

Screening för cystisk fibros

Bilaga till vetenskapligt underlag

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges.
För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. Publikationen kan också
tas fram i alternativt format på begäran. Frågor om alternativa format skickas till
alternativaformat@socialstyrelsen.se

Förord

Socialstyrelsen har i detta dokument samlat de tabeller som har tagits fram under arbetet med kriterier 4 och 6 i Socialstyrelsens screeningmodell och som inte finns med i bilagan *Vetenskapligt underlag*. Här presenteras även de metaanalyser som Socialstyrelsen har tagit fram inom ramen för arbetet med kriterium 6 samt sökdokumentationen för de systematiska litteratursökningar som gjordes för kriterier 4 och 6.

Underlaget har tagits fram i samarbete med experter på området. Projektorganisationen finns presenterad i huvudrapporten. Socialstyrelsen vill tacka alla som med stort engagemang och expertkunnande har medverkat i arbetet.

Socialstyrelsens rekommendation om screening för CF och myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram finns publicerade på myndighetens webbplats, www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram.

Dokumentet har inte korrekturlästs, varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

Innehåll

Förord	3
Tabell 3. Översikt av granskade studier – kriterium 4	7
Tabell 5. Studier som uppfyller kraven enligt ECFS riktlinjer	31
Tabell 6. Screeningprotokoll i olika länder	36
Tabell 9. Studier exkluderade efter fulltextgranskning – kriterium 6	40
Tabell 10. Kortfattad beskrivning av de studier som ingår i sammanställningen – kriterium 6.....	42
Tabell 11. Summering och evidensgradering av effekterna i de inkluderade studierna – kriterium 6	50
Metaanalyser	52
Sökdokumentation	66
Referenser	70

Tabell 3. Översikt av granskade studier – kriterium 4

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning Datum: 2020-02-21

Beskrivning	Antal
Studier som granskades på abstractnivå	428
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta och granskades på fulltextnivå	231
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som ingår i underlaget	36

Tabellering av inkluderade studier

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
[1]	IRT	innan 6 d	Wisconsin, USA 114 962	IRT \geq 99.8:e percentilen	-	-	-	-	
[2]	IRT/IRT	IRT-1:1 - 4 d	Colorado, USA 279 399	IRT-1 \geq 140 ng/mL	-	-	-	-	

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
		IRT-2: 38 d (medel)		IRT-2 80 - 120 ng/mL					
[3]	IRT/DNA	3 - 5 d	Australien (South Australia) 88 752	IRT ≥ 99:e percentilen 5 mutationer	Sensitivitet: 100 Specificitet: -	31.5	-	70.1	
[4]	A) IRT/IRT	IRT-1: > 48 h, vanligtvis 4 - 6 d	Australien (New South Wales & Australian Capital Territory) A) 1 015 000	A) IRT-1 ≥ 99.3:e percentilen IRT-2: -	A) Sensitivitet: 92 Specificitet: 99.31	47.2	-	0	
	B) IRT/DNA	IRT-2: 3 - 6 v	B) 189 000	B) IRT-1 ≥ 99:e percentilen	B) Sensitivitet: 98	37.4	-	54	

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
				DNA: F508del	Specificitet: 99.95				
[5]	A) IRT/IRT	IRT-1: 6 d	Trent, Storbritannien A) 311 857	A) IRT-1: 99.5:e percentilen IRT-2: >80IU/L	A) Sensitivitet: 94 Specificitet: -	-	-	-	Barn med mekonium ileus exkluderas från beräkningarna
	B) IRT/DNA/IRT	IRT-2: 27 d	B) 125 973	B) IRT-1: 99.5:e percentilen IRT-2: >80 IU/L DNA: F508del	B) Sensitivitet: 94 Specificitet: -	-	-	-	
[6]	A) IRT	2 d	Wisconsin, USA A) 220 862	A) IRT ≥ 180 ng/mL	A) Sensitivitet: 90.9 Specificitet: 99.9	11	-	-	Barn med mekonium ileus exkluderas från beräkningarna

Referens	Screening- metod	Prov- tag- ningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutat- ion panel	Screeningpre- standa (sensitivi- tet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPI D	Anlags- bärare / 100 000 scree- nade barn	Kommentar
	B) IRT/DNA		B) 104 308	B) IRT ≥ 110 ng/mL DNA: F508del	B) Sensitivitet: 100 Specificitet: 99.9	11.8	-	106	
[7]	IRT/IRT	IRT-1: 48 - 72 h IRT-2: 25 - 28 d	Andalu- sien, Spa- nien 474 953	IRT-1 ≥ 61 ng/mL IRT-2 ≥ 40 ng/mL	Sensitivitet: 85.71 Specificitet: 99.78	5.7	-	-	
[8]	IRT/IRT	IRT-1: 72 h IRT-2: 7 - 14 d	Adana, Turkiet 77 437	IRT-1 ≥ 90 ng/mL IRT-2 ≥ 70 ng/mL	Sensitivitet: - Specificitet: -	6.5	0.22:1		
[9]	IRT/IRT	IRT-1: 3 - 7 d IRT-2: 14 - 21 d	Antalya, Turkiet 104 255	IRT-1 ≥ 90 ng/mL IRT-2 ≥ 70 ng/mL	Sensitivitet: - Specificitet: -	5.8	1.1:1		

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
[10]	IRT / DNA / IRT	IRT-1: 3 - 5 d IRT-2: 20 - 30 d	Lombardia, Italien 104 609	IRT-1: ≥ 99 :e percentilen 31 mutationer IRT-2 \geq 40 ng/mL	Sensitivitet: 100 [84.9 – 100] Specificitet: 98.6 [98.5 – 98.7]	-	-	107	IRT-2 om ingen mutation hittades
[11]	IRT / DNA / IRT	IRT-1: 2- 5 d IRT-2: 3-5 v	Lazio, Italien 51 844	IRT-1 \geq medel IRT-1 + 3SD 31 mutationer IRT-2 \geq medel IRT-2 + 2SD	Sensitivitet: 97 Specificitet: -	-	-	45.7	
[12]	IRT/DNA+ Sökerhetsnät (SN)	-	Masachusetts, USA A) 57 896	A) IRT > 90:e percentilen 16 mutationer SN: IRT > 99.8:e percentilen	A & B) Sensitivitet: 98 Specificitet: -	5.2 [3.2 - 8]	-	A & B) 287.2	

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
			B) 265 610	B) IRT > 95:e percentilen 16 till 27 mutationer SN: IRT > 99.8:e percentilen		9.4 [7.6 - 11.4]	-		
[13]	A) IRT/ DNA B) IRT/ DNA + SN	-	Wisconsin, USA A) 509 794 B) 90 142	A) IRT: 94:e -98.5:e percentilen DNA: F508del B) IRT: 94:e -98.5:e percentilen 25 mutationer SN: IRT ≥ 99.9:e percentilen & 0 mutationer	A) Sensitivitet: 94 Specificitet: 99 B) Sensitivitet: 95 Specificitet: 99	10 9	- -	211.5 231.9	

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
[14]	IRT/DNA + SN	-	New York, USA 619 105	IRT ≥ 95:e percentilen 32 mutationer SN: IRT ≥ 99.8:e percentilen utan mutation	Sensitivitet: 98 Specificitet: 99.5	4.3	-	315	
[15]	IRT/DNA+ SN	-	Masachusetts, USA 712 232	IRT ≥ 95:e percentilen 16 - 39 mutationer SN: IRT ≥ 99.8:e - 99.9:e percentilen	-	7.2	-		
[16]	A) IRT/IRT	IRT-1: 6 - 10 d; fr.o.m. 04/2000 5 - 8 d IRT-2: 21 - 28 d	East Anglia, Storbritannien A) 582 966	A) IRT-1 ≥ 99.5:e percentilen IRT-2 ≥ 100 ng/mL	Sensitivitet: 93.8 [89.4 -96.5] Specificitet: -	67.3 [61.6 - 72.6]			Barn med mekonium ileus exkluderas

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
	B) IRT/DNA/IRT		B) 147 764	B) IRT-1 ≥ 99.5:e percentilen; IRT-2 ≥ 100 ng/mL fr.o.m 01/2009: IRT-2 ≥ 99.9 percentilen 29 mutationer	B) Sensitivitet: 90.2[79.1-95.9] Specificitet: -	85.9 [74.4 - 93.0]			
[17]	A) IRT/IRT B) IRT/DNA C) IRT/DNA	IRT-1; 2 – 4 d IRT-2: 4 – 6 v (t.o.m. 1990)	Victoria, Australien A) 130 992 B) 1 047 928 C) 139 695	A) IRT-1 > 99:e percentilen IRT-2 - B) IRT-1 > 99:e percentilen F508del C) IRT-1 > 99:e percentilen	A) Sensitivitet: 86.6 Specificitet: 99.4 B) Sensitivitet: 89.9 Specificitet: 99.9 C) Sensitivitet: 95.8 Specificitet: 99.9	3.5 20.1 18.3	- - -	- 79.9 97.4	

Referens	Screening-metod	Prov-tagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
				12 mutationer					
[18]	A) IRT/DNA/IRT B) IRT/DNA + SN	4 d	Schweiz A) 26 535 B) 56 663	A) IRT-1 \geq 45 ng/mL 7 mutationer IRT-2 \geq 45 ng/mL B) IRT -1 \geq 50 ng/mL 7 mutationer SN: IRT-2 om IRT-1 > 60ng/ml och inga mutationer IRT-2 cut-off: 50ng/ml	A) Sensitivitet: 90 Specificitet: 99.89 B) Sensitivitet: 100 Specificitet: 99.96	17.94 44.44	3.5:1 20:1	- -	A) IRT-2 om ingen mutation
[19]	IRT/DNA/EGA	> 12 h, median 30h	Kalifornien, USA 2 573 293	IRT \geq 62 ng/mL (\geq 98.4:e percentilen) 28 - 40 mutationer	Sensitivitet: 92 Specificitet: -	34	1.5:1	62.8	

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
[20]	A) IRT/IRT	A) IRT-1: 1v IRT-2: 4v	Polen 146 531	A) IRT-1 > 99.4:e percentilen IRT-2 > 98.7:e percentilen	A) Sensitivitet: 92.31 [74.87 - 99.05] Specificitet: 99.80 [99.78 - 99.82]	7.64 [4.96 - 11.16]	24:1	-	
	B) IRT/IRT/DNA	B) IRT-1: 1v IRT-2: 4v	B) 297 532	B) IRT-1 > 99.4:e percentilen IRT-2 > 98.7:e percentilen DNA: F508del	B) Sensitivitet: 98.04 [89.55 - 99.95] Specificitet: 99.82 [99.81 - 99.84]	8.68 [6.51 - 11.28]	15.7:1	-	
	C) IRT/IRT/DNA	C) IRT-1: 3 - 5d IRT-2: 21 - 28d	C) 34 057	C) IRT-1 > 99.4 percentilen IRT-2 > 98.7:e percentilen DNA: F508del	C) Sensitivitet: 100 [66.37 - 100] Specificitet: 99.68 [99.62 - 99.74]	7.76 [3.61 - 14.22]	9:1	-	
	D)	D)	D)	D)					

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
	IRT/IRT/DNA	IRT-1: 3 – 5d IRT-2: 21- 28d	309 772	IRT-1 > 99.4 percentilen IRT-2 >98.7:e percentilen Utökning från 47 till 570 mutationer	D) Sensitivitet: 96.55 [88.09 - 99.58] Specificitet: 99.92 [99.91 - 99.93]	19.11 [14.77 - 24.09]	7:1	-	
	E) IRT/DNA	E) IRT-1: 3 - 5d	E) 209 971	E) IRT > 99.4:e percentilen 570 mutationer	E) Sensitivitet: 100 [88.06 - 100] Specificitet: 99.95 [99.94 - 99.96]	20.57 [14.32 - 28.18]	7,25:1	-	
	F) IRT/ EGA	F) IRT-1: 3 - 5d	F) 28 893	F) IRT > 99.4:e percentilen 95% av polska mutationer	F) Sensitivitet: 100 [54.07 - 100] Specificitet: 99.94 [99.91 - 99.97]	26.09 [10.23 - 48.41]	1:1	-	
[21]			NewYork State, USA	IRT ≥ 95:e percentilen	Sensitivitet:	4.5	2.7:1	261.4	

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
	IRT/DNA + SN	24h - 48h	1 485 362	31 mutationer Fr.o.m Maj 2007: 39 mutationer, 4 polymorfismer Säkerhetsnät: IRT ≥ 99.8:e percentilen Fr.o.m Mars 2010: IRT ≥ 99.9:e percentilen	96.5 Specificitet: 99.6				
[22]	IRT/IRT/DNA + SN	A) IRT-1: innan 48 h IRT-2: 8 - 14 d B) IRT-1: 3 - 5 d IRT-2: 7 - 10 d	A) Colorado, USA 304 158 B) Wyoming, USA 31 716	A) IRT-1 ≥ 60 ng/mL IRT-2 ≥ 60 ng/mL 44 - 46 mutationer B) IRT-1 ≥ 60 ng/mL IRT-2 ≥ 60 ng/mL	A & B & C) Sensitivitet: 96.2 [93.3 - 97.9] Specificitet: -	35 28	7.5:1 4:1	30.6 25.2	

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
		C) IRT-1: 24 - 48 h IRT-2: 1 - 2 v	C) Texas, USA 1 184 205	44 - 48 mutationer C) IRT-1 ≥ 60 ng/mL IRT-2 ≥ 60 ng/mL (46.5 om barn > 30d) 40 mutationer A - C) Säkerhetsnät: IRT > 150 ng/mL & 0 mutationer		18	13:1	50	
[23]	IRT/DNA/DNA + SN	48 h	Norge 181 859	IRT ≥ 99.5:e percentilen DNA-1: 72 mutationer DNA-2: sekvensering 20 mutationer SN: IRT ≥ 400 ng/mL	Sensitivitet: 95 Specificitet: -	43	1.1:1	80.3	

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
[24]	IRT/DNA/IRT	A) IRT-1: 72 h IRT-2: 21 d B) IRT-1: 72 h IRT-2: 21 d	Frankrike 1 928 969 8 117 612	A) IRT-1 ≥ 60 ng/mL IRT-2 ≥ 30 ng/mL 20 mutationer B) IRT-1 ≥ 65 ng/mL IRT-2 ≥ 40 ng/mL 30 mutationer (≥ 80% av mutationer)	A) Sensitivitet: 94.6 [92.6 - 96.7] Specificitet: - B) Sensitivitet: 94.6 [93.7 - 95.7] Specificitet: -	16 [15 - 18] 31 [30 - 32]	6.1:1 6.3:1	- -	 B) IRT-2 bara om IRT-1 ≥ 100 ng/mL samt tillstånd till mutationsanalys saknades
[25]	IRT/DNA/EGA + SN	48 - 72 h	Danmark 126 338	IRT ≥ 50 ng/mL (96.4:e percentilen) DNA: F508del	Sensitivitet: 91.7 Specificitet: 99.997	86.4	7.3:1	183.6	96 % av alla danska CF patienter har minst en allel F508del

Referens	Screening-metod	Prov-tagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
				SN: CFTR analys om IRT ≥ 145 ng/mL (99.9:e percentilen)					
[26]	A) IRT/DNA/IRT B) IRT/PAP	A) IRT-1: 3 d IRT-2: 21d B) 3 d	5 regioner, Frankrike 204 749	A) IRT-1 ≥ 65 ng/mL 20 mutationer IRT-2 ≥ 45 ng/mL B) IRT ≥ 50 ng/mL PAP ≥ 1.8 ng/mL om IRT 50 - 99.99 ng/mL) ≥ 1 ng/mL om IRT ≥ 100 ng/mL	A) Sensitivitet: 94 B) Sensitivitet: 94	4 13			PPV baserad på antal barn där IRT-2 analyserades
[27]	A & B) IRT/PAP	36 - 72 h	Södvästra Tyskland 73 759	A) IRT ≥ 99 :e percentilen PAP ≥ 1 ng/mL	A) Sensitivitet: 85.7 [67.4 - 99.9] Specificitet:	12.2 [5.8 - 18.7]			PAP cut-off korrigerades i senare studier

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
	C) IRT/ DNA			B) IRT ≥ 99:e percentilen PAP ≥ 0.9 ng/mL C) IRT ≥ 99:e percentilen 4 mutationer	99.9 [99.8 - 99.9] B) Sensitivitet: 92.8 [79.4 - 99.9] Specificitet: 99.9 [99.8 - 99.9] C) Sensitivitet: 71.4 [47.8 - 95.1] Specificitet: 99.9 [99.9 - 99.9]	11.6 [5.7 - 17.5] C) 17.9 [7.8 - 27.8]		47.5	
[28]	A) IRT/DNA/IRT	IRT-1: 72 - 96 h (Aug - Okt 2009) 48 - 72 h (Nov 2009 - Jan 2011)	Bohemia, Czech Republik 106 522	A) IRT-1 ≥ 65 ng/mL (99:e percentilen) 32 mutationer, fr.o.m. Juli 2010: 50 mutationer IRT-2: ≥ 50ng/mL (barn ≤ 42d)	A) Sensitivitet: 90.48 Specificitet: 99.91	16.1		51.6	

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
	B) IRT/PAP	IRT-2: ca 6 v		≥ 30ng/mL (barn > 42d)	B) Sensitivitet; 76.19	7.84		0	
	C) IRT/PAP/DNA			PAP: ≥ 1.8ng/mL om IRT 50 - 99.99 ng /mL	Specificitet: 99.82				
				≥ 1.0 ng/mL om IRT ≥100 ng/mL		6.25		11.3	
	C) B) + 32 / 50 mutationer (A)				C) Sensitivitet: 71.42				
					Specificitet: 99.99				
[29]	A) IRT/PAP	-	2 regioner, Nederländerna 145 499	A) IRT ≥ 60 ng/ mL	A) Sensitivitet: 95 [73.1 – 99.7]	12.3 [7.9 - 8.4]	4.8:1	0	Barn med mekonium ileus exkluderas
				PAP ≥ 3 ng/mL om IRT 60 – 100 ng/mL	Specificitet: 99.897 [99.897 – 99.912]				
				PAP ≥ 1.6 ng/mL om IRT ≥ 100 ng/mL					
	B)			B)					

Referens	Screening-metod	Prov-tagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
	IRT/DNA/EGA C) IRT/PAP/DNA/EGA			IRT ≥ 60 ng/ mL 35 mutationer Sekvensering om bara 1 mutation C) IRT ≥ 60 ng/ mL PAP ≥ 3 ng/mL om IRT 60 - 100 ng/mL PAP ≥ 1.6 ng/mL om IRT ≥ 100 ng/mL 35 mutationer Sekvensering om bara 1 mutation	B) Sensitivitet: 100 [80 - 100] Specificitet: 99.991 [99.984 - 99.995] C) Sensitivitet: 95 [73.1 - 99.7] Specificitet: 99.998 [99.993 - 100]	64.9 [47.4 - 79.3] 87.5 [66.5 - 96.7]	1.5:1 6.3:1	46 5.5	
[30]	A) IRT/PAP	3d	8 regioner, Frankrike 552 915	A) IRT ≥ 50 ng/mL PAP ≥ 1.7 ng/mL om IRT ≥ 100 ng/mL	A) Sensitivitet: 93.2 [84.9 - 97.8] Specificitet: -	8.6 [6.9 - 10.6]	13.8:1	0	Beräkningarna exkluderar CFSPID Ändrade PAP cut-off värde jämfört

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
	B) IRT/DNA + SN			PAP ≥ 3 ng/mL om IRT 50 - 100 ng/mL B) IRT ≥ 65 ng/mL 30 mutationer SN: IRT-2: ≥ 40 ng/mL	B) Sensitivitet: 91.9 [83.2 - 97] Specificitet: -	27.1 [22.3 - 32.3]	5.7:1	-	med [26] pga ändrat spädningsfaktor B) Säkerhetsnät IRT-2: 21d om IRT-1 ≥ 100 ng/mL och ingen mutation hittades
[31]	A) IRT/PAP + SN	36 -72 h	Dresden & Heidelberg, Tyskland 328 176	A) Dresden: IRT ≥ 50 ng/mL (~97.4:e percentilen) PAP ≥ 1.6 ng/mL om IRT ≥ 100 ng/mL PAP ≥ 3 ng/mL om IRT 50 - 99.9 ng/mL Heidelberg:	A) Sensitivitet: 96.0 [86.5 - 98.9] Specificitet: 99.8 [99.8 - 99.9]	8.8 [6.7 - 11.4]	63:1	0	

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
	B) IRT/DNA + SN		252 020	IRT ≥ 99:e percentilen (~60 -70 ng/mL) PAP ≥ 1.6 ng/mL SN: IRT ≥ 99.9:e percentilen B) IRT ≥ 99:e percentilen 4 mutationer SN: IRT ≥ 99.9:e percentilen	B) Sensitivitet: 95.1 [83.9 - 98.6] Specificitet: 99.9 [99.9 - 99.9]	15.3 [11.4 - 20.2]	13.75:1	-	
[32]	A) IRT/PAP (Sarles model)	36 - 72h	Dresden & Heidelberg, Tyskland 410 111	A) IRT ≥ 99:e percentilen PAP ≥ 1.67 ng/mL om IRT ≥ 100 ng/mL PAP ≥ 3 om IRT 50 – 99.9 ng/mL	A) Sensitivitet: 94.9 Specificitet: 99.8	9.4	-	0	

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
	B) IRT/PAP + SN			B) IRT ≥ 99:e percentilen PAP ≥ 1.67 ng/mL SN: IRT ≥ 99:e percentilen	B) Sensitivitet: 93.6 Specificitet: 99.8	8.9	-	0	
	C) IRT/ IRT x PAP			C) IRT ≥ 99:e percentilen IRT x PAP > 165 µg ² /L ²	C) Sensitivitet: 97.4 Specificitet: 99.8	8.2	-	0	
[33]	IRT/PAP/DNA + SN	36 - 72 h	Heidelberg, Tyskland 372 906	IRT ≥ 99:e percentilen PAP ≥ 1.6 ng/mL 31 mutationer A) SN: IRT ≥ 99.9 percentilen = screening positiv	A) Sensitivitet: 96.0 [88.8 - 98.6] Specificitet:	20.2 [16.4 - 24.8]	58:1	2.2	A) Nuvarande screeningprogrammet

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
				B) SN: IRT ≥ 99.9 percentilen, mutationsanalys utförs	99.9 [99.9 - 99.9] B) Sensitivitet: 96.0 [88.8 - 98.6] Specificitet: 100.0 [100.0 - 100.0]	69.6 [60.1 - 77.7]	58:1	8.3	
[34]	IRT/PAP/IRT + SN	IRT-1: 3 - 6d IRT-2: 3v	Portugal 255 000	IRT-1 ≥ 65 ng/mL PAP ≥ 1.6 ng/mL om IRT -1 65 - 99,9 ng/mL PAP ≥ 0.5 ng/mL om IRT-1 100 -150 ng/mL SN: IRT-1 ≥ 150 ng/mL IRT-2 ≥ 50 ng/mL	Sensitivitet: 94.44 [81.85 - 98.47] Specificitet: 99.98 [99.98 - 99.99]	41.03 [30.78 - 52.11]	-	0	
[35]	IRT/PAP/DNA/EGA + SN	72 - 168h	Nederländerna 819 879	IRT ≥ 60 ng/mL (98.5:e percentilen) PAP ≥ 1.6 ng/mL om IRT ≥ 100 ng/mL	A) Sensitivitet: 86 [79 - 91]	77 [70 - 84]	4.3:1	0	A) Barn med 2 mutationer är screening positiv och svett testas

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
				<p>PAP \geq 3 om IRT 50 – 99.9 ng/mL</p> <p>36 mutationer</p> <p>Sekvensering om bara 1 panel mutation</p> <p>SN: sekvensering om IRT \geq 100 ng/mL (99.7:e percentilen), PAP \geq 1.6 ng/mL & 0 panel mutationer</p>	<p>Specificitet: 99.996 [99.994 - 99.997]</p> <p>B) Sensitivitet: 88 [81 - 93]</p> <p>Specificitet: 99.991 [99.989 - 99.993]</p>	63 [55 - 69]	4.3:1	4.5	B) Barn med minst 1 mutation svett testas
[36]	<p>A) IRT/IRT</p> <p>B)</p>	<p>IRT-1 48 -72h</p> <p>IRT-2: 24-28d</p>	<p>Andalusien, Spanien</p> <p>68 502</p>	<p>A) IRT-1 \geq 61 ng/mL</p> <p>IRT-2 \geq 40 ng/mL</p> <p>B)</p>	<p>A) Sensitivitet: 100 [96.4 - 100]</p> <p>Specificitet: 99.9 [99.8 - 99.9]</p> <p>B)</p>	<p>A) 15.1 [7.2 - 22.8]</p> <p>B)</p>	<p>Inga CFSPID detekterades</p>	0	

Referens	Screeningmetod	Provtagningstid	Region / Antal barn	Cut-off värde / mutation panel	Screeningprestanda (sensitivitet, specificitet % [95 % KI])	PPV (%) [95% KI]	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100 000 screenade barn	Kommentar
	IRT/PAP/IRT			IRT-1 \geq 50 ng/mL & PAP \geq 2.1 ng/mL	Sensitivitet: 92.9 [75.7 - 100]	37.1 [19.7 - 54.4]	Inga CFSPID detekterades	0	
	C) IRT/PAP/IRT +SN			IRT-2 \geq 40 ng/mL ELLER IRT-2 \geq 35 ng/ml & PAP \geq 3.8 ng/mL	Specificitet: 100 [99.9 - 100]			0	
	D) IRT x PAP/IRT			C) B)+ SN: IRT \geq 150ng/mL	C) Sensitivitet: 100 [96.4 - 100]	C) 26.9 [10.5 - 31.8]	Inga CFSPID detekterades	0	
				D) IRT -1x PAP 167.4 μ g ² /L ²	Specificitet: 99.9 [99.9 - 100]	D) 39 [21.5 - 56.2]		0	
				IRT-2 \geq 40 ng/mL	D) Sensitivitet: 100 [96.4 - 100] Specificitet: 99.9 [99.9 - 100]		Inga CFSPID detekterades		

Tabell 5. Studier som uppfyller kraven enligt ECFS riktlinjer¹

Referens	Metod	Provtagnings-tid	Ort /Antal	Cut-off värde Mutationer	Sensitivitet % [95% KI] Specificitet % [95% KI]	PPV %	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100000 screenade barn	Kommentar om eventuell anpassning till Sverige
[3]	IRT/DNA	3 - 5 d	Australien 88 752	IRT \geq 99:e per- centilen 5 mutationer	Sensitivitet: 100 Specificitet: -	31,5	-	70,1	I Sverige har vi flera mutat- ioner, i så fall ska det an- passas per land
[4]	IRT/DNA	IRT-1: > 48 h, van- ligtvis 4 - 6 d IRT-2: 3 - 6 v	Australien 189 000	IRT-1 \geq 99:e percentilen F508del	Sensitivitet: 98 Specificitet: 99,95	37,4	-	54	Bara en mu- tation, missar många flera mutationer, sensitiviteten stämmer för- modligen inte på längre sikt
[18]	IRT/DNA/IRT	4 d	Schweiz 56 663	IRT -1 \geq 50 ng/mL 7 mutationer	Sensitivitet: 100 Specificitet: 99,96	44,44	20:1	-	IRT-2 om IRT-1 \geq 60 ng /mL men ingen mutation

¹ Kraven från European Cystic Fibrosis Society (ECFS) är att sensitiviteten ska vara minst 95 % och PPV % minst 30 %. Dessutom ska detektionen av CFSPID och anlagsbärare minimeras.

Referens	Metod	Provtagnings-tid	Ort /Antal	Cut-off värde Mutationer	Sensitivitet % [95% KI] Specificitet % [95% KI]	PPV %	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100000 screenade barn	Kommentar om eventuell anpassning till Sverige
				IRT-2 ≥ 50 ng/mL					Passar inte svenska modellen med tanke på att barnet behöver kallas två gånger
[22]	IRT/IRT/DNA + säkerhetsnät	IRT-1: innan 48 h IRT-2: 8 - 14 d	USA/ Colorado 304 158	IRT-1 ≥ 60 ng/mL IRT-2 ≥ 60 ng/mL 44 - 46 mutationer Säkerhetsnät: IRT > 150 ng/mL & 0 mutationer	Sensitivitet: 95,7 Specificitet: -	35	7,5:1	30,6	Barn med mekonium ileus exkluderas från sensitivitetens brekningen. Passar inte svenska modellen med tanke på att barnet behöver kallas två gånger

Referens	Metod	Provtagnings-tid	Ort /Antal	Cut-off värde Mutationer	Sensitivitet % [95% KI] Specificitet % [95% KI]	PPV %	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100000 screenade barn	Kommentar om eventuell anpassning till Sverige
[23]	IRT/DNA/DNA + SN	48 h	Norge 181 859	IRT ≥ 99,5:e percentilen DNA-1: 72 mutationer DNA-2: se- kvensering 20 mutationer SN: IRT ≥ 400 ng/mL	Sensitivitet: 95 Specificitet: -	43	1,1:1	80,3	Två DNA pa- neler. Den andra pane- len analyse- ras genom DNA sekven- sering. I Norge rap- porterar man inte anlags- bärare.
[29]	IRT/PAP/DNA/EGA	-	Nederlän- derna/ 2 regioner 145 499	IRT ≥ 60 ng/ mL PAP ≥ 3 ng/mL om IRT 60 - 100 ng/mL PAP ≥ 1,6 ng/mL om IRT ≥ 100 ng/mL 35 mutationer	Sensitivitet: 95 [73,1 - 99,7] Specificitet: 99,998 [99,993 - 100]	87,5 [66,5 - 96,7]	6,3:1	5,5	Barn med mekonium ileus exklude- rade Nuvarande screening programmet i NL. I rappor- ten från scre- eningpro- grammet var sensitiviten bara 88 % [35]

Referens	Metod	Provtagnings-tid	Ort /Antal	Cut-off värde Mutationer	Sensitivitet % [95% KI] Specificitet % [95% KI]	PPV %	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100000 screenade barn	Kommentar om eventuell anpassning till Sverige
	IRT/DNA/EGA			Sekvensering om bara 1 mutation IRT ≥ 60 ng/ mL 35 mutationer Sekvensering om bara 1 mutation	Sensitivitet: 100 [80 - 100] Specificitet: 99.991 [99.984 - 99.995]	64.9 [47.4 - 79.3]	1.5:1	46	
[33]	IRT/PAP/DNA + SN	36 - 72 h	Tyskland, Heidelberg 372 906	IRT ≥ 99:e per- centilen PAP ≥ 1,6 ng/mL 31 mutationer SN: IRT ≥ 99,9 percentilen, mutat- ionsanalys ut- förs	Sensitivitet: 96,0 [88,8 - 98,6] Specificitet: 100,0 [100,0 - 100,0]	69,6 [60,1 - 77,7]	58:1	8,3	En modellräk- ning baserad på screening- data Tidsintervallet för provtag- ning passar svenska mo- dellen

Referens	Metod	Provtagnings-tid	Ort /Antal	Cut-off värde Mutationer	Sensitivitet % [95% KI] Specificitet % [95% KI]	PPV %	CF:CFSPID	Anlagsbärare / 100000 screenade barn	Kommentar om eventuell anpassning till Sverige
[36]	IRT x PAP/IRT	IRT-1 48 -72h IRT-2: 24-28d	Andalusien, Spanien 68 502	IRT -1x PAP 167,4 µg ² /L ² IRT-2 ≥ 40 ng/mL	Sensitivitet: 100 [96,4 - 100] Specificitet: 99,9 [99,9 - 100]	39 [21,5 - 56,2]	Inga CFSPID detekterades	0	Passar inte svenska mo- dellen pga 2 ggr provtag- ning

Tabell 6. Screeningprotokoll i olika länder

Metod	Provtagning (tidigast - senast)	Antal algoritmer*	Sensitivitet, Specificitet % (median (min - max))	PPV % (median (min - max))	CF:CFSPID (min - max)	Anlagsbärare per 100000 barn (min - max)	Fördelar	Nackdelar
IRT	2 - 6 d	2	Sensitivitet: 90,9 Specificitet: 99,9	11		0		
IRT /IRT	IRT-1: 1 - 8 d IRT-2: 7 - 38 d	10	Sensitivitet: 92,3 (85,7 - 100) Specificitet: 99,78 (99,31 - 99,9)	7,07 (3,5 - 67,3)	Inga CFSPID - 24:1	0	Få CFSPID jämfört med CF detekteras Sensitivitet för hälften av algoritmer enligt rekommendation	2 olika provtagningar nödvändigt, risk att inte alla 2:a prover tas System för IRT-2 provtagning inte etablerat i Sverige
IRT /DNA (+/-SN)	1 - 5 d	16	Sensitivitet: 96,5 (71,4 - 100) Specificitet: 99,9 (99 - 99,95)	13,55 (4,3 - 37,4)	2,7:1 - 13,75:1	47,5 - 315	Sensitivitet för hälften av algoritmer enligt rekommendation	Många anlagsbärare detekteras PPV ofta lägre än rekommendationen
IRT/DNA/IRT	IRT-1: 2 - 8 d IRT-2: 2:	10	Sensitivitet: 94,3 (90 - 100)	17,9 (4 - 85,9)	3,5:1 - 20:1	45,7 - 107	Sensitivitet för hälften av algoritmer enligt rekommendation	Risk att inte alla 2:a prover tas System för IRT-2 provtagning inte etablerat i Sverige

Metod	Provtagning (tidigast - senast)	Antal algoritmer*	Sensitivitet, Specificitet % (median (min - max))	PPV % (median (min - max))	CF:CFSPID (min - max)	Anlagsbärare per 100000 barn (min - max)	Fördelar	Nackdelar
	20 - 42 d		Specificitet: 99,9 (99,89 - 99,96)					Många anlagsbärare detekteras PPV ofta lägre än rekommendationen
IRT/IRT/DNA (+/- SN)	IRT-1: 1 - 5 d IRT-2: 21 - 28 d	6	Sensitivitet: 97,3 (96,2-100) Specificitet: 99,82 (99,68 - 99,92)	18,6 (7,8-35)	4:1 - 15,7 :1	25,2 - 50	Sensitivitet enligt rekommendation	Risk att inte alla 2:a prover tas System för IRT-2 provtagning inte etablerat i Sverige PPV för 2 algoritmer under rekommendationen
IRT/DNA/DNA+ SN	48 h	1	Sensitivitet: 95 Specificitet: -	43	1,1:1	80,3	Bra sensitivitet Bra PPV	Många anlagsbärare Många CFSPID
IRT/DNA/EGA (+/- SN)	12 - 72 h	3	Sensitivitet: 92 (91,7 - 100) Specificitet: 99,996 (99,995 - 99,997)	64,9 (34 - 86,4)	1,5:1 - 7,3:1	46 - 183,6	PPV enligt rekommendation	Många anlagsbärare
IRT/EGA	3 - 5 d	1	Sensitivitet: 100 Specificitet: 99,94	26,09	1:1	-		
IRT/PAP (+/- SN)	36 - 96 h	9	Sensitivitet: 9,4 (7,8 - 13)		4,8:1 - 63:1	0	Inga anlagsbärare detekteras Få CFSPID detekteras	PPV under rekommendationen

Metod	Provtagning (tidigast - senast)	Antal algoritmer*	Sensitivitet, Specificitet % (median (min - max))	PPV % (median (min - max))	CF:CFSPID (min - max)	Anlagsbärare per 100000 barn (min - max)	Fördelar	Nackdelar
			Sensitivitet: 93,6 (76,2 - 95) Specificitet: 99,82 (99,8 - 99,897)					Sensitivitet under rekommendationen för de flesta algoritmer
IRT/ IRT x PAP	36 - 72 h	1	Sensitivitet: 97,4 Specificitet: 99,8	8,2	-	0	Sensitivitet enligt rekommendation	PPV under rekommendationen
IRT/PAP/IRT (+/- SN)	IRT-1: 48 - 144 h IRT-2: 24 - 28 d	3	Sensitivitet: 94,4 (92,9 - 100) Specificitet: 99,98 (99,98 - 100)	37,1 (26,9 - 41)	0	0	Inga anlagsbärare Inga CFSPID detekteras	Risk att inte alla 2:a prover tas
IRT/PAP/DNA (+/- SN)	36 - 96 h	3	Sensitivitet: 96 (71,4 - 96) Specificitet: 99,99 (99,9 - 100)	20,2 (6,3 - 69,6)	58:1	2,2 - 11,3	Bra sensitivitet för 2 algoritmer Få CFSPID samt anlagsbärare detekteras	
IRT/PAP/DNA/EG A (+/-SN)	72 - 168 h	3	Sensitivitet: 88 (86 - 95) Specificitet:	77 (63 - 87,5)	4,3:1 - 6,3:1	0 - 5,5	Utmärkt PPV Få anlagsbärare detekteras	Sensitivitet lite under rekommendation i 2 algoritmer

Metod	Provtagning (tidigast - senast)	Antal algo- ritmer*	Sensitivitet, Specificitet %(median (min - max))	PPV % (median (min - max))	CF:CFSPID (min - max)	Anlagsbärare per 100000 barn (min - max)	Fördelar	Nackdelar
			99,996 (99,991 - 99,998)					
IRT x PAP/IRT	IRT-1 48 - 72h IRT-2: 24- 28d	1	Sensitivitet: 100 Specificitet: 99,9	39	0	0	Inga CFSPID, inga anlagsbärare detekterad	Dyrt eftersom PAP utförs på alla barn 2:a PKU prov nödvändig

Tabell 9. Studier exkluderade efter fulltextgranskning – kriterium 6

Referens	Orsak till exklusion
Accurso, F. J., M. K. Sontag and J. S. Wagener. "Complications Associated with Symptomatic Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis." <i>J Pediatr</i> 147, no. 3 Suppl (2005): S37-41.	Redovisar effekten endast grafiskt och inte numerärt.
Daniel H. Leung, MD. Effects of Diagnosis by Newborn Screening for Cystic Fibrosis on Weight and Length in the First Year of Life. <i>JAMA Pediatr.</i> 2017 June 01; 171(6): 546–554. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0206.	Endast 1 års uppföljning
Dankert-Roelse, JE, te Meerman, GJ, Mar-tijn, A, ten Kate, LP, Knol, K. Screening for cystic fibrosis. A comparative study. <i>Acta paediatrica Scandinavica.</i> 1987; 76(2):209-14	Intervention: ej IRT + DNA
Dankert-Roelse, J. E. and G. J. te Meerman. "Long Term Prognosis of Patients with Cystic Fibrosis in Relation to Early Detection by Neonatal Screening and Treatment in a Cystic Fibrosis Centre." <i>Thorax</i> 50, no. 7 (1995): 712-8.	Intervention: ej IRT + DNA
Festini, F., G. Taccetti, V. Galici, S. Campana, G. Mergni and T. Repetto. "Long-Term Health Outcomes of Neonatal Screening for Cystic Fibrosis." <i>Arch Dis Child</i> 93, no. 4 (2008): 357-8.	Intervention: ej IRT + DNA
Kharrazi M, Yang J, Bishop T, Lessing S, Young S, Graham S, Pearl M, Chow H, Ho T, Currier R, Gaffney L., Feuchtbaum, L.. Newborn Screening for Cystic Fibrosis in California. <i>Pediatrics</i> 2015,136, 1062-72.	Metodik, inga utfallsmått förutom ålder vid diagnos
Merelle, M. E., J. P. Schouten, J. Gerritsen and J. E. Dankert-Roelse. "Influence of Neonatal Screening and Centralized Treatment on Long-Term Clinical Outcome and Survival of Cf Patients." <i>Eur Respir J</i> 18, no. 2 (2001): 306-15.	Intervention: ej IRT + DNA
Rosenfeld, M., J. Emerson, S. McNamara, V. Thompson, B. W. Ramsey, W. Morgan and R. L. Gibson. "Risk Factors for Age at Initial Pseudomonas Acquisition in the Cystic Fibrosis Epic Observational Cohort." <i>J Cyst Fibros</i> 11, no. 5 (2012): 446-53.	Annan frågeställning
Schlüter, DK, Southern, KW, Dryden, C, Diggle, P, Taylor-Robinson, D. Impact of newborn screening on outcomes and social inequalities in cystic fibrosis: a UK CF registry-based study. <i>Thorax.</i> 2020; 75(2):123-31.	CF-barnen låg i genomsnitt över normalvärdet för vikt för åldern under hela studietiden. Det stämmer inte överens med aktuella data från det europeiska CF-registret.

Referens	Orsak till exklusion
Shoff, S. M., A. Tluczek, A. Laxova, P. M. Farrell and H. J. Lai. "Nutritional Status Is Associated with Health-Related Quality of Life in Children with Cystic Fibrosis Aged 9-19 Years." <i>J Cyst Fibros</i> 12, no. 6 (2013): 746-53.	Annan frågeställning
Sims, E. J., J. McCormick, G. Mehta and A. Mehta. "Newborn Screening for Cystic Fibrosis Is Associated with Reduced Treatment Intensity." <i>J Pediatr</i> 147, no. 3 (2005): 306-11.	Överlapp i studiepopulation med inkluderad studie
Tridello Tridello, G, Castellani, C, Meneghelli, I, Tamanini, A, Assael, BM. Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. <i>ERJ open research</i> . 2018; 4(2).	Analyserar effekten av tidig diagnos jämfört med sen diagnos och inte effekten av ett införande av nyföddhetsscreening.
Venkata, JA, Jones, KL. Benefits of newborn screening for cystic fibrosis in Shreveport, Louisiana, Cystic Fibrosis Center. <i>The Journal of the Louisiana State Medical Society : official organ of the Louisiana State Medical Society</i> . 2011; 163(6):316-9.	Kontrollerna är historiska (dvs tillhör en mycket tidigare födelsekohort) och detta har inte justerats för i den statistiska analysen.
Vernooij-van Langen AM, Gerzon FL, Loeber JG, Dompeling E, Dankert-Roelse JE. Differences in clinical condition and genotype at time of diagnosis of cystic fibrosis by newborn screening or by symptoms. <i>Mol Genet Metab</i> . 2014 Sep-Oct;113(1-2):100-4.	Effekten av screening redovisas endast vid diagnostillfället och inte över tid.
Wang SS, FitzSimmons SC, O'Leary LA, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis in the newborn period and risk of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> acquisition in the first 10 years of life: a registry-based longitudinal study. <i>Pediatrics</i> 2001;107:274-9.	Analyserar effekten av tidig diagnos jämfört med sen diagnos och inte effekten av ett införande av nyföddhetsscreening.
Wang SS, O'Leary LA, Fitzsimmons SC, Khoury MJ. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. <i>J Pediatr</i> 2002;141:804-10.	Analyserar effekten av tidig diagnos jämfört med sen diagnos och inte effekten av ett införande av nyföddhetsscreening.
Wang W, Chen MH, Chiou SH, Lai HC, Wang X, Yan J, Zhang Z. Onset of persistent <i>pseudomonas aeruginosa</i> infection in children with cystic fibrosis with interval censored data. <i>BMC Med Res Methodol</i> . 2016 Sep 17;16(1):122.	Annan frågeställning
Waters, D. L., B. Wilcken, L. Irwing, P. Van Asperen, C. Mellis, J. M. Simpson, J. Brown and K. J. Gaskin. "Clinical Outcomes of Newborn Screening for Cystic Fibrosis." <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed</i> 80, no. 1 (1999): F1-7.	Överlapp i studiepopulation med inkluderad studie.
Wilcken, B, Chalmers, G. Reduced morbidity in patients with cystic fibrosis detected by neonatal screening. <i>Lancet</i> . 1985; 2(8468):1319-21	Intervention: ej IRT + DNA

Tabell 10. Kortfattad beskrivning av de studier som ingår i sammanställningen – kriterium 6

Författare, år, referens, studiedesign och risk för bias			Kommentar	
<p>Zhang, 2016, Farrell, 2001, Farrell 2003 [37-39] Wisconsin-studien</p> <p>RCT (prospektiv, longitudinell studie), USA</p> <p>Låg-medelhög risk för bias.</p>	Population	<p>Barn med cystisk fibros födda i Wisconsin mellan 1985 och 1994. Alla barn screenades. I: positivt resultat meddelades under nyföddhetsperioden. K: positivt resultat meddelades föräldrar och forskare först när barnen var 4 år. Innan dess får de diagnos genom klinisk upptäckt.</p> <p>Barn med meconium ileus exkluderades i den delen av studien som behandlade vår frågeställning.</p> <p>Andel homozygoter för F508del I: 59%, K:47%</p> <p>I Zhang exkluderades även barn med pankreassufficiens, av de som var kvar var</p> <p>Andel homozygoter för F508del I: 64%, K: 72%</p> <p>Ålder vid diagnos, median (range): 1,6 (0,8–64,5) mån (I), 5,7 (1,3–75,7) mån (K)</p>	IRT-test, från 1991 IRT + DNA-screening för F508del.	
	Kohorter	<p>I: Nyföddhetscreening, ålder vid diagnos, median (range) 7 (4-281) veckor, n=56</p> <p>K: Diagnos genom symptom, ålder vid diagnos, median (range) 28 (3-372) veckor, n=48</p>		
	Mortalitet			
	Vikt för åldern < 10:e percentilen	<p>Data från 0 till 13 års ålder.</p> <p>Justerat för bl.a. ålder, kön, genotyp, pankreasstatus, ålder vid diagnos, CF-klinik</p> <p>OR 4,12 (95% KI 1,64 till 10,38)</p>	Data från Farrell 2001	
	Längd för åldern	<p>< 10:e percentilen</p> <p>Data från 0 till 13 års ålder.</p> <p>Justerat för bl.a. ålder, kön, genotyp, pankreasstatus, ålder vid diagnos, CF-klinik</p> <p>OR 4,62 (95% KI 1,70 till 12,61)</p>	<p>Data från 2 till 18 års ålder.</p> <p>Justerat för genetisk potential för längd med Himes metod.</p> <p>I: 28:e percentil vilket motsvarar z-värde -0,583</p> <p>K: 19:e percentil vilket motsvarar z-värde -0,878</p> <p>Skillnad i z-värde över tid 0,30, p=0,02</p> <p>n=33 (I), n=25 (K)</p>	Data från, dels Farrell 2001, dels Zhang 2016
	BMI för åldern	<p>Vid 7 års ålder</p> <p>I: 58±21 percentil vilket motsvarar z-värde 0,202</p> <p>K: 57±26 vilket motsvarar z-värde 0,176</p> <p>Skillnad i z-värde 0,026, p=0,91</p> <p>n=35 (I), n=29 (K)</p>	<p>Vid 18 års ålder</p> <p>I: 39±26 percentil vilket motsvarar z-värde -0,279</p> <p>K: 42±31 vilket motsvarar z-värde -0,202</p> <p>Skillnad i z-värde -0,077, p=0,76</p> <p>n=35 (I), n=29 (K)</p>	Data från Zhang 2016
Infektion med <i>P. aeruginosa</i>	<p>Rapporterat men ej inkluderat i underlaget.</p>			

Författare, år, referens, studiedesign och risk för bias				Kommentar	
	Sjukhusinläggningar				
	FEV1% förväntat	Rapporterat men ej inkluderat i underlaget.			
<p>Mak, 2016, [40]</p> <p>Registerstudie (långitudinella analyser), Kanada</p> <p>Data från 0 till 6 års ålder.</p> <p>Medelhög risk för bias.</p>	Population	<p>303 barn med cystisk fibros. Nyföddhetscreening i 2 provinser och diagnos genom symtom i 1 provins under samma tid. Data insamlat mellan 2008 och 2013 användes.</p> <p>Barn i kontrollgruppen med prenatal diagnos eller meconium ileus exkluderades.</p> <p>Andel homozygoter för F508del I: 45%, K: 48%</p>			IRT/DNA-analys
	Kohorter	<p>I: Nyföddhetscreening, ålder vid diagnos, median (range) 0,7 (0,03–60,5) mån, n=201</p> <p>K: Diagnos genom symtom, ålder vid diagnos, median (range) 4,9 (0,03–52,4) mån, n=102</p>			
	Mortalitet				
	Vikt för åldern z-värde (median, (range))	<p>Första besök</p> <p>I: -0,86 (-4,01 till 3,24)</p> <p>K: -1,07 (-5,17 till 1,49)</p> <p>Skillnad 0,21, p=0,04</p>	<p>Senaste besök</p> <p>I: 0,04 (-2,55 till 3,18)</p> <p>K: -0,28 (-3,12 till 2,57)</p> <p>Skillnad 0,32, p=0,002</p>	<p>Skillnad i z-värde över tid 0,45 (95% KI 0,24 till 0,65)</p> <p>Justerat för ålder, kön, pankreas-status, infektionsstatus, CF-klinik, genotyp.</p>	
	Längd för åldern z-värde (median, (range))	<p>Första besök</p> <p>I: -0,64 (-8,89 till 7,44)</p> <p>K: -1,58 (-5,28 till 1,43)</p> <p>Skillnad 0,94, p<0,001</p>	<p>Senaste besök</p> <p>I: -0,50 (-5,84 till 2,86)</p> <p>K: -0,97 (-4,69 till 1,72)</p> <p>Skillnad 0,47, p<0,001</p>	<p>Skillnad i z-värde över tid 0,75 (95% KI 0,50 till 1,00)</p> <p>Justerat för ålder, kön, pankreas-status, infektionsstatus, CF-klinik, genotyp.</p>	
	BMI för åldern z-värde (median, (range))	<p>Första besök</p> <p>I: -0,92 (-3,64 till 4,81)</p> <p>K: -0,36 (-3,37 till 1,95)</p> <p>Skillnad -0,56, p=0,005</p>	<p>Senaste besök</p> <p>I: 0,38 (-2,54 till 3,47)</p> <p>K: 0,39 (-2,52 till 2,92)</p> <p>Skillnad -0,01, p=0,53</p>	<p>Skillnad i z-värde över tid -0,05 (95% KI -0,24 till 0,15)</p> <p>Justerat för ålder, kön, pankreas-status, infektionsstatus, CF-klinik, genotyp.</p>	
Infektion med <i>P. aeruginosa</i>	<p>Andel med minst en infektion vid studietidens slut</p> <p>I: 28,4%</p> <p>K: 61,8%</p> <p>p<0,001</p> <p>OR (57/144)/(63/39)=0,25</p>				

Författare, år, referens, studiedesign och risk för bias			Kommentar
	Sjukhusinläggningar Antal (median (range))	I: 0,0 (0,0 till 4,0) K: 1,0 (0,0 till 5,0) p<0,001	Skillnad över tid -1,13 (95% KI -1,48 till -0,77), p<0,001 Justerat för ålder, kön, pankreas-status, infektionsstatus, CF-klinik, genotyp.
	FEV1% förväntat		
Dijk, 2011 McKay, 2005 [41, 42]	Population	117 barn födda antingen under en treårs period före införandet av nyföddhetscreening (1978-1981) eller under 3 år när nyföddhetscreening just var införd (1981-1984). Diagnostiserade före oktober 1995. Barn med meconium ileus är inkluderade (7st i I och 6 st i K) Andel homozygoter för F508del rapporteras ej men antas vara ca 50 %.	
Retrospektiv observationsstudie, Australien	Kohorter	I: Nyföddhetscreening, ålder vid diagnos, median (range) 1,8 (0,1-81,0) mån, n=57 K: Diagnos genom symtom, ålder vid diagnos, median (range) 5,7 (0,1-51,5) mån, n=60	
Låg-medelhög risk för bias.	Mortalitet	CF-relaterade dödsfall till 15 års ålder I: 4/56 K: 7/55 OR (4/52)/(7/48)=0,53	CF-relaterade dödsfall till 18 års ålder I: 7/48 K: 9/47 OR (7/41)/(9/38)=0,72
	Vikt för åldern Medelskillnad i z-värde	Vid 15 år 0,3 (95% KI -0,1 till 0,8) n=52 (I), n=48 (K)	Vid 18 år Data presenteras endast i figur, p<0,01 n=41 (I), n=38 (K)
	Längd för åldern Medelskillnad i z-värde	Vid 15 år 0,4 (95% KI -0,1 till 0,9) n=52 (I), n=48 (K)	Vid 18 år Data presenteras endast i figur, p<0,01 n=41 (I), n=38 (K)
	BMI för åldern , z-värde	Medelskillnad ±standard error of the mean vid 18 år 0,6±0,2, p<0,01 n=41 (I), n=38 (K)	
	Infektion med <i>P. aeruginosa</i>	Andel som haft ≥1 infektion (sputumprov) vid 18 år I: 92 % K: 100 % p=0,24 n=41 (I), n=38 (K)	Andel som haft 3 positiva sputumprov efter varandra eller mucoid infektion vid 18 år I: 77 % K: 100 % p=0,01 n=41 (I), n=38 (K)
	Sjukhusinläggningar		

Författare, år, referens, studiedesign och risk för bias			Kommentar	
	FEV1% förväntat	Medelskillnad vid 15 år 12,3 (95% KI 2,9 till 21,7), p≤0,01 n=52 (I), n=48 (K)	Medelvärde (standardavvikelse) vid 18 år I: 79,5±28,4 % K: 62,8±28,5% p=0,01 n=41 (I), n=38 (K)	
Collins, 2008 [43] Retrospektiv studie, USA Låg-medelhög risk för bias.	Population	Barn födda mellan 1983 och 1997. Samtida kontroller. Barn med meconium ileus exkluderades liksom de som bytte CF-center före juli 2005. Andel homozygoter för F508del I: 38,2%, K: 38,1%		IRT/IRT, efter 1993 tillägg av DNA (508del)
	Kohorter	I: Nyföddhetscreening, ålder vid diagnos, median/medelvärde 0/0,52 ±0,77 mån, n=34 K: Diagnos genom symptom, ålder vid diagnos, median/medelvärde 7/24,6 ±38,7 mån, n=21		
	Mortalitet			
	Vikt för åldern	Vid 6 år I: 47:e percentil (standardavvikelse 26) vilket motsvarar z-värde -0,075, n=31 K: 34:e percentil (standardavvikelse 25) vilket motsvarar z-värde -0,412, n=17 Skillnad I-K: 0,337, p=0,09	Vid 15 år I: 57:e percentil (standardavvikelse 23) vilket motsvarar z-värde 0,176, n=9 K: 18:e percentil (standardavvikelse 17) vilket motsvarar z-värde -0,915, n=12 Skillnad I-K: 1,091, p=0,0002	Ingår inte i sammanvägningen eftersom spridningsmått för z-värde saknas.
	Längd för åldern	Vid 6 år I: 44:e percentil (standardavvikelse 26) vilket motsvarar z-värde -0,151, n=31 K: 31:e percentil (standardavvikelse 28) vilket motsvarar z-värde -0,496, n=17 Skillnad I-K: 0,345, p=0,12	Vid 15 år I: 51:e percentil (standardavvikelse 28) vilket motsvarar z-värde 0,025, n=9 K: 20:e percentil (standardavvikelse 25) vilket motsvarar z-värde -0,842, n=12 Skillnad I-K: 0,867, p=0,01	Ingår inte i sammanvägningen eftersom spridningsmått för z-värde saknas.
	BMI för åldern	Medelvärde (standardavvikelse) vid 6 års ålder I: 16 (1,39), n=31 K: 15 (1,16), n=17 p=0,38	Medelvärde (standardavvikelse) vid 15 års ålder I: 21 (2,46), n=9 K: 18 (1,53), n=12 p=0,01	
	Infektion med <i>P. aeruginosa</i>	Genomsnittlig ålder vid infektion (mån) I: 68,35 (95% KI 32,43 till 85,05) K: 86,19 (95%KI 39,83 till 114,92) p=0,23		
	Sjukhusinläggningar			
	FEV1% förväntat	Vid 6 år ingen signifikant skillnad mellan I och K.	Vid 15 år I: 90% K: 74%, p=0,08	

Författare, år, referens, studiedesign och risk för bias			Kommentar
<p>Baussano, 2006 [44]</p> <p>Observationsstudie Italien</p> <p>Data från 0 till knappt 9 års ålder.</p> <p>Låg-medelhög risk för bias.</p>	<p>Population</p>	<p>84 barn födda mellan jan 1997 och juni 2000 (K) och juli 2000 och juni 2004 (I) i en region i Italien.</p> <p>Barn med</p> <ul style="list-style-type: none"> * < 1 års uppföljning * infektion med <i>P. aeruginosa</i> inom 60 dagar efter diagnos * falskt negativt screening-resultat exkluderades. <p>Andel homozygoter för F508del I: 29,5%, K: 18,5%</p>	<p>IRT/DNA</p>
	<p>Kohorter</p>	<p>I: Nyföddhetscreening, ålder vid diagnos, median (range) 42 (8–42) dagar, n=44</p> <p>K: Diagnostiserade före nyföddhetscreening fanns i området, ålder vid diagnos, median (range) 323 (8–2295) dagar, n= 27</p>	
	<p>Mortalitet</p>		
	<p>Vikt för åldern</p>		
	<p>Längd för åldern</p>		
	<p>BMI för åldern</p>		
	<p>Infektion med <i>P. aeruginosa</i></p>	<p>HR=0,78 (95% KI 0,36 till 1,70)</p> <p>Justerat för pankreasstatus, meconium ileus och genotyp (F508del)</p>	<p>Infektion identifierat som bakterier på "svalgpinne" eller aspirat från svalgsug.</p>
	<p>Sjukhusinläggningar</p>		
	<p>FEV1% förväntat</p>		
<p>Sims 2005 [45]</p> <p>Tvärsnittsstudie, Storbritannien</p> <p>Data från 1 till 9 års ålder (lungfunktion 5-9 års ålder).</p> <p>Låg-medelhög risk för bias.</p>	<p>Population</p>	<p>Barn födda mellan 1993 och 2001. Samtida kontroller. Barn som diagnostiserades 1993-1994 exkluderades. Data från 2002 användes (om flera värden fanns registrerade användes ett medelvärde).</p> <p>Barn med meconium ileus exkluderades liksom barn i kontrollgruppen med känd ärtförlighet och barn i screeninggruppen som diagnostiserades efter 3 mån.</p> <p>Andel homozygoter för F508del I: 53,3%, K: 55,9%</p>	<p>IRT/DNA</p>
	<p>Kohorter</p>	<p>I: Nyföddhetscreening, ålder vid diagnos, median (range) 1,0 (0 -2) mån, n=184</p> <p>K: Diagnos genom symtom, ålder vid diagnos, median (range) 6,0 (0–116) mån, n=950</p>	
	<p>Mortalitet</p>		
	<p>Vikt för åldern skillnad i z-värde</p>	<p>Alla ålderskategorier, median (95 % KI) 0,16 (-0,01 till 0,33)</p> <p>n=181 (I), n=947 (K)</p>	

Författare, år, referens, studiedesign och risk för bias				Kommentar
	Längd för åldern skillnad i z-värde	Alla ålderskategorier, median (95 % KI) 0,32 (0,15 till 0,49) n=179 (I), n=938 (K)		
	BMI för åldern			
	Infektion med <i>P. aeruginosa</i>	Resultatet presenteras endast i figur.	Data från Sims 2007 (inkluderar till stor del samma population) Andel som haft ≥3 infektioner det senaste året I: 16 % K: 20 % Skillnad -4,5 (99% KI -13,7 till 4,7)	
	Sjukhusinläggningar			
	FEV1% förväntat	Alla ålderskategorier, Skillnad mellan medianer -0,16 (95% KI -4,1 till 3,9) n=82 (I), n=561 (K)		
Lai 2004 och 2005 [46, 47] USA Barnen i (K) är i genomsnitt äldre än de i (I) när de inkluderas i analysen, vilket det inte tagits hänsyn till vid beräkning av OR. Medelhög risk för bias.	Population	Upprepade data som rapporterades till CF-registret mellan 1986 och 2000 för 27703 barn användes. Endast barn diagnostiserade efter 1986 inkluderades. Barn med meconium ileus eller positiv familjehistoria exkluderades i den delen av studien som behandlade vår frågeställning. Andel homozygoter för F508del I: 70,5%, K: 70,8%		IRT 1985-1991 IRT/DNA efter maj 1991 (tom 1994 endast F508del, därefter alltfler mutationer) eller IRT/IRT
	Kohorter	I: Prenatal- eller nyföddhetscreening, ålder vid diagnos median/medelvärde (standardavvikelse) 0,8/4,8 (24,3) mån, n=725 K: Diagnos genom symptom, ålder vid diagnos median/medelvärde (standardavvikelse) 10,6/55,0 (104,6) mån, n= 9465		
	Mortalitet	Dödsfall av alla orsaker HR 1/1,84=0,54 (95% KI 1/3,49=0,29 till 1/0,97=1,03), p=0,064	Dödsfall av alla orsaker I: 10/725=1,4% K: 335/9465=3,5% OR (10/715)/(335/9130)=0,38	Data från Lai 2005.
	Vikt för åldern			
	Längd för åldern			

Författare, år, referens, studiedesign och risk för bias				Kommentar
	BMI för åldern			
	Infektion med <i>P. aeruginosa</i>	HR 1/1,14=0,88 (95% KI 1/1,28=0,78 till 1/1,01=0,99), p=0,03	Odds för att ha haft minst en infektion vid studietidens slut. Justerat för kön och genotyp OR 1/1,13=0,88 (95% KI 1/1,30=0,77 till 1/0,98=1,02)	Endast barn som inte var infekterade vid sitt första besök inkluderades. Oklart bortfall.
	Sjukhusinläggningar			
	FEV1% förväntat < 70%	OR 1/1,32=0,76, p=0,11 Justerat för kön och genotyp OR 1/1,15=0,87 (95% KI 1/1,71=0,59 till 1/0,77=1,30)		Endast barn som var > 6 år och hade FEV1 % > 70 % vid sitt första besök inkluderades Oklart bortfall.
Siret, 2003, [48] Retrospektiv studie, Frankrike Data från 0-10 år (lungfunktion 5 – 10 år). Låg-medelhög risk för bias.	Population	Barn med cystisk fibros födda mellan 1989 och 1998 i Frankrike. Nyföddhetscreening i 1 provins och diagnos genom symtom i 1 provins under samma tid. Barn med meconium ileus exkluderades liksom falskt negativa i screeninggruppen (5 barn födda före 1992). Andel homozygoter för F508del I: 62%, K: 47%		Efter 6 år byttes från IRTd3/IRT till IRTd3/DNA. Mutationspanelen täckte > 90% av CFTR-mutationerna.
	Kohorter		I: Nyföddhetscreening, genomsnittlig ålder vid diagnos, 38 dagar (SD 23), n=77 K: Diagnos genom symtom, genomsnittlig ålder vid diagnos (472 dagar (SD 607), n=36	
	Mortalitet	CF-relaterade dödsfall I: 0/77 K: 3/36 OR 0,06 (95% KI 0,01 till 1,23)		
	Vikt för åldern	Större z-värde i screeninggruppen under hela 10-årsperioden. Signifikant skillnad vid 1 och 8 års ålder.		
	Längd för åldern	Större z-värde i screeninggruppen under hela 10-årsperioden. Signifikant skillnad vid 1, 3 och 5 års ålder.		
	BMI för åldern			

Författare, år, referens, studiedesign och risk för bias			Kommentar	
	Infektion med <i>P. aeruginosa</i>	Andel med minst en infektion vid studietidens slut (sputumprov) I: 33/77 = 43% K: 15/36 = 42% p=0,90 OR 1,05 (95% KI 0,47 till 2,34)	Andel med 3 positiva test under 6 mån (sputumprov) I: 8/77 = 10% K: 4/36 = 11% p=0,57 OR 0,93 (95% KI 0,26 till 3,31)	
	Sjukhusinläggningar	Andel med minst en sjukhusinläggning I: 38/77 = 49% K: 31/36 = 86% p<0,001 OR 0,16 (95% KI 0,06 till 0,45)		
	FEV1% förväntat	Ingen signifikant skillnad mellan grupperna (data presenterat endast i figur) I: n=27 till 9 beroende på ålder K: n=17 till 7 beroende på ålder		
Mastella, 2001 [49] Observationsstudie Italien Data från 0-16 år. Låg-medelhög risk för bias.	Population	Barn med cystisk fibros födda mellan juli 1983 och juni 1992 i Italien. Nyföddhetscreening i 1 provins och diagnos genom symtom i 1 provins under samma tid. Saknas info om barn med meconium ileus och falskt negativt screeningtest är inkluderade.		IRT-test
	Kohorter	I: Nyföddhetscreening, ålder vid diagnos cirka 1 mån, n=126 K: Diagnos genom symtom, ålder vid diagnos 6-9 mån, n=152		
	Mortalitet	Dödsfall av alla orsaker I: 2/126 K: 18/152 OR 0,12 (95% KI 0,03 till 0,53)		
	Vikt för åldern	Statistiskt signifikant större z-värde i screeninggruppen under hela studietiden.		
	Längd för åldern	Statistiskt signifikant större z-värde i screeninggruppen under hela studietiden.		
	BMI för åldern	Ingen skillnad mellan grupperna.		
	Infektion med <i>P. aeruginosa</i>			
	Sjukhusinläggningar			
	FEV1% förväntat			

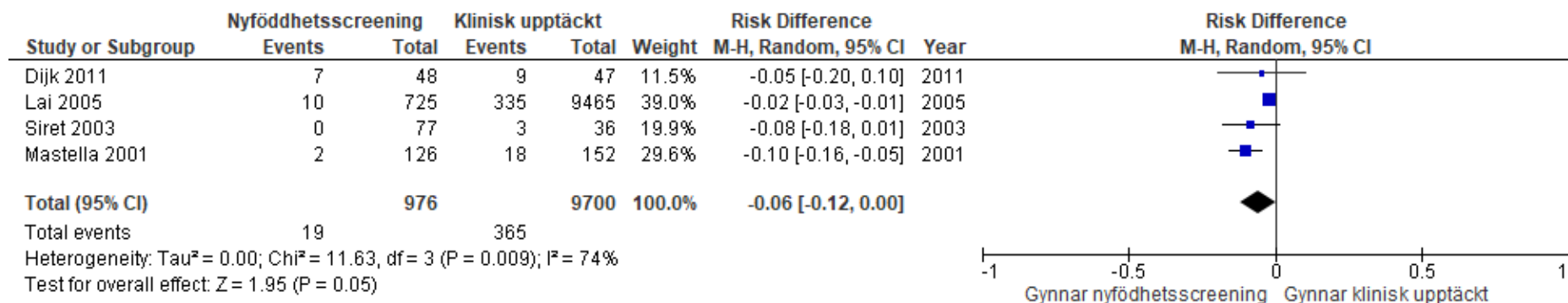
Tabell 11. Summering och evidensgradering av effekterna i de inkluderade studierna – kriterium 6

Uffallsmått	Mortalitet	Vikt för åldern	Längd för åldern	BMI för åldern	Infektion med P. aeruginosa	Sjukhusinläggningar	FEV1% förväntat
Antal deltagare (antal studier)	10 676 (4 observationsstudier)	2 047 (1 RCT + 6 observationsstudier)	1 990 (1 RCT + 6 observationsstudier)	745 (1 RCT + 4 observationsstudier)	11 945 (7 observationsstudier)	416 (2 observationsstudier)	Cirka 11 011 (5 observationsstudier)
Effekt	<p>CF-relaterade dödsfall till 18 år OR=0,72</p> <p>Dödsfall av alla orsaker OR=0,38</p> <p>CF-relaterade dödsfall till 10 år OR =0,06 (95% KI 0,01 till 1,23)</p> <p>Dödsfall av alla orsaker till 16 år OR=0,12 (95% KI 0,03 till 0,53)</p>	<p>Data från 0 till 13 års ålder, < 10:e percentilen OR=4,12 (95% KI 1,64 till 10,38)</p> <p>Skillnad över tid 0,45 (95% KI 0,24 till 0,65)</p> <p>Skillnad vid 15 år 0,3 (95% KI -0,1 till 0,8)</p> <p>Skillnad vid 15 år 1,091, p=0,0002</p> <p>Alla ålderskategorier, median (95 % KI) 0,16 (-0,01 till 0,33)</p> <p>Större z-värde i screeninggruppen under hela 10-årsperioden. Signifikant skillnad vid 1 och 8 års ålder.</p>	<p>Skillnad över tid 0,30, p=0,02</p> <p>Skillnad över tid 0,75 (95% KI 0,50 till 1,00)</p> <p>Skillnad vid 15 år 0,4 (95% KI -0,1 till 0,9)</p> <p>Skillnad vid 15 år 0,867, p=0,01</p> <p>Alla ålderskategorier, median (95 % KI) 0,32 (0,15 till 0,49)</p> <p>Större z-värde i screeninggruppen under hela 10-årsperioden. Signifikant skillnad vid 1, 3 och 5 års ålder.</p> <p>Statistiskt signifikant större z-värde i screeninggruppen</p>	<p>Skillnad vid 18 år -0,077, p=0,76</p> <p>Skillnad över tid -0,05 (95% KI -0,24 till 0,15)</p> <p>Medelskillnad ± SEM vid 18 år 0,6±0,2, p<0,01</p> <p>Medelvärde (standardavvikelse) vid 15 års ålder I: 21 (2,46) K: 18 (1,53) p=0,01</p> <p>Ingen skillnad mellan grupperna.</p>	<p>Andel som haft ≥1 infektion vid studietidens slut 0 till 6 år OR=0,25, p<0,001</p> <p>Andel som haft ≥1 infektion vid 18 år I: 92 % K: 100 % p=0,24</p> <p>Genomsnittlig ålder vid infektion (mån) I: 68,35 (95% KI 32,43 till 85,05) K: 86,19 (95%KI 39,83 till 114,92) p=0,23</p> <p>HR=0,78 (95% KI 0,36 till 1,70)</p> <p>Andel som haft ≥3 infektioner det senaste året I: 16 % K: 20 % Skillnad -4,5 (99% KI -13,7 till 4,7)</p>	<p>Antal (median (range)) I: 0,0 (0,0 till 4,0) K: 1,0 (0,0 till 5,0) p<0,001</p> <p>Andel som haft ≥ 1 sjukhusinläggning 0 till 10 år OR 0,16 (95% KI 0,06 till 0,45), p<0,001</p>	<p>Medelvärde (standardavvikelse) vid 18 år I: 79,5±28,4 % K: 62,8±28,5% p=0,01</p> <p>Vid 15 år I: 90% K: 74%, p=0,08</p> <p>Alla ålderskategorier, Skillnad mellan medianer -0,16 (95% KI -4,1 till 3,9)</p> <p>Ingen signifikant skillnad mellan grupperna.</p> <p>Andel < 70% OR=0,87 (95% KI 0,59 till 1,30)</p>

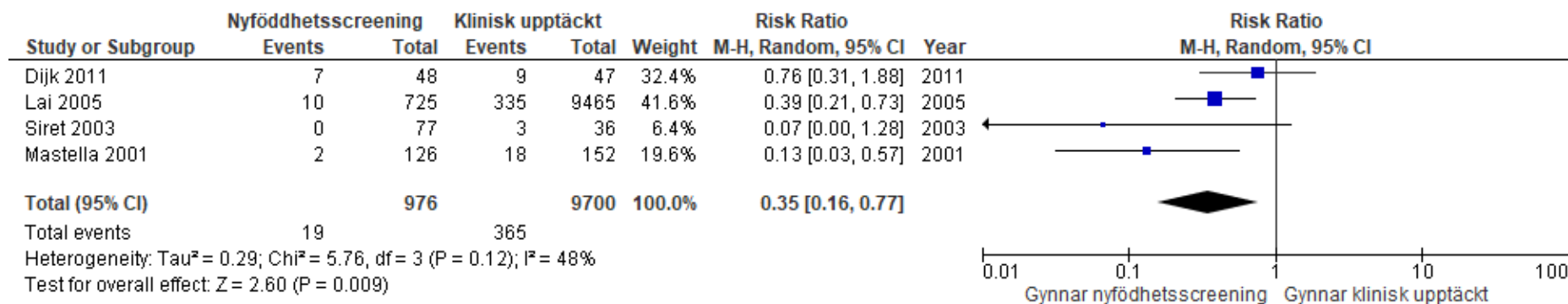
Utfallsmått	Mortalitet	Vikt för åldern	Längd för åldern	BMI för åldern	Infektion med P. aeruginosa	Sjukhusinläggningar	FEV1% förväntat
		Statistiskt signifikant större z-värde i screeninggruppen under hela studietiden.	under hela studietiden.		HR=0,88 (95% KI 0,78 till 0,99), p=0,03 Andel med ≥1 infektion vid studietidens slut 0 till 10 år OR 1,05 (95% KI 0,47 till 2,34), p=0,90		
Evidensstyrka	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Avdrag: studiede- sign (ej RCT)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Avdrag: studiede- sign (ej RCT)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Avdrag: studiede- sign (ej RCT)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Avdrag: studiede- sign (ej RCT), över- ensstämmelse	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Avdrag: studiede- sign (ej RCT), över- ensstämmelse, pre- cision	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Avdrag: studiede- sign (ej RCT), risk för bias, precision, publikationsbias	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Avdrag: studiede- sign (ej RCT), över- ensstämmelse

Metaanalyser

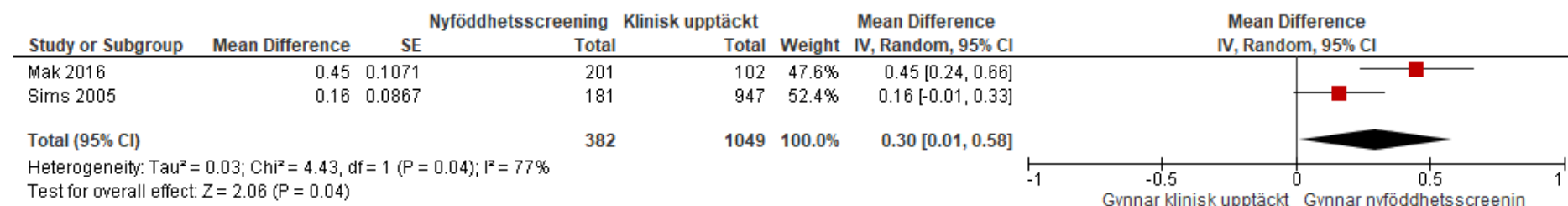
Träddiagram 1. Risken att avlida, absolut risk (riskskillnad).



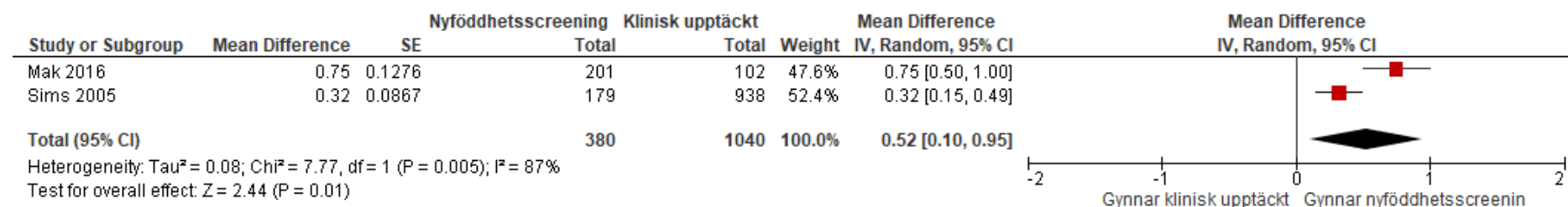
Träddiagram 2. Risken att avlida, relativ risk (riskratio).



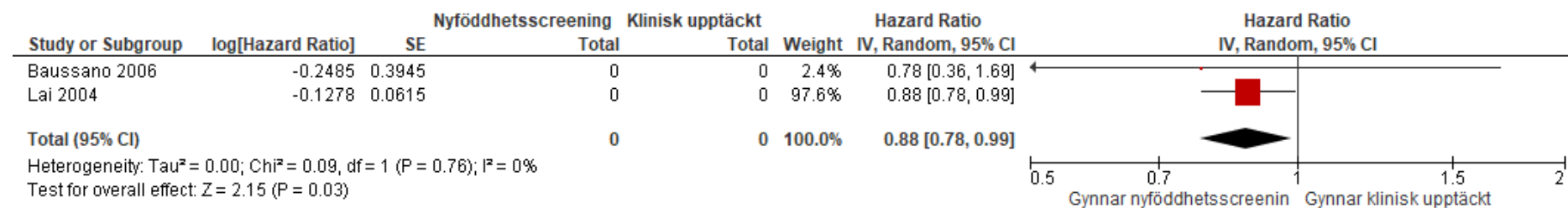
Träddiagram 3. Skillnad i z-värde över tid med avseende på vikt för åldern.



Träddiagram 4. Skillnad i z-värde över tid med avseende på längd för åldern.



Träddiagram 5. Risk för infektion med *P. aeruginosa*



Tabell 12. Evidensgradering enligt GRADE

Effekt-måttet:	Mortalitet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)		10 676 deltagare (4 observationsstudier)
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕○○)	⊕⊕○○	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)	Inga brister (inget avdrag)		Låg – medelhög risk för bias
	Vissa brister (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)		CF-vården har utvecklats över tid. Studierna har samlat in data under lång tid, så eventuellt gäller inte de förhållanden som gällde i början av studien i Sverige idag. Studierna kommer från länder jämförbara med Sverige. Diagnosåldern i kontrollgruppen är jämförbar med den i Sverige.
	Vissa brister (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)	x	Studierna presenterar olika mått på mortalitet, men resultaten går åt samma håll.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Stor heterogenitet (-1)		
	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)		Konfidensintervallet visar ingen eller en positiv effekt.
	Vissa problem (ev. avdrag)	x	
	Oprecisa data (-1)		
	Mycket oprecisa data (-2)		
	Inga risker (inget avdrag)	x	
	Vissa risker (ev. avdrag)		

Effekt-måttet:	Mortalitet		
Hög sannolikhet för publikations-bias	Stor risk för bias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	Inte relevant		
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-respons samband	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av tillförlitlighet till det vetenskapliga underlaget	Hög (⊕⊕⊕⊕)		Låg tillförlitlighet till att det finns en positiv effekt. Det är dock oklart hur stor den är och om den är kliniskt relevant.
	Måttlig (⊕⊕⊕○)		
	Låg (⊕⊕○○)	⊕⊕○○	
	Mycket låg (⊕○○○)		

Effekt-måttet:	Vikt för åldern		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)		2 047 deltagare (1 RCT + 6 observationsstudier). Om RCT:n skulle evidensgraderas för sig skulle tillförlitligheten vara mycket låg eftersom det bara finns en liten studie. RCT:n liksom observationsstudierna visar en positiv effekt.
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕○○)	⊕⊕○○	

Effekt-måttet:	Vikt för åldern		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporterings-bias)	Inga brister (inget avdrag)		Låg-medelhög risk för bias
	Vissa brister (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)		CF-vården har utvecklats över tid. Flertalet studier har samlat in data under lång tid, så eventuellt gäller inte de förhållanden som gällde i början av studien i Sverige idag. Studierna kommer från länder jämförbara med Sverige. Diagnosåldern i kontrollgruppen är jämförbar med den i Sverige.
	Vissa brister (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)		Studierna presenterar utfallet på olika sätt, men resultaten går åt samma håll.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	x	
	Stor heterogenitet (-1)		
	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)		Det är inte möjligt att sammanväga mer än 2 av studierna. Det är skillnad på effektstorleken i de olika studierna.
	Vissa problem (ev. avdrag)	x	
	Oprecisa data (-1)		
	Mycket oprecisa data (-2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)	x	
	Vissa risker (ev. avdrag)		
	Stor risk för bias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
	Inte relevant		

Effekt-måttet:	Vikt för åldern		
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-respons samband	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av tillförlitlighet till det vetenskapliga underlaget	Hög (⊕⊕⊕⊕)		Låg tillförlitlighet till att det finns en positiv effekt. Det är dock oklart hur stor den är och om den är kliniskt relevant.
	Måttlig (⊕⊕⊕○)		
	Låg (⊕⊕○○)	⊕⊕○○	
	Mycket låg (⊕○○○)		

Effekt-måttet:	Längd för åldern		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)		1 990 (1 RCT + 6 observationsstudier) Om RCT:n skulle evidensgraderas för sig skulle tillförlitligheten vara mycket låg eftersom det bara finns en liten studie. RCT:n liksom observationsstudierna visar en positiv effekt.
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕○○)	⊕⊕○○	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)	Inga brister (inget avdrag)		Låg-medelhög risk för bias
	Vissa brister (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)		CF-vården har utvecklats över tid. Flertalet studier har
	Vissa brister (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga brister (-1)		

Effekt-måttet:	Längd för åldern		
	Mycket allvarliga brister (-2)		samlad in data under lång tid, så eventuellt gäller inte de förhållanden som gällde i början av studien i Sverige idag. Studierna kommer från länder jämförbara med Sverige. Diagnosåldern i kontrollgruppen är jämförbar med den i Sverige.
Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)		Studierna presenterar utfallet på olika sätt, men resultaten går åt samma håll.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	x	
	Stor heterogenitet (-1)		
	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)		Det är inte möjligt att sammanväga mer än 2 av studierna. Det är skillnad på effektstorleken i de olika studierna.
	Vissa problem (ev. avdrag)	x	
	Oprecisa data (-1)		
	Mycket oprecisa data (-2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)	x	
	Vissa risker (ev. avdrag)		
	Stor risk för bias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	Inte relevant		
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-responssamband	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant		
	Ja (+1)		

Effekt-måttet:	Längd för åldern		
Summering av tillförlitlighet till det vetenskapliga underlaget	Hög (⊕⊕⊕⊕)		Låg tillförlitlighet till att det finns en positiv effekt. Det är dock oklart hur stor den är och om den är kliniskt relevant.
	Måttlig (⊕⊕⊕○)		
	Låg (⊕⊕○○)	⊕⊕○○	
	Mycket låg (⊕○○○)		

Effekt-måttet:	BMI för åldern		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)		745 (1 RCT + 4 observationsstudier) Om RCT:n skulle evidens-graderas för sig skulle tillförlitligheten vara mycket låg eftersom det bara finns en liten studie.
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕○○)	⊕⊕○○	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporterings-bias)	Inga brister (inget avdrag)		Låg-medelhög risk för bias
	Vissa brister (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)		CF-vården har utvecklats över tid. Flertalet studier har samlat in data under lång tid, så eventuellt gäller inte de förhållanden som gällde i början av studien i Sverige idag. Studierna kommer från länder jämförbara med Sverige. Diagnosåldern i kontrollgruppen är jämförbar med den i Sverige.
	Vissa brister (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)		Några studier visar en positiv effekt och några studier visar ingen skillnad.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Stor heterogenitet (-1)	-1	
	Mycket stor heterogenitet (-2)		

Effekt-måttet:	BMI för åldern		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)		Det är inte möjligt att sammanväga studierna. Det är oklart hur stor spridningen är.
	Vissa problem (ev. avdrag)	x	
	Oprecisa data (-1)		
	Mycket oprecisa data (-2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)	x	
	Vissa risker (ev. avdrag)		
	Stor risk för bias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	Inte relevant		
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-responssamband	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av tillförlitlighet till det vetenskapliga underlaget	Hög (⊕⊕⊕⊕)		Det går inte att säga om det finns en positiv effekt eller ingen effekt.
	Måttlig (⊕⊕⊕○)		
	Låg (⊕⊕○○)		
	Mycket låg (⊕○○○)	⊕○○○	

Effekt-måttet:	Infektion med <i>P. aeruginosa</i>		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)		11 945 deltagare (7 observationsstudier)
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕○○)	⊕⊕○○	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar

Effekt-måttet:	Infektion med <i>P. aeruginosa</i>		
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporterings-bias)	Inga brister (inget avdrag)		Låg-medelhög risk för bias
	Vissa brister (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)		CF-vården har utvecklats över tid. Flertalet studier har samlat in data under lång tid, så eventuellt gäller inte de förhållanden som gällde i början av studien i Sverige idag. Studierna kommer från länder jämförbara med Sverige. Diagnosåldern i kontrollgruppen är jämförbar med den i Sverige.
	Vissa brister (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)		Studierna presenterar utfallet på olika sätt. Resultaten går åt olika håll.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Stor heterogenitet (-1)	-1	
	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)		Det är inte möjligt att sammanväga mer än 2 av studierna. KI i meta-analysen går från kliniskt relevant till ej kliniskt relevant effekt. Då resultaten går åt olika håll skulle ett effektestimat sammanvägt från alla studierna antagligen var brett.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
	Mycket oprecisa data (-2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)	x	
	Vissa risker (ev. avdrag)		
	Stor risk för bias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

Effekt-måttet:	Infektion med <i>P. aeruginosa</i>		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	Inte relevant		
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-responssamband	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av tillförlitlighet till det vetenskapliga underlaget	Hög (⊕⊕⊕⊕)		
	Måttlig (⊕⊕⊕○)		
	Låg (⊕⊕○○)		
	Mycket låg (⊕○○○)	⊕○○○	

Effekt-måttet:	Sjukhusinläggningar		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)		416 (2 observationsstudier)
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕○○)	⊕⊕○○	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)	Inga brister (inget avdrag)		Medelhög risk för bias
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)	-1	
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)		Studierna kommer från länder jämförbara med Sverige. Diagnosåldern i kontrollgruppen är jämförbar med den i Sverige. Sjukhusinläggningar går inte alltid att översätta från ett land till ett annat eftersom
	Vissa brister (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		

Effekt-måttet:	Sjukhusinläggningar		
			skillnaden i användandet av intravenös antibiotika-behandling i hemmet kan skilja stort.
Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)		Studierna presenterar utfallet på olika sätt, men resultaten går åt samma håll.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	x	
	Stor heterogenitet (-1)		
	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)		Breda konfidensintervall i de enskilda studierna. Studierna går inte att sammanväga i en metaanalys.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
	Mycket oprecisa data (-2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)		Endast 2 studier
	Vissa risker (ev. avdrag)		
	Stor risk för bias (-1)	-1	
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	Inte relevant		
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-respons samband	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av tillförlitlighet till det vetenskapliga underlaget	Hög (⊕⊕⊕⊕)		
	Måttlig (⊕⊕⊕○)		
	Låg (⊕⊕○○)		
	Mycket låg (⊕○○○)	⊕○○○	

Effekt-måttet:	FEV1% förväntat		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)		Cirka 11 011 (5 observationsstudier)
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕○○)	⊕⊕○○	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporterings-bias)	Inga brister (inget avdrag)		Låg-medelhög risk för bias
	Vissa brister (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)		CF-vården har utvecklats över tid. Studierna har samlat in data under lång tid, så eventuellt gäller inte de förhållanden som gällde i början av studien i Sverige idag. Studierna kommer från länder jämförbara med Sverige. Diagnosåldern i kontrollgruppen är jämförbar med den i Sverige.
	Vissa brister (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)		Några studier visar en positiv effekt och några studier visar ingen skillnad.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Stor heterogenitet (-1)	-1	
	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)		Det är inte möjligt att sammanväga studierna i en metaanalys, därför är det oklart hur stort spridningsmålet är.
	Vissa problem (ev. avdrag)	x	
	Oprecisa data (-1)		
	Mycket oprecisa data (-2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)	x	
	Vissa risker (ev. avdrag)		
	Stor risk för bias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		

Effekt-måttet:	FEV1% förväntat		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	Inte relevant		
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-responssamband	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av tillförlitlighet till det vetenskapliga underlaget	Hög (⊕⊕⊕⊕)		Det går inte att säga om det finns en positiv effekt eller ingen effekt.
	Måttlig (⊕⊕⊕○)		
	Låg (⊕⊕○○)		
	Mycket låg (⊕○○○)	⊕○○○	

Sökdokumentation

Kriterium 4

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2020-02-21			
Ämne: Metoder för screening av nyfödda för cystisk fibros			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
	Mesh/FT	"Cystic Fibrosis"[Mesh] OR cystic fibrosis*[tiab] OR mucoviscidosis[tiab] OR fibrocystic disease of pancreas[tiab] OR pancreas fibrocystic disease*[tiab] OR cystic fibrosis*[ot] OR mucoviscidosis[ot] OR fibrocystic disease of pancreas[ot] OR pancreas fibrocystic disease*[ot] OR CF[tiab]	70686
	Mesh/FT	"Neonatal Screening"[Mesh] OR neonatal screening*[tiab] OR newborn screening*[tiab] OR newborn infant screening*[tiab] OR newborn infant screening*[ot] OR neonatal screening*[ot] OR newborn screening*[ot]	13853
	Mesh/FT	("Infant, Newborn"[Mesh] OR newborn*[tiab] OR neonate*[tiab] OR neonatal[tiab] OR infant*[tiab] OR babies[tiab]) AND screen*[tiab]	42944
		2 OR 3	45277
	Mesh/FT	"False Negative Reactions"[Mesh] OR "False Positive Reactions"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Validation Studies as Topic"[MeSH] OR accuracy[tiab] OR false negative[tiab] OR false positive[tiab] OR predict[tiab] OR predictive[tiab] OR QUADAS[tiab] OR Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies[tiab] OR reliability[tiab] OR reproducibility[tiab] OR sensitive[tiab] OR sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR utility[tiab] OR validation[tiab] OR validity[tiab] OR value[tiab]	3796518
		1 AND 4 AND 5 Filters activated: Publication date from 1990/01/01, English, French, German	354

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter för:

- systematiska översikter (systematic[*sb*])

- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[*sb*])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Kriterium 4

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2020-02-21			
Ämne: Metoder för screening av nyfödda för cystisk fibros			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
	Mesh/FT	("cystic fibrosis" OR mucoviscidosis OR "fibrocystic disease of pancreas" OR "pancreas fibrocystic disease*" OR CF):ti,ab,kw	7698
	Mesh/FT	("neonatal screening" OR "newborn screening" OR "newborn infant screening" OR ((newborn* OR neonate* OR neonatal OR infant* OR babies) AND screen*)):ti,ab,kw	3366
	FT	(accuracy OR "false negative" OR "false positive" OR predict OR QUADAS OR "Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies" OR reliability OR reproducibility OR sensitive OR sensitivity OR specificity OR validation OR validity OR "predictive value"):ti,ab,kw	304636
		1 AND 2 AND 3	70 CDSR 3 CENTRAL 67

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Kriterium 6

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2020-02-21			
Ämne: Utfall av screening av nyfödda för cystisk fibros			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
	Mesh/FT	"Cystic Fibrosis"[Mesh] OR cystic fibrosis*[tiab] OR mucoviscidosis[tiab] OR fibrocystic disease of pancreas[tiab] OR pancreas fibrocystic disease*[tiab] OR cystic fibrosis*[ot] OR mucoviscidosis[ot] OR fibrocystic disease of pancreas[ot] OR pancreas fibrocystic disease*[ot] OR CF[tiab]	70686
	Mesh/FT	"Neonatal Screening"[Mesh] OR neonatal screening*[tiab] OR newborn screening*[tiab] OR newborn infant screening*[tiab] OR newborn infant screening*[ot] OR neonatal screening*[ot] OR newborn screening*[ot]	13853
	Mesh/FT	("Infant, Newborn"[Mesh] OR newborn*[tiab] OR neonate*[tiab] OR neonatal[tiab] OR infant*[tiab] OR babies[tiab]) AND screen*[tiab]	42944
		2 OR 3	45277

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2020-02-21			
Ämne: Uffall av screening av nyfödda för cystisk fibros			
		1 AND 4	1531
		Filters activated: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Practice Guideline, Guideline, English, French, German	44
		Filters activated: Randomized Controlled Trial	30
	Mesh/FT	"Cystic Fibrosis/mortality"[Mesh] OR "Cystic Fibrosis/complications"[Mesh] OR "Morbidity"[Mesh] OR Survival rates[Mesh] OR "Disability Evaluation"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR "Patient Outcome Assessment"[Mesh] OR Health Status[Mesh] OR "Hospitalization"[Mesh] OR Disease Progression[Mesh] OR "Cognition"[Mesh] OR "Cognitive Dysfunction"[Mesh] OR "Body Height"[Mesh] OR Growth[Mesh] OR Growth Disorders[Mesh] OR "Body Mass Index"[Mesh] OR Nutritional Status[Mesh] OR Hospitalization[Mesh] OR Quality of Life[Mesh] OR "Bacterial Infections"[Mesh] OR "Early Medical Intervention"[Mesh] OR early treatment[tiab] OR early diagnosis[tiab] OR Mortality[tiab] OR morbidity[tiab] OR outcome*[tiab] OR disability[tiab] OR health status[tiab] OR nutrition*[tiab] OR weight[tiab] OR height[tiab] OR growth[tiab] OR lung function[tiab] OR lung capacity[tiab] OR hospitalization[tiab] OR cognition[tiab] OR cognitive function[tiab] OR cognitive dysfunction[tiab] OR quality of life[tiab] OR bacterial colonization*[tiab] OR bacterial infection*[tiab] OR rectal prolapse[tiab] OR constipation[tiab] OR airway infection*[tiab] OR airway microbiota[tiab] OR lung disease*[tiab] OR pancreatic[tiab] OR pancreatitis[tiab] OR oropharyngeal culture[tiab] OR microbiota[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR benefits[ti]	7772217
	Mesh/FT	"Case-Control Studies"[Mesh] OR "Follow-Up Studies"[Mesh] OR "Longitudinal Studies"[Mesh] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR Prospective Studies[Mesh] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR Comparative Study[Publication Type] OR "Records"[Mesh] OR Registries[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR Evaluation Study[Publication Type] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR Program Evaluation[tiab] OR Early Diagnosis[Mesh] OR Practice Guidelines as Topic[Mesh] OR early diagnosis[tiab] OR follow-up*[tiab] OR long-term[tiab] OR longterm*[tiab] OR longitudinal[tiab] OR retrospective[tiab] OR prospective[tiab] OR case-control[tiab] OR cross-sectional study[tiab] OR control group[tiab] OR control[tiab] OR controls[tiab] OR survival*[tiab] OR registry-based study[tiab] OR records[tiab] OR registry[tiab] OR registries[tiab] OR cohort[tiab] OR observational study[tiab]	8322277
		5 AND 8 AND 9 Filters activated: English, French, German Publication date from 1990/01/01	510
Föräldrarnas livskvalitet			
	Mesh/FT	"Parents"[Majr] OR parent*[ti]	120758
		1 AND 2 AND 11	66

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
 NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
 MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
 SB = PubMeds filter för:
 - systematiska översikter (systematic[*sb*])
 - alla MeSH-indexerade artiklar (medline[*sb*])
 FT = Fritextterm/er
 tiab= sökning i title- och abstractfälten
 ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
 **)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Kriterium 6

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2020-02-24			
Ämne: Ufall av screening av nyfödda för cystisk fibros			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
	FT	("cystic fibrosis" OR mucoviscidosis OR "fibrocystic disease of pancreas" OR "pancreas fibrocystic disease*" OR CF):ti,ab,kw	7698
	FT	("neonatal screening" OR "newborn screening" OR "newborn infant screening" OR ((newborn* OR neonate* OR neonatal OR infant* OR babies) AND screen*)):ti,ab,kw	3366
	FT	("early treatment" OR "early diagnosis" OR nutrition* OR weight OR height OR growth OR "lung function" OR "lung capacity" OR hospitalization OR cognition OR "cognitive function" OR "cognitive dysfunction" OR "quality of life" OR "bacterial colonization*" OR "bacterial infection*" OR mortality OR morbidity OR outcome* OR disability OR "health status" OR "rectal prolapse" OR constipation OR "airway infection*" OR "airway microbiota" OR "lung disease*" OR pancreatic OR pancreatitis OR "oropharyngeal culture" OR microbiota OR antibiotic* OR benefits):ti,ab,kw	892619
		1 AND 2 AND 3 Publication date from 1990/01/01	141 CDSR 8 CENTRAL 133

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

+ = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Referenser

1. Rock, MJ, Mischler, EH, Farrell, PM, Wei, LJ, Bruns, WT, Hassemer, DJ, et al. Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. *Pediatrics*. 1990; 85(6):1001-7.
2. Hammond, KB, Abman, SH, Sokol, RJ, Accurso, FJ. Efficacy of statewide neonatal screening for cystic fibrosis by assay of trypsinogen concentrations. *The New England journal of medicine*. 1991; 325(11):769-74.
3. Ranieri, E, Lewis, BD, Gerace, RL, Ryall, RG, Morris, CP, Nelson, PV, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis using immunoreactive trypsinogen and direct gene analysis: four years' experience. *BMJ (Clinical research ed)*. 1994; 308(6942):1469-72.
4. Wilcken, B, Wiley, V, Sherry, G, Bayliss, U. Neonatal screening for cystic fibrosis: a comparison of two strategies for case detection in 1.2 million babies. *The Journal of pediatrics*. 1995; 127(6):965-70.
5. Pollitt, RJ, Dalton, A, Evans, S, Hughes, HN, Curtis, D. Neonatal screening for cystic fibrosis in the Trent region (UK): two-stage immunoreactive trypsin screening compared with a three-stage protocol with DNA analysis as an intermediate step. *Journal of medical screening*. 1997; 4(1):23-8.
6. Gregg, RG, Simantel, A, Farrell, PM, Kosciak, R, Kosorok, MR, Laxova, A, et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: comparison of biochemical and molecular methods. *Pediatrics*. 1997; 99(6):819-24.
7. Delgado Pecellin, I, Perez Ruiz, E, Alvarez Rios, AI, Delgado Pecellin, C, Yahyaoui Macias, R, Carrasco Hernandez, L, et al. Results of the Andalusian Cystic Fibrosis Neonatal Screening Program, 5 Years After Implementation. *Archivos de bronconeumologia*. 2018; 54(11):551-8.
8. Sasihuseyinoglu, AS, Altintas, DU, Bisgin, A, Dogruel, D, Yilmaz, M, Serbes, M. Two years of newborn screening for cystic fibrosis in Turkey: Cukurova experience. *The Turkish journal of pediatrics*. 2019; 61(4):505-12.
9. Basaran, AE, Basaran, A, Kocacik, DF, Alper, O, Acican, D, Bingol, A. Initial regional evaluation of the Cystic Fibrosis Newborn Screening Program: data from the Mediterranean coast of Turkey. *Turkish journal of medical sciences*. 2019; 49(6):1655-61.
10. Corbetta, C, Seia, M, Bassotti, A, Ambrosioni, A, Giunta, A, Padoan, R. Screening for cystic fibrosis in newborn infants: results of a pilot programme based on a two tier protocol (IRT/DNA/IRT) in the Italian population. *Journal of medical screening*. 2002; 9(2):60-3.
11. Narzi, L, Lucarelli, M, Lelli, A, Grandoni, F, Lo Cicero, S, Ferraro, A, et al. Comparison of two different protocols of neonatal screening for cystic fibrosis. *Clinical genetics*. 2002; 62(3):245-9.
12. Comeau, AM, Parad, RB, Dorkin, HL, Dovey, M, Gerstle, R, Haver, K, et al. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics*. 2004; 113(6):1573-81.

13. Rock, MJ, Hoffman, G, Laessig, RH, Kopish, GJ, Litsheim, TJ, Farrell, PM. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: nine-year experience with routine trypsinogen/DNA testing. *The Journal of pediatrics*. 2005; 147(3 Suppl):S73-7.
14. Giusti, R, Badgwell, A, Iglesias, AD. New York State cystic fibrosis consortium: the first 2.5 years of experience with cystic fibrosis newborn screening in an ethnically diverse population. *Pediatrics*. 2007; 119(2):e460-7.
15. Hale, JE, Parad, RB, Dorkin, HL, Gerstle, R, Lapey, A, O'Sullivan, BP, et al. Cystic fibrosis newborn screening: using experience to optimize the screening algorithm. *Journal of inherited metabolic disease*. 2010; 33(Suppl 2):S255-61.
16. Calvin, J, Hogg, SL, McShane, D, McAuley, SA, Iles, R, Ross-Russell, R, et al. Thirty-years of screening for cystic fibrosis in East Anglia. *Archives of disease in childhood*. 2012; 97(12):1043-7.
17. Massie, RJ, Curnow, L, Glazner, J, Armstrong, DS, Francis, I. Lessons learned from 20 years of newborn screening for cystic fibrosis. *The Medical journal of Australia*. 2012; 196(1):67-70.
18. Torresani, T, Fingerhut, R, Rueegg, CS, Gallati, S, Kuehni, CE, Baumgartner, MR, et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland--consequences after analysis of a 4 months pilot study. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2013; 12(6):667-74.
19. Kharrazi, M, Yang, J, Bishop, T, Lessing, S, Young, S, Graham, S, et al. Newborn Screening for Cystic Fibrosis in California. *Pediatrics*. 2015; 136(6):1062-72.
20. Sands, D, Zybert, K, Mierzejewska, E, Oltarzewski, M. Diagnosing cystic fibrosis in newborn screening in Poland - 15 years of experience. *Developmental period medicine*. 2015; 19(1):16-24.
21. Kay, DM, Maloney, B, Hamel, R, Pearce, M, DeMartino, L, McMahon, R, et al. Screening for cystic fibrosis in New York State: considerations for algorithm improvements. *European journal of pediatrics*. 2016; 175(2):181-93.
22. Sontag, MK, Lee, R, Wright, D, Freedenberg, D, Sagel, SD. Improving the Sensitivity and Positive Predictive Value in a Cystic Fibrosis Newborn Screening Program Using a Repeat Immunoreactive Trypsinogen and Genetic Analysis. *The Journal of pediatrics*. 2016; 175:150-8.e1.
23. Lundman, E, Gaup, HJ, Bakkeheim, E, Olafsdottir, EJ, Rootwelt, T, Storrosten, OT, et al. Implementation of newborn screening for cystic fibrosis in Norway. Results from the first three years. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2016; 15(3):318-24.
24. Munck, A, Delmas, D, Audrezet, MP, Lemonnier, L, Cheillan, D, Roussey, M. Optimization of the French cystic fibrosis newborn screening programme by a centralized tracking process. *Journal of medical screening*. 2018; 25(1):6-12.
25. Skov, M, Baekvad-Hansen, M, Hougaard, DM, Skogstrand, K, Lund, AM, Pressler, T, et al. Cystic fibrosis newborn screening in Denmark: Experience from the first 2 years. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(2):549-55.
26. Sarles, J, Berthezene, P, Le Louarn, C, Somma, C, Perini, JM, Catheline, M, et al. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-

- associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *The Journal of pediatrics*. 2005; 147(3):302-5.
27. Sommerburg, O, Lindner, M, Muckenthaler, M, Kohlmüller, D, Leible, S, Feneberg, R, 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. *Journal of inherited metabolic disease*. 2010; 33(Suppl 2):S263-71.
 28. Krulisova, V, Balascakova, M, Skalicka, V, Piskackova, T, Holubova, A, Paderova, J, et al. Prospective and parallel assessments of cystic fibrosis newborn screening protocols in the Czech Republic: IRT/DNA/IRT versus IRT/PAP and IRT/PAP/DNA. *European journal of pediatrics*. 2012; 171(8):1223-9.
 29. Vernooij-van Langen, AM, Loeber, JG, Elvers, B, Triepels, RH, Gille, JJ, Van der Ploeg, CP, et al. Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. *Thorax*. 2012; 67(4):289-95.
 30. Sarles, J, Giorgi, R, Berthezene, P, Munck, A, Cheillan, D, Dagorn, JC, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: comparing the performances of IRT/DNA and IRT/PAP. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2014; 13(4):384-90.
 31. Sommerburg, O, Hammermann, J, Lindner, M, Stahl, M, Muckenthaler, M, Kohlmüller, D, et al. Five years of experience with biochemical cystic fibrosis newborn screening based on IRT/PAP in Germany. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50(7):655-64.
 32. Weidler, S, Stopsack, KH, Hammermann, J, Sommerburg, O, Mall, MA, Hoffmann, GF, et al. A product of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein as second-tier strategy in cystic fibrosis newborn screening. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2016; 15(6):752-8.
 33. Sommerburg, O, Stahl, M, Hammermann, J, Okun, JG, Kulozik, A, Hoffmann, G, et al. [Newborn Screening on Cystic Fibrosis in Germany: Comparison of the new Screening Protocol with an Alternative Protocol]. *Klinische Padiatrie*. 2017; 229(2):59-66.
 34. Marcao, A, Barreto, C, Pereira, L, Guedes Vaz, L, Cavaco, J, Casimiro, A, et al. Cystic Fibrosis Newborn Screening in Portugal: PAP Value in Populations with Stringent Rules for Genetic Studies. *International Journal of Neonatal Screening*. 2018; 4(22).
 35. Dankert-Roelse, JE, Bouva, MJ, Jakobs, BS, Janssens, HM, de Winter-de Groot, KM, Schonbeck, Y, et al. Newborn blood spot screening for cystic fibrosis with a four-step screening strategy in the Netherlands. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2019; 18(1):54-63.
 36. Sadik, I, Pérez de Algaba, I, Jiménez, R, Benito, C, Blasco-Alonso, J, Caro, P, et al. Initial Evaluation of Prospective and Parallel Assessments of Cystic Fibrosis Newborn Screening Protocols in Eastern Andalusia: IRT/IRT versus IRT/PAP/IRT. *International Journal of Neonatal Screening*. 2019; 5(3).
 37. 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):1-13.
38. 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(9):1100-8.
 39. Zhang, Z, Lindstrom, MJ, Farrell, PM, Lai, HJ. Pubertal Height Growth and Adult Height in Cystic Fibrosis After Newborn Screening. *Pediatrics*. 2016; 137(5).
 40. Mak, DY, Sykes, J, Stephenson, AL, Lands, LC. The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: The Canadian experience. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2016; 15(3):302-8.
 41. 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. *Archives of disease in childhood*. 2011; 96(12):1118-23.
 42. McKay, KO, Waters, DL, Gaskin, KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in new South Wales. *The Journal of pediatrics*. 2005; 147(3 Suppl):S47-50.
 43. Collins, MS, Abbott, M-A, Wakefield, DB, Lapin, CD, Drapeau, G, Hopper, SM, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatric Pulmonology*. 2008; 43:648-55.
 44. Baussano, I, Tardivo, I, Bellezza-Fontana, R, Forneris, MP, Lezo, A, Anfossi, L, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis does not affect time to first infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics*. 2006; 118(3):888-95.
 45. Sims, EJ, McCormick, J, Mehta, G, Mehta, A. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *The Journal of pediatrics*. 2005; 147(3 Suppl):S42-6.
 46. Lai, HJ, Cheng, Y, Cho, H, Kosorok, MR, Farrell, PM. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *American journal of epidemiology*. 2004; 159(6):537-46.
 47. 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. *The Journal of pediatrics*. 2005; 147(3 Suppl):S57-63.
 48. Siret, D, Bretaudeau, G, Branger, B, Dabadie, A, Dagorne, M, David, V, 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; 35(5):342-9.
 49. Mastella, G, Zanolla, L, Castellani, C, Altieri, S, Furnari, M, Giglio, L, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: long-term clinical balance. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2001; 1(5):531-7.