

Screening för cystisk fibros

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 det vetenskapliga underlaget för nyföddhetsscreening för cystisk fibros. Dokumentet utgör underlag för kriterierna 1–9 i Socialstyrelsens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram. Underlaget har tagits fram i samarbete med experter på området. Projektorganisationen finns presenterad i huvudrapporten.

I bilagan till det vetenskapliga underlaget presenteras tabell 3, 5–6, 9–12 samt de metaanalyser som Socialstyrelsen har tagit fram inom ramen för arbetet med kriterium 6. Där återfinns också sökdokumentation för de systematiska litteratursökningar som gjordes för kriterium 4 och 6.

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

Socialstyrelsen vill tacka alla som med stort engagemang och expertkunande har medverkat i arbetet.

Innehåll

Förord	3
1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem	7
Symtomatologi.....	7
2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt	9
Naturalförlopp	9
Ålder vid första symtom och diagnos	10
Tidigarelagd diagnos vid nyföddhetsscreening	11
Varierande uttryck och förlopp.....	12
Vanliga CFTR-mutationer i Sverige.....	13
Oklar diagnos (CFSPID)	14
3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka.....	15
4. Det ska finnas en lämplig testmetod.....	16
Sammanfattning.....	16
Flerstegsprotokoll	17
Diagnostik.....	17
Screeningen utförs i flera steg.....	18
Gränsvärden och bestämningsfaktorer för IRT-nivåer	18
Sensitivitet i initialt IRT-test beror på gränsvärden	18
Gränsvärden och bestämningsfaktorer för PAP-nivåer.....	19
Mutationer och DNA-analysmetoder	20
Säkerhetsnät-förfarande.....	22
Testegenskaper hos olika typer av screeningprotokoll.....	22
Val av screeningalgoritm i Sverige	23
Uppskattad prestanda för föreslagen screeningalgoritm	24
5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i en tidig fas än vid klinisk upptäckt.....	27
Åtgärder som leder till en bättre lungfunktion.....	28
Vaccination.....	29
Lungtransplantation.....	29
Åtgärder som leder till en bättre nutrition och tillväxt	29
Behandling av mekoniumileus.....	30
Läkemedelsbehandlingar	30
Framtida läkemedel inom CF	31
Övrig behandling	31
Stöd till familjer	31

6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet	33
Introduktion	33
Överlevnad	34
Vikt.....	35
Längd	37
BMI.....	38
Lungfunktion.....	38
Infektion med <i>P. aeruginosa</i>	39
Sjukhusinläggningar	41
7. Testmetoden och den fortsatta utredningen ska accepteras av avsedd population	42
Screeningdel	42
Klinisk del	42
Föräldrars upplevelser av nyföddhetsscreening	43
Tiden mellan ett positivt screeningresultat och en klinisk diagnos	44
8. Åtgärderna vid tillståndet ska vara klarlagda och acceptabla för den avsedda populationen	45
Kommunikation av screeningresultat	47
Hantering av resultat från CF-utredning i Sverige i dag	47
Oklar diagnos (CFSPID)	48
9. Hälsovinster ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet	50
Positiva effekter	50
Optimerad funktionsnivå hos barn med CF	50
Tidigarelagd diagnos och möjlighet till förberedelse	50
Identifikation av friska anlagsbärare	51
Egen testning bland anhöriga.....	51
Negativa effekter	52
Falskt positiva screeningresultat.....	52
Falskt negativa screeningresultat	52
Mutationer med varierande kliniska konsekvenser	52
Psykosociala aspekter	53
Oro och anknytning	53
Resultat med CFSPID och oro vid oklar diagnos	54
Referenser	56

1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem

Tillståndet (det som screeningprogrammet avser att upptäcka) ska ge allvarliga konsekvenser, till exempel för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning. Screening kan också vara aktuellt för tillstånd som har mindre allvarliga konsekvenser, men som är viktiga för samhället eller individen på andra sätt, genom att en tidig åtgärd kan minska lidande och resursåtgång. Sammantaget ska tillståndets negativa konsekvenser vara viktiga hälsoproblem för den enskilda individen eller för samhället.

Cystisk fibros (CF) är en allvarlig ärftlig sjukdom som drabbar organ med slemproducerande körtlar, såsom lungor, bukspottkörtel, lever, bihålor och underlivsorgan. Sjukdomen har komplikationer såsom lunginsufficiens, pankreasinsufficiens, diabetes mellitus, levercirrhos, kronisk sinuit och infertilitet [1]. Bland kaukasier är CF den vanligaste autosomalt recessivt nedärvda sjukdomen med dödlig utgång [1]. Förekomsten av sjukdomen varierar mellan etniciteter och länder.

I Sverige är incidensen 1:5 600 och förekomsten av anlagsbärare 1:37 [1, 2]. Varje år föds cirka 20 barn med sjukdomen. Prevalensen av CF är cirka 0,7 per 10 000 invånare. År 2019 fanns 740 aktiva patienter med CF i det svenska nationella CF-registret (med aktiva patienter menas alla patienter, minus patienter som har exkluderats på grund av dödsfall, flytt utomlands, felaktig diagnos, eller önskemål om avregistrering) [1, 3].

Trots att medelåldern i CF-populationen successivt har ökat visar rapporter en dödlighet under barnaåren på 17,7 procent i Europa [4]. I åldersgruppen 21–30 år var dödligheten 30,9 procent och för gruppen 31–40 år 22,9 procent (av totala antalet avlidna patienter med CF i Europa 2018) [5]. 1982 rapporterades en överlevnad på 18 år i Sverige [6]. Tack vare modern behandling har överlevnaden förbättrats. I Sverige är i dag cirka 60–65 procent av alla patienter med CF över 18 år [1].

Symtomatologi

Vid CF producerar de slemproducerande körtlarna ett visköst, mindre vatteninnehållande sekret som skapar problem främst i lungorna, mag-tarmkanalen och bukspottskörteln. Även levern och reproduktionsförmågan kan påverkas. Kloridhalten i kroppssvett är förhöjd och medför känslighet för uttorkning vid värmeböljor.

Det sega sekretet är en grogrund för upprepade och svåra luftvägs-infektioner som på sikt leder till försämrad lungfunktion och högersidig hjärtsvikt. Cirka 95 procent av orsaken till för tidig död beror på lungsvikt, och patienter med klassisk CF behöver ofta en lungtransplantation för att överleva. Förebyggande andningsvård och fysisk träning för att mobilisera slembildning tar mycket tid och inverkar påtagligt på det vardagliga livet [1].

Pankreasinsufficiens (PI) ses vid födseln hos 85–90 procent av barnen med CF, eller utvecklas under första levnadsåret [7, 8]. Tillståndet medför fettinnehållande diarréer och undernäring. Med ökande ålder ger CF även ofta upphov till insulinberoende diabetes mellitus [9]. Leverpåverkan medför nedsatt gallflöde och avflödes hinder och i värsta fall skrumplever och leversvikt [10]. I vissa fall kan även transplantation av levern bli aktuellt.

Av de 698 patienter i Sverige som gjorde en årskontroll eller annat besök under 2019 var 13,3 procent födda med mekoniumileus (MI) [1]. Detta är ett allvarligt förstoppningstillstånd som behandlas med lavemang eller kirurgi. Denna grupp av patienter med CF upptäckts oftast direkt efter födseln.

2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt

Tillståndets naturalförlopp ska vara beskrivet på gruppnivå, det vill säga tillståndets förlopp om det inte behandlas. Framför allt ska utvecklingen från latent sjukdom till sjukdom med symtom vara beskriven. Om tillståndet inte är progressivt ska i stället konsekvenserna av tillståndet vara kända.

CF är en autosomalt recessivt ärftlig sjukdom. Den orsakas av att en kloridkanal som kallas Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) fungerar sämre, eller saknas helt eller delvis i cellmembranet på epitelceller. Detta på grund av två mutationer (en från varje förälder) i en gen på kromosom 7 vilken kodar för proteinet CFTR [1].

Sannolikheten att ett barn till två friska anlagsbärare ska få sjukdomen är 25 procent, sannolikheten att deras barn blir frisk anlagsbärare (liksom sina föräldrar) är 50 procent och sannolikheten att det blir ett friskt barn utan anlag är 25 procent. Om en förälder har sjukdomen och den andra är frisk anlagsbärare är sannolikheten 50 procent att barnet får sjukdomen.

Sjukdomen är progressiv men försämringen går att fördröja.

Naturalförlopp

Barn med CF föds i princip med normal födelsevikt men malabsorption av näringsämnen hämmar tillväxten redan under de första levnadsveckorna. Även lungstatus är normal vid födseln, men barnen har ett segare slem i de nedre luftvägarna. Detta ger hosta och tilltäppta små luftvägar, vilket gör att delar av lungan kan "stängas av". Det onormalt sega slemmet ger vidare en oförmåga att rensa luftvägarna från mikroorganismer vilket i sin tur leder till upprepade eller kroniska infektioner som successivt förstör lungvävnaden. Initialt ses bakterier som *Staphylococcus aureus*. Senare får *Pseudomonas aeruginosa* snabbt fäste och inflammationsmarkörer kan ses även hos barn som i övrigt är symptomfria [11]. Kronisk infektion/kolonisation med *Pseudomonas aeruginosa* är associerat med sämre prognos (sämre lungfunktion, tidigare död). Såväl lungfunktionsstudier som röntgenundersökningar av lungor (konventionell lungröntgen och datortomografi av lungor) visar på strukturella förändringar av lungan redan vid 2 månaders ålder [12]. Inga studier med kontrollgrupp som har studerat nyföddhetsscreening (NBS) har haft datortomografi av lungor som utfallsmått. Däremot har man i andra studier, som primärt inte varit NBS-studier, sett att patienter med CF haft färre lungförändringar högre upp i åldrarna om de diagnostiserats tidigt [13].

Med ökande ålder ses allt fler komplikationer av sjukdomen, som CF-relaterad diabetes mellitus, levercirrhos, njurpåverkan, fertilitetsproblem, ökad gastrointestinal cancerutveckling samt komplikationer sekundära till genomgången lungtransplantation.

Eftersom barnen många gånger kommer under någon form av behandling när de utreds för sina symtom är det svårt att beskriva sjukdomsutvecklingen utan insatt behandling. Den medianöverlevnad om 7 månader som observerades 1936, då CF först beskrevs [14], är den information som finns tillgänglig och beskriver allvarligheten i tillståndet. Allvarligheten i tillståndet kan nu mera ses i de länder som inte har tillgång till den intensiva symtomatiska vård vi har i Sverige.

Figur 1. Sjukdomens olika uttrycksgrad.

Källa: nordamerikanska CF-kongressen, Cystic Fibrosis Foundation, CFF.

Medianåldern vid första symtom bland barn som diagnostiserades i Stockholm 1975–2004 var, enligt rapport från förälder, ½–1 månad [15]. De vanligaste symtomen var dålig viktuppgång/undernäring (67,2 procent), illaluktande fetthinnehållande diarréer (65,6 procent), upprepade luftvägsinfektioner (47,9 procent), mekoniumileus (20,2 procent) och elektrolytrubbning (5,0 procent). Bland 119 barn födda 1974–2001 som följdes upp vid Stockholms CF-center var 39 procent äldre än ett år när de diagnostiserades [16]. Enligt

det svenska nationella CF-registret var 13,3 procent av de som gjorde en årskontroll eller annat besök under 2019 födda med mekoniumileus (se kriterium 1).

Medianåldern vid säkerställd klinisk diagnos bland patienter med CF i Sverige är 0,80 år, cirka 9,5 månader, baserat på information från svenska CF-registret över totalt 879 patienter. Tabell 1 visar ålder för klinisk diagnos för samtliga patienter med CF respektive de med pankreasinsufficiens i svenska födelsekohorter 1970–2015. Observera att data varierar över tid och inte är normalfördelad. Medianålder vid diagnos är lägre i den sista ålderskohorten 2010–2015, då alla patienter ännu inte är diagnostiserade. För varje ny diagnostiserad patient kommer medianen att öka. Därför presenteras inte födelsekohorten 2010–2019 här, då denna kohort inte är representativ. En median på 0,35 år för födelsekohorten 2010–2015 betyder att 50 procent, cirka 42 av patienterna med CF, upptäcktes före fyra månaders ålder, och av de resterande patienterna upptäcktes 50 procent före 6,77 års ålder. Enligt data från det svenska nationella CF-registret hade 22 procent (19/84) av patienterna i födelsekohorten 2010–2015 MI och diagnostiserades därför vid födseln, det vill säga 19 patienter av de 42 patienter som upptäcktes före fyra månaders ålder har varit MI-patienter. Att procentsatsen är så stor som 22 procent beror på att många barn ännu inte fått diagnosen i kohorten, vilket drar upp procentsatsen. Om vi räknar på äldre 10-årsperioder är det cirka 13–15 procent som har MI. I denna födelsekohort har 41 procent diagnostiserats efter 1 års ålder.

Tabell 1. Tid till säkerställd klinisk diagnos för samtliga patienter med CF (pankreassufficiens [PS] och pankreasinsufficiens [PI]) samt för patienter med CF och PI i svenska födelsekohorter.

Alla CF			
Födelsekohort	Antal barn	Median (år)	Max (år)
1970–1979	125 (121)	0,99	42,31
1980–1989	153 (149)	0,74	35,67
1990–1999	178 (177)	0,68	26,02
2000–2009	170 (169)	0,53	19,35
2010–2015	84 (82)	0,35	6,77
CF med PI			
Födelsekohort	Antal barn	Median (år)	Max (år)
1970–1979	108 (105)	0,78	38,88
1980–1989	133 (131)	0,53	25,68
1990–1999	161 (160)	0,53	26,02
2000–2009	156 (155)	0,48	15,09
2010–2015	78 (76)	0,35	6,77

Källa: Svenska CF-registret per 2020-01-31. Inmatad data i CF-registret varierar över tid. Patientdata har matats in från Stockholm CF-center sedan centrets start 1974, från Göteborgs CF-center sedan 1992, och från Lund och Uppsala CF-center sedan 2012. Det saknas diagnosdatum på vissa patienter, därför är beräkningarna gjorda på färre antal patienter än de som har ingått i kohorten. Antal patienter som beräkningar är gjorda på visas inom parentes.

Tidigarelagd diagnos vid nyföddhetsscreening

Barn som diagnostiseras via nyföddhetsscreening beräknas kunna få sin diagnos vid cirka 1 månads ålder. För att räkna ut hur många svenska barn som

skulle ha fått en tidigarelagd diagnos med hjälp av screening, gjordes ett datauttag från det nationella CF-registret den 8 oktober 2020. I uttaget ingick alla då levande patienter med säker CF-diagnos och minst 10 års uppföljning efter födelsen. Uttaget innehöll information om de patienter som diagnostiserades mellan 1 januari 2000 till 31 december 2009, totalt 180 patienter.

För dessa barn var medelåldern vid diagnos 4,9 år och medianåldern vid diagnos 0,7 år. Dessa data inkluderar de 24 patienter (13 procent) som är födda med MI och som även utan nyföddhetsscreening diagnostiserats tidigt, före 1 månads ålder.

För barn utan MI (N=156) var medelåldern vid diagnos 5,68 år (5 år och 8 månader) och medianåldern vid diagnos 1,05 år. I ovanstående datauttag var endast 28 patienter pankreassufficienta (PS), varav 6 barn hade symtom tidigt och fick diagnos före 5 års ålder. Databasen anger inte hur länge symtom har funnits innan diagnosen ställts. Patienter med PS har ofta minst en mild mutation, vilket gör att de ofta får sin diagnos senare i livet. Som en följd av detta skulle troligtvis längre uppföljningstid öka antalet patienter med PS.

För åtta barn fastställdes diagnos före 1 månads ålder, trots att de inte hade MI, vilket medför att 148 patienter skulle ha fått sin diagnos tidigare med hjälp av screening under de 10 år som ligger till grund för analysen. För att beräkna hur mycket tidigare barnen kunde ha fått sin diagnos om screening hade varit tillgänglig korrigeras medel- och medianålder vid diagnos med 1 månad, vilket ger följande resultat: De 148 patienterna med cystisk fibros hade med hjälp av screening fått diagnosen i medeltal 5 år och 7 månader tidigare, och som median cirka 1 år tidigare. Cirka 15 patienter per år skulle ha fått en tidigare diagnos med hjälp av screening, enligt dessa historiska data. Nio patienter med PI var äldre än 10 år vid diagnostillfället och skulle därför ha identifierats många år tidigare (högsta ålder vid diagnos med PI i datauttaget var 36,55 år).

Varierande uttryck och förlopp

Ungefär 2 000 CFTR-mutationer finns för närvarande upptagna i en internationell databas [8]. De kliniska konsekvenserna av dessa kartläggs kontinuerligt i ett samverkansprojekt [7]. För många CFTR-mutationer som är väldigt sällsynta är de kliniska konsekvenserna ännu inte klarlagda. Per den 7 juli 2020 har de vanligaste mutationerna beskrivits med avseende på om de framkallar CF i kombination med en annan CF-framkallande mutation och sitt kliniska uttryck (svett-kloridnivåer, lungfunktion, pankreasstatus, infektion med *Pseudomonas aeruginosa*).

De sjukdomsframkallande CFTR-mutationerna har klassificerats i fem grupper utifrån effekterna på cellnivå [8]. För svårare mutationer (grupp I–III) leder avvikelserna till att funktionellt CFTR-protein inte produceras (I), inte uttrycks på cellmembranet (II) eller inte fungerar på cellmembranet (III). Mildare mutationer (IV–V) medför nedsatt funktion hos CFTR-protein eller färre CFTR som uttrycks på det apikala membranet.

Det finns inte ett tydligt samband mellan enskilda mutationer och sjukdomens svårighetsgrad. Uttryck och förlopp kan variera även mellan individer med samma CFTR-genotyp [8]. Svårare mutationer (klass I–III) associeras

dock med pankreasinsufficiens (PI), vilket generellt medför en svårare sjukdom [17].

Sambandet mellan en viss mutation och CF-sjukdomens svårighetsgrad är särskilt svagt när det gäller lungkomplikationer [8]. Resultat från en svensk studie tyder på att patienter som har klass I-mutationer på båda allelerna riskerar att utveckla sämre lungfunktion än de som har en klass I-mutation i kombination med en klass II-mutation, och än de som har klass II-mutationer på båda allelerna [18].

Idag finns mutationsspecifika terapier där typ av mutation avgör möjlighet till en eventuell behandling, därför är det viktigt att identifiera typ av mutation hos varje patient [1].

Vanliga CFTR-mutationer i Sverige

Tabell 2 visar de vanligaste CFTR-mutationerna i Sverige. Vanligast är F508del som utgör 2/3 av de CF-orsakande mutationerna i norra Europa och Nordamerika [8]. Därefter följer 394delTT som huvudsakligen förekommer i Norden, och 3659delC. I Sverige och enligt data från CF-registret visar data från de 698 patienter som besökte vården under 2019, att 46 procent har F508del i dubbel upplaga (är homozygota) samt att 38 procent har en F508del (är heterozygota) [1]. 394delTT förekommer främst i norra Sverige [15]. Även för andra mutationer skiljer sig förekomsten mellan olika regioner [19].

Tabell 2. Klass och allelfrekvens för de vanligaste CFTR-mutationerna hos patienter med CF i Sverige.

Benämning	Klass	Svårighetsgrad	Allelfrekvens (%)
F508del	II	Svår	66,98
394delTT	I	Svår	7,03
3659delC	I	Svår	5,64
R117C	IV	Mild	1,26
Annan (ej definierad i CFTR2 register)			1,13
S945L	II	PI/PS	0,93
G542X	I	Svår	0,86
N1303K	II	Svår	0,80
Okänd (Ingen mutation hittad)		Mest PI	0,60
2183AA->G		PI	0,53
CFTRdel exon 2-3		PI	0,46
R117H	V	Mild	0,46
621+1G>T	I	Svår	0,46
E60X	I	Svår	0,46
1898+3A>G		Mild	0,46
G551D	III	Svår Gating	0,40
R553X	I	Svår	0,40
3849+10kb C>T	V	Mild	0,40
T338I	IV	Mild	0,40
W1282X		Svår	0,40

Källa: Svenska CF-registret per 2020-07-06, baserat på 754 CF patienter födda efter 1970, både levande och avlidna, med information om genotyp (information om genotyp saknades för 17 patienter). Allelfrekvenser understigande 0,4 % har exkluderats. PI= pankreasinsufficiens, PS = pankreassufficiens.

Oklar diagnos (CFSPID)

Vid en utredning av CF uppvisar ett fåtal patienter en oklar diagnos trots utvidgade undersökningar. Dessa patienter följs individuellt, vilket kan innebära alltifrån nästan full CF-behandling till glesare besök utan behandling men med möjlighet att vid behov snabbt sätta in en sådan. Varje år tas ställning till om patienten utvecklar/har utvecklat CF eller om patienten kan friskskrivas. Patienter med oklar CF-diagnos kan ha ett stort behov av stöd, vilket kan erbjudas på respektive CF-center med hjälp av dess multiprofessionella team.

Vid en screening kallas patienter med en oklar diagnos för CFSPID, som står för "Cystic Fibrosis Screening Positive, Inconclusive Diagnosis". Beteckningen ges till nyfödda med ett positivt screeningresultat men utan en definitiv diagnos av CF [20]. Dessa barn har i de flesta fall en gynnsam prognos och det finns inget bevis på en förbättrad prognos till följd av en tidig behandling [21]. Rekommendationerna är att dessa barn ska följas upp till sex års ålder då 6–48 procent utvecklar CF [22].

3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka

Tillståndet ska ha en diagnostiserbar latent eller symtomfri fas. Om det finns en symtomfri fas där tillståndet går att åtgärda, måste det vara möjligt att diagnostisera det i denna fas. Vid progressiva sjukdomar med ett snabbt förlopp kan den latent eller symtomfria fasen vara relativt kort. Det betyder att det kan vara lätt att missa den korta tidsperiod när screeningen är effektiv. Om den symtomfria fasen däremot är längre finns en risk att screeningen leder till överdiagnostik och överbehandling av tillstånd som ändå aldrig skulle ha lett till för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning.

Barn med CF, fränsett de som föds med mekoniumileus, är symtomfria vid födseln. Den symtomfria fasen är kort. I Sverige är medianåldern för första symtom ungefär 1 månad [2, 15]. Genom screening med den metodik som beskrivs under kriterium 4 kan patienterna (med undantag för patienter med mekoniumileus) upptäckas i en fas då eventuella symtom är så diskreta att de kliniskt inte inger misstanke om CF.

Tiden till klinisk diagnos är längre. I Sverige är medianålder vid diagnos cirka 9,5 månader (se kriterium 2). Vid misstanke om CF vid kliniskt upptäckt av mekoniumileus, diagnosticeras CF i symtomfri fas med hjälp av svetttest där förhöjd kloridkoncentration kan påvisas (se kriterium 4). För diagnos ska den positiva svetttesten vara kombinerad med 2 sjukdomsframkallande mutationer, hereditet för sjukdomen eller symtom förenliga med sjukdomen.

4. Det ska finnas en lämplig testmetod

Testmetoden ska ha en vetenskapligt bevisad förmåga att hitta eller utesluta det aktuella tillståndet, med god precision (utifrån sensitivitet, specificitet samt positivt och negativt prediktivt värde). Testmetoden ska också ha utvärderats i en relevant population. Eventuella likvärdiga testmetoder kan utvärderas samtidigt. Ibland behövs kompletterande tester efter ett första positivt screeningtest för att säkerställa en diagnos eller behov av åtgärder. Då ska även dessa testmetoder vara klarlagda och utvärderade. När det har betydelse ska underlaget också ange kriterier för hur testresultaten ska bedömas. Om ett genetiskt test ingår i testmetoden ska typen av test vara beskriven. Det ska också finnas en plan för hur informationen från testet ska förmedlas till testpersonen (exempelvis information om anlagsbärarskap). Om resultatet motiverar test av nära släktingar ska underlaget ange en lämplig omfattning för detta. Informationen om testresultatet ska lagras på ett säkert sätt, vilket också ska beskrivas.

Sammanfattning

Nyföddhetsscreening för cystisk fibros har sedan länge utförts i Australien och Nya Zeeland samt delar av USA.

I dag genomförs nyföddhetsscreening för cystisk fibros i hela USA och nationella och regionala screeningprogram finns i tjugotvå länder i Europa [23, 24]. Ingen nyföddhetsscreening har lagts ner, men flera har modifierats under åren. Alla screeningprogram är flerstegs-algoritmer som börjar med mätning av ”immunoreactive trypsinogen” (IRT) [23]. De flesta nutida screeningprotokoll innefattar en DNA-komponent och dessutom har några europeiska länder börjat analysera ”pancreatitis associated protein” (PAP), som ett ytterligare steg i screeningprogrammet, för att minska antalet genetiska analyser och därmed också minska upptäckt av friska anlagsbärare samt barn med oklar diagnos (CFSPID) [25-27].

IRT-värdena skiljer sig åt mellan olika etniska grupper och likaså behöver mutationspanelen anpassas till förekomsten av CFTR-mutationer i befolkningen i det land där screeningen utförs [28-30]. Vilket protokoll som slutligen används skiljer sig därför något åt från land till land. Screeningprotokollet kommer kontinuerligt att behöva följas upp och revideras vid behov.

En sammanställning av 69 screeningprotokoll som undersökts i 36 studier (se tabell 3 i bilaga) visar att det är möjligt att utforma protokoll som uppfyller de europeiska riktlinjernas minimikrav på **95 procents sensitivitet och 30 procents positivt prediktivt värde (PPV)** [31]. Sensitiviteten (känsligheten) varierar mellan 71 och 100 procent och PPV (sannolikheten att en person med positivt testresultat kommer att diagnostiseras med sjukdomen) varierar mellan 3,5 och 87,5 procent. Åtta protokoll uppfyller miniminivåer vad

gäller såväl sensitivitet som PPV. Specificiteten (träffsäkerheten) är hög för samtliga protokoll, medan negativt prediktivt värde (NPV, andelen med negativt testresultat som verkligen är negativa) ofta inte rapporteras.

Flerstegsprotokoll

Samtliga protokoll inleds med en mätning av IRT i det blodprov för nyföddhetsscreening som i dag tas dag 0–10 (olika i olika länder) (se tabell 3 i bilaga för en översikt av granskade studier). Därefter används ett eller flera efterföljande steg för att förbättra specificiteten:

1. Biokemisk komponent; mätning av PAP.
2. DNA-komponent; analys för specifika CFTR-mutationer, eventuell gensekvensering eller gendeletionsanalys. Ibland två efterföljande DNA-analyser.
3. Nytt blodprov för mätning av IRT vecka 2–6 där fortsatt förhöjda nivåer anger ett positivt screeningresultat.

Vissa screeningprogram inkluderar ett så kallat säkerhetsnät-förfarande, där 0,01–0,02 procent av de nyfödda som uppvisar extremt höga IRT-värden oavsett resultat av genetisk analys går vidare till diagnostisk undersökning med svetttest.

Diagnostik

Ett positivt screeningtest verifieras genom mätning av kloridhalt i ett så kallat svetttest, som genomförs efter stimulering av huden med pilokarpin jontofores. Tillförlitliga diagnostiska svetttest kan utföras från två veckors ålder på spädbarn som väger ≥ 3 kilo, har normal vätskestatus och som inte visar tecken på systemisk sjukdom. Prematura barn måste vänta med att genomföra svetttestet [32]. Testet bör utföras vid ett erfaret CF-center i enlighet med internationella riktlinjer [27, 32, 33].

Enligt europeiska riktlinjer anses en CF-diagnos kunna ställas efter nyföddhetsscreening om ett positivt svetttest-resultat (≥ 60 mmol/l) erhålls i kombination med minst en CF-orsakande mutation. Koncentrationer < 30 mmol/l utgör ett negativt resultat [27].

I de allra flesta fall kan korrekt diagnos ställas vid kloridnivåer ≥ 60 mmol/l och uteslutas vid nivåer < 30 mmol/l [25]. Ett kloridvärde på mellan 30 och 60 mmol/l utgör ett gränsvärde. Några specifika CF-orsakande mutationer ger dock ett normalt svetttest-resultat. För en mindre andel barn kan CF-diagnos, efter att ha testats positiv i screeningen, inte verifieras men inte heller avskrivas på grund av intermediära svetttest-resultat, dessa kallas för CFSPID [3]. En uppskattning av CFTR-funktionen genom potentialdifferensanalys av nässlemhinna har visat sig användbart för att identifiera de barn som slutligen utvecklar CF [25]. Det är viktigt att verifiera att resultatet är intermediärt genom förnyad mätning; alla intermediära resultat ska alltid genomgå två svetttester. Om barnet endast har en identifierad mutation bör en utvidgad gentestning utföras. Barnet bör även bedömas kliniskt med avseende på luftvägssjukdom eller annan sjukdom och regelbundet följas upp vid

ett CF-center. Om barnet inte bedöms ha symtom på CF bör en förnyad bedömning göras vid ett CF-center med ett nytt svetttest vid 6–12 månaders ålder [34]. Enligt riktlinjerna från ECFS bör barn med CFSPID följas upp vid ett CF-center, upp till åtminstone 6 års ålder, då studier har visat att 6–48 procent utvecklar CF. Uppföljning och behandling individualiseras ju äldre barnet blir [22].

I Sverige, som inte har screening för CF, ställs diagnosen på kliniska symtom, hereditet samt patologiskt svetttest (negativt hos några få procent, se ovan). Mutationsanalys kan vara diagnostisk och potentialdifferensanalys av nässlemhinna bidrar till diagnos i vissa fall (liksom ICM – intestinal current measurement). Svetttest kan göras från 1–2 veckors ålder. För definitiv diagnos krävs två patologiska svetttest och kliniska symtom förenliga med sjukdom eller positiv hereditet alternativt ett patologiskt svetttest och konfirmerande mutationsanalys.

Screeningen utförs i flera steg

Som nämndes ovan är alla screeningprogram för CF flerstegs-algoritmer. De olika stegen som kan ingå i en screeningalgoritm beskrivs nedan.

Gränsvärden och bestämningsfaktorer för IRT-nivåer

Gränsvärden för förhöjda IRT-nivåer varierar vanligtvis från 95:e till 99,5:e percentilen, där de lägre nivåerna ger högre sensitivitet på bekostnad av en lägre specificitet [35]. Eftersom IRT-nivåer kan variera med årstiden och testreagens-batch används ibland en regelbundet uppdaterad percentil som gränsvärde [36–38].

Vissa tillstånd kan medföra förhöjda eller sänkta IRT-nivåer. Möjliga orsaker till förhöjda nivåer, och därmed falskt positiva IRT-resultat, är prematuritet, särskilt gestation < 29 veckor, kongenital infektion, njurinsufficiens, tarmatresi, nefrogen diabetes insipidus, kromosomavvikelser och även etnicitet [28, 29, 38].

Möjliga orsaker till sänkta nivåer och falskt negativa IRT-resultat är mekoniumileus, blodtransfusion, virusinfektion som leder till akut magtarminfektion eller luftvägsinfektion, och prematuritet eller tillväxthämning [39].

En fransk studie av cirka 5 miljoner barn bekräftar att 15–20 procent av barnen med CF som föds med mekoniumileus riskerar att klassas som falskt negativa vid det initiala IRT-testet. Man fann att 20 procent av barnen med CF och samtidig mekoniumileus hade värden under det använda gränsvärdet (99,5:e percentilen) jämfört med 6 procent av barnen med CF utan samtidig mekoniumileus [40]. Eftersom mekoniumileus så gott som uteslutande orsakas av CF, utreds dessa barn omgående för CF och får ändå en tidig CF-diagnos. Sensitivitet ska därför anges med och utan mekoniumileus enligt riktlinjer från ECFS [25].

Sensitivitet i initialt IRT-test beror på gränsvärden

Två studier jämför olika gränsvärden för IRT utan att ändra andra parametrar. Dessa studier kan användas för att undersöka olika IRT-nivåers effekt på sensitiviteten:

En studie av Munck et al. [41] rapporterar resultaten av modifiering av det IRT/DNA/IRT-protokoll som användes inom det franska nationella screeningprogrammet 2002–2014. Målet var initialt att barn vars IRT-värde dag 3 låg över den 99,5:e percentilen skulle gå vidare till DNA-analys. Efter 2 års monitorering kunde man konstatera att 0,72 procent (betydligt fler än 0,5 procent) gick vidare till DNA-analys. En höjning av gränsvärdet för initialt IRT-värde från 60 till 65 µg/l medförde att andelen under den följande 8-årsperioden sjönk till 0,49 procent, vilket ansågs vara en acceptabel nivå med hänsyn taget till kostnader och erhållen sensitivitet. Sensitiviteten påverkades inte signifikant av förändringen. Studien omfattade 10 miljoner barn.

Torresani et al. [42] beskriver i en pilotstudie resultaten av en höjning av gränsvärdet för initialt IRT-värde (dag 4) inom det IRT/DNA/IRT-protokoll som infördes i det schweiziska nationella screeningprogrammet 2011. Under de första fyra månaderna användes gränsvärde > 45 µg/l vilket motsvarade 99,0:e percentilen. Under årets resterande månader användes > 50 µg/l (99,2:e percentilen). Då avstod man också från att återkalla de barn, som initialt hade < 60 µg/l och som inte hade någon av de vanligaste 7 mutationerna, till nytt IRT-test. Under period 2 återkallades en signifikant lägre andel barn än under period 1 (0,48 procent jämfört med 0,94 procent). Sensitiviteten ökade från 90,0 (95 % KI 55,5–99,8) till 100 procent (95 % KI 83,9–100,0). Antalet testpositiva barn som i slutändan också hade CF (positivt prediktivt värde, PPV) ökade från 23 till 47 procent. Studien är dock liten och resultaten får betraktas som osäkra.

En viss försiktighet bör iakttas vid överföring av resultat från en population till en annan, då sensitiviteten relaterad till en viss IRT-percentil kan skilja sig åt mellan populationer, beroende på deras genetiska sammansättning.

Gränsvärden och bestämningsfaktorer för PAP-nivåer

PAP upptäcktes 1994 som ett möjligt biokemiskt komplement till IRT-analysen och används i dag i 5 europeiska nyföddhetsscreeningprogram [26, 43].

Ospecifikt förhöjda PAP-värden kan orsakas av prematuritet, gastro-intestinala abnormiteter, blodtransfusion, infektioner, låg födelsevikt hos fullgångna barn, och provtagningsålder (särskilt barn äldre än 168 timmar) [44, 45].

Generellt har tre olika strategier för PAP-gränsvärde rapporterats i inkluderade studier (se tabell 3 i bilaga):

1. Ett lågt gränsvärde för alla barn över IRT-gränsen [46–48].
2. Två olika gränsvärden beroende på IRT-värden [49–56]
3. För barn över IRT-gränsen beräknas produkt av IRT x PAP, resultatet jämförs med ett tröskelvärde [55, 57].

Variant 1 används i dag i Tyskland, där ”PKU-provet” tas så tidigt som 36 timmar efter födseln. Variant 2 används i de fyra övriga europeiska screeningprogrammen. Variant 3 används inte [26].

Mutationer och DNA-analysmetoder

Mer än 2 000 olika mutationer finns registrerade i CFTR1-databasen varav betydelsen är klarlagd för 442 av dessa (annoterat i CFTR2-databasen, Clinical and Functional Translation of CFTR) [7, 8]. Av dessa mutationer anses 360 orsaka CF och 23 inte leda till CF. Resterande mutationer har oklar eller variabel effekt. Medan F508del-mutationen (p.F508del, c.1521_1523del) är den vanligaste mutationen (allelfrekvens: 69,77 procent i CFTR2-databasen, 66,98 procent i det svenska nationella CF-registret, se tabell 2) beror förekomsten av de olika övriga mutationerna på befolkningens etnisk sammansättning [30]. R117H-mutationen visar en varierande klinisk svårighetsgrad beroende på genetisk bakgrund: R117H;T7-allelen tillsammans med en svår CF-mutation på den andra allelen (till exempel F508del) orsakar hos flertalet individer inte klassisk CF, medan R117H;T5 leder till CF tillsammans med andra patogena varianter. R117H;T5 har visat sig vara mycket sällsynt i en fransk studie, data för Sverige finns inte i dag [58].

Den generella rekommendationen avseende mutationsurval för screening-program är baserad på populationsgenetiska beräkningar. Dessa visar att en täckning utöver 80 procent av förekommande mutationer bara har en liten effekt på antalet barn med CF som inte kan detekteras [59].

Utvalda mutationer (så kallade mutationspaneler) kan analyseras med olika metoder. Till exempel kan en utvidgad genanalys, extended gene analysis (EGA), utföras genom sekvensering av CFTR-genen eller genom deletions- och duplikationsanalys. EGA har som fördelar att minoriteter inte diskrimineras eftersom sällsynta mutationer detekteras samt att kunskapen om CFTR-mutationer ökar [60].

I 41 av de inkluderade screeningalgoritmerna för CF finns en DNA-komponent och 8 av dessa har som första DNA-steg analys av F508del-mutationen (se tabell 3 i bilaga). I 32 screeningprotokoll analyseras mellan 4 [46] och 570 mutationer [61], medan man i flertalet av studierna analyserar färre än 50 mutationer.

I 6 av de inkluderade algoritmerna ingår ett andra DNA-steg: i Norge analyseras inledningsvis 72 mutationer, och efter identifiering av en mutation sekvenseras ytterligare 20 mutationer i CFTR-genen. Mutationerna har valts med hänsyn till mutationer funna hos norska CF-patienter samt den demografiska utvecklingen [62]. I Danmark, där 96 procent av alla CF-patienter har F508del-varianten på minst en allel, kombineras analysen av F508del-status med EGA, men bara mutationer med hög evidens att orsaka CF rapporteras [63]. Likaså rapporterar två holländska studier och en studie från Kalifornien två konsekutiva DNA-steg: mutationspanel följt av EGA i de fall en mutation detekterades i det första DNA-steget [53, 54, 64].

Sensitivitet av olika DNA-analysmetoder

Avgörande för DNA-stegets sensitivitet är mutationspanelens täckningsgrad av i befolkningen förekommande varianter. För att beräkna detta användesallelfrekvensen från det svenska nationella CF-registret där det finns information om 1 508 alleler (utdragsdatum 2020-07-06, Anders Lindblad) och en stor andel av alla patienter med CF i Sverige.

Eftersom det inte finns något rekommenderat urval av CFTR-mutationer för Europa eller Sverige analyserades täckningen av teoretiska mutationspaneler som innehåller de 10 eller 15 vanligaste mutationerna i det svenska nationella CF-registret. En panel som inkluderar de 10 vanligaste mutationerna skulle ha detekterat 84,95 procent av alla alleler i CF-registret. Enligt Hardy-Weinbergformeln betyder det att hos 72,2 procent av patienterna med CF skulle båda mutationerna ha upptäckts, hos 25,6 procent minst en mutation och att 2,3 procent av patienterna skulle ha missats. Det kan tolkas som att 1 barn vartannat år inte skulle ha detekteras i DNA-steget om man antar att 20 barn med CF föds varje år i Sverige. En liknande beräkning utfördes för de 15 vanligaste mutationerna och redovisas i tabell 4.

Tabell 4. Teoretisk täckningsgrad av två olika mutationspaneler i Sverige

Andelen svenska patienter med CF			
	Detektion av 2 alleler	Detektion av minst 1 allel	Falskt negativa barn
Topp 10-mutationer	72,2	25,6	2,3
Topp 15-mutationer	76,5	21,9	1,6

Sammanfattningsvis uppfyller de undersökta mutationspanelerna i stort sett det generella kravet på mutationspanelens uppsättning [60]. Liknande beräkningar behöver utföras vid valet av en kommersiell mutationspanel så att en tillräckligt hög täckningsgrad och sensitivitet kan uppnås i DNA-analyssteget.

Som nämnts är beräkningarna känsliga för förändringar i befolkningens sammansättning genom t.ex. migration. Dessa förändringar är svåra att uppskatta, bland annat för att det finns otillräckliga data på mutationer i befolkningar från Mellanöstern och Afrika, vilka representerar de största invandrargrupperna i Sverige [65].

För att säkerställa detektionen av potentiella mutationer i dessa minoriteter kan det övervägas att använda EGA som komplement till mutationspaneler. EGA rapporteras i 5 studier från 4 länder (se tabell 5 i bilaga). I Nederländerna, Danmark och Kalifornien används EGA som ett andra DNA-steg för barn där en panelmutation har upptäckts. Medan de danska och holländska programmen för nyföddhetsscreening visar utmärkta PPV, ligger PPV i Kalifornien runt 34 procent. Sensitiviteten ligger något under de önskade 95 procenten i alla program [53, 54, 63, 64]. I Polen utförs i dag EGA som enda DNA-analyssteg (tidigare analyserades 570 mutationer). Båda screeningalgoritmerna visar en sensitivitet på ungefär 100 procent medan PPV ligger under de önskade 30 procenten, detektion av CFSPID och anlagsbärare rapporteras inte [61].

Nämnda studier tyder på att då mutationspaneler (innehåller huvudsakligen patogena mutationer) ersätts med EGA leder det till ett ökat antal svetttester jämfört med då mutationspaneler ersätts med DNA-analys i två steg. Detta beror troligtvis på en ökad detektion av varianter med oklar eller varierande klinisk effekt [60, 61].

Säkerhetsnät-förfarande

Säkerhetsnätet använts som komplement till huvudalgoritmen och möjliggör upptäckt av barn med CF som har andra CFTR-mutationer än de som ingår i den använda mutationspanelen [66]. PPV på säkerhetsnät-förfarandet varierar mycket beroende på uppsättningen: medan säkerhetsnätets PPV i Australien var 1,69 procent var det 37,5 procent i Nederländerna [54, 67]. I Australien ledde extremt höga IRT-värden (>99,9:e percentilen) utan känd mutation direkt till svetttest, medan det utfördes en utvidgad analys av CFTR-genen (EGA) i Nederländerna innan de barn som hade minst en känd sjukdomsframkallande mutation svett-testades. Nederländernas förfarande ledde till bäst screeningprestanda. Generellt rekommenderas säkerhetsnät-förfarande för multietniska populationer [60].

Testegenskaper hos olika typer av screeningprotokoll

Tabell 3 i bilaga redovisar sensitivitet, specificitet samt PPV för 69 screeningprotokoll som undersökts i 36 studier. Studierna är publicerade 1990–2020. Totalt 21 studier är gjorda i Europa, tio i USA, tre i Australien och två i Asien (Turkiet).

Tolv av studierna avser olika protokoll som använts under olika tidsperioder, nio studier studerar olika protokoll som använts i en och samma kohort, ibland med hjälp av post-hoc simulering (modellering) gjorda på befintliga data, och de resterande 15 studierna rapporterar om ett protokoll i en studiekohort.

Även protokoll som baseras på samma komponenter varierar med avseende på gränsvärden och tidpunkt för initialt IRT-test, antal test för respektive nivå, eventuellt säkerhetsnät-förfarande samt mutationspanelens storlek och täckning i de fall DNA-analys ingår. Detta reflekteras i den stora variationen i screeningalgoritmernas prestanda. Huvuddragen avseende sensitivitet och PPV för de olika protokollen redovisas i tabell 3 i bilaga. Sensitiviteten varierar mellan 71 och 100 procent och PPV mellan 3,5 och 87,5 procent. Specificiteten är hög för majoriteten av protokollen (99,6–100,0 procent). Eftersom NPV inte rapporteras i majoriteten av studier, redovisas det inte i tabellen.

Europeiska screeningsriktlinjer anger som acceptabla miniminivåer 95 procents sensitivitet och 30 procents PPV, samt att detektion av anlagsbärare och CFSPID ska minimeras [31]. Ingen typ av screeningprotokoll uppfyller de europeiska riktlinjerna. Antalet detekterade friska anlagsbärare är dock lägre i algoritmer som inkluderar PAP och färre CFSPID-barn detekteras i algoritmer utan DNA-analys. Emellertid uppnås krav på sensitivitet och PPV av nio olika protokoll, varav två använder IRT/DNA [68, 69], och ett vardera IRT/DNA/IRT [42], IRT/IRT/DNA + SN (säkerhetsnät) [70], IRT/DNA/DNA [62], IRT/DNA/EGA, IRT/PAP/DNA/EGA [53], IRT/PAP/DNA+SN [48] och IRT x PAP/IRT [55]. Studierna redovisas i tabell 6 i bilaga.

Sammanfattningsvis kan det dock fastslås att screeningprotokoll som kräver två provtagningstillfällen [42, 70] är svåra att inkludera i den nuvarande svenska nyföddhetsscreeningen, eftersom strukturer för en andra PKU-provtagning inte finns. Utöver detta kommer en kallelse till en andra provtagning att skapa rädsla hos de nyblivna föräldrarna, oftast i onödan, och det finns en risk att alla inte kommer att utföra den andra provtagningen. IRT/DNA-programmen som rapporteras av Ranieri et al. och Wilcken et al. [68, 69] beräknas upptäcka 94–95,8 procent av patienterna med minst en sjukdomsframkallande mutation. Emellertid kommer en panel med samma mutationsurval som finns rapporterat i Ranieri et al. bara att detektera 90,1 procent av patienterna med CF i Sverige och därmed missa 10 procent, det vill säga 2 CF-patienter per år. Dessa två algoritmer kan därför inte överföras oförändrade till Sverige.

En utvidgad IRT/DNA-algoritm med två successiva DNA-steg, som har använts i Norge, rapporteras av Lundman et al. [62]. Om den norska mutationspanelen skulle användas i Sverige skulle 99 procent av CF-patienterna med minst en sjukdomsframkallande allel detekteras redan i det första steget. Sensitiviteten och PPV skulle vara höga, men många anlagsbärare och barn med CFSPID skulle detekteras. En uppskattning är att en screening med den norska algoritmen skulle upptäcka cirka 96 friska anlagsbärare och cirka 20 barn med CFSPID per år i Sverige.

PAP används som ett tillägg till IRT- och DNA-analysen av Sommerburg et al. och Vernooij-van Langen et al. [48, 53]. Detta minskar tydligt detektionen av anlagsbärare: med 120 000 nyfödda per år i Sverige skulle detta betyda cirka 7 [53] eller 10 [48] friska anlagsbärare, cirka en tiondel jämfört med om man använder den norska algoritmen. Dessutom upptäcks betydligt färre barn med CFSPID. Vernooij-van Langen et al. använder IRT/DNA/EGA och IRT/PAP/DNA/EGA i samma population, och deras resultat understryker betydelsen av PAP för minskad upptäckt av anlagsbärare och barn med CSPID [53]. Den holländska mutationspanelen skulle kunna användas i Sverige eftersom en mutation enligt beräkningar skulle detekteras i 98,2 procent av alla svenska patienter. Det innebär att 1 patient skulle missas i Sverige vart tredje år i steget där DNA-analysen utförs. Denna algoritm används i dag i Nederländerna, men där kan 95 procent sensitivitet inte riktigt uppnås [54].

Även med den tyska mutationspanelen [71] skulle en mutation detekteras i minst 96 procent av patienterna med CF i Sverige, det vill säga under en 15-månaders period skulle cirka 1 barn missas i DNA-steget.

Val av screeningalgoritm i Sverige

Baserat på inkluderade studier och utvärderingar föreslås följande screeningalgoritm för Sverige (Figur A): Efter initial mätning av IRT analyseras PAP i de prover som ligger över IRT-gränsvärdet, medan prov med resultat under IRT-gränsvärdet är negativa. Eftersom IRT-resultaten varierar med reagensbatch och årstid [37–39] ska ett percentil-baserat gränsvärde användas. Vilket värde som används kommer att beslutas om under metodens uppsättningsfas.

PAP-analysen innebär en viss risk att programmets sensitivitet försämras något, men samtidigt minskar PAP-steget antalet DNA-analyser som måste utföras och antalet friska anlagsbärare som hittas. Inkludering av PAP-steget uppskattas fördröja provsvaret ungefär en vecka. ECFS riktlinjer, som rekommenderar att barn får diagnos vid cirka 1 månads ålder, kommer fortfarande att uppnås [25]. Till en början föreslås användning av ett lågt PAP-gränsvärde, enligt Sommerburg et al [26, 48]. I de prover där PAP-värdet ligger över gränsvärdet analyseras provet med en mutationspanel.

Mutationspanelen väljs enligt de generella rekommendationer som redan finns utarbetade [59, 60]. Eftersom CF-screeningens syfte är att upptäcka nyfödda barn med svår form av CF, det vill säga patienter som utvecklar symptom redan under de första levnadsåren, bör mutationspanelen innehålla de vanligaste mutationerna i Sverige som ger svår form av CF. Baserat på de mutationer som finns i svenska CF-registret, bör mutationspanelen i dagsläget innehålla minst följande mutationer; F508del, 394delTT, 3659delC, G542X, N1303K, 621+1G>T, E60X, G551D, R553X, W1282X (jämför tabell 2) för att kunna uppnå en tillräckligt hög detektionsgrad. Genom analys av dessa mutationer skulle två mutationer detekteras hos 74,6 procent av barnen med CF och minst en mutation detekteras hos 23,6 procent. Detta innebär att i DNA-steget kommer 1,9 procent av barnen med CF, eller ett barn per 2,5 år, inte att upptäckas.

Mutationspanelen kan innehålla fler mutationer än de ovan nämnda och bör inte bestämmas i sin helhet i förväg, däremot rekommenderas att R117H-mutationen exkluderas eftersom mutationen inte ger upphov till en svår form av CF [58].

Eftersom allelfrekvensen kan ändras, till exempel på grund av migration, samt att genetiska analysmetoder utvecklas i snabb takt ska metoden och mutationsurvalet utvärderas regelbundet.

För att provsvaret ska anses vara positivt krävs minst en mutation från mutationspanelen. Prover utan mutation ska hanteras med ett så kallat säkerhetsnät-förfarande. Dessa prover anses vara screeningpositiva om både IRT och PAP ligger över ett högt gränsvärde. Detta är för att säkerställa att barn med sällsynta mutationer inte missas.

Prover utan mutation och under de höga gränsvärdena anses vara negativa. I framtiden kan man även överväga att utföra EGA enligt Dankert-Roelse et al. [54].

Uppskattad prestanda för föreslagen screeningalgoritm

För att uppskatta den ungefärliga screeningprestandan kan man, under vissa omständigheter, använda liknande screeningmetoder. Om man antar att den svenska befolkningen liknar den holländska och tyska skulle man kunna uppskatta situationen i Sverige på följande sätt:

Om 98,5:e percentilen används som IRT-gränsvärde kommer ungefär 1 800 prover att analyseras för PAP. Av dessa uppskattas 180 prover (0,15 procent av alla screenade barn) ligga över 1,6 ng/ml PAP. Detta gränsvärde används i dag i Tyskland [48]. I 13–20 procent av alla prover som ingår i DNA-analysen detekterades en eller två mutationer i holländska och tyska studier

[48, 53], vilket skulle betyda att mutationer kommer att upptäckas hos 23–36 barn i Sverige. Eftersom en mutationspanel antagligen kommer att detektera en mutation hos 98 procent av CF-patienterna i det svenska registret, skulle cirka 20 barn med CF hittas i DNA-steget per år. Det innebär att uppskattningsvis mellan 3 och 16 anlagsbärare skulle detekteras.

Vi ska eftersträva att uppfylla kravet på 95 procents sensitivitet och 30 procents PPV enligt europeiska riktlinjer. Med den föreslagna metoden (IRT, PAP och DNA-analys) skulle 95 procents sensitivitet kunna uppnås för hela CF-screeningen, vilket skulle betyda att 5 procent av de cirka 20 barn som föds med CF per år, det vill säga en CF-patient om året, inte skulle detekteras (falskt negativ). Uppskattningen är baserad på liknande screeningmetoder [48, 53].

Antalet falskt positiva barn kommer huvudsakligen bero på hur många barn som kommer att anses screeningpositiva genom säkerhetsnät-förfarandet. Det föreslagna säkerhetsnätet avviker från den holländska och tyska modellen, varför vi inte kan använda deras siffror för att göra en beräkning, men dessa barn kommer inte att bidra till antalet anlagsbärare.

Baserat på siffror rapporterade av Vernoij-van Langen et al. [53] och Sommerburg et al. [48] skulle mellan 0 och 4 barn med CFSPID detekteras i Sverige.

Alla dessa beräkningar får betraktas som osäkra eftersom publicerade gränsvärden och resultat är populationsspecifika. För Sverige kommer gränsvärdena fastställas under uppsättningsfasen och alla siffror angående screeningprestanda kan beräknas först när screeningen har genomförts under en längre period.

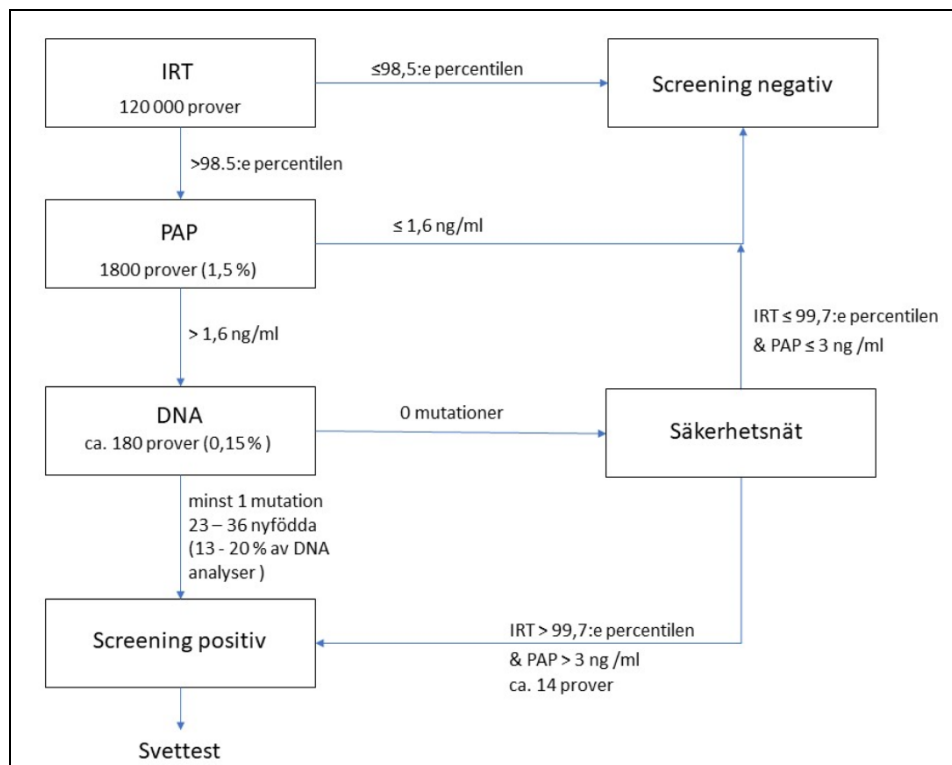
Barn med mekoniumileus kommer att genomgå screeningen. Sensitivitet samt PPV beräknas med och utan barn med mekoniumileus.

I nyföddhetsscreeningen i Sverige ingår även äldre barn som invandrar till Sverige – upp till 8 års ålder (2 år för SCID). För dessa barn finns inga internationella screeningfarenheter som man kan använda som riktlinjer. Däremot finns studier som visar att IRT-koncentrationen minskar exponentiellt under det första levnadsåret och därefter ligger på samma eller lägre nivå hos patienter med CF som hos friska individer [72, 73]. Detta innebär att CF-screening av icke-nyfödda barn inte går att utföra med nuvarande metod.

Testresultatet kommer att lagras i laboratoriets informations-system tillsammans med resultatet från övriga nyföddhetsscreeningar.

Eftersom det inte finns några erfarenheter av CF-screening i Sverige kommer screeningprotokollet kontinuerligt att anpassas för att uppnå kraven på sensitivitet och PPV samtidigt som detektion av barn med CFSPID och friska anlagsbärare hålls på en låg nivå.

Figur 2. Screeningmetod. Valda gränsvärden är ungefärliga och kommer att beslutas under uppsättningsfasen. Andelen prover som går vidare i varje screeningsteg uppskattades baserat på holländska och tyska studier [48, 54]. Antalet screeningpositiva barn som detekteras genom säkerhetsnät-förfarande kan inte uppskattas, eftersom fördelningen av IRT- och PAP-värdena inom populationen inte är känd. Dessa nyfödda kommer dock inte att bidra till detektion av anlagsbärare.



5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i en tidig fas än vid klinisk upptäckt

Det ska finnas effektiva åtgärder för det tillstånd som screeningen avser att upptäcka. Dessutom ska åtgärderna ha bättre effekt i en tidig fas än om tillståndet upptäcks kliniskt, i en senare fas. Man ska även ta hänsyn till åtgärdernas negativa effekter. Åtgärder som utförs när ett tillstånd har upptäckts vid screening, har i vissa fall färre negativa effekter än åtgärder som utförs efter att tillståndet har upptäckts kliniskt.

Insatser som ges efter nyföddhetsscreening för CF syftar till att förebygga undernäring och irreversibla förändringar på olika organ, framför allt lungorna. För den grupp barn som man vill identifiera med CF-screeningen beräknar man uppskattningsvis att åtgärderna kan tidigareläggas med i medeltal drygt 5 år och 7 månader (medianvärde cirka 1 år) om screening införs (se kriterium 2).

Monitorering samt förebyggande och behandlande åtgärder för nyfödda som diagnostiserats genom nyföddhetsscreening beskrivs i konsensusbaserade internationella riktlinjer [25, 74]. Riktlinjer finns även för CF-sjukdomens olika aspekter under andra skeden i livet [31]. I Sverige följs de europeiska riktlinjerna.

Diagnosen fastställs alltid på ett CF-center. Patienten får därmed omedelbar tillgång till CF-centrets multidisciplinära vårdteam i enlighet med internationella riktlinjer [25]. Patienten kommer initialt att följas upp minst en gång i månaden. Eftersom sjukdomen är fortskridande och behandlingen än så länge inriktad på symtomen är det viktigt med ett optimalt omhändertagande, såväl medicinskt som psykosocialt. De patienter som inte har möjlighet att få hela sin vård vid ett CF-center behöver ha ett starkt stöd på hemmaplan med regelbundna kontroller på ett CF-center (förutom vid diagnos och årsuppföljningar, vid komplikationer, vid transplantationsutredningar etc.). Ett CF-center erbjuder ökad specialisering och kunskap vad gäller alla aspekter av CF-sjukdomen och dess behandling. Ett stort antal utländska undersökningar (bland annat från USA, Australien, Storbritannien och Danmark) har visat att täta kontroller och en ”aggressiv” behandling med hjälp av multiprofessionella vårdteam på CF-center är den absolut viktigaste faktorn för ökad överlevnad.

De flesta patienter med CF (cirka 85 procent) dör av andningssvikt – att minska lungfunktionens försämring är därför ett primärt mål med CF-behandling. Nutritionsstatus har ett starkt samband med lungfunktion och överlevnad i CF. Därför är en normal tillväxt hos barn och en adekvat näringsstatus hos vuxna viktiga mål för CF-behandling [25]. För att kunna behålla lungfunktionen och en bra nutritionsstatus sätts behandlingarna in tidigt och i förebyggande syfte.

De åtgärder som sätts in för behandling av CF har länge varit huvudsakligen symtomatiska, men de senaste åren har de första sjukdomsmodifierande behandlingarna kommit, så kallade CFTR-modulatorer (behandling som påverkar CFTR-proteinet på cellnivå). Nedan presenteras både läkemedelsbehandlingar med CF-modulatorer samt andra åtgärder som leder till bättre lungfunktion och tillväxt.

Åtgärder som leder till en bättre lungfunktion

Vid varje uppföljningstillfälle görs en noggrann genomgång av luftvägarna. I samband med detta tas även bakterieodling från dessa, oftast i form av upphostningsprov. Lungröntgen görs som en baslinjemätning då diagnosen har ställts, därefter årligen samt om problem med lungor och luftvägar kvarstår trots behandling.

Lungbehandlingen består av slemlösande mediciner i peroral form och i inhalationsform. Vidare krävs slemmobiliserande och slemevakuerande åtgärder i form av andningsgymnastik.

Inhalationsbehandlingen ges två gånger dagligen med efterföljande lungbehandling och andningsgymnastik. Lungbehandlingen måste alltid individualiseras i förhållande till individens ålder, intressen och motivation samt allmänna tillstånd. I begreppet andningsgymnastik innefattas fysisk aktivitet, kontrollerad andning med och utan motstånd, huffning (en teknik för att genomforcerad utandning eliminera slem), autogent dränage, god hostteknik och lägesändringar. Andningsgymnastiken är dels till för att avlägsna sekret, dels för att bygga upp kondition och styrka samt för att behålla bröstkorgsrörlighet.

Vid minsta tecken till låggradig infektion i nedre luftvägarna – till exempel mer färgade sputa (upphostningsprov), allmän trötthet, dålig viktökning alternativt viktnedgång, ökad andningsfrekvens, tillkomst av hosta eller försämrade lungauskultationsfynd – ges antibiotika samtidigt som den dagliga lungbehandlingen intensifieras. Antibiotika ges även under virusangrepp, såsom vanliga förkylningar, eftersom patienter med CF ständigt härbärgerar bakterier i sina nedre luftvägar. Vid förekomst av *S. aureus* och *H. influenzae* ges antibiotika företrädesvis peroralt, vid *Pseudomonas*-arter oftast intravenöst, vilket mestadels sker i hemmet och sköts av patienterna själva. Numera finns ett flertal betalaktamantibiotika i inhalationsform, förutom tobramycin, vilket möjliggör inhalation av antibiotika som ger höga koncentrationer i lungorna. Antibiotika ges i stora doser (på grund av clearanceförhållanden), som korta kurer (tio till fjorton dagar) och i kombination (på grund av risken för resistensutveckling). Under senare år har infektioner med *Aspergillus* och icke-tuberkulösa mykobakterier (NTM-bakterier) ökat. Här, liksom vid ovanstående infektioner, är tidig insatt behandling viktigt med förhoppning om att det ska gå att behandla bort (eradikera) aktuell patogen.

Antiinflammatorisk behandling kan vara aktuell, men är ännu inte helt utvärderad [75].

Broncho-alveolär sköljning övervägs för nyfödda med symtom om de inte svarar på standardbehandling och om inget påvisats i de vanligaste odlingarna [74].

Vaccination

Förutom att erhålla det vanliga *vaccinationsprogrammet* bör barn med CF vaccineras med influensa- och hepatitvaccinet, samt med BCG-vaccinet mot tuberkulos. Det är lika viktigt att en vuxen individ med CF har ett fullgott vaccinationsskydd. Influenzavaccination ska ske årligen. Patienter med CF ska inte röka och inte heller vistas i rökig miljö. Alla med CF mår sämre när de utsätts för passiv rökning.

Lungtransplantation

Ovan beskrivna förebyggande behandling syftar till att patienten inte ska behöva en lungtransplantation. Dock kan personer med högradigt utvecklade lungförändringar lungtransplanteras framgångsrikt. Resultaten är lika goda som för personer med andra lungsjukdomar. I Sverige har hittills drygt hundra lungtransplantationer genomförts på patienter med CF.

Åtgärder som leder till en bättre nutrition och tillväxt

Mot bakgrund av att 95 procent av nordeuropeiska barn med CF utvecklar pankreasinsufficiens under det första levnadsåret är möjligheten att kunna sätta in tidig nutritionsbehandling betydelsefull [7]. När diagnosen har ställts bör barnets pankreasfunktion bedömas kliniskt samt genom mätning av pankreas elastas i avföring.

Om barnet är pankreassufficiënt vid diagnos bör upprepade mätningar göras under första levnadsåret med tanke på att pankreasinsufficiens kan uppkomma senare. Då insufficiens uppträder är tillförsel av pankreasenzym nödvändig för att ta tillvara fettinnehållet i kosten och åstadkomma en normal tillväxt. Mängden pankreasenzym anpassas till måltidernas storlek och framför allt till deras fettinnehåll. Målsättningen är normal tillväxt med normala avföringar; de senare bedöms utifrån antal, färg och konsistens. Som regel börjar man med en låg dos, vilket innebär 1–2 kapslar per måltid, för att sedan öka till behövlig dos. I extrema fall kan detta vara 20 kapslar per måltid (motsvarande cirka 10 000 enheter lipas per kilo kroppsvikt och dygn). Barnen följs upp av en erfaren CF-dietist eller av en barnläkare och gastroenterolog med erfarenhet av CF.

Vuxna patienter med CF kan i vissa fall klara sig med en mindre mängd lipasenheter per kilo kroppsvikt och dygn.

Måltiderna bör vara energirika och innehålla extra mycket fleromättat fett. Energibehovet är 120–150 procent av svenska näringsrekommendationer, ibland större. Extra tillskott av fettlösliga vitaminer (främst A-, D- och E-vitamin) ges, liksom K-vitamin före kirurgiska ingrepp. Storleken av vitamin-tillförseln baseras på regelbundna koncentrationsbestämningar i blod.

Salttillskott bör övervägas för alla nyfödda som fått diagnosen, i synnerhet under varma perioder och i samband med andra orsaker till hög saltförlust (feber, diarré).

Vikt, längd och huvudomfång registreras vid varje uppföljningstillfälle. Tillväxtmål sätts utifrån barnets genetiska förutsättningar. För att åstadkomma en normal tillväxt anpassas det dagliga energiintaget till att utgöra upp till 150 procent av det normala. Vid kliniska tecken på problem med tillväxt och nutrition görs en genomgång av dietist och en utredning av en eventuell bakomliggande infektion. Ökat energiintag, fortsatt optimering av dosen pankreasenzym och insättning av syraneutraliserande läkemedel kan övervägas, liksom en eventuell gastrostomi (se kriterium 2) [74].

Behandling av mekoniumileus

Mekoniumileus kan i många fall behandlas med gastrografen-acetylcysteinlavemang – i annat fall krävs kirurgisk åtgärd, av och till med temporär stomi ("påse på magen"). Likartade besvär (DIOS, distalt intestinalt obstruktionsyndrom) senare i livet kan behandlas på samma sätt. Det kan i dessa fall också vara aktuellt att ge gastrografen peroralt med efterföljande speciell lösning för tarmsköljning.

Läkemedelsbehandlingar

I Sverige finns fyra godkända CFTR-modulatorer som är delvis överlappande och delvis riktade mot olika patientgrupper, baserat på mutationstyper. I tabell 7 visas en översikt av aktuella CFTR-modulatorer, för vilka typer av mutationer de används, från vilken ålder de kan användas, om de är med i förmånen och kommande indikationsutvidgning inom den närmaste tiden. Tabell 8 visar resultatet från godkännande-studier av dessa läkemedel.

Tabell 7. Översikt över godkända CF läkemedel.

Läkemedel	Typ av mutation	Ålder	Förmån	Indikationsvidgning 2020/2021
Kalydeco (ivakaftor)	Gating-mutationer, R117H	Från 4 månader	Nej, process pågår	4 månader Ytterligare gating-mutationer
Orkambi (ivakaftor lumakaftor)	F508del homozygot	Från 2 år	Ja	
Symkevi ivakaftor tezakaftor	F508del homozygot F508del heterozygot + Residual funktion	Från 12 år	Nej, process pågår	6–11 år
Kaftrio elexakaftor ivakaftor tezakaftor	F508del homozygot F508del + Minimal funktion	Från 12 år	Nej, process pågår	6–11 år Ytterligare mutationstyper i kombination med heterozygot för F508del

Uppgifterna är hämtade från läkemedelsföretaget Vertex Pharmaceutical 2020–09–23

Tabell 8. Översikt över resultat från fas 3-studier på vuxna och barn från 12 år.

Läkemedel	Komparator	Studielängd	Absolut ppFEV1 förbättring	Minskning av pulmonära exacerbationer	Ökning av BMI/vikt	Minskning av svett-klorid, mM
Kalydeco [76]	Placebo	24 veckor	10,6 %	55 %	2,7 kg	48,1
Orkambi [77]	Placebo	24 veckor	2,8–3,3 %	30–39 %	0,24–0,28 enheter	-
Symkevi [78]	Placebo, Kalydeco	24 veckor	4 %	35 %	Ej signifikant	10,1
Kaftrio [79, 80]	Placebo, Symkevi	24 veckor, 4 veckor	10–14,3 %	63 %	1,04 enheter	41,8

Uppgifterna är hämtade från läkemedelsföretaget Vertex Pharmaceutical 2020-09-23

Enligt de europeiska riktlinjerna ska följande läkemedel användas för behandlingen av lungfunktionen:

- Ivacaftor bör betraktas som en del av vårdstandarden hos patienter med gatingmutationer.
- Ivacaftor har också visat effekt vid mutationer med kvarvarande CFTR-funktion.
- Lumacaftor i kombination med ivacaftor bör finnas som ett behandlingsalternativ för 508del/508del-patienter.

För närvarande ges dessa CFTR-modulatorer som ett komplement till standardbehandlingen. Nästa steg är att på ett standardiserat sätt undersöka om det går att avsluta delar av standardbehandlingen.

Framtida läkemedel inom CF

Behandlingen av en screenad patient med CF kommer i framtiden att ändras beroende på vilka CFTR-mutationer barnet har, och riktlinjerna för framtida sjukdomsmodifierande behandlingar kan komma att ändras snabbt. Det pågår flera fas I- och fas II-studier för nya CFTR-modulatorer [81].

Övrig behandling

Redan vid diagnos ses ofta förhöjda nivåer av levertransaminaser. Det görs kontinuerlig uppföljning av leverpåverkan. Individer med CF och leverpåverkan behandlas med ursodeoxicholsyra. Cirka 4 procent utvecklar en klinisk leversjukdom och kan behöva levertransplanteras.

Ungefär 20 procent av ungdomar med CF och 40–50 procent av vuxna med CF utvecklar en CF-relaterad diabetes (CFRD). Denna är ett mellanting mellan typ 1- och typ 2-diabetes. Individer med CFRD utvecklar inte någon ketoacidosis. Insulinbehandling är oftast aktuell. Kosten ska anpassas efter grundsjukdomen och inte vara en strikt diabeteskost.

Stöd till familjer

Vid diagnos krävs förutom medicinsk information också krisbehandling. Information om sjukdomen och dess behandling ges av olika yrkeskategorier.

Kurator, psykolog, dietist och sjukgymnast är här mycket viktiga kompetenser. Av kurator ges även information om samhällets stödåtgärder.

Psykologiskt stöd är förutom vid diagnostillfället också viktigt vid olika tillfällen under livet, så som vid olika faser av patientens frigörelse från föräldrarna (skolstart, eget boende), försämringsfaser, val av utbildning och yrke, inledande av samboförhållande/ingående av äktenskap, inför familjeplanering, inför respektive efter en eventuell lungtransplantation, inför döden, samt efter en CF-individs bortgång. Viktigt att beakta är också den information och det stöd som barn till sjuka föräldrar har rätt till.

CF-centren är så kallade kunskapscenter. Detta innebär att de ska ligga i frontlinjen vad gäller såväl medicinskt som psykosocialt omhändertagande samt bedriva forskning och utveckling. Vidare ska de ansvara för utbildning och kunskapsöverföring. Det senare sker genom att centren har regelbunden utbildning av patienter och anhöriga (webbinarier med patienter från hela landet, föräldraskolor m.m.) ofta tillsammans med patientföreningen (RfCF). CF-centren ger också regelbunden utbildning av såväl extern som intern vårdpersonal (regiondagar, studiebesök) samt regelbunden skräddarsydd utbildning av den egna personalen.

6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet

Screeningens effekt ska ha utvärderats i randomiserade populationsbaserade studier. Screeningen ska ha visats minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning till följd av tillståndet. Screening för vissa tillstånd kan dock inte utvärderas i randomiserade studier, av praktiska eller etiska skäl. Ett alternativ kan då vara dokumentation från flera oberoende vetenskapliga studier med annan design, som belyser tillståndens förlopp med och utan screening. Screeningprogram som har pågått en längre tid kan man också bedöma utifrån en utvärdering. Även negativa effekter av screeningen ska beskrivas inom ramen för detta kriterium.

Introduktion

I sammanställningen ingår en randomiserad kontrollerad studie (RCT), den så kallade Wisconsinstudien, som har resulterat i ett flertal publikationer. På grund av det begränsade antalet RCT, som troligtvis inte kommer att bli fler i framtiden, inkluderades även observationsstudier med kontrollgrupp.

Litteratursökningen (se sökdokumentation i bilaga) utfördes i februari 2020 och identifierade 664 publikationer. Av dessa inkluderades totalt 13 publikationer (en RCT och 12 observationsstudier) i sammanställningen. I tabell 9 i bilaga anges orsak till exklusion av primärstudier som lästes i fulltext. Resultaten från de inkluderade studierna beskrivs kortfattat nedan samt i tabell 10 i bilaga. Resultaten har evidensgraderats med GRADE, vilket redovisas i tabell 11 och 12 i bilaga. De negativa effekterna av ett införande av nyföddhetsscreening för CF beskrivs i kriterium 9.

För att kunna utvärdera införandet av nyföddhetsscreening krävs studier där relevanta utfallsmått har studerats. I huvudsak används följande parametrar för CF: nutritionsstatus, lungstatus, kolonisering/infektion med *Pseudomonas aeruginosa* i de nedre luftvägarna, försämringsepisoder (exacerbationer), sjukhusinläggningar. Viktigast är överlevnad.

Vid nyföddhetsscreening föreligger inga svårigheter att utvärdera nutritionstillstånd med mätmetoder som längd, vikt och BMI. Svårigheter föreligger däremot vad gäller lungstatus på nyfödda och små barn. Först vid 5–6 års ålder kan ett barn utföra ett lungfunktionstest (FEV₁). På senare år har LCI (lung clearance index) börjat att användas på små barn, men framförallt forskningsmässigt. Inga studier som ingår i denna sammanställning har använt sig av LCI. Strukturella lungförändringar kan ses på lungröntgen och datortomografi hos barn med CF, men eftersom olika system för bedömning

används är det problematiskt att sammanväga resultaten. Förekomst av *P aeruginosa* fastställs genom odling på upphostningsprov från nedre luftvägarna. En bedömning av antal exacerbationer liksom antal sjukhusinläggningar kan ingå i utvärderingen. Antal sjukhusinläggningar går inte alltid att översätta från ett land till ett annat, eftersom skillnaden i användandet av intravenös antibiotikabehandling i hemmet kan skilja stort. I vissa länder sker det alltid på sjukhus.

Nyföddhetsscreening för CF introducerades i ett fåtal länder redan på 1970-talet. Dessa länder är de länder som har kunnat presentera längst överlevnadsdata. Överlevnadsdata finns dock också från studier som initierats senare.

CF drabbar få barn (se kriterium 1). Därför är det svårt att genomföra studier som är tillräckligt stora för att det ska gå att se en statistiskt signifikant effekt på utfallsmått.

Vid en utvärdering av att införa nyföddhetsscreening för CF presenteras ofta data från patienter utan mekoniumileus, eventuellt presenteras data från patienter med mekoniumileus separat. Detta beror på att dessa patienter upptäcks tidigare än vid en nyföddhetsscreening, det vill säga de skulle inte ha nytta av en screening. CF-patienter med mekoniumileus har heller inte någon symptomfri fas. Patienterna kan vara svårt sjuka och ha en allvarligare prognos jämfört med andra patienter med CF. I några av de studier som ingår i den här sammanställningen inkluderas patienter med mekoniumileus. För att resultaten inte ska snedvridas i dessa studier är det viktigt att patienter med mekoniumileus ingår både i den screenade gruppen och i kontrollgruppen, eller studeras var för sig.

Överlevnad

Fyra olika studier presenterar mortalitetsdata (se tabell 10 i bilaga). Totalt ingår 10 676 deltagare i studierna. Dijk 2011 och McKay 2005 publicerar resultat från en australiensisk observationsstudie där barnen har följts i 15 respektive 18 år [82, 83]. I vår sammanvägning ingår data på CF-relaterade dödsfall under barnens första 18 år. Det är den längsta uppföljningstiden bland de studier som ingår i denna sammanställning. I den screenade gruppen dör 14,6 procent av barnen och i kontrollgruppen dör 19,1 procent av barnen. Historiska kontroller används, vilket kan ha påverkat resultatet till de screenades fördel, eftersom CF-vården hela tiden utvecklas och blir bättre.

Lai 2005 studerar ett stort antal barn (n=10 190), men genom att de använder data från vissa år och inte när barnen har nått en viss ålder, finns det en risk att barnen i kontrollgruppen i genomsnitt är något äldre än barnen i den screenade gruppen när de inkluderas i kohorten [84]. Ingen hänsyn har tagits till detta i de statistiska analyserna i denna sammanställning. Lai studerar död av alla olika orsaker. I den screenade gruppen dör 1,4 procent av barnen och i kontrollgruppen dör 3,5 procent av barnen.

Siret 2003 studerar CF-relaterade dödsfall under barnens första 10 år [85]. I den screenade gruppen dör 0 procent av barnen och i kontrollgruppen dör 8,3 procent av barnen. Resultatet är osäkert på grund av den korta uppföljningstiden.

Mastella 2001 studerar antalet dödsfall av alla orsaker under barnens första 16 år [86]. Det saknas information om huruvida barn med mekoniumileus och falskt negativt screeningresultat är inkluderade. I den screenade gruppen dör 1,6 procent av barnen och i kontrollgruppen dör 11,8 procent av barnen.

Sammanvägningen av de 4 studierna visar att risken att avlida är 6 procentenheter lägre om nyföddhetsscreening har införts, jämfört med om sjukdomen har upptäckts genom klinisk diagnos (riskskillnad -0,06 (95 % konfidensintervall (KI) -0,12 till 0,00)). Detta motsvarar en risk att dö för patienter med CF som är 65 procent lägre om nyföddhetsscreening har införts jämfört med om den inte har införts (risk ratio 0,35 (95 % KI 0,16 till 0,77)). Se träd-diagram 1 och 2 i bilaga.

Litteratursökningen identifierade ytterligare en observationsstudie som undersöker överlevnaden bland personer med CF i Italien [87]. Den här studien analyserar dock effekten av tidig jämfört med sen upptäckt, och inte effekten av införandet av nyföddhetsscreening. Artikelförfattarna låter den stora andelen falskt positiva från screeningtestet ingå i kontrollgruppen och detta påverkar eventuellt den genomsnittliga åldern vid diagnos i kontrollgruppen. Medianåldern vid diagnos är 1,8 år. I andra studier, och i Sverige i dag, är medianåldern cirka ett halvår. Därför ingår inte den här studien i vår sammanställning. Resultaten överensstämmer dock med dem som presenteras ovan; en signifikant större andel av de barn som diagnostiserades tidigt genom nyföddhetsscreening – jämfört med de som diagnostiserades sent genom klinisk upptäckt – överlevde till både 20 år (91,75 % (95 % KI 86,96 till 94,84) jämfört med 75,40 % (95 % KI 65,07 till 83,06)) och till 30 år (78,34 % (95 % KI 68,99 till 85,18) jämfört med 58,50 % (95 % KI 47,32 till 68,10)). I vidare analyser ser författarna att skillnaden mellan grupperna är störst bland dem med svårast symtom.

Ytterligare en italiensk observationsstudie identifierades, men även i denna är medianåldern för diagnos i kontrollgruppen för hög (1,3 år) för att studien ska inkluderas i underlaget [88]. Den här studien på 309 barn födda mellan 1973 och 1992 ser ingen skillnad i överlevnad mellan grupperna ($p = 0,13$) och vid 20 års ålder levde 80 procent av barnen i den screenade gruppen (standard error, SE; 4 procent) och 76 procent (SE, 5 procent) i kontrollgruppen. Dock såg man en tydlig effekt av ”tidsperiod” – överlevnaden var statistiskt signifikant bättre bland barn diagnostiserade 1983–1992 jämfört med dem som diagnostiserades 1973–1982 ($p = 0,0013$).

De identifierade studierna som studerar mortalitet är alla observationsstudier med kontrollgrupp. Tillförlitligheten till att införandet av nyföddhetsscreening leder till en mortalitetsminskning bedöms som låg (motsvarar det tidigare begreppet ”begränsat vetenskapligt underlag”), det går dock inte att säga hur stor effekten är och om den är kliniskt relevant.

Vikt

Vikt för åldern finns rapporterat i sju studier (se tabell 10 i bilaga). Totalt ingår 2 047 deltagare i studierna. Tyvärr redovisar studierna effekter som är uppmätta på olika sätt eller beräknade med olika statistiska metoder. Några studier utelämnar kvantitativa data och redovisar endast resultaten i figurer.

Sammantaget försvårar detta en kvantitativ sammanvägning av effekterna och därför ingår endast två studier i metaanalysen [89, 90]. Metaanalysen visar att den genomsnittliga skillnaden mellan gruppernas z-score-median för vikt är 0,30 (95 % KI 0,01 till 0,58), se träd-diagram 3 i bilaga. Det vill säga, screenade barns medianvärde för vikt för åldern är i genomsnitt 0,3 standardavvikelser högre än medianvärdet bland barn i kontrollgruppen. Totalt deltar 1 431 barn i de två studierna. I den mindre studien ingår barn med mekoniumileus endast i kontrollgruppen, vilket kan leda till att effekten av att införa nyföddhetsscreening ser större ut än vad den verkligen är [89].

Två äldre studier skriver att z-värdet är större i den screenade gruppen jämfört med kontrollgruppen, men redovisar inga siffror för skillnaden [85, 86]. Statistisk signifikans uppnås i den större studien. Det saknas info om barn med mekoniumileus och falskt negativa screeningresultat är inkluderade [86]. I den mindre studien är barn med falskt negativt screeningresultat exkluderade, vilket kan leda till att effekten av att införa nyföddhetsscreening ser större ut än vad den verkligen är [85].

Två mycket små studier (totalt 121 barn) redovisar hur z-värdet skiljer sig åt mellan grupperna när barnen är 15 år [83, 91]. Det redovisas inga spridningsmått i den ena studien, därför kan de inte sammanvägas i en metaanalys. Statistisk signifikans uppnås i en av studierna (barnen väger mer om nyföddhetsscreening har införts jämfört med om sjukdomen har upptäckts genom klinisk diagnos, skillnad i z-värde 1,1, $p = 0,0002$) men inte i den andra (medelskillnad i z-värde 0,3 (95 % KI -0,1 till 0,8)).

Farrell 2001 analyserar de barn som föddes 1985–1994 och som ingår i den randomiserade kontrollerade Wisconsinstudien [92]. Författarna använder upprepade data från 0 till 13 års ålder och undersöker hur stor andel av barnen som ligger under 10:e percentilen vad gäller vikt för åldern. De finner att sannolikheten för att vara allvarligt undernärd (det vill säga ligga under den 10:e percentilen) är 4 gånger högre för barn i kontrollgruppen än för screenade barn (OR 4,12 (95 % KI 1,64 till 10,38)).

I litteratursökningarna identifierades även en observationsstudie med kontrollgrupp från 2020 som exkluderades efter genomläsning. Schlüter analyserade brittiska barn födda mellan 2000 och 2015 [93]. I gruppen där nyföddhetsscreening hade införts ingick 1 526 barn, och i kontrollgruppen 1 827 barn. I genomsnitt låg båda gruppernas barn över normalvärdet för vikt för åldern under hela studietiden. Det stämmer inte överens med aktuella data från det europeiska CF-registret (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry) där brittiska barn med CF, 17 år eller yngre, har ett z-värde som är -0,3 (medianvärde). Artikelns värden stämmer heller inte överens med de värden som presenteras i det europeiska CF-registret för Sverige: -0,1 (range -3,6 till 2,7). Därför inkluderades inte Schlüter i sammanställningen.

Sammanfattningsvis beskriver endast en av de inkluderade artiklarna en RCT. Tillförlitligheten till resultatet i den studien bedöms som mycket låg. Orsaken är att det endast finns en studie, den är liten, precisionen är dålig och publikationsbias kan inte uteslutas. Sex av de inkluderade artiklarna beskriver observationsstudier med kontrollgrupp. Endast två av dem kan sammanvägas i en metaanalys, vilket försvårar en uppskattning av storleken på effekten. Alla studierna beskriver dock att barnen är tyngre om

nyföddhetsscreening har införts jämfört med om sjukdomen har upptäckts genom klinisk diagnos. I vissa studier är effekten statistiskt signifikant, i andra studier är den inte det. Tillförlitligheten till att det finns en positiv effekt av införandet av nyföddhetsscreening på ”vikt för åldern” bedöms som låg (motsvarar det tidigare begreppet ”begränsat vetenskapligt underlag”), det går dock inte att säga hur stor denna effekt är och om den är kliniskt relevant.

Längd

Längd för åldern finns rapporterat i sju studier med totalt 1 990 deltagare (se tabell 10 i bilaga). Endast två av studierna kan sammanvägas i en metaanalys, på grund av de orsaker som nämns i avsnittet om vikt [89, 90]. Metaanalysen visar att den genomsnittliga skillnaden mellan gruppernas z-score-median för längd är 0,52 (95 % KI 0,10 till 0,95), se träddiagram 4 i bilaga. Det vill säga screenade barns medianvärde för längd för åldern är i genomsnitt 0,5 standardavvikelser högre än medianvärdet bland barn i kontrollgruppen. Totalt deltar 1 420 barn i de två studierna. Barn med falskt negativt screeningresultat är exkluderade i den stora studien [90]. I den mindre studien ingår barn med mekoniumileus endast i kontrollgruppen, vilket kan leda till att effekten av att införa nyföddhetsscreening ser större ut än vad den verkligen är [89]. Båda studierna är observationsstudier med kontrollgrupp.

Zhang 2016 analyserar de barn som föddes 1985–1994 och som ingår i den randomiserade kontrollerade Wisconsinstudien [94]. Barn med mekoniumileus eller pankreassufficiens exkluderades. Författarna använder upprepade data från 2 till 18 års ålder, justerar för genetisk potential för längd och finner att de screenade barnen är längre än de barn som har fått sin CF-diagnos genom klinisk upptäckt. Skillnaden i z-värde är 0,30, $p = 0,02$. Det finns inga spridningsmått redovisade och därför kan studien inte ingå i metaanalysen.

Två mycket små studier (totalt 121 barn) redovisar hur z-värdet skiljer sig åt mellan grupperna när barnen är 15 år [83, 91]. Det redovisas inga spridningsmått i den ena studien, därför kan de inte sammanvägas i en metaanalys. Statistisk signifikans uppnås i en av studierna (barnen är längre om nyföddhetsscreening har införts jämfört med om sjukdomen har upptäckts genom klinisk diagnos, skillnad i z-värde 0,87, $p = 0,01$) men inte i den andra (medelskillnad i z-värde 0,4 (95 % KI -0,1 till 0,9)).

Två äldre studier skriver att z-värdet är högre i den screenade gruppen jämfört med kontrollgruppen, men redovisar inga siffror för skillnaden. Statistisk signifikans uppnås i den större studien [86]. Skillnaden mellan grupperna i den andra studien är statistiskt signifikant vid några mätningar, men inte alla. Bristen på signifikans kan bero på att många av barnen inte har hunnit uppnå de äldre åldrarna [85].

Sammanfattningsvis beskriver endast en av de inkluderade artiklarna en RCT. Tillförlitligheten till resultatet i den studien bedöms som mycket låg. Orsaken är att det endast finns en studie, den är mycket liten, precisionen är osäker (då inga spridningsmått presenteras) och publikationsbias kan inte uteslutas. Sex av de inkluderade artiklarna beskriver observationsstudier med

kontrollgrupp. Endast två av dem kan sammanvägas i en metaanalys, vilket gör det svårt att uppskatta effektens storlek. Alla studierna beskriver dock att barnen är längre om nyföddhetsscreening har införts jämfört med om sjukdomen har upptäckts genom klinisk diagnos. I vissa studier är effekten statistiskt signifikant, i andra studier är den inte det. Tillförlitligheten till att det finns en positiv effekt av införandet av nyföddhetsscreening på utfallsmåttet ”längd för åldern” bedöms som låg (motsvarar det tidigare begreppet ”be-gränsat vetenskapligt underlag”), det går dock inte att säga hur stor denna effekt är och om den är kliniskt relevant.

BMI

BMI för åldern finns rapporterat i 5 studier med totalt 745 deltagare (se tabell 10 i bilaga). Inga av studierna kan sammanvägas i en metaanalys, eftersom studiedesignen, eller hur utfallsmåttet är analyserat/redovisat skiljer sig åt. I två av studierna (en RCT och en observationsstudie) rapporteras BMI för åldern när deltagarna är 18 år [82, 94]. Zhang analyserade de barn som föddes 1985–1994 och som ingår i den randomiserade kontrollerade Wisconsinstudien. De ser ingen skillnad i z-värde mellan grupperna $-0,077$, $p = 0,76$. Dijk, som ser en skillnad mellan grupperna, använde historiska kontroller i sin observationsstudie. Medelskillnaden i z-värde är $0,6$, $p < 0,01$.

De övriga tre studierna är observationsstudier med kontrollgrupp. Två av studierna ser ingen skillnad mellan barn som screenades och de som upptäcktes kliniskt [86, 89]. Mastella presenterar inga siffror. Mak ser inte någon skillnad i z-värde över tid $-0,05$ (95 % KI $-0,24$ till $0,15$) även om barnen i kontrollgruppen har ett högre BMI än de screenade barnen, vid det första besöket. Den tredje studien är en mindre studie ($n = 21$) från USA som undersöker barn som är 15 år [91]. Den redovisar en statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. När barnen är yngre finns ingen skillnad.

Sammantaget är det svårt att bedöma effekten av att införa nyföddhetsscreening på BMI för åldern, eftersom olika studier visar olika resultat. Förutom bristande överensstämmelse mellan studierna gör studiedesignen att tillförlitligheten till effekten bedöms som mycket låg.

Lungfunktion

I fem studier undersöks lungfunktionen genom att sjukvårdspersonalen mäter barnens FEV₁ % av förväntat värde (se tabell 10 i bilaga). Totalt deltar 11 011 barn i studierna. Ingen av studierna kan sammanvägas i en metaanalys på grund av de orsaker som nämns i avsnittet om vikt.

Dijk 2011 och McKay 2005 [82, 83] publicerar resultat från en australiensisk observationsstudie där barnen har följts i 15 respektive 18 år. Vid båda åldrarna har kontrollgruppen en statistiskt signifikant sämre lungfunktion. Vid 18 års ålder är lungfunktionen i genomsnitt 79,5 procent i den screenade gruppen och 62,8 procent i kontrollgruppen, $p = 0,01$.

Collins 2008 undersöker en liten grupp amerikanska barn från 6 till 15 års ålder [91]. Vid varken 6 eller 15 års ålder är skillnaden mellan grupperna

statistiskt signifikant. Vid 15 års ålder är lungfunktionen i genomsnitt 90 procent i den screenade gruppen och 74 procent i kontrollgruppen, $p = 0,08$. Tyvärr presenteras inga spridningsmått, vilket gör att data inte kan inkluderas i en metaanalys. Under den tid som barnen ingår i studien (förutom vid 13 års ålder) har de screenade barnen bättre lungfunktion än de barn som har upptäckts kliniskt.

Sims 2005 undersöker en förhållandevis stor grupp brittiska barn som är mellan 5 och 9 år [90]. Inte heller de ser någon statistisk signifikant skillnad mellan grupperna. Skillnaden mellan de båda gruppernas medianvärde är $-0,16$ (95 % KI $-4,1$ till $3,9$).

Siret 2003 undersöker en liten grupp franska barn från 5 till 10 års ålder [85]. Inte heller de ser någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna, även om de endast presenterar resultatet i en figur. Vid de flesta åldrar har dock de screenade barnen en bättre lungfunktion än de barn som har diagnostiserats efter klinisk upptäckt.

Lai 2004 undersöker i en stor amerikansk studie hur många barn som har ett FEV₁ % av förväntat värde som är under 70 procent [95]. De ser ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna, oddsratio 0,87 (95 % KI 0,59 till 1,30).

Även Wisconsinstudien rapporterar data för lungfunktion [96]. Vi har dock valt att inte presentera dessa data eftersom man i den studien hade problem med infektioner med *P. aeruginosa*. Dessa problem finns inte i svensk CF-vård i dag (se nedan). Eftersom infektion med *P. aeruginosa* påverkar lungfunktionen valde vi att även exkludera utfallsmåttet lungfunktion i Wisconsinstudien i denna sammanställning.

Sammanfattningsvis visar endast en av de fem studierna en statistiskt signifikant effekt av införandet av nyföddhetscreening på lungfunktion, mätt som FEV₁ % av förväntat värde. Det är i den studie där man följer barnen längst. Vid 18 års ålder undersöks dock endast 79 deltagare. Det är ett problem att flera av studierna är små och att resultaten inte kan sammanvägas i en metaanalys. Flera av studierna visar ingen skillnad mellan grupperna.

Alla fem studierna är observationsstudier med kontrollgrupp. Det, tillsammans med en bristande överensstämmelse mellan de olika studiernas resultat, gör att tillförlitligheten till effekten på lungfunktion av att införa nyföddhetscreening bedöms som mycket låg.

Infektion med *P. aeruginosa*

Infektion med *P. aeruginosa* studeras i 7 studier med totalt 11 945 deltagare (se tabell 10 i bilaga). Endast två av studierna kan sammanvägas i en metaanalys [95, 97]. Både Baussano och Lai analyserar tid till infektion för att bestämma riskförhållandet mellan grupperna (se trädigram 5 i bilaga). Sammantaget ser de en statistiskt signifikant effekt av införandet av nyföddhetscreening, hazardkvot 0,88 (95 % KI 0,78 till 0,99). Det betyder att barnen har 12 procents lägre risk att insjukna om nyföddhetscreening har införts, jämfört med om sjukdomen istället upptäcks genom klinisk diagnos.

Fyra av de andra studierna analyserar oddsen att insjukna, men eftersom de följer barnen under olika lång tid, kan studierna inte sammanvägas i en metaanalys. Mak 2016 följer barnen i sin studie under sex år och rapporterar betydligt färre screenade barn jämfört med barn i kontrollgruppen som har eller har haft en infektion med *P. aeruginosa* [89]. Andelen är 28 procent i den screenade gruppen och 62 procent i kontrollgruppen. Ett problem med studien är dock att barn med mekoniumileus endast ingår i kontrollgruppen, vilket kan leda till att effekten av att införa nyföddhetsscreening ser större ut än vad den verkligen är.

Siret 2003 följer barnen i sin studie under 10 år och ser ingen signifikant skillnad i infektion med *P. aeruginosa* mellan grupperna [85]. 43 procent av barnen i den screenade gruppen är, eller har varit, infekterade minst en gång. Motsvarande siffra i kontrollgruppen är 42 procent. När de analyserar hur många barn som har haft 3 positiva test under ett halvår är andelen 10 procent vid screening och 11 procent vid klinisk upptäckt.

Dijk 2011 följer barnen tills de är 18 år [82]. Då har de allra flesta varit infekterade minst en gång (92 procent bland de screenade barnen och 100 procent bland barnen i kontrollgruppen) och skillnaden är inte statistiskt signifikant. Däremot är skillnaden statistiskt signifikant när de studerar andelen som har haft 3 positiva sputumprov efter varandra eller mucoid infektion (en markör för allvarlig infektion) (77 procent i den screenade gruppen och 100 procent i kontrollgruppen).

Sims 2007, som inkluderar till stor del samma population som Sims 2005, studerar andelen barn som har haft minst 3 infektioner under det senaste året [98]. Skillnaden är -4,5 (16 procent om nyföddhetsscreening har införts jämfört med 20 procent om sjukdomen har upptäckts genom klinisk diagnos). Skillnaden är inte statistiskt signifikant.

Collins 2008 beräknar att den genomsnittliga åldern för infektion i deras studie är 68 månader om nyföddhetsscreening har införts, jämfört med 86 månader om sjukdomen har upptäckts genom klinisk diagnos [91]. Skillnaden är inte statistiskt signifikant.

Även i Wisconsinstudien studeras infektion med *P. aeruginosa* [96]. Vi har dock valt att inte presentera dessa data i denna sammanställning. I Wisconsinstudien såg man att fler screenade barn än barn i kontrollgruppen infekterades med *P. aeruginosa*. De screenade barnen fick också sin infektion betydligt tidigare. Orsaken var sannolikt att fler i den screenade gruppen hörde till en äldre CF-klinik där barn med olika lungstatus behandlades utan att hållas åtskilda. Detta förhållande överensstämmer inte med förhållandena i den svenska CF-vården i dag. Därför valde vi att inte presentera data för infektion med *P. aeruginosa* från Wisconsinstudien i denna sammanställning.

I granskningen ingår sju observationsstudier med kontrollgrupp. Resultaten i de olika studierna stämmer inte överens utan visar på både en kliniskt relevant och en inte kliniskt relevant effekt. Det, tillsammans med studiernas design, gör att tillförlitligheten till effekten på ”infektion med *P. aeruginosa*” av att införa nyföddhetsscreening bedöms som mycket låg.

Sjukhusinläggningar

Två studier analyserar sjukhusinläggningar. Totalt ingår 416 deltagare (se tabell 10 i bilaga). Mak 2016 studerade barn med CF mellan 2008 och 2013 [89]. De finner en skillnad i antalet sjukhusinläggningar (median (range)); vid nyföddhetsscreening görs i genomsnitt 0,0 (0,0 till 4,0) inläggningar jämfört med 1,0 (0,0 till 5,0) inläggningar vid diagnos genom klinisk upptäckt. Skillnaden är statistiskt signifikant ($p < 0,001$). Ett problem med studien är dock att barn med mekoniumileus endast ingår i kontrollgruppen, vilket kan leda till att effekten av att införa nyföddhetsscreening ser större ut än vad den verkligen är.

Den franska studien från slutet av 1900-talet har studerat inläggning på sjukhus under uppföljningstiden [85]. Man fann sjukhusinläggningar i signifikant större utsträckning bland barn med CF som identifierats kliniskt än bland barn som identifierats genom nyföddhetsscreening: 86 procent jämfört med 49 procent, $p < 0,001$. Kriterierna för hemsjukvård och inläggning på sjukhus rapporterades vara jämförbara i de båda grupperna/regionerna.

I granskningen ingår två observationsgrupper med kontrollgrupp. De har studerat sjukhusinläggningar på sinsemellan olika sätt. På grund av flera olika anledningar, såsom studiedesignen, risken för bias, oprecisa data (eller bristen på spridningsmått) och risken för publikationsbias, bedöms tillförlitligheten till effekten av att införa nyföddhetsscreening på utfallet sjukhusinläggningar som mycket låg.

7. Testmetoden och den fortsatta utredningen ska accepteras av avsedd population

Majoriteten av den avsedda populationen ska uppfatta screeningprogrammets testmetod och eventuella fortsatta utredning som acceptabla. Det kan till exempel innebära att screeningundersökningen tar rimligt lång tid, och att testet och den eventuella vidare utredningen har en rimlig fysisk och psykisk påverkan. Man kan bedöma individernas acceptans av testet och utredningen utifrån bland annat deltagandet och erfarenheterna från de studier som ligger till grund för screeningprogrammet.

Varje program för nyföddhetsscreening av cystisk fibros består av två delar, en screeningdel (analyser) som görs i laboratoriet i samband med PKU-provtagning och en klinisk del som genomförs på ett CF-center. Oavsett hur protokollet ser ut avseende laboratoriedelen, kan den kliniska delen samt förmedlingen av ett positivt testresultat ha stora konsekvenser för barnet och dess föräldrar. Hantering av ett positivt resultat består av initial information till föräldrarna och kallelse till svetttest för fastställande av diagnos. Resultat från svetttester, som kan innebära ett svar om positivt CF-resultat, ett svar om anlagsbärarskap eller ett svar om CFSPID, måste också hanteras [21].

Screeningdel

Föräldrar är ställföreträdare för barnet och tar beslut om provtagning på samma sätt som vid nyföddhetsscreening av andra sjukdomar i Sverige. Analys av immunreaktivt trypsinogen (IRT) kan genomföras på det PKU-prov som sedan 1960-talet samlas in dag 3 från nyfödda barn i Sverige. Även analys av DNA eller PAP kan genomföras på PKU-provet. I Sverige är acceptansen för PKU-testet mycket hög och täckningsgraden är högre än 99 procent [99]. Information om nyföddhetsscreeningen och de ingående sjukdomarna ges på alla mödravårdscentraler i landet. Familjerna får dessutom information om nyföddhetsscreeningen i samband med att provet tas.

Klinisk del

Diagnosen ställs på kliniska symtom, hereditet samt patologiskt svetttest (negativt hos några få procent). Mutationsanalys kan vara diagnostisk och potentialdifferensanalys av nässlemhinna, liksom ICM (intestinal current measurement), bidrar till diagnos i vissa fall. Svetttest kan göras från 1–2 veckors ålder. Två patologiska svetttest och kliniska symtom som är förenliga med sjukdom eller positiv hereditet alternativt ett patologiskt svetttest och konfirmerande mutationsanalys krävs för definitiv diagnos. Patologiskt svett-

test är: klorid mer än 60 mmol/l. Gränsvärde är 30–60 mmol Cl/l. Den definitiva diagnosen ska fastställas på ett regionalt CF-center där information om sjukdomen samt inledande av behandling sker.

Diagnostiskt svetttest tar 20–30 minuter att genomföra och innebär inget väsentligt ingrepp eller smärta för barnet. De fyra CF-centren genomför i dag cirka 600 svetttester årligen vid klinisk misstanke om CF.

CF-centren uppskattar att CF-diagnosen för majoriteten av barnen kommer att kunna ställas vid 4 veckors ålder och senast vid 2 månaders ålder, vilket ligger inom det tidsintervall som ECFS rekommenderar [25]. Det kan dock finnas enstaka fall där diagnosen först kan ställas efter klinisk uppföljning och förnyat svetttest vid 6–12 månaders ålder eller senare [49].

Studier från europeiska länder som infört nyföddhetsscreening för CF tyder på att det finns en hög acceptans för det diagnostiska svetttestet. I en tysk studie gick 135 av 146 screenpositiva barn (92,5 procent) vidare till svetttest [46]. Av de resterande elva hade föräldrarna vägrat svetttestet i sex fall (4 procent), två barn hade avlidit och för tre barn saknades uppföljnings-information.

I en fransk studie från 2015 var det 8 av 4 264 begärda svetttester som inte utfördes (0,2 procent) [100].

En studie från Nederländerna visade att 175 av 180 begärda svetttest (97 procent) utfördes [53]. Föräldrarna hade vägrat testet i ett fall. Ett barn var prematurt varför testet inte kunde utföras och tre barn hade en annan dödlig sjukdom.

I en italiensk studie gick endast 80 av 98 screeningpositiva barn (82 procent) vidare till svetttest. Information om orsakerna till uteblivet svetttest och hur många föräldrar som hade vägrat testet saknas i publikationen [101].

Resultat från frivillig nyföddhetsscreening för CF i Massachusetts, USA, visade att endast 1,6 procent av föräldrarna avböjde deltagande i screeningen. Av 112 identifierade barn hade svetttest inte genomförts eller inte kunnat genomföras korrekt i 12 (10,7 procent) av fallen [102].

Föräldrars upplevelser av nyföddhetsscreening

Trots påfrestningarna är attityden till deltagande i nyföddhetsscreening positiv bland majoriteten av föräldrar, såväl bland föräldrar till barn med CF, barn med falskt positiva screeningresultat och friska anlagsbärare, som bland blivande föräldrar och nyblivna föräldrar [103–115]. En studie från Schweiz, där nyföddhetsscreening för CF implementerades 2011, visade att de flesta föräldrarna (88 procent) var nöjda med screeningen oavsett vilken den slutliga diagnosen var (84 procent av föräldrarna till barn utan CF och 96 procent av föräldrarna till barn med CF) [116].

En svensk studie har undersökt acceptansen för införande av nyföddhetsscreening för CF. I studien ingick föräldrar till 143 barn med CF vid Stockholms CF-center och två matchade populationer (föräldrar till barn med diabetes, respektive föräldrar i den allmänna befolkningen) [112]. De två

jämförelsegrupperna fick en kort information om sjukdomen och ombads resonera utifrån perspektivet att de själva hade fått ett barn med CF.

Majoriteten av föräldrarna i alla tre grupperna önskade att CF-screening hade varit möjligt när deras barn föddes (86 procent av föräldrarna till barn med CF, 70 procent av föräldrarna till barn med diabetes och 77 procent av föräldrarna i den allmänna befolkningen). Andelen negativt inställda var fyra procent av föräldrarna till barn med CF, och 11 respektive 8 procent i jämförelsegrupperna. Resten av föräldrarna kunde inte ta ställning i frågan. Majoriteten av föräldrarna till barn med CF (75 procent) ansåg att diagnosen hade ställts för sent.

Tiden mellan ett positivt screeningresultat och en klinisk diagnos

Resultat från flera studier tyder på att väntan på diagnostisk bekräftelse efter ett positivt screeningsresultat och efter svetttestet upplevs som emotionellt påfrestande [103-105, 107, 116-120].

Vikten av att minimera väntetiderna mellan screeningens olika steg framhålls i några studier och i de europeiska riktlinjerna från ECFS [25, 103, 110]. Det har visats att föräldrarnas upplevelser färgas av deras kunskaper om screening och CF och att genetisk vägledning innan svetttestet minskade föräldrarnas oro [108, 119, 121].

Efter att nyföddhetscreening för CF hade införts i Tyskland 2016 genomfördes en studie. I studien undersökte man föräldrars uppfattning av CF-screeningsprocessen och kommunikationen efter ett positivt screeningresultat. Studien visar att de föräldrar som informerades om det positiva screeningresultatet av en CF-specialist var mer nöjda. Mer än tre dagar mellan informationen om screeningresultatet och det diagnostiska testet upplevdes som för lång tid av 77,7 procent av familjerna. Det är därför viktigt att föräldrarna informeras om ett positivt screeningresultat via ett CF-center och endast när svetttestet kan göras inom 1–2 dagar [122].

Två studier rapporterar en stor variation i USA och Storbritannien, när det gäller när och hur föräldrar informeras, och påtalar behov av evidensbaserade riktlinjer för överlämning av resultat från screeningen [121, 123]. I några andra studier påpekar föräldrarna vikten av att den som återkopplar resultatet är lyhörd och har goda kunskaper om CF [108, 124, 125]. Överlämning per telefon har i flera studier associerats med mer negativa emotionella reaktioner, missuppfattningar kring testresultat och kvarstående oro för barnet efter ett negativt svetttest [117, 119, 126].

8. Åtgärderna vid tillståndet ska vara klarlagda och acceptabla för den avsedda populationen

Det ska finnas allmänt accepterade principer för hur tillståndet ska åtgärdas när det upptäcks i screeningprogrammet. Åtgärderna måste vara acceptabla för de allra flesta individer som har tillståndet, oavsett om den enskilda individen har symtom eller inte. Det finns få fördelar med att diagnostisera tillståndet tidigt om en stor andel av individerna inte går igenom de rekommenderade åtgärderna förrän de får symtom.

Riktlinjer för omhändertagande av barn med CF som har identifierats genom nyföddhetsscreening har publicerats av Cystic Fibrosis Foundation, European CF Neonatal Screening Working Group och ECFS [25, 74, 127].

Riktlinjerna följs av de svenska CF-centren och har ytterligare förtydligats.

- Barn med CF ska vårdas av pediatrika, multidisciplinära specialistteam med läkare, sjuksköterska, fysioterapeut, dietist, psykolog och kurator.
- Det ska finnas åtgärder som hindrar smittoöverföring av lungbakterier inom CF-centret.
- Familjerna bör erbjudas tillgång till genetisk vägledning.
- Syskon bör svettestas.
- Nyfödda ska undersökas vid centret var 4:e till 8:e vecka och oftare vid diagnos samt vid kliniska symtom.
- CF-teamet ska kommunicera effektivt med vårdteam på patientens hemort vid så kallad ”shared care”.
- Familjerna ska utbildas från diagnostillfället. De bör få tillgång till information som gradvis ökar kunskapen om vård vid CF och om vilka förändringar som är att vänta när barnet blir äldre.
- Familjerna ska ges möjlighet att kontakta CF-teamet under kontorstid. Speciella rutiner vid akut vårdbehov utanför kontorstid bör inrättas.
- Föräldrarna bör uppmuntras att se till att barnet får tillgång till standardvaccinationer.
- CF-centren bör ha utrustning och resurser för att kunna implementera riktlinjerna.

De specifika påståendena omfattar framför allt nutritionskontroll och nutritionsbehandling med särskilt fokus på tidig identifiering och behandling av pankreasinsufficiens, samt monitorering av lungsjukdom och tidig behandling av lunginfektioner. Insatserna har hög acceptans bland föräldrar till sjuka barn [128].

En slutsats i de europeiska riktlinjerna är att det finns ett knapphändigt underlag som det går att bygga rekommendationer på, och att det därför är viktigt att stärka underlaget genom att barn som identifieras efter nyföddhets-screening får delta i kontrollerade randomiserade studier.

Från de europeiska riktlinjerna kan man dela in en minsta standard för åtgärder efter en screening i tre kategorier beroende på utfallet från screening:

- Positivt resultat, det vill säga CF-diagnos
 - Ett positivt CF-diagnostiskt testresultat bör rapporteras snabbt (helst inom 24 timmar efter svettresultat) av en CF-läkare.
 - Patienten, eller föräldern/vårdgivaren, ska få tydlig skriftlig och muntlig information om sjukdomen och förses med tillgång till elektroniska medier från hälso- och sjukvården och patientorganisation.
 - En CF-specialist ska diskutera resultatet personligen med föräldrarna (om möjligt med bägge föräldrarna närvarande).
 - Familjen ska få skriftlig information att läsa efter besöket. Information om diagnos bör också skickas till familjens BVC.
 - Familjen bör ha en tydlig förståelse för kort- och långsiktiga vårdplaner för barnet.
 - Familjer till barn med CF bör vara informerade om CF-forskningens funktion och resultat, och vara medvetna om möjligheterna att delta i kliniska prövningar.
 - Genetisk vägledning och kontakt med experter inom klinisk genetik bör erbjudas.
 - En tidig uppföljning med CF-läkaren och CF-centret bör ordnas (senast inom en vecka) för att bedöma förståelsen hos föräldrarna. Kontaktinformation till CF-center bör ges.
 - Patienter och föräldrar bör få råd om andra informationsresurser, särskilt internet och CF-patientorganisation.
 - Vid det första diagnosmötet, bör patienter och föräldrar/bärare få information om modellen för den kliniska vården.
- Falskt positivt resultat
 - Familjer bör få en muntlig rapport om resultatet. De bör också få skriftlig information att referera till. Information bör också skickas till familjens BVC.
 - Informationen bör vara tydlig avseende:
 - Barnet har inte CF.
 - Barnet är en frisk anlagsbärare.
 - Framtida graviditeter för detta par är inte fria från risk för CF och föräldrarna kan välja genetisk vägledning.
 - Det finns konsekvenser som kan påverka reproduktionsbeslutet hos familjemedlemmar och barnet i fertil ålder.
- CFSPID
 - Barnet bör bedömas av en CF-specialist.
 - Utökad gensekvensering bör genomföras när en eller inga mutationer hittas.
 - Svetttestet bör upprepas på ett CF-center med betydande erfarenhet av mätning av svettklorid med standardmetod.

- Familjen bör få tydlig muntlig och skriftlig information om barnets nuvarande kliniska status och planerna för uppföljning och utvärderingar. Det bör erkännas att det för många av dessa barn kan finnas osäkerhet angående kliniska framsteg och möjliga framtida symtom. Information bör också skickas till familjens BVC.
- Barnet ska hanteras enligt ECFS-riktlinjerna [25].

Kommunikation av screeningresultat

Om screening införs behöver hälso- och sjukvården ha en beredskap för att effektivt kunna kommunicera testresultatet till föräldrarna till de barn som årligen beräknas få falskt positiva svar. Informationen bör ges såväl muntligt som skriftligt av personal med kompetens i genetisk vägledning. Effektiv kommunikation, samt möjlighet till genetisk vägledning, är grundläggande förutsättningar för att föräldrar ska förstå innebörden av resultatet, kunna efterfråga egen testning och förstå vikten av att informera barnet när det blir äldre.

Farrell 2011 fann att primärvårdsläkare som inbjudits att träna på återkoppling använde mycket facktermer utan att förklara dem, och i många fall inte kontrollerade föräldrarnas förståelse av informationen [129].

I en studie av Salm 2012 efterfrågade föräldrar att personalen skulle undvika facktermer, individanpassa kommunikationen (mängd, hastighet), uppmuntra frågor och kontrollera föräldrarnas förståelse av informationen vid återkoppling av resultaten. Resultat från Salm 2012 och Kai 2009 tyder på att personlig kommunikation av resultat oftare föredras av föräldrar vid screening för CF än vid nyföddhetscreening för andra tillstånd [121, 124].

Flera studier tyder på att information om anlagsbärrarstatus vid falskt positiva svar ofta missuppfattas. Studierna visar på missförstånd och okunskap om sjukdomens genetiska förutsättningar hos stora delar av föräldragrupperna efter falskt positiva svar [130-132]. Två amerikanska studier antyder att genetisk vägledning i samband med screeningen bidrar till ökad förståelse, men att missförstånd ändå kvarstår [118, 133].

Hantering av resultat från CF-utredning i Sverige i dag

I Sverige förekommer i dag ingen nyföddhetscreening för cystisk fibros. Diagnosen cystisk fibros ställs utifrån symtom, det vill säga barn (och i enstaka fall vuxna) fångas upp genom symtom förenliga med sjukdomen och i vissa fall utifrån hereditet. Patienterna remitteras för utredning och fastställande av diagnos till närmaste CF-center. Utredningen kan resultera i ett av tre utfall:

- fastställande av CF diagnos
- avfärdande av CF diagnos
- oklar diagnos.

Vård för CF ges vid fyra specialiserade CF-center i Göteborg, Lund, Uppsala och Stockholm. Alla patienter med CF i Sverige sköts via ett CF-center. CF-

centren har alltsedan de etablerades, i vissa fall för över 30 år sedan, utvecklat kunskap och rutiner för diagnostik av CF och omhändertagande av utfallet av de utredningar som görs.

Att utredningen görs noggrant är viktigt för alla tre utfallen. Om diagnosen fastställs följs patienten upp och behandlas i enlighet med europeiska riktlinjer. Om patienten inte visar sig ha CF återremitteras patienten till inremitterande läkare, alternativt till annan specialist beroende på behov. Cirka en gång per månad kommer ett barn med CF till sitt vårdteam. När familjer bor långt från ett CF-center sker den kontinuerliga uppföljningen av barnet i samarbete med barnklinik på hemorten (så kallad "shared care"). Dessa patienter kommer så ofta det behövs till ett CF-center och varje patient gör minst en uppföljning på CF-centret per år. Erfarenheter visar att avståndet till ett CF-center eller socioekonomiska aspekter inte utgör något problem i vården av patienter med CF. Insatserna har hög acceptans bland föräldrar till sjuka barn i dag och förväntas accepteras även av föräldrar till screenade barn.

Vid utredningen av ett barn med misstänkt CF kan en muterad CFTR-gen upptäckas utan att barnet har CF, det vill säga barnet är frisk anlagsbärare. Det är viktigt att korrekt information om betydelsen av detta kan ges, liksom om dess implikationer för framtiden. Det senare innebär genetisk vägledning. Samtliga CF-center handlägger 1–2 sådana fall per år. Vidare handlägger alla fyra centren bärarskap hos föräldrar (båda föräldrarna till ett barn med CF är bärare av en muterad CFTR-gen) samt ger i större eller mindre utsträckning genetisk vägledning.

Trots utvidgade undersökningar, visar ett fåtal patienter en oklar diagnos. Patienter med en oklar diagnos följs individuellt, vilket kan innebära alltifrån nästan full CF-behandling till glesare besök utan behandling men med möjlighet att snabbt sätta in en sådan vid behov. Varje år tas ställning till om patienten utvecklar/har utvecklat CF eller om patienten kan friskskrivas. Dessa få patienter kan ha ett stort behov av stöd, vilket kan erbjudas på respektive CF-center med hjälp av dess multiprofessionella team.

Oklar diagnos (CFSPID)

Vid en nyföddhetscreening för CF kommer man för enstaka barn inte att kunna fastställa om barnet har cystisk fibros eller inte, trots omfattande undersökningar inklusive EGA- (extended gene analysis) och NPD- (nasal potential differences) mätningar. Dessa barn kallas CFSPID (Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnosis) i Europa och CRMS (CF transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome) i USA. Nyligen kom man överens om en enhetlig internationell definition av CRMS/CFSPID [134]. Barnen uppvisar oftast inga symtom när de identifieras i screeningen. Hur många barn som identifieras som CRMS/CFSPID beror på vilket screeningprotokoll och vilka gränsvärden som används. I snitt räknar man med att det går ett barn med CFSPID på fem barn med CF [23, 134]. Enligt den föreslagna metoden för nyföddhetscreening i Sverige kommer 0–4 barn med CFSPID att upptäckas per år (se kriterium 4). Ungefär 6 till 48 procent av dessa barn utvecklar cystisk fibros [22]. Dessa barn behöver därför följas regelbundet vid ett CF-center, åtminstone upp till 6 års ålder. Om barnet mår

bra och inte har några symtom kan kontrollerna glesas ut. Huruvida man framöver helt kan avskriva dessa barn råder i nuläget ingen enighet om. Sättet att följa dessa barn har stora likheter med de oklara fall CF-centren redan följer.

9. Hälsovinster ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet

Screening har både positiva och negativa effekter. Dessa effekter ska belysas, så att balansen mellan nytta och skada kan bedömas för varje enskilt screeningprogram. Ur ett etiskt perspektiv är detta centralt – de positiva effekterna måste bedömas överväga de negativa effekterna för att ett screeningprogram ska kunna rekommenderas.

Positiva effekter

Optimerad funktionsnivå hos barn med CF

För den grupp barn som man vill identifiera med CF-screeningen beräknar man att åtgärderna kan tidigareläggas med i medeltal 2 år och 5 månader (medianvärde cirka 1 år) om nyföddhetsscreening införs, vilket medför att sjukligheten minskar. Såsom beskrivits i kriterium 6 är tillförlitligheten låg (motsvarar det tidigare begreppet ”begränsat vetenskapligt underlag”) till att det finns en positiv effekt av införandet av nyföddhetsscreening på mortalitet, vikt för åldern och längd för åldern. Det går dock inte att säga hur stor effekten är och om den är kliniskt relevant. Vidare har BMI för åldern, infektion med *P.aeruginosa*, sjukhusinläggningar, FEV1 % av förväntat normalvärde undersökts, men för dessa är tillförlitligheten till resultatet mycket låg.

Tidigarelagd diagnos och möjlighet till förberedelse

Identifiering av CF utan nyföddhetsscreening är beroende av kliniska tecken och symptom, vilket oftast resulterar i en försenad diagnos. Detta kan för föräldrarna leda till en svår resa med ångest och oro under den tid de söker svar och hänvisas till olika kliniska specialiteter, tills de får en korrekt definitiv diagnos [120]. Narrativ evidens och icke-systematiska översikter tyder på att en tidigarelagd presymtomatisk diagnos kan vara viktig för föräldrar, oavsett de fysiska nyttoeffekterna. Detta eftersom den påfrestande perioden av upprepade sjukhusbesök, oro och dålig symptomkontroll som ofta föregår klinisk diagnos kan förkortas eller elimineras [135, 136]. I en nederländsk studie var 88 procent av 1 372 blivande föräldrar positivt inställda till införande av nyföddhetsscreening, även för sjukdomar som CF där endast begränsade möjligheter till behandling ännu fanns. Det oftast angivna skälet var att en lång diagnostisk period skulle kunna förkortas [115].

Det har rapporterats att en del föräldrar förlorar förtroendet för vården innan en klinisk CF-diagnos slutligen ställs [137]. Läkare med vana av både klinisk och screeninginitierad diagnostik har erfarit att sådan misstro kan leda till sämre följsamhet med behandlingen bland föräldrar vars barn diagnostiserats kliniskt [128]. Presymtomatisk diagnos ger en möjlighet för vården att

förbereda föräldrarna på den kommande sjukdomsutvecklingen och lära ut omhändertagande genom strukturerade informations- och stöd-insatser [138]. Föräldrarna kan genom den tidiga diagnosen ges möjlighet att på ett proaktivt sätt ta hand om sitt barn och stärka anknytningsrelationen dem emellan.

Som det framgår i kriterium 7 är attityden till deltagande i nyföddhets-screening positiv bland majoriteten av föräldrar, oavsett utfall i screeningen.

Identifikation av friska anlagsbärare

De flesta nutida screeningprogram innehåller en DNA-komponent som inte bara identifierar barn med CF utan även barn som är heterozygota för sjukdomen (friska anlagsbärare). Kunskapen om statusen som anlagsbärare ger möjligheter till informerade framtida beslut vid familjeplanering för föräldrar och syskon, liksom för barnet själv senare i livet [139]. En amerikansk långtidsuppföljning, 11–14 år efter screeningen, visar att 65 procent av föräldrarna hade berättat och 19 procent planerade att berätta för barnet om statusen som anlagsbärare [133]. I två andra studier hade 66 respektive 60 procent av alla mödrar som hade ett barn med CF och som blivit gravida på nytt använt prenatal diagnostik vid efterföljande graviditet [140, 141].

Registerstudier tyder också på att incidensen av CF sjunker över tid, till följd av att screeningprogram införs och prenatal diagnostik används. En australiensisk studie fann att prevalensen per 10 000 nyfödda minskade från tidigare 3,96 till 3,28, vilket motsvarade en minskning om 17 procent (95 % KI 2–29 procent, $p = 0,025$). Minskningen förklarades av att anlagsbärare upptäcktes via screeningprogrammet och att föräldrarna därefter valde prenatalt test vid efterföljande graviditeter [142]. En fransk studie fann att prevalensen av CF hos nyfödda 1992–2001 sjönk från 1:1972 till 1:2838 när man tog hänsyn till de CF-relaterade graviditeter som avslutats under perioden [143]. Prenataldiagnostik stod därför för en minskning av förekomsten av CF hos nyfödda med 31 procent. I norra Italien, där nyföddhetsscreening för CF har använts under flera årtionden, fann man att prevalensen 1993–2007 årligen hade sjunkit med 0,16 per 10 000 nyfödda ($p < 0,001$). Minskningen var dock signifikant endast i det område där man erbjöd anlagstest även till fertila par ur den allmänna befolkningen [144].

En systematisk översikt av Hayeems från 2008 sammanfattar att enkätundersökningar och kvalitativa intervjustudier tyder på att föräldrar generellt är positivt inställda till kunskapen om barnets anlagsbärarstatus [145].

Egen testning bland anhöriga

Intresset för egen testning varierar både bland anhöriga till barn som identifierats som anlagsbärare och som är sjuka i CF. McClaren 2010 fann, i en studie av 30 familjer, att 64 procent av föräldrarna och 12 procent av barnens övriga släktingar hade testat sig 5–9 år efter barnets CF-diagnos [146]. För att öka andelen föreslår författarna förnyad kontakt med föräldrarna med förslag om så kallad kaskad-testning för övriga släktingar. En amerikansk randomiserad pilotstudie fann att signifikant fler föräldrar till friska anlagsbärare hade testat sig efter ett år när genetisk vägledning och erbjudande om testning gavs vid svetttestet, än när standardförfarandet med telefonsamtal nästföljande dag användes (50 procent jämfört 22 procent) [131].

Negativa effekter

Falskt positiva screeningresultat

Om screening införs kommer ungefär 3–16 barn årligen att identifieras med falskt positiva resultat och som friska anlagsbärare. För dessa medför screeningen inte några fysiska nyttoeffekter.

Anlaget som identifieras hos barnen aktualiserar frågan om bärarstatus även bland föräldrar, syskon och övrig släkt. En del kan uppleva detta som en önskad situation som de inte själva fått möjlighet att ta ställning till.

Om föräldrar väljer att testa sig kan falskt faderskap komma att upptäckas vilket kan medföra stora konsekvenser för en familj.

Falskt negativa screeningresultat

Liksom vid annan screening finns risk för att ett barn med CF erhåller ett falskt negativt resultat. Ett protokoll med en sensitivitet på 95 procent, vilket är miniminivån enligt europeiska riktlinjer, skulle innebära att 1 barn med CF årligen missas i screeningen i Sverige [25]. Möjliga orsaker hos barnet till falskt negativa IRT-testresultat är mekoniumileus (som dock innebär tidig CF-diagnos oavsett screening), blodtransfusion, virusinfektion som leder till akut magtarminfektion eller luftvägsinfektion, och prematuritet eller tillväxthämning under graviditeten [40]. Vid protokoll med en DNA-komponent kan barn med andra CFTR-mutationer än de som ingår i panelen passera oupptäckta, varför protokoll ibland inkluderar ett så kallat säkerhetsnät-förfarande.

För föräldrarna kan ett falskt negativt resultat medföra en känsla av felbehandling och misstro mot vården [147]. Det finns också en risk att den kliniska diagnostiken generellt försämras, som ett resultat av att de flesta barn med CF identifieras genom screening. Det saknas information om huruvida detta faktiskt har inträffat i länder som har infört screening, och sannolikt är det svårt att studera då enstaka patienter med CF i dag diagnostiseras först i vuxen ålder. Vid införande av screeningprogram är det viktigt med tydlig information till hälso- och sjukvården om att screeningen inte identifierar alla barn med CF och att symtom på sjukdomen även fortsatt bör uppmärksammas i differentialdiagnostiken [147].

Det har även påtalats att man behöver monitorera och kvalitetssäkra screeningprocessens olika steg för att minimera förekomsten av problem som i sig inte utgör ett falskt negativt resultat, men som ändå kan leda till att ett barn med CF undgår upptäckt. Här ingår tekniska, logistiska och kommunikativa problem som medför att ett prov inte tas, eller att föräldern inte tar barnet genom hela processen fram till svetttestet [148]. Sådan monitorering och kvalitetssäkring sker fortlöpande i det nuvarande svenska screeningprogrammet för nyfödda.

Mutationer med varierande kliniska konsekvenser

I samband med införande av screeningprogram för CF har det rapporterats en ökad förekomst av vissa mutationer som associeras med varierande kliniska konsekvenser. Barnet har då en eller två milda mutationer (klass IV–V) med

oklar framtida sjukdomsutveckling, och resultat på svetttest som är normalt eller ligger nära gränsvärdet. Detta har särskilt gällt mutationen R117H, som i sällsynta fall kan ge en form av CF som debuterar i vuxen ålder. Det är önskvärt att ett screeningprotokoll designas för att minimera upptäckten av personer som inte riskerar att utveckla en klinisk CF-bild och som därför inte har någon nytta av tidig upptäckt. R117H kommer att uteslutas i den svenska mutationspanelen eftersom majoriteten av patienter med den varianten inte blir sjuka.

Psykosociala aspekter

Oro och anknytning

Flera studier visar att föräldrar till barn med ett falskt positivt screeningresultat initialt hade stark oro vid svetttestet, men sedan kände sig lugna när de förstod att barnet var friskt [107, 133, 149, 150].

Flera studier visar att deltagandet i screening inte medför någon påverkan på relationen till barnet, eller endast en tillfällig påverkan för ett fåtal föräldrar [104, 110, 117]. Tluczek 2015 undersökte effekter på relationen mellan föräldrar och barn 12 månader efter ett positivt screeningresultat [151]. Man jämförde följande grupper: spädbarn med bekräftad CF, spädbarn med medfödd hypotyreos, spädbarn som var anlagsbärare för CF, och spädbarn med ett normalt resultat från screening. Studien visade att nyföddhetscreening inte var associerad med ångest och depression, däremot gav screeningen föräldrar till barn med CF större kunskap om barnets sårbarhet. När det gällde föräldrars upplevelse av anknytningsrelationen sågs ingen signifikant skillnad för CF-gruppen, detta kan dock bero på att CF-gruppen var en liten grupp. Ett intressant resultat från denna studie var att papporna i gruppen med anlagsbärare upplevde en bättre anknytningsrelation till barnet jämfört med kontrollgruppen.

Det finns två studier som visar att screening kan påverka relationen mellan barn och föräldrar. En studie från USA visar att identifiering av anlagsbärarskap hos barnet efter ett positivt screeningresultat, försämrade relationerna inom familjen – särskilt hos dem som visade tecken på andningssjukdomar [109]. En annan studie visar att mödrarna till spädbarn som identifierats med CF i screening oftare använde flaskmatning och visade mindre känslighet i interaktionen med sina barn än mödrar till friska anlagsbärare och friska barn [152]. De hade även högre nivåer av depressions- och ångestsymtom än de övriga mödrargrupperna. Resultaten tyder på att stödinsatser bör erbjudas föräldrarna till CF-sjuka barn som identifieras genom screening, både för att främja amningen och anknytningen.

Enligt flera studier kan sättet på vilket ett positivt screeningsresultat för CF kommuniceras påverka både barnet och familjen, både på kort och lång sikt [120]. En studie i England visade att sättet som resultaten förmedlades på, snarare än bärarskapsresultatet i sig, ledde till oro och stress hos föräldrarna. Föräldrar som tidigare hade kännedom om bärarstatus, eller möjlighet att ha ett bärarresultat, hanterade informationen lättare. Föräldrar betraktade information om anlagsbärarskap som värdefull information som de ville dela

med sin familj och i framtiden med sitt barn. Dock behövde föräldrarna utökat stöd efter att resultatet hade kommunicerats för att kunna överväga och få tillgång till kaskadscreening och kommunicera detta med sin familj [153].

Det finns blandade uppgifter om hur hälso- och sjukvården påverkas av ett falskt positivt resultat. En studie från Nederländerna visade ingen signifikant skillnad på föräldrars oro för barnets hälsa och besök hos vårdcentralen mellan barn med falskt positivt CF-resultat och barn med falskt negativt resultat [150]. I en kanadensisk studie hade spädbarn med ett falskt positivt resultat högre andel öppenvårdsbesök (16,2 procent) och sjukhusinläggningar (1,5 procent) jämfört med barn med negativt screeningresultat som hade 13,2 procent öppenvårdsbesök och 0,7 procent sjukhusinläggningar. Dock skilde sig inte andelen CF-relaterade besök och besök på akuten mellan grupperna [154]. I en annan studie från USA fann man mer dokumenterad sjukdom under det första levnadsåret, både för barn med CF och för friska anlagsbärare, i jämförelse med friska barn (CF-relaterad sjukdom exkluderat). Fyndet bland friska anlagsbärare antogs kunna bero på en bristande förståelse av screeningresultatet – och på grund av detta obefogad oro och obefogad vårdutnyttjande – eller på hittills odokumenterade hälsoproblem hos gruppen barn som är heterozygota det vill säga friska anlagsbärare av sjukdomen [155].

Även utbildning och etnicitet kan påverka föräldrars uppfattning av ett screeningprogram. Tluczek 1992 fann att föräldrar med lägre utbildningsnivå i större utsträckning än de med högre utbildningsnivå hade kvarstående oro efter ett negativt svetest [117]. I Schweiz hade utländska föräldrar till barn med CF mer negativa känslor efter ett besök på CF-center [116].

Resultat med CFSPID och oro vid oklar diagnos

Även med dagens kliniska CF-diagnostik identifieras patienter med oklar diagnos. Antalet kommer dock att öka om nyföddhetsscreening införs. Dessa barn kommer inte ha några symtom när de hittas i screeningen. I Sverige kan 0–4 barn med CFSPID detekteras varje år genom nyföddhetsscreening (se kriterium 4). Det finns väldigt lite forskning på psykologiska effekter på föräldrar av ett CFSPID-resultat [120].

I en studie jämfördes reaktioner bland föräldrar till samtliga 11 barn som under en åttaårsperiod (1997–2004) hade fått en oklar diagnos, med föräldrar vars barn hade diagnostiserats med CF respektive friskförklarats. Efter en längre tid (2–10 år, beroende på barnets födelseår) sågs ingen skillnad i oro för barnets hälsa mellan grupperna med oklar diagnos och friska kontroller. Däremot rapporterade signifikant fler föräldrar, till både barn med CF och barn med oklar diagnos, känslomässiga problem till följd av barnets hälsotillstånd än föräldrar till friska kontroller [156]. En sekundär analys av en liten grupp föräldrar till barn med CFSPID visade att osäkerheten som fanns kvar hos föräldrarna var central i föräldrarnas upplevelse – de upplevde resultaten från screeningen och svetestet som motstridiga. För föräldrarna var det förvirrande att screeningresultatet visade att barnet hade två CF-mutationer som vanligtvis resulterar i ett onormalt svetest, CF-symtom och CF-diagnos, men att barnet hade ett normalt svetestresultat och var utan symtom. Bland föräldrar till barn med CFSPID kvarstod oron efter den första kommunikationen, men minskade under året som ett resultat av att barnet var fortsatt

friskt [157]. På vilket sätt resultatet kommunicerades kunde minska oron [20].

I en annan studie var CFSPID inte förknippat med ångest och oro utan ledde till hälsorelaterade osäkerhet och kvalitativa problem. Föräldrarna uppskattade en kontinuerlig kontakt med experter, men hade blandade känslor för de kliniska uppföljningarna [158].

Barnen med CFSPID har i de flesta fall en gynnsam prognos och det finns inget bevis för en förbättrad prognos till följd av en tidig behandling. I dessa oklara fall kan nackdelarna med en tidig upptäckt, det vill säga onödig mediciner och börda för familjen, överväga fördelarna [21].

Referenser

1. Farrell, PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008; 7(5):450-3.
2. Lannefors, L, Lindgren, A. Demographic transition of the Swedish cystic fibrosis community-results of modern care. *Respiratory Medicine*. 2002; 96(9):681-5.
3. Socialstyrelsen. Ovanliga diagnoser/Cystisk fibros. Accessed September 2015 from <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/cystiskfibros>.
4. Scotet, VG, H.; Farrell, P.M. Newborn Screening for CF across the Globe—Where Is It Worthwhile? *Int J Neonatal Screen*. 2020; 6(18).
5. ECFS Patient Registry, Annual Data Report. 2018.
6. Socialstyrelsen. Vissa medfödda ämnesomsättningsrubbningar hos barn: diagnostik och behandling; Socialstyrelsen; 1982.
7. Littlewood, J, Wolfe, S, Conway, S. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2006; 41(1):35-49.
8. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009; 373(9678):1891-904.
9. Lek, N, Acerini, C. Cystic fibrosis related diabetes mellitus - diagnostic and management challenges. *Current Diabetes Reviews*. 2010; 6(1):9-16.
10. Staufer, K, Halilbasic, E, Trauner, M, Kazemi-Shirazi, L. Cystic fibrosis related liver disease-another black box in hepatology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014; 15(8):13529-49.
11. Kahn, T, Wagener, J, Bost, T, Martinez, J, Accurso, F, Riches, D. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995; 151(4):1075-82.
12. Stahl, M, Wielpütz, MO, Ricklefs, I, Dopfer, C, Barth, S, Schlegel, A, et al. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199(10):1238-48.
13. Svedberg, M, Gustafsson, P, Tiddens, H, Imberg, H, Pivodic, A, Lindblad, A. Risk factors for progression of structural lung disease in school-age children with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2019.
14. Kollberg, H. Cystisk fibros-urgammal sjukdom med ny aktualitet. *Historik och klinik. Läkartidningen*. 1999; 96(30-31):3324-9.
15. de Monestrol, I. Studies as a basis for the possible introduction of newborn screening for Cystic fibrosis in Sweden. Stockholm: Karolinska Institutet; 2011.
16. de Monestrol, I, Klint, A, Sparen, P, Hjelte, L. Age at diagnosis and disease progression of cystic fibrosis in an area without newborn

- screening. Paediatric and Perinatal Epidemiology. 2011; 25(3):298-305.
17. Schaedel, C, de Monestrol, I, Hjelte, L, Johannesson, M, Kornfalt, R, Lindblad, A, et al. Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2002; 33(6):483-91.
 18. Geborek, A, Hjelte, L. Association between genotype and pulmonary phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011; 10(3):187-92.
 19. Strandvik, B, Bjorck, E, Fallstrom, M, Gronowitz, E, Thountzouris, J, Lindblad, A, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene of patients with classical and atypical forms of cystic fibrosis from southwestern Sweden: identification of 12 novel mutations. *Genetic Testing*. 2001; 5(3):235-42.
 20. Johnson, FS, K.W.; Ulph, F. Psychological Impact on Parents of an Inconclusive Diagnosis Following Newborn Bloodspot Screening for Cystic Fibrosis: A Qualitative Study. *Int J Neonatal Screen*. 2019; 5:23.
 21. Barben, JC, J. Processing Newborn Bloodspot Screening Results for CF. *Int J Neonatal Screen*. 2020; 6:25.
 22. Munck, A. Inconclusive Diagnosis after Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *Int J Neonatal Screen*. 2020; 6:19.
 23. Barben, J, Castellani, C, Dankert-Roelse, J, Gartner, S, Kashirskaya, N, Linnane, B, et al. The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2017; 16(2):207-13.
 24. Cystic fibrosis foundation, Newborn screening for CF. Hämtad 2020.09.27 från: <https://www.cff.org/What-is-CF/Testing/Newborn-Screening-for-CF/>
 25. Castellani, C, Duff, AJA, Bell, SC, Heijerman, HGM, Munck, A, Ratjen, F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2018; 17(2):153-78.
 26. Sommerburg, O, Hammermann, J. Pancreatitis-Associated Protein in Neonatal Screening for Cystic Fibrosis: Strengths and Weaknesses. *International Journal of Neonatal Screening*. 2020; 6(2).
 27. Castellani, C, Southern, KW, Brownlee, K, Dankert Roelse, J, Duff, A, Farrell, M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009; 8(3):153-73.
 28. Cheillan, D, Vercherat, M, Chevalier-Porst, F, Charcosset, M, Rolland, MO, Dorche, C. False-positive results in neonatal screening for cystic fibrosis based on a three-stage protocol (IRT/DNA/IRT): Should we adjust IRT cut-off to ethnic origin? *Journal of inherited metabolic disease*. 2005; 28(6):813-8.
 29. Giusti, R. Elevated IRT levels in African-American infants: implications for newborn screening in an ethnically diverse population. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43(7):638-41.
 30. Bobadilla, JL, Macek, M, Jr., Fine, JP, Farrell, PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence

- data and application to screening. *Human mutation*. 2002; 19(6):575-606.
31. Smyth, AR, Bell, SC, Bojcin, S, Bryon, M, Duff, A, Flume, P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014; 13:S23-S42.
 32. Green, A, Kirk, J. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Annals of clinical biochemistry*. 2007; 44(Pt 1):25-34.
 33. Farrell, PM, Rosenstein, BJ, White, TB, Accurso, FJ, Castellani, C, Cutting, GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The Journal of pediatrics*. 2008; 153(2):S4-s14.
 34. Munck, A, Mayell, SJ, Winters, V, Shawcross, A, Derichs, N, Parad, R, et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2015; 14(6):706-13.
 35. Mayell, SJ, Munck, A, Craig, JV, Sermet, I, Brownlee, KG, Schwarz, MJ, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009; 8(1):71-8.
 36. Castellani, C, Massie, J. Emerging issues in cystic fibrosis newborn screening. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2010; 16(6):584-90.
 37. Kloosterboer, M, Hoffman, G, Rock, M, Gershan, W, Laxova, A, Li, Z, et al. Clarification of laboratory and clinical variables that influence cystic fibrosis newborn screening with initial analysis of immunoreactive trypsinogen. *Pediatrics*. 2009; 123(2):e338-46.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Green, A, Isherwood, D, Pollitt, R. A laboratory guide to newborn screening in the UK for Cystic fibrosis. *NHS Screening programmes*; 2011.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Iovanna, JL, Ferec, C, Sarles, J, Dagorn, JC. The pancreatitis-associated protein (PAP). A new candidate for neonatal screening of

- cystic fibrosis. *Comptes rendus de l'Academie des sciences Serie III, Sciences de la vie*. 1994; 317(6):561-4.
44. Sarles, J, Barthelémy, S, Ferec, C, Iovanna, J, Roussey, M, Farriaux, JP, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1999; 80(2):F118-22.
 45. Vernooij-van Langen, AM, Loeber, JG, Elvers, B, Triepels, RH, Roefs, J, Gille, JJ, et al. The influence of sex, gestational age, birth weight, blood transfusion, and timing of the heel prick on the pancreatitis-associated protein concentration in newborn screening for cystic fibrosis. *Journal of inherited metabolic disease*. 2013; 36(1):147-54.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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. 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.
 51. 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.
 52. 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).
 53. 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.

54. 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.
55. 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).
56. 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.
57. 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.
58. Thauvin-Robinet, C, Munck, A, Huet, F, Génin, E, Bellis, G, Gautier, E, et al. The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. *Journal of Medical Genetics*. 2009; 46.
59. Castellani, C, Southern, KW, Brownlee, K, Dankert Roelse, J, Duff, A, Farrell, M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2009; 8(3):153-73.
60. Bergougnot, A, Lopez, M, Girodon, E. The Role of Extended CFTR Gene Sequencing in Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *International Journal of Neonatal Screening*. 2020; 6(1).
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Stewart, C, Pepper, MS. Cystic Fibrosis in the African Diaspora. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017; 14(1):1-7.
66. Kay, DM, Langfelder-Schwind, E, DeCelie-Germana, J, Sharp, JK, Maloney, B, Tavakoli, NP, et al. Utility of a very high IRT/No

- mutation referral category in cystic fibrosis newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50(8):771-80.
67. Massie, J, Curnow, L, Tzanakos, N, Francis, I, Robertson, CF. Markedly elevated neonatal immunoreactive trypsinogen levels in the absence of cystic fibrosis gene mutations is not an indication for further testing. *Archives of disease in childhood*. 2006; 91(3):222-5.
 68. 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.
 69. 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.
 70. 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.
 71. GBA. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3327/2015-08-20_Kinder-RL_Mukoviszidose_Aenderung-Neufassung_ZD.pdf.
 72. Davidson, AGF, Wong, LTK, Kirby, LT, Applegarth, DA. Immunoreactive Trypsin in Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1984; 3 (Suppl. 1).
 73. Brown, RC, Chalmers, DM, Rowe, VL, Kelleher, J, Littlewood, JM, Losowsky, MS. Comparison of the diagnostic value of serum pancreatic isoamylase and immunoreactive trypsin measurement in patients with cystic fibrosis. *Journal of Clinical Pathology*. 1982; 35.
 74. Sermet-Gaudelus, I, Mayell, SJ, Southern, KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010; 9(5):323-9.
 75. Hanséus K, JM, Norman M. *Barnmedicin*. Lund: Studentlitteratur; 2020.
 76. Ramsey, BW, Davies, J, McElvaney, NG, Tullis, E, Bell, SC, Dřevínek, P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; 365(18):1663-72.
 77. Wainwright, CE, Elborn, JS, Ramsey, BW, Marigowda, G, Huang, X, Cipolli, M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015; 373(3):220-31.
 78. Taylor-Cousar, JL, Munck, A, McKone, EF, van der Ent, CK, Moeller, A, Simard, C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017; 377(21):2013-23.
 79. Heijerman, HGM, McKone, EF, Downey, DG, Van Braeckel, E, Rowe, SM, Tullis, E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10212):1940-8.
 80. Middleton, PG, Mall, MA, Dřevínek, P, Lands, LC, McKone, EF, Polineni, D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic

- Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019; 381(19):1809-19.
81. Drug development pipeline. Hämtad 2020.10.15 från: <https://www.cff.org/Trials/pipeline>
 82. 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.
 83. 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.
 84. 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.
 85. 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.
 86. 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.
 87. Tridello, G, Castellani, C, Meneghelli, I, Tamanini, A, Assael, BM. Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. *ERJ open research*. 2018; 4(2).
 88. Assael, BM, Castellani, C, Ocampo, MB, Iansa, P, Callegaro, A, Valsecchi, MG. Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years. *American journal of epidemiology*. 2002; 156(5):397-401.
 89. 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.
 90. 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.
 91. Collins, MS, Abbott, M-A, Wakefield, DB, Lapin, CD, Drapeau, G, Hopfer, SM, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatric Pulmonology*. 2008; 43:648-55.
 92. 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.
 93. 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. *Thorax*. 2020; 75(2):123-31.
94. Zhang, Z, Lindstrom, MJ, Farrell, PM, Lai, HJ. Pubertal Height Growth and Adult Height in Cystic Fibrosis After Newborn Screening. *Pediatrics*. 2016; 137(5).
 95. 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.
 96. 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.
 97. 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.
 98. Sims, EJ, Clark, A, McCormick, J, Mehta, G, Connett, G, Mehta, A. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*. 2007; 119(1):19-28.
 99. Personlig kommunikation Martin Engvall. 2015-09-20.
 100. Audrezet, M, Munck, A, Scotet, V, Claustres, M, Roussey, M, Delmas, D, et al. Comprehensive CFTR gene analysis of the French cystic fibrosis screened newborn cohort: implications for diagnosis, genetic counseling, and mutation-specific therapy. *Genetics in Medicine*. 2015; 17(2):108-16.
 101. 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.
 102. 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.
 103. Moran, J, Quirk, K, Duff, AJ, Brownlee, KG. Newborn screening for CF in a regional paediatric centre: the psychosocial effects of false-positive IRT results on parents. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2007; 6(3):250-4.
 104. Parsons, EP, Clarke, AJ, Bradley, DM. Implications of carrier identification in newborn screening for cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2003; 88(6):F467-71.
 105. Rueegg, CS, Kuehni, CE, Gallati, S, Baumgartner, M, Torresani, T, Barben, J. One-year evaluation of a neonatal screening program for cystic fibrosis in Switzerland. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013; 110(20):356-63.
 106. Ulph, F, Cullinan, T, Qureshi, N, Kai, J. Informing children of their newborn screening carrier result for sickle cell or cystic fibrosis: qualitative study of parents' intentions, views and support needs. *Journal of genetic counseling*. 2014; 23(3):409-20.

107. Beucher, J, Leray, E, Deneuville, E, Roblin, M, Pin, I, Bremont, F, et al. Psychological effects of false-positive results in cystic fibrosis newborn screening: a two-year follow-up. *The Journal of pediatrics*. 2010; 156(5):771-6, 6.e1.
108. Lang, CW, McColley, SA, Lester, LA, Ross, LF. Parental understanding of newborn screening for cystic fibrosis after a negative sweat-test. *Pediatrics*. 2011; 127(2):276-83.
109. Tluczek, A, Orland, KM, Cavanagh, L. Psychosocial consequences of false-positive newborn screens for cystic fibrosis. *Qualitative health research*. 2011; 21(2):174-86.
110. al-Jader, LN, Goodchild, MC, Ryley, HC, Harper, PS. Attitudes of parents of cystic fibrosis children towards neonatal screening and antenatal diagnosis. *Clinical genetics*. 1990; 38(6):460-5.
111. Merelle, ME, Huisman, J, Alderden-van der Vecht, A, Taat, F, Bezemer, D, Griffioen, RW, et al. Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003; 111(2):346-50.
112. de Monestrol, I, Brucefors, AB, Sjöberg, B, Hjelte, L. Parental support for newborn screening for cystic fibrosis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2011; 100(2):209-15.
113. Lang, CW, Stark, AP, Acharya, K, Ross, LF. Maternal knowledge and attitudes about newborn screening for sickle cell disease and cystic fibrosis. *American journal of medical genetics Part A*. 2009; 149a(11):2424-9.
114. Vernooij-van Langen, AM, Reijntjens, S, van der Pal, SM, Loeber, JG, Dompeling, E, Dankert-Roelse, JE. To know or not to know, disclosure of a newborn carrier screening test result for cystic fibrosis. *European journal of medical genetics*. 2013; 56(4):192-6.
115. Plass, AM, van El, CG, Pieters, T, Cornel, MC. Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: prospective parents' opinions. *Pediatrics*. 2010; 125(1):e99-106.
116. Rueegg, CS, Barben, J, Hafen, GM, Moeller, A, Jurca, M, Fingerhut, R, et al. Newborn screening for cystic fibrosis - The parent perspective. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2016; 15(4):443-51.
117. Tluczek, A, Mischler, EH, Farrell, PM, Fost, N, Peterson, NM, Carey, P, et al. Parents' knowledge of neonatal screening and response to false-positive cystic fibrosis testing. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 1992; 13(3):181-6.
118. Ciske, DJ, Haavisto, A, Laxova, A, Rock, LZ, Farrell, PM. Genetic counseling and neonatal screening for cystic fibrosis: an assessment of the communication process. *Pediatrics*. 2001; 107(4):699-705.
119. Tluczek, A, Kosciuk, RL, Farrell, PM, Rock, MJ. Psychosocial risk associated with newborn screening for cystic fibrosis: parents' experience while awaiting the sweat-test appointment. *Pediatrics*. 2005; 115(6):1692-703.
120. Chudleigh, JC, H. Psychological Impact of NBS for CF. *Int J Neonatal Screen* 2020; 6:27.
121. Kai, J, Ulph, F, Cullinan, T, Qureshi, N. Communication of carrier status information following universal newborn screening for sickle

- cell disorders and cystic fibrosis: qualitative study of experience and practice. Health technology assessment (Winchester, England). 2009; 13(57):1-82, iii.
122. Brockow, I, Nennstiel, U. Parents' experience with positive newborn screening results for cystic fibrosis. *European journal of pediatrics*. 2019; 178(6):803-9.
 123. Tluczek, A, Orland, KM, Nick, SW, Brown, RL. Newborn screening: an appeal for improved parent education. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*. 2009; 23(4):326-34.
 124. Salm, N, Yetter, E, Tluczek, A. Informing parents about positive newborn screen results: parents' recommendations. *Journal of child health care : for professionals working with children in the hospital and community*. 2012; 16(4):367-81.
 125. Tluczek, A, Kosciak, RL, Modaff, P, Pfeil, D, Rock, MJ, Farrell, PM, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: parents' preferences regarding counseling at the time of infants' sweat test. *Journal of genetic counseling*. 2006; 15(4):277-91.
 126. Tluczek, A, Mischler, EH, Bowers, B, Peterson, NM, Morris, ME, Farrell, PM, et al. Psychological impact of false-positive results when screening for cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology Supplement*. 1991; 7:29-37.
 127. Borowitz, D, Robinson, KA, Rosenfeld, M, Davis, SD, Sabadosa, KA, Spear, SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2009; 155(6 Suppl):S73-93.
 128. Personlig kommunikation Isabelle de Monestrol. 2015-09-20.
 129. Farrell, MH, Christopher, SA, Tluczek, A, Kennedy-Parker, K, La Pean, A, Eskra, K, et al. Improving communication between doctors and parents after newborn screening. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*. 2011; 110(5):221-7.
 130. Mischler, EH, Wilfond, BS, Fost, N, Laxova, A, Reiser, C, Sauer, CM, et al. Cystic fibrosis newborn screening: impact on reproductive behavior and implications for genetic counseling. *Pediatrics*. 1998; 102(1 Pt 1):44-52.
 131. Lagoe, E, Labella, S, Arnold, G, Rowley, PT. Cystic fibrosis newborn screening: a pilot study to maximize carrier screening. *Genet Test*. 2005; 9(3):255-60.
 132. Lewis, S, Curnow, L, Ross, M, Massie, J. Parental attitudes to the identification of their infants as carriers of cystic fibrosis by newborn screening. *Journal of paediatrics and child health*. 2006; 42(9):533-7.
 133. Cavanagh, L, Compton, CJ, Tluczek, A, Brown, RL, Farrell, PM. Long-term evaluation of genetic counseling following false-positive newborn screen for cystic fibrosis. *Journal of genetic counseling*. 2010; 19(2):199-210.
 134. Ren, CL, Borowitz, DS, Gonska, T, Howenstine, MS, Levy, H, Massie, J, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. *The Journal of pediatrics*. 2017; 181s:S45-S51.e1.

135. Pollitt, R. Neonatal screening for cystic fibrosis. Early diagnosis is important to parents even if it makes little difference to outcome. *BMJ (Clinical research ed)*. 1998; 317(7155):411-2.
136. Sparbel, KJ, Tluczek, A. Patient and family issues regarding genetic testing for cystic fibrosis: a review of prenatal carrier testing and newborn screening. *Annual review of nursing research*. 2011; 29:303-29.
137. Boland, C, Thompson, NL. Effects of newborn screening of cystic fibrosis on reported maternal behaviour. *Archives of Disease in Childhood*. 1990; 65:1240-4.
138. Sawyer, SM, Glazner, JA. What follows newborn screening? An evaluation of a residential education program for parents of infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2004; 114(2):411-6.
139. Culling, B, Ogle, R. Genetic counselling issues in cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*. 2010; 11(2):75-9.
140. Dudding, T, Wilcken, B, Burgess, B, Hambly, J, Turner, G. Reproductive decisions after neonatal screening identifies cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2000; 82(2):F124-7.
141. Sawyer, SM, Cerritelli, B, Carter, LS, Cooke, M, Glazner, JA, Massie, J. Changing their minds with time: a comparison of hypothetical and actual reproductive behaviors in parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2006; 118(3):e649-56.
142. Massie, J, Curnow, L, Gaffney, L, Carlin, J, Francis, I. Declining prevalence of cystic fibrosis since the introduction of newborn screening. *Archives of disease in childhood*. 2010; 95(7):531-3.
143. Scotet, V, Audrezet, MP, Roussey, M, Rault, G, Blayau, M, De Braekeleer, M, et al. Impact of public health strategies on the birth prevalence of cystic fibrosis in Brittany, France. *Human genetics*. 2003; 113(3):280-5.
144. Castellani, C, Picci, L, Tamanini, A, Girardi, P, Rizzotti, P, Assael, BM. Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. *Jama*. 2009; 302(23):2573-9.
145. Hayeems, RZ, Bytautas, JP, Miller, FA. A systematic review of the effects of disclosing carrier results generated through newborn screening. *Journal of genetic counseling*. 2008; 17(6):538-49.
146. McClaren, BJ, Metcalfe, SA, Aitken, M, Massie, RJ, Ukoumunne, OC, Amor, DJ. Uptake of carrier testing in families after cystic fibrosis diagnosis through newborn screening. *European journal of human genetics : EJHG*. 2010; 18(10):1084-9.
147. Duff, A, Brownlee, K. Psychosocial aspects of newborn screening programs for cystic fibrosis. *Children's Health Care*. 2008; 37(1).
148. Rock, MJ, Levy, H, Zaleski, C, Farrell, PM. Factors accounting for a missed diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46(12):1166-74.
149. Hayeems, RZ, Miller, FA, Barg, CJ, Bombard, Y, Kerr, E, Tam, K, et al. Parent Experience With False-Positive Newborn Screening Results for Cystic Fibrosis. *Pediatrics*. 2016; 138(3).
150. Vernooij-van Langen, AM, van der Pal, SM, Reijntjens, AJ, Loeber, JG, Dompeling, E, Dankert-Roelse, JE. Parental knowledge reduces

- long term anxiety induced by false-positive test results after newborn screening for cystic fibrosis. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2014; 1:334-44.
151. Tluczek, A, Clark, R, McKechnie, AC, Brown, RL. Factors affecting parent-child relationships one year after positive newborn screening for cystic fibrosis or congenital hypothyroidism. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2015; 36(1):24-34.
 152. Tluczek, A, Clark, R, McKechnie, AC, Orland, KM, Brown, RL. Task-oriented and bottle feeding adversely affect the quality of mother-infant interactions after abnormal newborn screens. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2010; 31(5):414-26.
 153. Ulph, F, Cullinan, T, Qureshi, N, Kai, J. Parents' responses to receiving sickle cell or cystic fibrosis carrier results for their child following newborn screening. *European journal of human genetics : EJHG*. 2015; 23(4):459-65.
 154. Hayeems, RZ, Miller, FA, Vermeulen, M, Potter, BK, Chakraborty, P, Davies, C, et al. False-Positive Newborn Screening for Cystic Fibrosis and Health Care Use. *Pediatrics*. 2017; 140(5).
 155. Tluczek, A, McKechnie, AC, Brown, RL. Factors associated with parental perception of child vulnerability 12 months after abnormal newborn screening results. *Research in nursing & health*. 2011; 34(5):389-400.
 156. Perobelli, S, Zanolla, L, Tamanini, A, Rizzotti, P, Maurice Assael, B, Castellani, C. Inconclusive cystic fibrosis neonatal screening results: long-term psychosocial effects on parents. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2009; 98(12):1927-34.
 157. Tluczek, A, Chevalier McKechnie, A, Lynam, PA. When the cystic fibrosis label does not fit: a modified uncertainty theory. *Qualitative health research*. 2010; 20(2):209-23.
 158. Hayeems, RZ, Miller, FA, Barg, CJ, Bombard, Y, Carroll, JC, Tam, K, et al. Psychosocial Response to Uncertain Newborn Screening Results for Cystic Fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2017; 184:165-71.e1.