

NOTAT VEDRØRENDE:

NEONATAL SCREENING FOR CYSTISK FIBROSE I DANMARK

Nærværende notat bygger på systematisk gennemgang af den nyeste litteratur (se søgeprofil for PubMed i appendix) og konkluderer en stærk anbefaling af neonatal screening for cystisk fibrose (CF) i Danmark.

Der fokuseres på basisviden om CF og effekter af neonatal screening, men *ikke* de i selve screeningen involverede analysemetoder, herunder prædiktive værdier og økonomi – der henvises til dokument fra Statens Serum Institut.

Neonatal screening for CF er indført generelt i mange andre lande

Neonatal screening (NBS) har i en lang årrække været en realitet i USA ,<http://www.cff.org/AboutCF/Testing/NewbornScreening/ScreeningforCF>, Canada, Australien og i flertallet af Europæiske lande. Følgende link viser kort over udbredelsen af NBS på verdensplan: <http://farrell.med.wisc.edu/activities.html>.

Allerede i starten af 1980'erne påbegyndtes intens regional screening i Norditalien (1) og tilsvarende udførtes i 1985 regionale randomiserede forsøg i UK med screening af nyfødte (2).

Australien var først med indførelse af neonatal screening for CF på landsplan allerede i 1997, og alle nyfødte i Frankrig har været screenet for CF siden 2002 (800.000 fødsler årligt) (3).

Der er udarbejdet konsensusdokumenter om diagnosticering og behandling af spædbørn, som er diagnosticeret med CF ved hjælp af screeningsprogrammer, og som ikke har symptomer på diagnosetidspunktet.(4;5)

European Cystic Fibrosis Society Neonatal Screening Working Group følger udviklingen af de nationale screeningsprogrammer.

<http://www.ecfs.eu/www.ecfs.eu/ecfs-neonatal-screening-wg>

Basalviden om CF:

- CF er en medfødt, invaliderende, progredierende og destruktiv multiorgan sygdom, som især rammer lungerne, luftvejene, og mave-tarm-systemet.
- Mere end 90% af alle CF patienter dør som følge af progredierende lungeinsufficiens betinget af svær lungedestruktion.
- Levetiden er i gennemsnit 36,8 år i USA (6), mens 80% af nydiagnosticerede danske patienter forventes at blive 50 år (7).
- CF er den hyppigste, autosomt recessive sygdom blandt kaukasiere. I DK er 3% af befolkningen anlægsgædere for CF (8).
- Incidensen i DK er 1:4.850 svarende til ca 12 nyfødte pr år i DK.
- Gendefekten varierer fra manglende eller nedsat produktion til let, moderat eller stærkt reduceret funktion af membranproteinet CFTR (cystisk fibrose transmembran regulator), som er ansvarlig for kloridtransporten i alle eksokrine kirtler (f.eks. svedkirtler og bugspytkirtel).
- Sammenhængen mellem genotype og fænotype er ringe, idet modificerende gener bl.a. immunregulerende gener, også spiller en vigtig rolle for sygdommens sværhedsgrad (9).

Lunger:

- Lungedestruktionen betinges af den stærkt reducerede væskemængde i luftvejenes slimhinder, hvilket medfører stærkt nedsat clearance (rensning) af luftvejene og dermed betydelig invasion af lav-patogene bakterier, specielt *Pseudomonas aeruginosa*, i lungerne.
- Gendefekten har endvidere direkte negativ indvirkning på redox-systemet medførende oxidativt stress og øget inflammation i lungerne – og CF kan således også opfattes som en "inborn error of metabolism".
- Lungernes innate forsvar er således defekt og medfører en ond cirkel af infektioner, inflammation og vævsdestruktion (10-12).

Mave-tarm-systemet:

- Tæt på 90% af danske CF patienter har ingen eller nedsat produktion af enzymer i bugspytkirtlen (pankreasinsufficiens). Dette medfører malabsorption, dårlig trivsel og reduceret vækst - en væsentlig manifestation ved CF.

- Der er tiltagende evidens for at ernæringstilstanden under opvæksten både på kort og langt sigt kan medføre ændringer i vækst, struktur og funktion af lungerne (13-15).

Uden screening forsinkes diagnosen af CF:

- I DK blev der i perioden 2000-2009 diagnosticeret i alt 118 patienter alene på baggrund af symptomer.
- Heraf havde 16 børn medfødt tarmstop (mekoniumileus) og blev derfor diagnosticeret få dage efter fødslen.
- Den mediane diagnosealder for de øvrige 102 patienter var derfor 12 måneder. Alle havde symptomer på dårlig trivsel og/eller var belastet af mange lungebetændelser.
- De sidste 3 år har vi diagnosticeret 16 børn i Østdanmark, hvoraf 7 var mellem 1½ og 5 år på diagnosetidspunktet og 15 børn i Vestdanmark, hvoraf 7 var mellem 1½ og 13 år. Derfor havde de og har stadig betydelige lungeskader.

Behandling af patienter med CF har ændret karakter igennem de sidste dekader. Den mest markante ændring er skiftet fra udelukkende behandling af symptomer til ihærdigt at forsøge at forhindre organskader hos den endnu asymptomatiske patient (16), som opsummeret i Tabel 1.

Tabel 1. Det 21. århundrede er en ny æra for børn med CF (16).

- ***An established trend of early diagnosis through NBS***
- ***A paradigm shift in therapeutic strategy from intervention in individuals with illnesses to prevention in presymptomatic populations***
- ***No longer dominated by intervention in individuals with illnesses***
- ***But prevention in presymptomatic patients***
 - ***Prevention of early deaths***
 - ***Prevention of salt depletion***
 - ***Prevention of malnutrition and growth failure***
 - ***Prevention of "cross-infection"***
 - ***Prevention of chronic P.aeruginosa and early mucoid P.aeruginosa***
 - ***Prevention of hospitalizations***
 - ***Prevention (eventually) of lung disease***

Effekter af neonatal screening for CF i andre lande

Der foreligger nu en stor og stadigt voksende mængde data, som beskriver nye observationer og effekter som følge af NBS for CF.

Følgende parametre er i fokus:

- **Mortalitet/morbiditet**
- **Lungefunktion**
- **Lungedestruktion – strukturelle skader**
- **Kronisk infektion og inflammation**
- **Ernæring/vækst**
- **Psykosociale faktorer**
- **Familieplanlægning**

Mortalitet

En række studier har påvist øget CF relateret spædbarnsmortalitet og øget mortalitet op til 10 års alderen hos ikke-screenede børn med CF eller "sandsynlig nedsat dødelighed" hos screenede patienter (1;2;17-20), (Tabel 2). Mortalitätsrisiko ved 10 års alderen var 9% hos ikke screenede patienter mod 0% i en screenet kohorte (18). Lignende resultater er rapporteret fra Italien, hvor man i visse regioner har haft NBS for CF gennem 30 år og fundt mortalitätsrisiko på 11,8% hos ikke ikke-screenede mod 1,6% hos screenede CF børn (1) og tilsvarende tal er fundet i regionale studier i Frankrig (20). Se nedenstående tabel (Tabel 2) fra Grosse et al (18).

Tabel 2. Kumuleret dødelighed hos børn med cystisk fibrose uden mekoniumileus op til 10 års alderen (fra Grosse et al.(18))

Table 1. Cumulative child mortality to approximate 10 years of age in children with CF without MI in screened and unscreened cohorts

Study Location	Screened N (deaths)	Controls N (deaths)	Years of births	Type of study	% Deaths screened	% Deaths controls	Significance level
UK	78 (0)	71 (4)	1985-89	RCT	0.0%	5.6%	<.05
Wisconsin	60 (0)	62 (0)	1985-94	RCT	0.0%	0.0%	n.s.
Australia	56 (0)	55 (5)	1978-84	Historical cohort	0.0%	9.1%	<.05
Italy*	126 (2)	152 (18)	1983-92	Geographic cohort	1.6%	11.8%	<.001
France†	77 (0)	36 (3)	1989-98	Geographic cohort	0.0%	8.3%	<.05
Pooled (non-U.S.)	337 (2)	314 (30)			0.6%	9.6%	<.001

* The study in Italy did not report mortality to uniform ages; in Italy, follow-up likely varied from 8 to 17 years of age.

† In France, follow-up ranged from 1 to 10 years of age.

Table options ▼

Seneste rapport fra Australien konkluderer, at den screenede population ved 19 års alderen havde 43% reduktion i mortalitetsrisiko (21).

Lungefunktion

Lungefunktionsmåling er den mest anvendte parameter til vurdering af behandlingseffekt, sygdomsforløb og prognose.

Lungefunktion kan måles allerede i spædbarnsalderen med en række metoder, som også beherskes i Danmark. Det drejer sig om om spædbarns-helkropsplethysmografi og squeeze-metode, samt "multiple breath inert gas wash-out" (MBW) metoden. Alle disse metoder har afsløret, at lungefunktionen er negativt påvirket ved CF og adskiller sig signifikant mellem CF spædbørn fundet ved screening og raske kontroller (22), og prædikerer senere dårlig spirometrisk lungefunktion (FEV₁), hvilket betyder, at vi har dokumentation for at skaderne på lungerne sker lang tid før vi normalt stiller diagnosen i Danmark og samtidig, at vi har glimrende værktøjer til at følge effekten af behandlingen hos de screenede spædbørn.

Tværsnitsundersøgelser med data fra den amerikanske database viste bedre spirometrisk lungefunktion for både de 6-10 årige og de 11-20 årige, som var fundet ved neonatal screening (23). Det blev vist, at signifikant færre patienter opdaget ved neonatal screening havde lungefunktion (FEV₁) under 70% af forventet ved 12 års alderen (23). Et hollandsk kohorte-studie af børn op til 12 års alderen har vist, at lungefunktionen er bedre for den screenede kohorte (24), og et mindre australsk studie har ligeledes vist signifikant bedre lungefunktion af screenede patienter i forhold til ikke-screenede (25). I en australsk neonatalt screenet kohorte fandtes ved 19 års alderen signifikant højere FEV₁ med difference til den ikke-screenede gruppe på hele 16,7% (21). Samme studie har vist at en stigning i FEV₁ på 1% nedsætter mortalitetsrisikoen 3% (21).

Lungedestruktion – strukturelle skader

Et engelsk registerstudie af radiologiske lungeforandringer fandt ved alle aldre op til 9 år lavere score for strukturel lungeskade, dvs. mindre lungesygdom hos de screenede børn end for ikke- screenede børn (26).

Der er radiologisk evidens for strukturelle lungeskader hos 80% af screenede spædbørn med CF i 3,6 måneders alderen – alle påviselige på CT-scanning (27) – men hos tilsyneladende asymptomatiske spædbørn.

Tidlig diagnose muliggør tidlig intervention, udskyder tidspunktet for kronisk *P. aeruginosa* infektion (28) og bremser udvikling/progression af lungedestruktion. Dette vil bidrage til forbedret helbred og livskvalitet.

Kronisk infektion og inflammation

Nyeste resultater fra den australske neonatalt screenede kohorte viste, at signifikant færre patienter havde udviklet kronisk infektion med *P. aeruginosa* ved 19 års alderen, og alderen for start af kronisk infektion er højere hos denne gruppe (21). Desuden er det vist, at screenede patienter har et lavere forbrug af antibiotika end ikke-screenede (25). Tidlig udtalt inflammation fundet i BAL (bronkoalveolær lavage) væsker rapporteres hos tilsyneladende asymptomatiske spædbørn med CF (10;28-30).

Ernæring og vækst

I Tabel 3 er rationalet for neonatal screening i forhold til CF patienters ernæringstilstand opsummeret.

Tabel 3. Rationalet for effekt af tidlig behandling efter CF diagnose ved neonatal screening (16)

The GI/nutrition rationale for NBS

- CF patients are generally well nourished at birth
- PI (pancreas insuficiens) will develop in ~90% of patients by ~1 year
- Severe malnutrition will develop in ~50% untreated
- PI can be anticipated and malnutrition prevented
- Long term benefits of normal nutrition are significant

Med hensyn til højde, vægt og hovedomfang er konklusionerne entydige og viser signifikant bedre resultater hos screenede patienter (spæd- og småbørn) i forhold til ikke-screenede (31;32), ligesom langtidsobservation (16 år og 19 år) viste signifikant forskel i de screenedes favør (21;33). Det er vist, at andelen af CF patienter under 50-percentilen for vægt/længde var 45% for ikke-screenede og 25% for screenede efter 3 år (34).

Der er fundet lavt Vitamin D niveau hos patienter med CF diagnosticeret ved NBS, uafhængig af pankreassufficiens/insufficiens (35). Med hensyn til Vitamin E status fandt man signifikant forskel til fordel for screenede patienter.

Meget interessant er fundet af en positiv korrelation mellem dårlig ernæring hos ikke-screenede patienter og deres dårligere kognitive færdigheder (36;37).

Der synes således at være en direkte korrelation mellem tidlig diagnose og forbedret ernæring. Man har vist sammenhæng med forbedret ernæring og mortalitetsrisiko. Stigning i BMI med 1 kg/m² bidrog med 44% reduktion i mortalitetsrisiko (21).

Cochrane Database Systematic Rev. har i deres seneste opgørelse (2009) over emnet konkluderet følgende:

"AUTHOR'S CONCLUSIONS: Nutritional benefits are apparent. Screening provides potential for better pulmonary outcomes, but confounding factors influenced long-term pulmonary prognosis of people with CF. Screening seems less expensive than traditional diagnosis." (38)

Psykosociale faktorer

Forsinket diagnose hos et barn med symptomer, eventuelt gentagne indlæggelser, kan medføre langvarig psykosocial påvirkning, og influere på forholdet mellem forældre og barn. Forældrene er præget af usikkerhed og bekymring (24;39).

Det er endvidere vist, at screenede har signifikant færre indlæggelsesdage end ikke-screenede (25).

Familieplanlægning

Der foreligger endnu ikke videnskabelige undersøgelser vedrørende familieplanlægning. Imidlertid er det en erfaring fra begge de danske CF centre, at de fleste forældre til et barn med CF, som ønsker at få flere børn, forlanger prænatal diagnostik og abort i tilfælde af, at det kommende barn har CF.

Begge CF centre har forældre, som har to børn med CF, hvor diagnosen først blev stillet på det ældste barn efter, at det andet barn havde fået stillet diagnosen. En sådan situation vil neonatal screening af CF fremover kunne forhindre.

Ulemper ved neonatal screening for CF

1. *Enkelte børn vil ved testen findes falsk positive.*

Disse børns forældre vil indtil supplerende undersøgelser er foretaget og diagnosen CF endeligt er afkræftet blive udsat for unødigt bekymring og uvished. Det er vigtigt, at denne periode gøres så kort som muligt, hvorfor en effektiv kommunikation er afgørende (40). Et nyligt engelsk studie antydede, at antallet af falsk positive ved en screeningstest måske betyder mindre, idet forældrene påvirkes mindre end tidligere antaget (41).

2. *Enkelte børn vil være falsk negative.*

Disse børn risikerer et sygdomsforløb uden diagnose, og insufficiet behandling. Diagnosen CF forventes stillet ved NBS, og den generelle opmærksomhed og mistanke om CF alene baseret på symptomer kan derfor risikere at blive forsinket. Kommunikation til børnelæger/andre læger om, at screening ikke vil identificere alle med CF er vigtig.

3. *Ved brug af neonatal screening vil en gruppe patienter med enten milde mutationer eller endnu ukendte mutationer med ukendt betydning for prognosen blive diagnosticeret.*

Det er nødvendigt at have udarbejdede programmer til at følge denne patientgruppe for at vurdere deres behandlingsbehov (42). Der er brug for internationalt samarbejde omkring denne patientgruppe, da der vil være meget få af disse patienter i det enkelte CF center. Der er programmer under udfærdigelse i arbejdsgruppen for NBS i ECFS regi. The ECFS CF Neonatal Screening Working Group: <http://www.ecfs.eu/www.ecfs.eu/ecfs-neonatal-screening-wg>

4. *En gruppe børn risikerer, at neonatal screening er inkonklusiv, idet testen (IRT), svedtest og mutationsanalyse ikke entydigt kan be- eller afkræfte CF diagnosen.*

Disse børn vil oftest som nyfødte være raske, men prognosen kan være variabel. Genetisk rådgivning og information vedrørende forløb til disse børns forældre kan være vanskelig.

5. *Enkelte børn vil være raske bærere*

Enkelte børn vil identificeres som raske, men bærere af en CF mutation. Forældre og familiemedlemmer vil derved blive påført en bekymring og der bør derfor tilbydes genetisk rådgivning og DNA test. Omvendt vil det betyde bedre mulighed for rådgivning i forbindelse med fremtidige graviditeter. Det vil også gælde for de børn, der findes at være bærere. Barnet vil imidlertid ikke selv kunne beslutte, om det ønsker at blive testet, og der ses bort fra "retten til ikke at vide".)

Konklusion

- Neonatal screening for CF er indført i det meste af Europa, Australien og hele USA.
- Det mediane diagnosetidspunkt for CF i Danmark er nu så sent som omkring barnets 1 års alder. Neonatal screening vil naturligvis føre til meget tidligere diagnose.
- Tidlig diagnose giver mulighed for tidlig indsats.
- Tidlig indsats giver forbedret ernæring, vækst, og kognitive funktioner.
- Der er stærke holdepunkter for sammenhæng mellem tidlig diagnose og reduceret pulmonal sygdom visende sig ved bedre lungefunktion og lavere risiko for at dø tidligt i en screenet population.
- Nydiagnosticerede ikke-screenede børn har næsten alle en eller flere påviselige organskader.
- Bortset fra CF børn med mekoniumileus, opdages alle andre børn med CF alene fordi de har forudgående vedvarende, bekymrende og massivt behandlingskrævende

sygdomsproblemer medførende progressiv organdestruktion som følge af ingen eller forkert behandling

- Behandlingsstrategiens ambition er forhindring, opbremsning eller forsinkelse af skaderne
- Neonatal screening er et led i moderne CF behandling og giver MULIGHED for:
 - Forhindring af tidlig død
 - Forhindring af lungeskader og skader i andre organer
 - Tidlig opdagelse af begyndende organskader og behandling deraf inden skaderne bliver permanente
 - Normal vækst og udvikling
 - Bedre mentalt rustede forældre med et psykologisk forspring (26;39;43).
 - Bedre compliance
- Mulighed for prænatal diagnostik (og abort i tilfælde af afficeret foster) i de følgende graviditeter for de familier, der allerede har et barn med CF, er en fordel og et udtrykt ønske hos familierne.
- Et internationalt review 2010 af Danmark's CF-behandling blev den manglende NBS påpeget (Personal communication, Professor, ECFS præsident, Stuart Elborn, Irland)
- DK har monitoreringsværktøjer og behandlingsstrategier til sikring af bedst mulige behandling og follow-up af neonatalt diagnosticerede børn.

På det foreliggende kan vi derfor kun anbefale indførelse af screening af nyfødte for CF i Danmark.

Overlæge dr.med. Tacjana Pressler

Overlæge dr.med. Kim G Nielsen

Overlæge Ph.D. Marianne Skov

1. reservelæge Ph.D. Christine Rønne Hansen

CF Center København, Dansk BørneLunge Center, BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet

Overlæge Ph.D. Hanne Vebert Olesen

CF Center Skejby, Børneafdeling A, Aarhus Universitetshospital, Skejby

Referencer

Reference List

- (1) Assael BM, Castellani C, Ocampo MB, Iansa P, et al. Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years. *Am J Epidemiol* 2002 Sep 1;156(5):397-401.
- (2) Doull IJ, Ryley HC, Weller P, Goodchild MC. Cystic fibrosis-related deaths in infancy and the effect of newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2001 May;31(5):363-6.
- (3) Munck A, Roussey M. [The French nationwide cystic fibrosis newborn screening program: strategy and results]. *Arch Pediatr* 2008 Jun;15 Suppl 1:S1-S6.
- (4) Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009 Dec;155(6 Suppl):S73-S93.
- (5) Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010 Sep;9(5):323-9.
- (6) Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2011 Annual Report. 2013.
- (7) Hansen CR, Pressler T, Moser C, Nielsen KG, Andersen CB, Høiby N. Clinical relevance of *Achromobacter xylosoxidans* - a new pathogen in cystic fibrosis. Copenhagen: University of Copenhagen; 2010.
- (8) Nielsen OH, Thomsen BL, Green A, Andersen PK, et al. Cystic fibrosis in Denmark 1945 to 1985. An analysis of incidence, mortality and influence of centralized treatment on survival. *Acta Paediatr Scand* 1988 Nov;77(6):836-41.
- (9) Kerem E, Corey M, Kerem BS, Rommens J, et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis--analysis of the most common mutation (delta F508). *N Engl J Med* 1990 Nov 29;323(22):1517-22.
- (10) Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, et al. Risk Factors for Bronchiectasis in Children with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2013 May 21.
- (11) Cantin AM. Potential for antioxidant therapy of cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004 Nov;10(6):531-6.
- (12) Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Oct 15;168(8):918-51.
- (13) Harding R, Cock ML, Albuquerque CA. Role of nutrition in lung development before and after birth. In: Harding R, Pinkerton KE, Plopper CG, editors. *The lung development, aging and the environment*. London: Elsevier Academic Press; 2004. p. 253-66.
- (14) Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003 Jun;142(6):624-30.

- (15) Ong TJ, Mehta A, Ogston S, Mukhopadhyay S. Prediction of lung function in the inadequately nourished. *Arch Dis Child* 1998 Jul;79(1):18-21.
- (16) Farrell PM. Is newborn screening for cystic fibrosis a basic human right? *J Cyst Fibros* 2008 May;7(3):262-5.
- (17) Dankert-Roelse JE, Merelle ME. Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis versus non-screening in Europe. *J Pediatr* 2005 Sep;147(3 Suppl):S15-S20.
- (18) Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, et al. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr* 2006 Sep;149(3):362-6.
- (19) Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr* 2005 Sep;147(3 Suppl):S57-S63.
- (20) Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol* 2003 May;35(5):342-9.
- (21) Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, et al. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child* 2011 Dec;96(12):1118-23.
- (22) Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, Aurora P, et al. An official american thoracic society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc* 2013 Apr;10(2):S1-S11.
- (23) Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorok MR, et al. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2004 Mar 15;159(6):537-46.
- (24) Merelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert-Roelse JE. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J* 2001 Aug;18(2):306-15.
- (25) McKay KO, Waters DL, Gaskin KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in new South Wales. *J Pediatr* 2005 Sep;147(3 Suppl):S47-S50.
- (26) Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child* 2008 Jan;93(1):7-10.
- (27) Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Jul 15;180(2):146-52.

- (28) Hayes D, Jr., Farrell PM, Li Z, West SE. *Pseudomonas aeruginosa* serological analysis in young children with cystic fibrosis diagnosed through newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2010 Jan;45(1):55-61.
- (29) Davis SD, Ferkol T. Identifying the Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease. *N Engl J Med* 2013 May 21.
- (30) Stick SM. The first 2 years of life: implications of recent findings. *Curr Opin Pulm Med* 2009 Nov;15(6):615-20.
- (31) Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *N Engl J Med* 1997 Oct 2;337(14):963-9.
- (32) Farrell PM. Improving the health of patients with cystic fibrosis through newborn screening. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Adv Pediatr* 2000;47:79-115.
- (33) Farrell PM, Lai HJ, Li Z, Kosorok MR, et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr* 2005 Sep;147(3 Suppl):S30-S36.
- (34) Venkata JA, Jones KL. Benefits of newborn screening for cystic fibrosis in Shreveport, Louisiana, Cystic Fibrosis Center. *J La State Med Soc* 2011 Nov;163(6):316-9.
- (35) Neville LA, Ranganathan SC. Vitamin D in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *J Paediatr Child Health* 2009 Jan;45(1-2):36-41.
- (36) Kosciuk RL, Farrell PM, Kosorok MR, Zaremba KM, et al. Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. *Pediatrics* 2004 Jun;113(6):1549-58.
- (37) Kosciuk RL, Lai HJ, Laxova A, Zaremba KM, et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr* 2005 Sep;147(3 Suppl):S51-S56.
- (38) Southern KW, Merelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001402.
- (39) Baroni MA, Anderson YE, Mischler E. Cystic fibrosis newborn screening: impact of early screening results on parenting stress. *Pediatr Nurs* 1997 Mar;23(2):143-51.
- (40) Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert RJ, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009 May;8(3):153-73.
- (41) Dixon S, Shackley P, Bonham J, Ibbotson R. Putting a value on the avoidance of false positive results when screening for inherited metabolic disease in the newborn. *J Inher Metab Dis* 2012 Jan;35(1):169-76.
- (42) Wagener JS, Zemanick ET, Sontag MK. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* 2012 Jun;24(3):329-35.

27 05 2013

- (43) Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, Waisbren SE. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. *Pediatrics* 2006 Jun;117(6):1915-21.

27 05 2013

APPENDIX

Søgeprofil for neonatalscreening ved cystisk fibrose

PubMed.

Søgeord: cystic fibrosis, NBS

CFTR, lung function, nutrition, cognitive function, growth, incidence, vitamins, impact, benefits, carrier, strategy, guidelines

<http://www.cff.org/AboutCF/Testing/NewbornScreening/ScreeningforCF/>

<http://www.cff.org/.../Guidelines-for-Implementation-of-CF-Newborn-Screening-Programs-Pediatrics-2007.pdf>

<http://www.ecfs.eu/ecfs-standards-care/introduction>