

(artikel Tijdschrift voor Geneeskunde sept 2004, vol 60, nr 1; 1217-24.

## ***NEONATALE SCREENING VOOR MUCOVISCIDOSE.***

**S. Vande Velde, A. Schillemans, S. Van Biervliet, E. Robberecht**

**Mucoviscidosecentrum Gent**

**Kinderkliniek "C.Hoof" - Universitair Ziekenhuis Gent**

### **INLEIDING**

Mucoviscidose ( Cystic Fibrosis, CF) is de meest voorkomende erfelijke aandoening met ernstige morbiditeit in de kaukasische populatie. Gezien de overerving autosomaal recessief gebeurt, kan uit een incidentiecijfer van 1 op 2300 tot 2500 Belgische pasgeborenen, een dragerschapfrequentie in onze bevolking berekend worden van 1 op 24 tot 25, cijfers afkomstig van het Belgisch Mucoviscidoseregister.

Behoudens bij gericht erfelijkheidsonderzoek of meconium ileus wordt de diagnose van CF meestal pas gesteld wanneer zich nutritionele, gastro-intestinale of respiratoire symptomen voordoen. Hierbij bestaat het gevaar dat sommige patiënten over een jarenlange lijdensweg gaan of dat intussen reeds ernstige, irreversibele letsels opgetreden zijn. Waarschijnlijk sterven zelfs een aantal kinderen door CF waarbij de diagnose nooit is gesteld (1). Systematisch opsporen op neonatale leeftijd, zou dergelijke laattijdige diagnosestelling kunnen voorkomen. Deze neonatale detectie is echter pas zinvol wanneer de vroege diagnose gevolgd wordt door een tijdige adequate behandeling (2). Bij CF is die behandeling nog steeds symptomatisch en niet curatief. Het belang ervan wordt evenwel gesuggereerd door de duidelijke verbetering van de overleving in de laatste decennia (3,4). Voorkomen van vroegtijdige irreversibele schade vergt een intensieve, multidisciplinaire aanpak die alleen onder leiding van hooggespecialiseerde centra mogelijk is. Ook in België kan een dergelijk optimaal zorgenprogramma gegarandeerd worden sinds in 1999 zes hooggekwalificeerde referentiecentra voor CF zijn gesubsidieerd.

In een aantal landen zoals Frankrijk, Nederland, Italië, Zweden, Oostenrijk, Denemarken en de USA wordt neonatale screening voor CF systematisch op regionale of nationale schaal toegepast (5-7). In België gebeurt dit nog niet en dient de vraag gesteld naar de wenselijkheid van een gelijkaardig neonataal screeningprogramma voor CF.

Zoals voor elk detectieproject moet eerst een grondige analyse van kosten en baten gebeuren. Enkele specifieke beperkingen dringen zich evenwel op. Gezien zelfs een vroegtijdige behandeling niet echt curatief is, blijft de

discussie bestaan over het nut van systematische neonatale opsporing en presymptomatische therapie. Bij andere systematisch opgespoorde metabole ziekten zoals fenyketonurie kunnen door een zo vroeg mogelijke aanpak alle latere negatieve gevolgen vermeden worden. Bij CF is dat niet zo: de huidige therapeutische maatregelen verbeteren weliswaar de levenskwaliteit en dragen waarschijnlijk bij tot een verlengen van de levensduur maar bieden geen garantie tegen het optreden van complicaties.

### **SCREENINGSTECHNIEKEN**

De zekerheidsdiagnose “mucoviscidose” wordt geleverd door het aantonen van een verhoogd gehalte natrium en chloor in het zweet. Hoewel deze zweettest de gouden standaard is voor diagnosestelling is deze te omslachtig en te duur om bij alle pasgeborenen uit te voeren. Ook bepalen van chymotrypsine en elastase 1 in de stoelgang zijn ongeschikt omdat op die manier de 15% CF neonati zonder PI gemist worden (8). Er is dan ook nood aan een ander soort screeningstest.

In 1979 vonden Crossley et al. een verhoogde bloedspiegel van immunoreactieve trypsinogeen (IRT) bij pasgeborenen met mucoviscidose (9). Het IRT wordt in de pancreas geproduceerd en komt bij CF in verhoogde mate in de bloedbaan terecht, ook bij die 15 % CF pasgeborenen met pancreasinsufficiëntie. Zo biedt de dosage van het IRT in het bloed van een pasgeborene de mogelijkheid vroegtijdig mucoviscidose te detecteren. De verhoging van IRT in het bloed komt vooral voor bij jonge zuigelingen en neemt af naar de eerste verjaardag toe. Op dat ogenblik bestaan geen significante verschillen meer met gezonde kinderen (10). Het is praktisch de IRT bepaling uit te voeren op het bloedstaal dat door een hielprik afgenomen wordt op het einde van de eerste levensweek, voor de andere metabole opsporingstests. Het is reeds lang bekend dat het IRT laag is in de bloedstalen van CF neonati met meconium ileus (MI) (11). Deze complicatie is evenwel zo specifiek voor mucoviscidose dat het vaststellen ervan als een vroeg diagnosticum beschouwd mag worden. Bij de berekening van sensitiviteit en specificiteit van de IRT bepaling worden CF patiëntjes met MI dan ook meestal uitgesloten.

De sensitiviteit en de specificiteit van de test worden bepaald door de afkapwaarde. Vooral vals negatieven beperken de bruikbaarheid omdat zo echte patiënten gemist worden, wat de grootste impact heeft op het gezondheidseconomische voordeel. Deze vals negatieven lopen bovendien het grote risico ook nog gemist te worden bij het optreden van symptomen omdat de diagnose mucoviscidose verkeerdelijk verworpen wordt want ze is geacht door neonatale screening uitgesloten te zijn. Voorzichtige screeningscentra waarschuwen voor dit gevaar en bevelen aan tegen dergelijke overweging toch een zweettest te verrichten wanneer de diagnose op klinische gronden

overwogen wordt, ook na een negatieve detectietest. Zij stellen bijgevolg geen enorme afname vast van het aantal zweettesten om klinische redenen en laten dit ook geen rol spelen als besparing bij het berekenen van de kosten-baten balans. Om vals negatieven zoveel mogelijk te vermijden, is het beter in eerste instantie een maximale sensitiviteit na te streven en eventueel in tweede instantie een andere test toe te voegen die de specificiteit verhoogt. Dit laatste biedt echter een hoog risico op vals positieve resultaten die oorzaak van verwarring en angst kunnen zijn. Om het aantal vals positieven zo klein mogelijk te houden is bij voorkeur een hoog specifieke en eenvoudig uitvoerbare test nodig. Daarnaast is het zeer belangrijk ouders adequaat te kunnen informeren en gerust te stellen.

Als tweede test kan gebruik gemaakt worden van een controle IRT bepaling rond de leeftijd van 6 à 8 weken of een DNA analyse.

Het IRT/IRT protocol wordt op de volgende manier uitgevoerd. Bij een eerste abnormaal IRT resultaat gebeurt een controle rond de leeftijd van 6 à 8 weken. De IRT-spiegel op de 5<sup>e</sup> levensdag kan immers ook door neonatale asfyxie en andere perinatale complicaties verhoogd zijn. Dit normaliseert na de 30<sup>ste</sup> dag (10). Blijkt het tweede IRT ook verhoogd, dan wordt het kind doorverwezen voor een zweettest.

Chatfield et al. leggen de afkapwaarden voor de eerste IRT bepaling op 900 ng/ml en voor de tweede op 600 ng/ml (2). Na een IRT-IRT analyse met die grenswaarden blijken 0,015% van de resultaten vals positief. Het enorm hoge percentage van 12,8% vals negatieve testresultaten is evenwel onaanvaardbaar (tabel). Deze bevindingen sluiten een dubbele IRT bepaling met deze hoge grenswaarden uit als bruikbare test voor neonatale screening. Helaas wordt deze studie uit 1991 nog steeds besproken in de meta-analyse uitgaande van de Cochrane Library en als argument tegen de systematische opsporing gebruikt (12). Wordt de grenswaarde zowel voor de eerste IRT meting als voor de controletest op 6 à 8 weken verlaagd tot 180 ng/ml dan daalt het aantal vals negatieven weliswaar tot 9% maar het aantal vals positieven stijgt tot 0,14% (13,tabel). Op een Belgisch geboortecijfer van ongeveer 120 000 per jaar betekent dit bij een CF incidentie van 1/2500 dat ongeveer 4 patiënten gemist worden en 165 gezinnen nodeloos worden verontrust. Deze patiënten informeren en geruststellen vereist een belangrijke professionele infrastructuur.

Het grootste nadeel van de dubbele IRT methode is vooral praktisch: bij alle baby's met een positieve eerste bepaling dient na enkele weken een tweede bloedstaal afgenomen te worden en dit kan veel supplementair administratief werk veroorzaken. Het is dan ook niet verbazend dat 2 tot 20 % van de kinderen bij wie een tweede analyse zou moeten gebeuren, voor controle verloren gaan (13).

Om de nadelen van voorgaande methode te vermijden is een alternatief gezocht dat minstens even specifiek is maar bij voorkeur op het eerste bloedstaal kan onderzocht worden.

Bepaling van de CF specifieke DNA mutaties lijkt aan deze condities te voldoen. Het IRT/DNA protocol werd door Farrell et al in een gerandomiseerde studie nagegaan. Er wordt een IRT bepaling met verlaagde afkapwaarde (110 ng/ml) uitgevoerd. Is deze IRT bepaling positief dan wordt er overgegaan tot een DNA analyse. Alleen de delta F508 mutatie die in de onderzochte populatie bij ongeveer 91,75% van de CF patiënten op ten minste één allel voorkomt, werd opgespoord (13). Dit kan op het initieel afgenomen bloedstaal gebeuren zodat geen tweede bloedafname nodig is en er dus minder kans bestaat dat baby's bij wie een eerste positieve test gevonden werd aan een controle ontsnappen. De diagnostische procedure kan bovendien sneller gebeuren. Bij alle pasgeborenen met een IRT waarde > 110 ng/ml en ten minste één delta F508 mutatie wordt een zweetest uitgevoerd.

In een populatiegroep van 104 308 pasgeborenen behaalde dit protocol een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 99.9% (13). De performantie kan nog verhoogd worden door meerdere DNA mutaties op te sporen (14). De beslissing meerdere mutaties op te sporen wordt bepaald door de frequentie van delta F508 in de te onderzoeken populatie. De meerwaarde van het analyseren van meerdere mutaties en exons moet afgewogen worden tegenover de hogere kost ervan.

Sommige heterozygoten vormen een probleem in de screening omdat hun IRT licht gestegen is. Gezien ook zij op één chromosoom drager kunnen zijn van het delta F508 allel worden zij door IRT/DNA opsporing gedetecteerd en dus is er een negatieve zweetest nodig ter uitsluiting van de diagnose (14,15). In een groep van 343 756 gescreenden stelden Scotet et al. deze situatie vast bij 0,07% van de heterozygoten (16). Deze kleine groep dragers zal uitgenodigd moeten worden voor een zweetest en hun ouders moeten daarbij goed geïnformeerd, begeleid en gerustgesteld worden.

In een recent onderzoek worden zeer goede resultaten geboekt met het meten van pancreatitis-associated protein (PAP) als tweede test na de initiële IRT bepaling. Dit onderzoek gebeurde in Frankrijk waar voor elke genetische bepaling vooraf toestemming nodig is vanwege de ouders. Voor een PAP bepaling is dat niet het geval en dit vormt samen met de lagere kostprijs een positief argument. Nadelig evenwel is de lagere performantie in vergelijking met het IRT/DNA protocol (17).

## **DE VOORDELEN**

Talrijke publicaties door mucoviscidosecentra met een ruime ervaring in de neonatale screening bieden een overzicht van de medische voordelen (18-20).

Het doel bestaat er uiteraard in de CF patiënten vroeger te herkennen: bij neonatale opsporing wordt de diagnose gesteld tussen 5,5 en 13 weken terwijl zonder screening gemiddeld 107 weken verlopen vooraleer de eerste symptomen tot uiting komen (2,18,19).

Na neonatale detectie kan de behandeling vroeger starten. Dit levert echter niet op alle gebieden onbetwiste voordelen op. Niet alle patiënten vertonen aantasting van dezelfde organen met dezelfde ernst: zo worden ongeveer 15% van de CF patiënten geboren met een voldoende pancreasfunctie die evenwel insufficiënt wordt naar de adolescentie toe bij 40% ervan en vertonen deze met een mild genotype soms nauwelijks of laat respiratoire symptomen (21). De aard en ernst van aantasting zijn op jonge leeftijd moeilijk te herkennen en te voorspellen. Niet alle aspecten van de behandeling zijn bij alle patiënten van bij het begin noodzakelijk. Het gebruik van sommige zoals aërosol en fysiotherapie zijn bij jonge kinderen vaak weinig doeltreffend. Het is daarom belangrijk aantasting van de verschillende orgaansystemen bij de vroeg ontdekte patiëntjes na te kijken om onnodige belastende therapieën te vermijden. De vroege diagnose laat wel toe elke patiënt regelmatig te volgen en bij de eerste klinische signalen zonder tijdverlies behandeling te starten. Dit biedt het bijkomend voordeel dat reeds bij “banale” virale luchtweginfecties voorkomen wordt dat ze tot erger evolueren.

Kinderen met pancreas insufficiëntie (PI) vertonen malassimilatie van vetten, eiwitten en zetmeel wat tot een slechte voedingstoestand leidt. PI wordt bepaald door het vaststellen van een verminderde elastase 1 concentratie in de stoelgang. Dit enzyme wordt in de pancreas geproduceerd en in het duodenum afgescheiden. Een lage fecale concentratie wijst dan ook op PI (8). Zekerheid en kwantificering van de vetmalabsorptie moeten geleverd worden door kwantitatieve vetdosering in een 72 uur stoelgang collectie.

Bij patiëntjes met deze insufficiëntie moet de voeding van bij het begin meer aandacht krijgen.

Pancreasenzym-supplementen worden gestart, de calorische densiteit van de voeding wordt verhoogd en bijzondere nutriënten zoals essentiële vetzuren of vitamines worden toegevoegd (22). Bij 63% van de vroeg gediagnosticeerde patiëntjes blijkt immers reeds op de leeftijd van 4 tot 8 weken een tekort te bestaan voor minstens één vitamine, bij 36% zelfs voor meerdere (23). Waarschijnlijk wordt dit bevorderd door een tekort aan transporteiwitten in analogie met de hypoalbuminemie die bij 25% van de CF patiënten gevonden wordt (23). Het gevaar op een fatale hyponatriëmie wordt vermeden door een eventuele toevoeging van zout aan de voeding van CF patiënten (5).

Deze data illustreren dat reeds op zeer vroege leeftijd nutritionele problemen bij CF kunnen bestaan. Toedienen van standaard supplementen, onder regelmatige controle, kan eventuele deficiënties voorkomen of corrigeren (22).

Volgen van de voedselinname en de staturoponderale evolutie maken duidelijk of de calorievoorziening adequaat is.

De nutritionele voordelen worden duidelijk aangetoond door de ervaring in verschillende centra waar reeds jaren gescreend wordt (16,18,20). De patiëntjes die gediagnosticeerd worden ter gelegenheid van klachten vertonen op dat ogenblik vaak een ernstige gewicht en lengte achterstand. Inhalen van de achterstand, opgelopen in de eerste levensmaanden, is zeer moeilijk omdat de groeisnelheid vertraagt bij het ouder worden. Door vroege detectie kan malnutritie bij kinderen met mucoviscidose voorkomen worden (4,16,19).

Dit wordt geïllustreerd door de vergelijking van neonataal gescreende (SCF) en niet gescreende (NSCF) onderzoeksgroepen van CF patiënten die na het stellen van de diagnose dezelfde behandeling kregen.

In de Wisconsin studie blijft het verschil in antropometrische parameters tussen de SCF (screening via IRT/DNA methode) en de NSCF groep gedurende de 13 jaar opvolging van de studie bestaan (18). Daarnaast wordt vastgesteld dat lengte en gewicht significant meer onder de 10<sup>e</sup> percentiele (dit is de grens van malnutritie) liggen in de NSCF groep (18).

Deze positieve resultaten worden bijgetreden door twee andere studies. Waters et al stellen dat SCF (detectie via IRT/IRT methode) op de leeftijd van 10 jaar gemiddeld 2.7 cm groter zijn en 1.7 kg meer wegen dan de NSCF patiënten (19). Dankert-Roelse et al vinden een significant verschil voor gewicht tot de leeftijd van 12 jaar (detectie via IRT/IRT methode) (4). Dit alles toont aan dat vroege diagnose nutritionele voordelen biedt.

Chatfield et al. vinden geen significant verschil meer in staturoponderale parameters na de leeftijd van 4 jaar (screening via IRT/IRT methode). De patiëntjes werden slechts jaarlijks gezien in het studiecentrum en werden tussendoor door hun eigen kinderarts behandeld (2). Bij deze studie dient evenwel opgemerkt dat de opvolging na diagnose waarschijnlijk onvoldoende was gezien deze gebeurde door de lokale kinderarts en ze slechts jaarlijks in het studiecentrum gecontroleerd werden. Siret et al. rapporteren uit een retrospectieve cohortstudie een significant verschil in lengte, gewicht en hoofdomtrek op de leeftijd van 1 jaar (screening via IRT/DNA methode). Dit verschil is niet meer significant na de leeftijd van 2 jaar (20). Hierbij merken de auteurs op dat een te kleine groep kinderen werd onderzocht gedurende een te korte periode.

Een betere voedingstoestand heeft ook zijn effect op de algemene lichaamsconditie, wat dan weer een betere longfunctie meebrengt (24). Bovendien is normale groei bij kinderen geassocieerd met een langere overleving (25,26). Het is zelfs een belangrijke significante voorspelbare factor van overleving (27).

Op het verloop van de respiratoire problemen heeft vroege diagnose door neonatale screening waarschijnlijk geen rechtstreeks effect. De behandeling starten bij de eerste symptomen van een respiratoire infectie daarentegen blijkt wel voordelen op te leveren voor de ademhalingswegen (4,28). Bij CF patiënten die door neonatale screening vroegtijdig gediagnosticeerd zijn, worden tot de leeftijd van 10 à 12 jaar naast een verbeterde voedingstoestand ook betere resultaten vastgesteld in klinische en radiologische scores en in longfunctietesten (4,19,20,26).

In de publicatie van Waters et al. wordt een beduidend verschil waargenomen: bij SCF patiënten is het FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 sec) 9.4% hoger en de VC ( Vitale Capaciteit) 8.4% (19).

Dankert-Roelse et al halen vooral de tragere deterioratie aan van de longfunctie (4). Er is sprake van een afname van 1.2% per jaar bij de SCF ten opzichte van 3.25% per jaar bij de NSCF. Deze tragere achteruitgang van de longfunctie zou vooral het gevolg zijn van betere controle op de chronische inflammatie door een adequate therapie. De immunoglobuline G spiegel, een parameter voor ontsteking, neemt sterk toe met de leeftijd bij de NSCF groep doch niet bij de SCF (4). Verder stelt men vast dat niet-gescreende CF patiënten sneller de 30% FEV1 drempel voor longtransplantatie bereiken (4). Gezien de meeste studies nog maar 10 à 12 jaar lopen zijn gegevens over langere termijn effecten uiteraard nog niet beschikbaar.

Naast de vaststaande nutritionele en mogelijke respiratoire voordelen blijken er ook voordelen te bestaan op korte termijn. SCF kinderen behoeven in het eerste levensjaar minder kliniekopnames (2,20). Wilcken et al. stelden bij neonataal ontdekte patiëntjes zelfs een vijfvoudige reductie vast van het aantal opnames tijdens de eerste twee levensjaren (19).

Bij neonatale detectie kan sneller genetische berading gebeuren. De ouders worden meteen op de hoogte gebracht van de herhalingskansen bij een volgende zwangerschap, de huidige mogelijkheden van in vitro fertilisatie technieken en van prenatale opsporing. Zodra de DNA-mutaties bij het kind bekend zijn, kunnen verwanten onderzocht worden op dragerschap zodat ook zij adequaat erfelijkheidsadvies kunnen ontvangen (16).

Dudding et al. toonden bij ouders van NSCF patiënten dat de helft van de koppels reeds een tweede kind verwachtten voor de diagnose bij het eerste gesteld was. Indien dat vroeger zou gebeurd zijn, zou nochtans 67% van de ouders verdere zwangerschappen vermeden hebben of beslist hebben tot prenatale diagnose en eventuele

zwangerschapsonderbreking (29). Vroege diagnose kan dus helpen vermijden dat meerdere kinderen met CF geboren worden in hetzelfde gezin of in de familie.

Dit kan beschouwd worden als een bijkomend voordeel bij de beslissing tot nationale neonatale screening.

Dudding et al. hebben ook de kostprijs hieraan verbonden bestudeerd. Het bedrag verbonden aan prenatale diagnostiek en eventuele interruptie van een baby met CF bedraagt 75000 euro. Hiertegenover staat de kostprijs van de behandeling van een CF patiënt aan een gemiddelde van 21000 euro per jaar. Wat op een totaal som komt van 630 000 euro wanneer men rekening houdt met een levensverwachting van ongeveer 30 jaar (30).

Farrell et al. leggen zich toe op het onderzoek naar de psychologische verwerking van de diagnose mucoviscidose door de ouders. Wanneer de correcte oorzaak van ziekte laattijdig gevonden wordt, ontstaan bij de ouders veel angsten en twijfels door de onzekerheid over de aard van de ziekte en de duidelijke vaststelling van achteruitgang van hun kind. Ouders staan globaal positief tegenover vroege diagnose door screening. Men ziet een duidelijke angstreductie en een betere relatie met de artsen (5,31,32).

## **DE KOSTEN**

Om neonatale screening praktisch uitvoerbaar te maken moeten kosten en baten in evenwicht zijn. Het prijskaartje wordt vooral bepaald door de gebruikte screeningsmethode. Hierbij wenst men een zo hoog mogelijke gevoeligheid en specificiteit tegen een zo laag mogelijke kostprijs. Op dit moment is de detectiemethode met hoogste sensitiviteit en specificiteit de IRT/DNA analyse uitgevoerd op de hielprik.

Voor de verschillende detectiemethoden werd de kostprijs berekend.

Een IRT bepaling kost 1.67 euro (16). Voor deze dubbele IRT bepaling berekende de groep van Farrell et al. een totaal prijs, per gediagnosticeerde CF patiënt van 8280 euro waarbij ook de prijs van de zweetest in rekening genomen werd (totale prijs van de screening bij alle neonati met eventueel uitvoeren van 2 IRT bepalingen, een zweetest en daaraan verbonden administratieve kosten, gedeeld door het aantal ontdekte CF patiëntjes) (33, tabel).

Deze kosten zijn allen gebaseerd op Amerikaanse studies en zullen uiteraard van regio tot regio verschillen o.a. naargelang de incidentie van de ziekte in een populatie.

De prijs van een IRT en DNA onderzoek en een zweetest bedraagt 8000 euro per gediagnosticeerde patiënt (33). De uitgebreide analyse van exons 7, 10 en 11 kost per bepaling 83 euro (19).

Naast dit prijskaartje voor de screeningsmethoden moet ook met andere kosten rekening gehouden worden. Onder andere het informeren en begeleiden van ouders van heterozygote patiëntjes en patiëntjes met een vals positieve test.



Deze taak vormt een belangrijke kost die in rekening moet worden gebracht maar moeilijk te becijferen valt.

**Tabel:**

	sensitiviteit	specificiteit	vals positieve	vals negatieve	Kosteffectiviteit (kost per gediagnosticeerd e patiënt)
IRT>900ng/ml en IRT>600 ng/ml (2)	83%	-	0.015%	12,8%	IRT methode en zweettest: 8 280 euro (33).
IRT>180 ng/ml (13)	90.9%	99.9%	0.14%	9%	
IRT>110 ng/ml & DNA analyse (12)	100%	99.9%	0.12%	geen vastgesteld na 10 jaar studie	IRT en DNA en zweettest: 8 000euro (33).

### **HET KOSTENBATEN BILAN**

Neonatale screening is slechts praktisch realiseerbaar wanneer de kosten in evenwicht zijn met de baten. De kosten van opsporing van CF bij pasgeborenen worden grotendeels bepaald door de manier van onderzoek. Het IRT/DNA protocol is voor mucoviscidose in dit opzicht tot op heden de beste methode met hoge sensitiviteit en specificiteit.

Dankert-Roelse et al. hebben naar aanleiding van hun aanvraag voor het opzetten van een screeningsproject in Nederland een globale kosten- baten analyse opgesteld (6). Alhoewel die niet precies hetzelfde is voor België, kan ze zeker als leidraad dienen.

Als uitgangspunt wordt gebruik gemaakt van de bestaande infrastructuur voor de huidige neonatale screening. De totale kosten worden geraamd op 750.000 euro voor een jaarlijks geboortecijfer van 200.000. Hierbij zijn ook de uitbreiding van laboratoria, epidemiologie, secretariaat en administratie ingesloten evenals de inzet van medische adviseurs en professionele begeleiding.

Bij de baten worden de direct vermeden kosten en de indirecte verbeteringen van de kwaliteit van leven en vermindering van vroege sterfte gemeld. De direct vermeden kosten bestaan vooral uit verminderde ziekenhuisopnames, waarbij geschat wordt dat per patiënt tenminste 1 opname van ongeveer 14 dagen vermeden kan worden (300.000 euro), minder dure poliklinische behandelingen en minder speciaal schoolbezoek (300.000 euro). Daarnaast worden de geboortes die voorkomen worden in een gezin met een gekend CF kind, ongeveer 9 kinderen per jaar, ook bij de baten in rekening gebracht (200.000 euro). Voor Nederland wordt de totale som van de baten geschat op 800.000 euro.

Hoewel dit slechts een grove raming is van kosten en baten lijkt de balans toch naar die laatste over te hellen.

### **PRAKTISCHE ORGANISATIE**

Zoals in Nederland bestaat er ook in België een netwerk voor neonatale metabole screening, dat voor praktische organisatie ingezet kan worden. Na de diagnose kan op elke leeftijd, ook neonataal, een uitstekende behandeling gegarandeerd worden sinds in 1999 de CF zorg in België gecentraliseerd werd naar Scandinavisch model: patiënten worden systematisch gevolgd in een referentiecentrum dat over gespecialiseerde medische en paramedische experts beschikt. Deze benadering biedt op dit ogenblik de grootste kansen op een optimale opvolging (34).

### **BESLUIT**

Ook al is geen curatieve therapie beschikbaar toch biedt neonatale screening voor mucoviscidose interessante voordelen wanneer de vroege diagnose gevolgd wordt door een experte systematische algemene en nutritionele begeleiding en de behandeling bij de eerste symptomen gestart wordt. Dit vermijdt enerzijds “medical shopping” en tijdverlies en anderzijds nodeloze voorbarige therapeutische belasting. Een verminderde frequentie aan ziekenhuisopnames, de preventie van malnutritie, de pulmonaire voordelen gekoppeld aan de betere voedingstoestand en de mogelijkheid tot het geven van genetisch advies aan verwanten behoren tot de voornaamste positieve effecten.

De kosten worden vooral door de gebruikte detectiemethode bepaald. De combinatie IRT meting en DNA analyse biedt de beste sensitiviteit en specificiteit tegen de laagste prijs.

Een recente Nederlandse kosten-baten analyse berekende een totale kost van 750.000 euro in vergelijking met een totale baten van 800.000 euro. Hoewel deze cijfers niet volledig extrapoleerbaar zijn naar België, suggereren ze wel een gunstig saldo.

### **SAMENVATTING**

In dit artikel hebben we de kosten-baten balans bekeken van neonatale screening voor mucoviscidose. De diagnose van mucoviscidose wordt grotendeels gesteld bij het optreden van symptomen, dit is meestal laattijdig. De klinische symptomen bestaan aan de ene kant uit malnutritie en groeiachterstand en aan de andere kant uit respiratoire problemen met repetitieve infecties. Neonatale screening en vroege behandeling zouden deze problemen kunnen voorkomen. Op dit moment is de detectiemethode met hoogste sensitiviteit en specificiteit de IRT/DNA analyse, uitgevoerd op de hielprik.

De belangrijkste significante voordelen bestaan uit preventie van malnutritie, voorkomen van respiratoire achteruitgang en verminderen van de ziekenhuisopnames. De kostprijs is vooral afhankelijk van de gebruikte methode.

We kunnen besluiten dat neonatale screening kosteneffectief is. De nutritionele voordelen zijn sterk overtuigend en de cijfers van de Nederlandse kosten-baten analyse hellen over in het voordeel van de baten.

#### **ABSTRACT**

The cost-effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis (CF) is considered in this article.

The majority of patients with CF are diagnosed because of symptoms and experience a delay in recognition. The clinical problems are on one hand malnutrition, failure-to-thrive and irreversible growth retardation and on the other airway obstruction and recurrent infections. Neonatal screening and early treatment could prevent these problems.

At this moment the screening method with the highest sensitivity and specificity at the lowest cost is the two tier IRT/DNA analysis on a blood spot.

The two most significant benefits of CF neonatal screening are prevention of malnutrition and prevention or alleviation of chronic lung disease. Prevention of hospitalisation, are other potential advantages.

The cost is mostly dependent on the method used for detection. Despite the extra cost for current neonatal screening the overall cost hardly changes.

In conclusion, neonatal screening is costeffective: the arguments for nutritional advantages are compelling and the cost-benefit analysis is in favour of the benefits if we consider the numbers from the Netherlands.

**Key words:** Cystic fibrosis – neonatal screening.

De auteurs danken J.Dankert-Roelse, P.Farrell, G.Mastella, B.Strandvik voor hun advies.

#### **LITERATUUR**

1. Warwick WJ. Undiagnosed patients with cystic fibrosis. J Chronic Dis 1979;33:685-696.

2. Chatfield S, Owen G, Ryley HC et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the west Midlands: clinical assessment after 5 years of screening. *Arch Dis Child* 1991;66:29-33.
3. Simmons F. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993;122:1-9.
4. Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ. Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. *Thorax* 1995;50:712-718.
5. Farrell PM. Improving the health of patients with cystic fibrosis through newborn screening. *Adv Pediatr* 2000;47:79-115.
6. Dankert-Roelse JE. Landelijke implementatie van programmatische preventie. Aanvraagformulier programma preventie 2002-2004.
7. Vidailhet M. Recommandations pour la prise en charge de la mucoviscidose. *Arch de pédiatr* 2001 ;8 :801s.
8. Gullo L, Graziano L, Babbini S et al. Faecal elastase 1 in children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1997;156:770-772.
9. Crossley JR, Elliot RB, Smith PA. Neonatal screening for cystic fibrosis, using IRT assay in dried blood spots. *Clin Chim Acta* 1981;jun 18;113(2):111-21.
10. Rock MJ, Mischler EH et al. Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in IRT levels. *Pediatr* 1990;85:1001-1007.
11. Barbier Y, Gilly R, Chazalette JP. Neonatal screening for cystic fibrosis: preliminary results of the estimation of IRT in dried blood spots. *Monographs in Paediatrics* 1981;14:177-181.
12. Mérelle ME, Lees CM, Nagelkerke AF et al. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Library* 2001;2.
13. Gregg RG, Simantel A, Farrell PM et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: comparison of biochemical and molecular methods. *Pediatr* 1997;99:819-24.
14. Farrell PM, Mischler EH, Fost NC et al. Current issues in neonatal screening for cystic fibrosis and implications of the CF gene discovery. *Pediatr Pulmonol* 1991;7:11-18.
15. Castellani C, Bonizzato A, Mastella G. CFTR mutations and IVS8-5T variant in newborns with hypertrypsinemia and normal sweat test. *J Med Genet* 1997;34:297-301.
16. Scotet V, de Braekeleer M, Roussey M et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Brittany, France: assessment of 10 years' experience and impact on prenatal diagnosis. *Lancet* 2000;356:789-794.

17. Barthelémy S, Maurin N, Roussey M et al. Evaluation sur 47.213 enfants d'une stratégie de dépistage néonatal de la mucoviscidose associant les dosages de PAP et de TRP. Arch Pédiatr 2001;8:275-81.
18. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ et al and the Wisconsin CF Neonatal Screening Study Group. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Pediatrics 2001;107:1-13.
19. Waters DL, Wilcken B, Irwig L et al. Clinical outcome of newborn screening for cystic fibrosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;80:F1-F7.
20. Siret D, Branger B, Storni V et al. Le dépistage néonatal systématique améliore-t-il le pronostic de la mucoviscidose? Etude comparative de deux cohortes en Bretagne et en Loire-Atlantique avec un recul de dix ans. Arch Pédiatr 2000;7:1154-6
21. Kerem B, Kerem E. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis. Eur J Hum Genet 1996;4:65-73.
22. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cystic Fibrosis 2002;2:51-75.
23. Feranchak AP, Sontag KM, Wagener JS et al. Prospective, long term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. J Pediatr 1999;135:601-610.
24. Zemel BS, Jawad A, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the CF Foundation National CF Patient Registry. J Pediatr 2000;137:374-80.
25. Thomson MA, Quirk P, Swanson CE et al. Nutritional growth retardation is associated with defective lung growth in cystic fibrosis: a preventable determinant of progressive pulmonary dysfunction. Nutrition 1995;11:350-4.
26. Corey M, Mc Laughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. J Clin Epidemiol 1988;41:583-91.
27. Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. J Am Diet Assoc 2001;101:438-42.
28. Farrell P, Kosorok M, Green C et al. Pulmonary disease after delayed or with early diagnosis through neonatal screening. J Cystic Fibrosis 2002;1:S7.4

29. Dudding T, Wilcken B, Burgess B et al. Reproductive decision after neonatal screening identifies cystic fibrosis. *Arch Dis Child fetal Neonatal ed* 2000;82:F124-F127.
30. Dudding T, Wilcken B, Burgess B et al. Neonatal screening for cystic fibrosis. *Lancet* 2000;356:1930.
31. Mérelle ME, Huisman J, Dankert-Roelse JE. Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003;111(2):346-350.
32. Baroni MA, Anderson YE, Mischler EH. Cystic fibrosis newborn screening: impact on early screening results on parenting stress. *Pediatr Nurs* 1997;23:143-151.
33. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ et al. Assessment of the benefits, risks and costs of cystic fibrosis in Wisconsin. *Proceedings of the fifth international conference on neonatal screening for CF* 1998:239-253.
34. Mérelle ME, SchoutenJP, GerritsenJ et al. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2001;18.