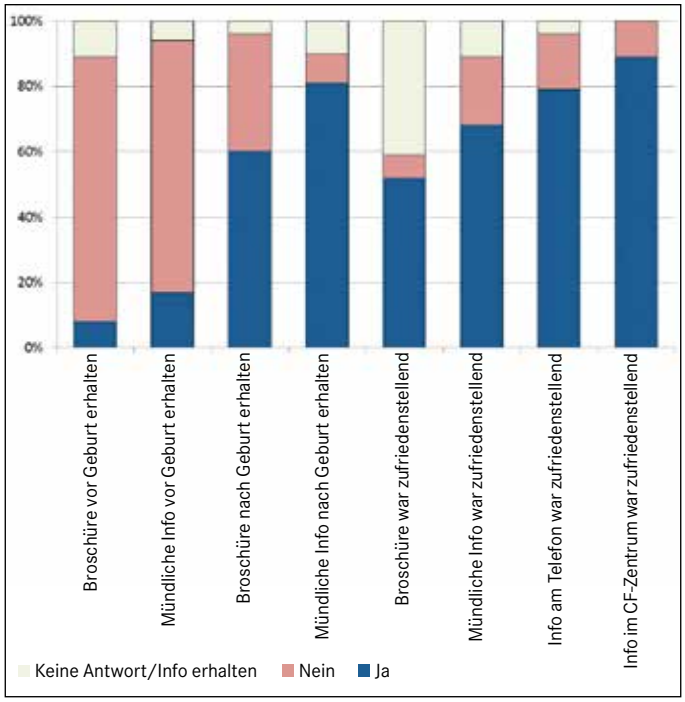


Abbildung 3: Mündliche und schriftliche Informationen zum CF-NGS im Verlauf des Screenings.

ten IRT-Wert. Insgesamt hatten im letzten Jahr 84 Kinder (65 + 19) ein positives Screening-Resultat und wurden an ein CF-Zentrum überwiesen (referral rate 13.0%). Bei 27 Kindern konnte die Diagnose einer CF bestätigt werden (PPV 32.1%), 3 Kinder hatten eine atypische CF mit grenzwertigem Schweisstests. Alle 30 Kinder wurden weiter in einem der CF-Zentren betreut.

Mekoniumileus Problematik – potenziell falschnegative Screening-Resultate

Bei insgesamt 8 Kindern wurde bereits vor der IRT-Bestimmung im Guthrie-Test die klinische Diagnose eines Mekoniumileus (MI) gestellt und gezielt nach einer CF hin untersucht. In der weiteren Abklärung konnte bei sieben dieser Kinder eine CF diagnostiziert werden. Sechs von diesen sieben Kindern wären im Screening positiv (IRT > 50 ng/ml) getestet worden, eines wäre jedoch im normalen Screening-Prozedere verpasst worden. Im Jahr 2011 wurden sonst keine zusätzlichen Kinder mit einer CF klinisch diagnostiziert, die im Verlauf des Jahres geboren wurden. Damit beträgt die Rate der möglichen falsch negativen Resultate im IRT-Test für das Jahr 2011 3.2% (1/31). Dieses Resultat muss jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da eine CF ausserhalb eines Screening-Programmes je nach dem erst nach einigen Jahren diagnostiziert werden kann. Es ist bekannt, dass Kinder mit CF und MI einen normalen IRT-Wert aufweisen können. Aus diesem Grunde wurde das Screening-Protokoll für das Jahr 2012 weiter angepasst: In Zukunft wird bei allen Kindern mit bekanntem (und auch gemeldetem) MI im CF-Screening gleichzeitig mit der IRT-Bestimmung direkt auch die genetische Analyse gemacht und das Resultat dem zuständigen CF-Zentrum gemeldet *(Abb. 1)*.

Inzidenz

Die Inzidenz im ersten Screening-Jahr betrug 1 : 2683 Kinder für alle CF-Diagnosen. Bisher wurde die Inzidenz in der Schweiz auf 1 : 2500 geschätzt, wobei die Inzidenz in Frankreich 1 : 4150 und in Österreich 1 : 3500 beträgt[5]. Wenn man die 3 Kinder mit einer atypischen CF (sogenannte equivocal CF) ausschliesst kommt man auf eine Inzidenz von 1 : 2971 Kindern.

Schweisstest-Resultate

Von den 84 an die CF-Zentren überwiesenen Kindern wurde bei 80 ein Schweisstest versucht (Makroduct oder Nanoduct). Bei 4 Kindern konnte aufgrund von schweren Erkrankungen kein Schweisstest durchgeführt werden und es wurde direkt eine genetische Untersuchung im Blut gemacht. In 66 der 80 Fälle (79%) ergab einer der zwei versuchten Schweisstests im ersten Anlauf ein valides Resultat, was einer Fehlerrate von 17.5% (14/80) entspricht.

Wegen der hohen Fehlerrate beim Schweisstest wird seit April 2011 nach dem ersten Schweisstestversuch schneller eine genetische Bestätigungs-Analyse eingeleitet: Wenn der erste Schweisstest positiv, borderline oder nicht auswertbar ist, wird sofort das Blut auf die 32 häufigsten CF-Genmutationen untersucht und es werden keine weiteren Schweisstestversuche abgewartet, bis ein eindeutiges Resultat vorhanden ist. Dies soll lange Wartezeiten und Unsicherheiten bis zur Diagnose für betroffene Familien reduzieren, beinhaltet aber das Risiko, auch Kinder mit atypischer CF früh zu erfassen. Die Evaluation nach 2 Jahren wird zeigen, ob man zu viele atypische CF erfasst und das Prozedere weiter angepasst werden muss.

Genetische Analyse

Von den 31 Kindern mit CF hatten 3 eine atypische CF (sogenannte equivocal CF), bei welcher die Diagnose nur genetisch

Parameter	Erfolg	Evalution nach einem Jahr
Erfassung der Kinder mit CF durch NGS im Vergleich zur Anzahl der klinisch diagnostizierten Kinder vor 2011	≥ 15 pro Jahr	30 (+ 1 Kind erfasst mittels klinischer Diagnose eines Mekoniumileus)
Erfasste Kinder mit CF werden in einem CF-Zentrum weiter betreut	> 90%	100% (31/31)
Gemeldete Anzahl Verweigerer des Guthrietests	Nicht signifkant erhöht gegenüber den Vorjahren	Nicht erhöht (5 im Jahr 2011 versus 6,4 im langjährigen Durchschnitt)
Recall rate (Anteil Kinder, bei denen eine weiterführende Massnahme eingeleitet wird)	vermutet < 1%	0.63% ((65+456)/83198)
Positive predictive value (PPV) der klassischen CF	> 20%	32.1% (27/84)
Anzahl falsch negative Resultate	< 5% aller CF-Diagnosen	3.2% (1/31)
Durchschnittliche Zeit bis zur genetisch gesicherten Diagnose	Bisher: 198 Tage (13-1307), Ziel: < 60 Tage	34 Tage (13–135)
Zufriedenheit mit dem Screening der Eltern der Kinder mit CF	> 80% der Eltern finden das jetzige Screening gut	100% (18/18)
Zufriedenheit mit dem Screening der Eltern der Kinder mit falsch positivem Screening	> 70% der Eltern finden das jetzige Screening gut	86% (25/29)

Tabelle 2: Definierte Erfolgsparameter und Evaluation nach einem Jahr

gestellt wurde und der Schweisstest normal oder borderline war. Von den 31 positiv getesteten Kindern hatten 28 eine oder zwei der häufigsten 7 CF-Genmutationen, nach denen im DNA-Screening im NGS-Labor gesucht wird. In der erweiterten Diagnostik (32 CF-Genutationen) wurden weitere 8 Mutationen erfasst und im Totalscreening konnten weitere 11 Mutationen detektiert werden *(Tab. 1)*.

Zeitlicher Verlauf

Vor der Einführung des CF-NGS betrug die durchschnittliche Zeit von Geburt bis zur Diagnose 198 Tage (range 13–1307). Diese Zeitspanne wurde aus den zwischen 2000–2010 im Genetik Labor der Universität Bern gestellten CF-Diagnosen berechnet bei Kindern, die < 4 Jahre alt waren bei der Diagnose (n = 113). Diese Zeit-spanne konnte seit der Einführung des CF-NGS signifikant auf durchschnittliche 34 Tage (range 13-135, p < 0.001) reduziert werden. Das Screening-Resultat im NGS- Labor war durchschnittlich am 20. Lebenstag bekannt und wurde an die CF-Zentren gemeldet. Nach weiteren 4 Tagen wurden die Eltern vom CF-Zentrum aus kontaktiert und informiert. Vom Telefonat an die Eltern bis zum Besuch im CF-Zentrum vergingen dann im Durchschnitt 2 Tage. Um die mit Angst verbundene Warteperiode der Eltern möglichst kurz zu halten, wurde bewusst mit dem Telefon an die Eltern gewartet bis zu einem Datum, an welchem auch gleich ein Untersuchungstermin innerhalb der nächsten ein bis zwei Tagen angeboten werden konnte. Das heisst, die Telefonanrufe erfolgten zum Beispiel nicht vor dem Wochenende. Dies erklärt die verhältnismässig längere Zeitspanne von der Meldung des positiven Screening-Resultats bis zum Telefon an die Eltern (4 Tage) im Vergleich zur ganz kurzen Zeitpanne vom Telefon an die Eltern bis zum Schweisstest im CF-Zentrum (2 Tage). Nach dem Besuch im CF-Zentrum mussten die Familien im Durchschnitt 14 Tage warten, bis die Diagnose genetisch gesichert war.

Genetische Beratung

Im Februar 2012 wurden alle 10 in der Schweiz zertifizierten genetischen Beratungsstellen angeschrieben, deren Adressen den betroffenen Eltern auf einer Liste abgegeben wurden. Von diesen 10 Stellen haben 7 geantwortet, davon haben 6 angegeben, im Jahr 2011 Beratungen betreffend CF durchgeführt zu haben. Im Durchschnitt wurden 10 Beratungen durchgeführt. Drei der sieben Stellen gaben an, im Jahr 2011 Beratungen für Eltern durchgeführt zu haben, deren Kinder im CF-NGS positiv getestet wurden. Im Durchschnitt wurde eine solche Beratung durchgeführt. Für keine der Beratungsstellen bedeutete die Einführung des CF-NGS in der Schweiz einen Mehraufwand.

Elternzufriedenheit

Insgesamt wurden im letzten Jahr 81 Fragebogen zum CF-NGS an die Eltern von betroffenen Kindern verteilt; bei drei Familien war dies wegen komplexen familiären Verhältnissen nicht möglich. Von den 81 Familien haben 47 (58 %) den Fragebogen zurückgeschickt. Das Antwortverhalten unterschied sich nicht signifikant bezüglich CF-Diagnose (response rate 64% versus 56%, p = 0.460).

Vor der Geburt wurden gemäss den Eltern nur wenige Informationen über das CF-Screening abgegeben *(Abb. 3)*. Die *Broschüre zum Neugeborenen-Screening* haben offenbar nur rund 60% der Familien erhalten (30 von 47 vor oder nach der Geburt). Gemäss Angaben vom NGS-Labor Zürich haben bis auf drei alle Geburtsspitäler der Schweiz (n > 200) die Broschüre zum NGS bestellt.

Eine *mündliche Information zum Neugeborenen-Screening* vor oder nach der Geburt haben 39 von 47 Familien erhalten. Insgesamt waren 68% mit dieser Information zufrieden. Die Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen nahm mit jedem Screening-Schritt zu. Mit den telefonisch erhaltenen Informationen beim Aufgebot zum Screening durch den verantwortlichen Arzt des CF-Zentrums waren fast 80% (n = 37) zufrieden. Fast 90% (n = 42) waren zufrieden mit der Information, die sie während dem Besuch im CF-Zentrum selbst erhalten hatten *(Abb. 3)*.

Nach dem Anruf vom CF-Zentrum fühlten sich 76% (n = 35) der Familien beunruhigt, traurig oder ängstlich, gegenüber 24% (n = 11) die zuversichtlich und gefasst waren. Nach dem Besuch im CF-Zentrum fühlten sich nur noch 34% (n = 16) der Familien beunruhigt oder ängstlich, gegenüber 66% (n = 31) die zuversichtlich und erleichtert waren. Dieses Gefühl unterschied sich für Familien mit Kindern mit oder ohne Diagnose einer CF (p = 0.002). Zwei Drittel (11/18) der Familien mit einer CF fühlten sich schlecht gegenüber 17% (5/29) der Familien ohne CF-Diagnose. Insgesamt wird hier aber ersichtlich, dass viele Familien nach dem Besuch im CF-Zentrum wieder beruhigt werden konnten. Deshalb ist es sehr wichtig, die Zeitspanne zwischen dem Anruf vom CF-Zentrum für ein Aufgebot und dem Besuch im Zentrum möglichst kurz zu halten.

Insgesamt waren 91% (n = 43) der Familien froh, dass das Screening bei ihrem Kind durchgeführt wurde. Diese Antwort unterschied sich ebenfalls nicht signifikant bezüglich Diagnose einer CF oder nicht (p = 0.257). Alle Eltern (100%, n = 18) bei deren Kind eine CF bestätigt wurde, waren zufrieden, dass das Screening durchgeführt wurde. Bei Familien, deren Kind schlussendlich keine CF hatte waren 86% (n = 25) zufrieden damit, dass das Screening durchgeführt wurde. Zusammengefasst waren die Rückmeldungen der Eltern sehr positiv, unabhängig davon, ob ein Kind mit einer CF diagnostiziert wurde oder nicht.

Erste Beurteilung nach einem Jahr durchwegs positiv

Das Projekt ist gut angelaufen und kleinere Stolpersteine konnten bereits in den ersten Monaten beseitigt werden. Nach einer kurzen Anlaufphase haben sich die Abläufe gut eingespielt. Alle Erfolgsparameter konnten bereits im ersten Jahr erfüllt werden *(Tab. 2)*. Die Akzeptanz des Screenings bei den Eltern ist gut: Praktisch alle Eltern, die wegen eines falsch positiven Resultates zu einem Schweisstest ins Spital eingeladen wurden, fanden es dennoch gut, dass das Screening bei ihrem Kind durchgeführt wurde. Die Elternbefragung bestätigt die Beobachtung aus Frankreich, dass ein CF-NGS zwar zu falsch positiven Screening-Resultaten führen kann, aber die dadurch ausgelöste Angst bei den Eltern nach dem normalen Schweisstest schnell verschwindet[6]. Alle Kinder mit CF konnten professionell in einem der acht pädiatrischen CF-Zentren weiterbetreut werden. Alles in allem war die Einführung des CF-NGS in der Schweiz ein grosser Erfolg.

Bei entsprechenden Symptomen weiterhin an CF denken

Auch das beste Screening wird nie alle Kinder mit CF zuverlässig erfassen. Das bedeutet, dass auch in Zukunft bei entsprechender klinischer Symptomatik (rezidivierender Husten bzw. obstruktive Bronchitis, Gedeihstörung, Fettstühle, chronische Bauchschmerzen, chronische Rhinosinusitis bzw. Nasenpolypen usw.) immer an eine CF gedacht werden muss. Dazu gehören auch alle Kinder mit einem Mekoniumileus, die immer einen Schweisstest bzw. eine genetische Untersuchung zum Ausschluss einer CF erhalten sollten, da diese Kinder ein normales IRT bei Geburt haben können.

Literatur

1) Barben J, Torresani T, Schoeni M et al. Neugeborenen-Screening auf Cystische Fibrose – ab 1. Januar auch in der Schweiz. Paediatrica 2010; 21 (5):38–39.
2) Barben J, Baumgartner M, Torresani T. Neugeborenen-Screening auf Cystische Fibrose. ForumNews 2011; (3): 24–27.
3) Barben J, Gallati S, Fingerhut R et al. Retrospective analysis of stored dried blood spots from children with cystic fibrosis and matched controls to assess the performance of a proposed newborn screening protocol in Switzerland. J Cyst Fibros 2012; 11: 332–336.
4) Ruegg CS, Kuehni CE, Gallati S et al. One-year evaluation of a neonatal screening program for cystic fibrosis in Switzerland. Dtsch Arztebl Int 2013; 110: (20): 356–63.
5) Southern KW, Munck A, Pollitt R et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. J Cyst Fibros 2007; 6: 57–65.
6) Beucher J, Leray E, Deneuville E et al. Psychological Effects of False-Positive Results in Cystic Fibrosis Newborn Screening: A Two-Year Follow-Up. J Pediatr 2010; 156: 771–776.

Korrespondenzadresse
PD Dr. med. Jürg Barben
Präsident SWGCF
Leitender Arzt Pneumologie/Allergologie
Ostschweizer Kinderspital
CH-9006 St. Gallen
Juerg.Barben@kispisg.ch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.