

STAND VAN ZAKEN

Neonatale screening op cystische fibrose in Nederland*

Annette M.M. Vernooij-van Langen, J. Gerard Loeber, Catharina P.B. van der Ploeg, Edward Dompeling en Jeannette E. Dankert-Roelse

- Sinds mei 2011 worden pasgeborenen in Nederland gescreend op cystische fibrose (CF) binnen het hielprikprogramma.
- Neonatale screening levert gezondheidswinst op, omdat patiënten met CF door vroege behandeling een bijna gelijke groei en voedingstoestand hebben als gezonde kinderen, langer een goede longfunctie behouden, minder invasieve behandelingen nodig hebben en langer leven. Ook biedt het ouders de mogelijkheid van gezinsplanning. Daarnaast is screening op CF kosteneffectief.
- Toch zijn er ook nadelen: een afwijkende testuitslag kan leiden tot angst en onzekerheid, en de huidige screeningsmethoden resulteren in veel fout-positieve testuitslagen en in identificatie van gezonde dragers en kinderen met niet-klassieke CF.
- Het Nederlandse screeningsprogramma bestaat uit 2 biochemische bepalingen van immuunreactief trypsinogeen (ITR) en pancreatitis-geassocieerd proteïne (PAP). Als beide concentraties verhoogd zijn, volgt DNA-mutatieanalyse en, indien nodig, 'sequencing' van het gehele 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator'(CFTR)-gen.
- Deze 4-stapsbenadering heeft een zeer hoge specificiteit en positief voorspellende waarde; de voordelen wegen daarom op tegen de nadelen. Kinderen met CF en een meconiumileus kunnen echter worden gemist, omdat zij niet-afwijkende IRT- en PAP-waarden kunnen hebben.

**De resultaten van de 'CHOPIN-studie' werden eerder gepubliceerd in een artikel in Thorax (2012;67:289-95) met als titel 'Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study'. Afgedrukt met toestemming.*

Atrium Medisch Centrum, Heerlen.

Afd. Onderzoek en Innovatie:

drs. A.M.M. Vernooij-van Langen, kinderarts-onderzoeker (tevens: RIVM, afd. Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, Bilthoven).

Afd. Kindergeneeskunde:

dr. J.E. Dankert-Roelse, kinderlongarts.

RIVM, afd. Laboratorium voor Infectieziekten en

Screening, Bilthoven.

Dr. J.G. Loeber, biochemicus.

TNO, afd. Child Health, Leiden.

Dr. C.P.B. van der Ploeg, epidemioloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum,

afd. Kindergeneeskunde, Maastricht.

Prof.dr. E. Dompeling, kinderlongarts.

Contactpersoon: drs. A.M.M. Vernooij-van Langen (amm.vernooi+jchopin@gmail.com).

Cystische fibrose (CF) is een van de meest voorkomende autosomaal recessief overervende aandoeningen in Nederland met een prevalentie van 1:4750.¹ De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator'(CFTR)-gen. Dit gen codeert voor een eiwit dat het transport van elektrolyten, waaronder chloride, en water over de celmembraan van epitheelcellen reguleert. Mutaties in het CFTR-gen leiden tot een afgenomen chloridetransport, waardoor de mucus in meerdere organen dikker en taaier dan normaal is. Daarom wordt ook wel over 'taaislijmziekte' gesproken. Er zijn nu meer dan 1900 verschillende CFTR-genmutaties bekend (bron: Cystic Fibrosis Mutation Database; www.genet.sickkids.on.ca).

In de luchtwegen leidt het dikke, taaie slijm tot luchtweg-obstructies en daardoor tot recidiverende en later chronische ondersteluchtweginfecties met een specifieke bacteriële flora. In het maag-darmkanaal resulteert het taaie slijm in een blokkade van de afvoerkanalen van de pancreas. Dit veroorzaakt een tekort aan verteringsenzymen, waardoor malabsorptie en ondervoeding ontstaan. Pasgeborenen kunnen een ileus hebben door dikke, droge meconium. Ook is de zoutuitscheiding in de zweetklieren verhoogd. Met de zogenoemde zweetest kan de diagnose gesteld worden: een chloorconcentratie in zweet van > 60 mmol/l is diagnostisch voor CF.

De mortaliteit wordt vrijwel altijd bepaald door de ernst van de luchtwegproblemen. De levensverwachting is de

laatste decennia wel aanzienlijk toegenomen door betere behandelmethoden. De diagnose wordt bij 90% van de aangedane kinderen gesteld vóór het 3e levensjaar, maar vaak is er dan al sprake van irreversibele longschade en groeiachterstand.³ Screening van pasgeborenen maakt het mogelijk kinderen met CF in een vroeg, asymptomatisch stadium op te sporen en de behandeling te starten. Deze screening wordt daarom in een groot aantal landen toegepast.

De uitbreiding van neonatale screeningsprogramma's en de politieke besluitvorming hierover is afhankelijk van de voordelen, risico's en kosteneffectiviteit. Voor het instellen van een screening zijn de volgende voorwaarden belangrijk: (a) de ziekte is duidelijk gedefinieerd en behandelbaar, (b) er is een goede testmethode beschikbaar voor screening en diagnose, en (c) vroege opsporing leidt tot gezondheidswinst. Voor kinderen met klassieke CF wordt aan deze criteria voldaan.

In 2005 adviseerde de Gezondheidsraad de screening op CF toe te voegen aan het Nederlandse hielprikprogramma, onder de voorwaarde dat een screeningsmethode met een hogere specificiteit dan de huidige internationaal toegepaste methoden beschikbaar zou komen. In 2008 en 2009 deden wij onderzoek naar 3 verschillende screeningsstrategieën, de 'Cystic fibrosis hielprik onderzoek bij pasgeborenen in Nederland'(CHOPIN)-studie. In maart 2010 adviseerde de commissie Neonatale Screening van de Gezondheidsraad om screening op CF volgens de hierna beschreven teststrategie toe te voegen aan het bestaande hielprikprogramma; de CF-screening werd 1 mei 2011 gestart.³ In dit artikel beschrijven we de argumenten die hiertoe hebben geleid, de resultaten van de 'CHOPIN-studie' en de screeningsstrategie die in Nederland is ingevoerd.

SELECTIE VAN RELEVANTE EMPIRISCHE ARTIKELLEN

Wij zochten in PubMed naar studies die de voor- en nadelen van neonatale screening op CF beschrijven en naar artikelen over bestaande screeningsprogramma's, gepubliceerd in de periode 1 januari 1972-31 december 2011, met de zoektermen 'cystic fibrosis' en 'newborn screening' en met de 'limits' gesteld op 'randomized controlled trial', 'clinical trial', 'review', 'meta-analysis' en 'English'. Dit leverde 2 gerandomiseerde studies op waarbij de helft van de pasgeborenen screening op CF onderging en de andere helft niet,^{4,5} en een systematisch Cochranereview.⁶ Het meeste wetenschappelijke bewijs kwam van cohortstudies en uit CF-databases.⁷

VOORDELEN VAN NEONATALE CF-SCREENING

Voedingstoestand en groei Een vroege diagnose voorkomt ondervoeding en bevordert goede groei en ontwikkeling.^{8,9} Een goede voedingstoestand is gerelateerd aan

een betere longfunctie en daarmee met een betere prognose.¹⁰ Als gevolg van malabsorptie door pancreasinsufficiëntie komen deficiënties van de vetoplosbare vitamines (A, D, E en K) frequent voor bij patiënten met CF,¹¹ die tot schadelijke gevolgen kunnen leiden.

Luchtwegproblemen Luchtweginfecties kunnen sneller worden gedetecteerd en behandeld, waardoor minder invasieve antibioticakuren nodig zijn en de longfunctie langer behouden blijft.¹² Uit gegevens van databases en resultaten van cohortstudies blijkt dat patiënten die waren geïdentificeerd door neonatale screening een minder snelle afname van de longfunctie hebben dan patiënten die waren gediagnosticeerd op basis van klinische symptomen.^{13,14} Recent werd in een familiecohortstudie aangetoond dat de longfunctie langer gespaard blijft wanneer de diagnose 'CF' werd gesteld vóór de leeftijd van 6 maanden.¹⁵

Ziekenhuisopnamen Screening leidt tot een reductie van het aantal en de duur van ziekenhuisopnamen.¹⁶ Ook zijn de behandelingen minder lang en minder invasief dan na een klinische diagnose.¹⁷

Levensverwachting Een vroege diagnose gevolgd door adequate behandeling kan ernstige verslechtering van de ziekte en overlijden op jonge leeftijd voorkomen. Het starten met behandelen vóór de leeftijd van 2 maanden leidt tot een betere prognose.^{17,18}

Gezinsplanning en cascadescreening Een zeer vroege diagnose van CF biedt ouders de kans over verdere gezinsplanning na te denken. Als er sprake is van CF, zijn de mogelijke opties prenatale diagnostiek en eventuele beëindiging van een volgende zwangerschap, afzien van het krijgen van meer kinderen of gebruikmaken van pre-implantatie-genetische diagnostiek bij een volgende zwangerschap. Ook kunnen ouders naaste familieleden informeren dat ook zij mogelijk dragers zijn.¹⁹ Een systematisch familieonderzoek uitgaande van een indexpersoon wordt een cascadescreening genoemd.

Kosteneffectiviteit De screening op CF is kosteneffectief.²⁰ De kosten per gewonnen levensjaar voor het Nederlandse programma resulteren mogelijk in een besparing van 0-5%.³

NADELEN VAN NEONATALE CF-SCREENING

Onzekerheid tussen hielprikuitslag en diagnose De tijd tussen een afwijkende (positieve) uitslag van de hielpriktest en het stellen van de definitieve diagnose dient zo kort mogelijk te zijn vanwege de emotionele stress die hiermee gepaard gaat. Een goed screeningsprotocol met een minimaal aantal fout-positieve resultaten, goede educatie en voorlichtingsmateriaal, en goede samenwerking met CF-centra kan hierbij helpen.²¹

Fout-positieve uitslagen Vrijwel elke screeningstest leidt tot afwijkende uitslagen waarbij er na verdere diag-

nostiek geen sprake blijkt te zijn van CF. De ouders ervaren in zo'n periode stress, depressie en bezorgdheid.²²

Dragerschap De wereldwijd meest toegepaste screeningsstrategie is om bij een verhoogde immuunreactief trypsinogeen (IRT)-waarde een DNA-mutatieanalyse van 1 of meer *CFTR*-mutaties te doen, en alle kinderen met 1 of 2 mutaties te verwijzen voor een zweettest. Met deze IRT-DNA-strategie worden betrekkelijk veel dragers gevonden. De informatie over dragerschap is ingewikkeld en daarom is goede counseling van ouders belangrijk. De wetenschap dat hun kind drager is, kan leiden tot meer bezorgdheid bij de ouders over de gezondheidstoestand van hun kind.¹⁹ Kennis over dragerschap kan echter ook worden gezien als een voordeel, zoals hierboven beschreven.

Niet-klassieke CF Het gebruik van DNA-analyse bij de screening kan leiden tot het opsporen van kinderen met zeer lichte vormen van CF, van kinderen die zonder screening pas op volwassen leeftijd klinische symptomen krijgen en van kinderen die nooit symptomen zullen ontwikkelen. Het identificeren van deze neonaten kan leiden tot bezorgdheid, angst en overbehandeling en is geen doel van het hielprikonderzoek.²³

Fout-negatieve uitslagen Wanneer een kind een negatieve screeningsuitslag heeft, maar later toch symptomen ontwikkelt, wordt misschien in eerste instantie niet aan CF gedacht. Dit kan leiden tot een verlate diagnose met nadelige gevolgen voor het kind. Daarnaast kan in onze multiculturele samenleving etnische discriminatie ontstaan door een screeningsstrategie die is gebaseerd op DNA-analyse. De kans op 2 zeldzame genmutaties is namelijk groter bij kinderen van niet-Nederlandse afkomst, omdat zij een ander genetisch profiel hebben.²⁴ Kinderen met 2 zeldzame genmutaties kunnen worden gemist, omdat zeldzame mutaties niet in het 1e screeningspaneel zijn opgenomen.

RESULTATEN VAN DE 'CHOPIN-STUDIE'

In de 'CHOPIN-studie' onderzochten wij of nieuwe screeningsstrategieën betere testeigenschappen hebben dan de tot dan toe beschikbare methoden, zoals de IRT-, IRT-DNA en IRT-IRT-methode (2e hielprik op leeftijd van 4-6 weken). Hiervoor werd in Midden- en Zuidoost-Nederland screening op CF toegevoegd aan het bestaande hielprikprogramma in 2008 en 2009. In totaal werden 145.499 neonaten gescreend met een hielpriktest en bij een afwijkende screeningsuitslag verwezen naar een CF-centrum voor een zweettest. Bij de 1e strategie werden de concentraties van IRT en van pancreatitis-geassocieerd proteïne ('pancreatitis-associated protein'; PAP) bepaald; dit is de IRT-PAP-strategie. IRT komt vrij na schade aan de pancreas; de bloedwaarde van dit eiwit is verhoogd bij pasgeborenen met CF. De pancreassecretie van PAP is

stressgeïnduceerd. De combinatie van verhoogde IRT- en PAP-waarden is specifiek voor CF,²⁵ en resulteerde in een verwijzing. De 2e strategie bestond uit de bepaling van IRT gevolgd door een DNA-mutatieanalyse van 35 veelvoorkomende mutaties. Wanneer slechts 1 mutatie werd gevonden, volgde uitgebreide 'sequencing' van het *CFTR*-gen. Dit is een techniek voor het bepalen van de nucleotidenvolgorde van een DNA-fragment, ook wel 'extended gene analysis' genoemd. De uitslag van deze IRT-DNA-sequencing-strategie werd alleen afwijkend genoemd als 2 mutaties werden gevonden.

Bij de IRT-PAP-strategie worden weliswaar geen dragers ontdekt, maar de specificiteit is betrekkelijk laag waardoor deze strategie veel fout-positieve testuitslagen oplevert (tabel). De internationaal veelgebruikte IRT-DNA-strategie detecteert veel dragers en relatief veel kinderen met niet-klassieke CF.²⁶ Door sequencing toe te voegen en daarna alleen kinderen met 2 mutaties bij sequencing te verwijzen (IRT-DNA-sequencing-strategie) neemt het aantal fout-positieve testuitslagen af, maar worden nog steeds veel dragers en baby's met niet-klassieke CF geïdentificeerd (zie de tabel).

In een post-hocanalyse werd uit de 2 onderzochte strategieën een 3e strategie afgeleid (IRT-PAP-DNA-sequencing-strategie), die de beste specificiteit en positief voorspellende waarde blijkt te hebben (zie de tabel). De sensitiviteit van deze 4-stapsstrategie is 95,0%, vergelijkbaar met de IRT-PAP-strategie, en de specificiteit 99,998%. Bij deze methode hebben de kinderen met een fout-positieve uitslag 2 mutaties, waarvan de 2e mutatie een onduidelijke klinische betekenis heeft. Deze kinderen hebben niet-klassieke CF en meestal een niet-afwijkende of dubieuze zweettestuitslag. Ook hebben zij vaak geen klachten of slechts geringe klachten op latere leeftijd. De hielprikuitslag wordt fout-positief genoemd, omdat ze niet tot de doelgroep van de screening op klassieke CF behoren. In feite zouden kinderen met niet-klassieke CF als 'screennegatief' kunnen worden beschouwd. Toch hebben de kinderlongartsen besloten om deze kinderen ook te verwijzen naar een CF-centrum in de hoop dat zij meer voordelen dan nadelen hebben van deze vroegtijdige diagnose. De positief voorspellende waarde voor klassieke CF bedraagt 87,5%, wat zeer hoog is voor een screeningstest.

CF bij kinderen met een meconiumileus kan worden gemist bij het hielprikonderzoek, omdat deze kinderen een niet-afwijkende IRT- of PAP-concentratie kunnen hebben. Er is dan sprake van een fout-negatieve hielprikuitslag. Bij het berekenen van de sensitiviteit werden kinderen met CF en een meconiumileus echter buiten beschouwing gelaten. Bij deze kinderen wordt de diagnose 'CF' immers gesteld op basis van de klinische symptomen en meestal voordat de hielprikuitslag bekend is.

TABEL Resultaten van de 'CHOPIN-studie' waarin 3 verschillende screeningstrategieën voor de neonatale screening van cystische fibrose werden onderzocht in Nederland (n = 145.499)*

hielpriktestuitslag	IRT-PAP†	IRT-DNA-sequencing‡	IRT-PAP-DNA-sequencing‡
hielprik afwijkend; n (%)	171 (0,12)	37 (0,025)	24 (0,016)
CF met MI	2	4	2
CF zonder MI	19	20	19
fout-positief	146	0	0
onduidelijke diagnose‡	4	13	3
hielprik negatief; n	145.328	145.462	145.475
geen CF	145.325	145.462	145.472
CF met MIS	2	0	2
CF zonder MI	1	0	1
dragers	0	67	8
testeigenschappen			
sensitiviteit; % (95%-BI)	95,0 (73,1-99,7)	100 (80,0-100)	95,0 (73,1-99,7)
specificiteit; % (95%-BI)	99,897 (99,879-99,912)	99,991 (99,984-99,995)	99,998 (99,993-100)
positief voorspellende waarde; % (95%-BI)	12,3 (7,9-8,4)	64,9 (47,4-79,3)	87,5 (66,5-96,7)

CHOPIN = 'Cystic fibrosis hielprik onderzoek bij pasgeborenen in Nederland'; IRT = bepaling van immuunreactief trypsinogeen; PAP = bepaling van pancreatitis-geassocieerd proteïne; DNA = DNA-mutatieanalyse van 35 veelvoorkomende mutaties; sequencing = techniek om nucleotidenvolgorde van DNA-fragment te bepalen, hier van het 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator' (*CFTR*)-gen; CF = cystische fibrose; MI = meconiumileus

* Deze tabel werd eerder gepubliceerd in Thorax (2012;67:289-95). Afgedrukt met toestemming.

† Verhoogde IRT-waarde: ≥ 60 $\mu\text{g/l}$.

‡ Pasgeborenen met 2 maal een dubieuze zweetestuitslag (na bepaling van IRT en PAP) of met een niet-afwijkende of dubieuze zweetestuitslag en een 2e genmutatie waarvan de klinische relevantie onbekend is. Deze kinderen hebben IRT-niet-klasse CF. Dit wordt ook beschouwd als een fout-positieve testuitslag.

§ Fout-negatieve testuitslag: kinderen met meconiumileus kunnen een niet-afwijkende IRT- of PAP-waarde hebben; niet meegenomen in verdere analyse.

Bij baby's met een meconiumileus is het daarom belangrijk het hielprikresultaat niet af te wachten maar alvast diagnostiek naar CF in te zetten.

De IRT-PAP-DNA-sequencing-strategie detecteert slechts enkele dragers per jaar, maar de detectie van dragers is geen doel van neonatale screening.

HET NEDERLANDSE CF-SCREENINGSPROGRAMMA

Het Nederlandse neonatale CF-screeningsprogramma maakt onderdeel uit van de neonatale hielprikscreening. Het bestaat uit 4 stappen en een 'fail-safe'-procedure en staat beschreven in de figuur en in het 'Draaiboek neonatale hielprikscreening' van het RIVM (bron: www.rivm.nl/Onderwerpen/Onderwerpen/H/Hielprik/Voor_professionals/Draaiboek_neonatale_hielprikscreening). In stap 1 wordt de waarde van IRT bepaald. Stap 2 bestaat uit een PAP-bepaling. Zoals eerder vermeld, kunnen de IRT- en PAP-concentratie niet-afwijkend zijn bij pasgeborenen met een meconiumileus; bij deze kinderen moet daarom altijd diagnostiek naar CF worden gedaan, onafhankelijk van de hielprikuitslag. Wanneer de waarden van IRT en PAP verhoogd zijn, volgt stap 3 bestaande uit een DNA-analyse van 35 veelvoorkomende mutaties. Bij 2 mutaties is de hielpriktest afwijkend. De huisarts krijgt hierover bericht met het verzoek de baby door te verwij-

zen naar een CF-centrum voor verdere diagnostiek, meestal een zweetest. De 4e stap bestaat uit sequencing (extended-gene-analysis) van het gehele *CFTR*-gen. Dit wordt gedaan wanneer bij stap 3 slechts 1 mutatie wordt gevonden, of wanneer geen mutaties worden gevonden maar de IRT-waarde ≥ 100 $\mu\text{g/l}$ en de PAP-waarde $\geq 1,6$ $\mu\text{g/l}$ zijn.

Wanneer uiteindelijk 1 mutatie wordt gevonden, is de uitslag van de screening negatief. Het kind is wel drager, maar is gezond. Bij het afnemen van het hielprikbloed wordt aan ouders gevraagd of zij willen weten of hun kind CF-drager is; deze vraag wordt ook al gesteld in het kader van de screening op sikkelcelziekte. Als ouders hebben aangegeven deze informatie te willen ontvangen, dan krijgt de huisarts bericht over de uitslag. Hij of zij licht vervolgens de ouders in en verwijst hen naar een klinisch genetisch centrum voor erfelijkheidsvoorlichting.

Naar verwachting zullen in Nederland 36 kinderen met CF per jaar worden opgespoord (uitgaande van 180.000 geboortes per jaar). Dit is inclusief 6 kinderen met een meconiumileus, 3-4 kinderen met een onduidelijke diagnose en 10 dragers. Het aantal dragers is zo gering, omdat bij slechts ongeveer 0,12% van de pasgeborenen een DNA-analyse wordt gedaan. Daarnaast zullen jaarlijks 1-2 kinderen met CF niet worden opgespoord met de

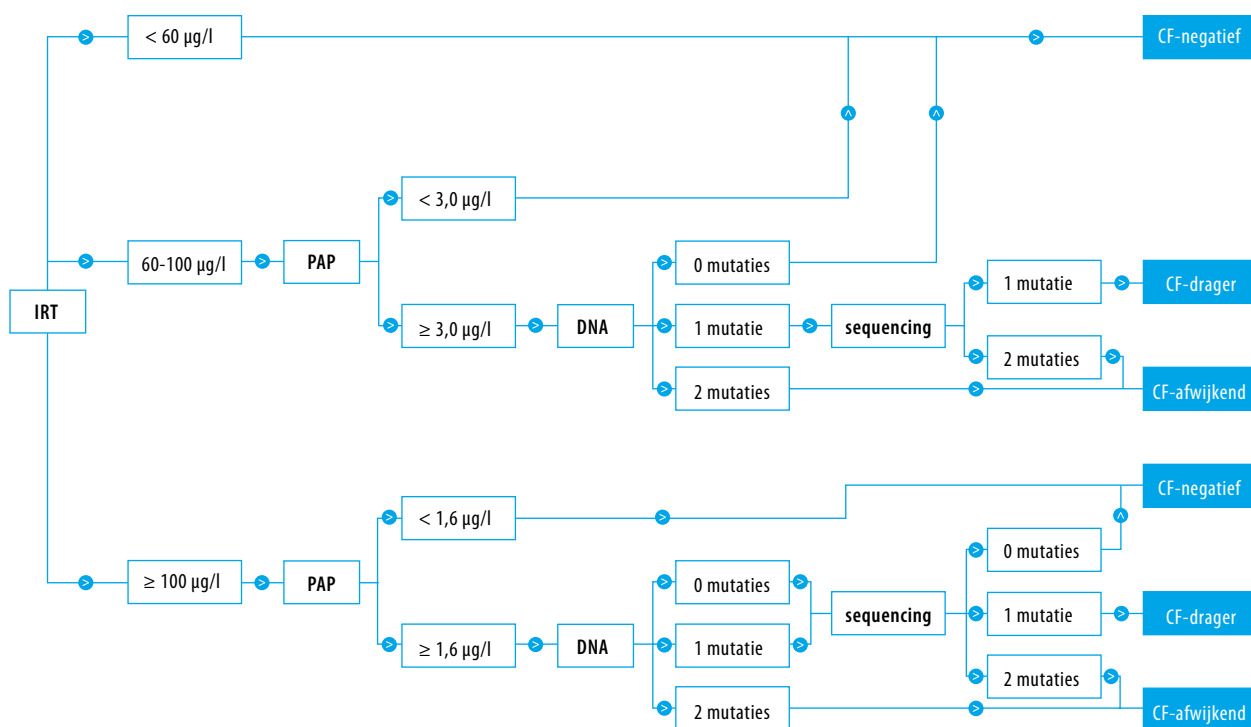
hielpriktest door een fout-negatieve screeningsuitslag. Na de landelijke invoering van de CF-screening werden onder 122.000 pasgeborenen in Nederland in de periode 1 mei 2011-31 december 2011 22 kinderen gevonden met klassieke CF, 6 kinderen met niet-klassieke CF en 6 dragers.

CONCLUSIE

In 2011 is de neonatale screening op cystische fibrose landelijk ingevoerd binnen het Nederlandse hielprikprogramma. De CF-screening is gebaseerd op de 'CHOPIN-studie' waarin 3 nieuwe screeningsstrategieën zijn onderzocht, die alle voldoende sensitief waren, maar verschilden wat betreft specificiteit en de detectie van dragers en van kinderen met niet-klassieke CF. De geïmplementeerde CF-screeningsmethode bestaat uit 4 stappen: bepaling van immuunreactief trypsinogeen en van pancreatitis-geassocieerd proteïne, een DNA-analyse en sequencing van het *CFTR*-gen. Dit screeningsprogramma

- Screening van pasgeborenen op cystische fibrose (CF) levert gezondheidswinst op en wordt in steeds meer landen toegepast.
- Sinds 1 mei 2011 is screening op CF opgenomen in het Nederlandse hielprikprogramma.
- De Nederlandse CF-screening is gebaseerd op de resultaten van de 'CHOPIN-studie'. Deze nieuwe 4-stapsscreeningsmethode heeft een zeer hoge specificiteit en positief voorspellende waarde, waardoor de nadelen van screening aanzienlijk minder zijn dan bij bestaande methoden.
- Pasgeborenen met CF en een meconiumileus kunnen een fout-negatieve hielprikuitslag hebben; daarom moet bij pasgeborenen met een meconiumileus altijd diagnostiek naar CF worden gedaan.

heeft een zeer hoge specificiteit en positief voorspellende waarde, het aantal fout-positieve testen is vrijwel nihil, en het aantal gedetecteerde dragers en kinderen met niet-klassieke CF is laag.



FIGUUR Beslisboom voor de neonatale screening op cystische fibrose (CF) in Nederland binnen het hielprikprogramma. In maximaal 4 stappen wordt bepaald of een pasgeborene geen CF heeft (CF-negatief), drager van een genmutatie is (CF-drager) of waarschijnlijk CF heeft en verwezen wordt naar een CF-centrum (CF-afwijkend). Bij IRT-concentratie $\geq 100 \mu\text{g/l}$ en 0 mutaties bij DNA-analyse wordt toch 'sequencing' gedaan, omdat er zeldzame mutaties zijn die bij sommige bevolkingsgroepen kunnen voorkomen, maar die niet in het standaard-DNA-mutatiepanel zijn opgenomen; dit is de 'fail-safe'-procedure.

IRT = bepaling van immuunreactief trypsinogeen; PAP = bepaling van pancreatitis-geassocieerd proteïne; DNA = DNA-mutatieanalyse van 35 veelvoorkomende mutaties; sequencing = techniek om nucleotidenvolgorde van DNA-fragment te bepalen, hier van het 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator' (*CFTR*)-gen

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning voor dit artikel: de instituten waar J.G. Loeber, C.P.B. van der Ploeg en J.E. Dankert-Roelse werkzaam zijn, ontvingen beurzen van ZonMw.

Aanvaard op 10 mei 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4896

 Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk

LITERATUUR

- 1 Slieker MG, Uiterwaal CS, Sinaasappel M, Heijerman HG, van der Laag J, van der Ent CK. Birth prevalence and survival in cystic fibrosis: a national cohort study in the Netherlands. *Chest*. 2005;128:2309-15.
- 2 Dankert-Roelse JE, Mérelle ME, Laarman ARC, Griffioen RW. Jonge kinderen met ernstige afwijkingen door laat herkende cystische fibrose. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2006;150:525-9.
- 3 Neonatale screening op cystic fibrosis. Den Haag: Gezondheidsraad; 2010.
- 4 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.
- 5 Chatfield S, Owen G, Ryley HC, Williams J, Alfaham M, Goodchild MC, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child*. 1991;66:29-33.
- 6 Southern KW, Merelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD001402.
- 7 McKay KO. Cystic fibrosis: benefits and clinical outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:544-55.
- 8 Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group*. *N Engl J Med*. 1997;337:963-9.
- 9 Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group*. *Pediatrics*. 2001;107:1-13.
- 10 Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003;142:624-30.
- 11 Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(Suppl):S37-41.
- 12 Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, et al. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1100-8.
- 13 Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V. 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;35:342-9.
- 14 McKay KO, Waters DL, Gaskin KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in new South Wales. *J Pediatr*. 2005;147(Suppl):S47-50.
- 15 Slieker MG, van den Berg JM, Kouwenberg J, van Berkhout FT, Heijerman HG, van der Ent CK. Long-term effects of birth order and age at diagnosis in cystic fibrosis: a sibling cohort study. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:601-7.
- 16 Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A. Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. *J Pediatr*. 2005;147:306-11.
- 17 Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*. 2007;119:19-28.
- 18 Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child*. 2011;96:1118-23.
- 19 Kai J, Ulph F, Cullinan T, Qureshi N. Communication of carrier status information following universal newborn screening for sickle cell disorders and cystic fibrosis: qualitative study of experience and practice. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-82. iii.
- 20 Van den Akker-van Marle ME, Dankert HM, Verkerk PH, Dankert-Roelse JE. Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2006;118:896-905.
- 21 Campbell PW III, White TB. Newborn screening for cystic fibrosis: an opportunity to improve care and outcomes. *J Pediatr*. 2005;147(Suppl):S2-5.
- 22 Beucher J, Leray E, Deneuve E, Roblin M, Pin I, Bremont F, et al. Psychological effects of false-positive results in cystic fibrosis newborn screening: a two-year follow-up. *J Pediatr*. 2010;156:771-6, 776.e1.
- 23 Mayell SJ, Munck A, Craig JV, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8:71-8.
- 24 Lakeman P, Gille JJ, Dankert-Roelse JE, et al. CFTR mutations in Turkish and North African cystic fibrosis patients in Europe: implications for screening. *Genet Test*. 2008;12:25-35.
- 25 Sarles J, Berthezene P, Le Louarn C, et al. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr*. 2005;147:302-5.
- 26 Munck A, Dhondt J-L, Sahler C, Roussey M. Implementation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program. *J Pediatr*. 2008;153:228-33.e1.