

Schweizerisches Screeningprogramm für Gallengangatresie

Barbara E. Wildhaber, Valérie A. McLin

Universitäts-Kinderspital Genf

Quintessenz


- Die Gallengangatresie ist eine seltene Krankheit ungeklärter Ätiologie, welche in kurzer Zeit zu schwerer Cholestase, biliärer Zirrhose und ohne Behandlung meist vor dem Alter von zwei Jahren zum Tod führt.
- Bei Säuglingen mit einer Gallengangatresie wird in der Neugeborenenperiode eine Hepato-Porto-Enterostomie nach Kasai durchgeführt mit der Idee, den Gallenfluss wiederherzustellen. Im Falle eines Versagens dieser Operation und/oder trotz erfolgreicher Operation einer Progression der Krankheit hin zur Leberzirrhose muss eine Lebertransplantation durchgeführt werden.
- Je jünger das Kind bei der Kasai-Operation ist, desto länger wird es mit der *eigenen* Leber leben können.
- Die Gallengangatresie ist einfach am entfärbten Stuhl zu erkennen, wobei eine Stuhl-Farben-Karte als Diagnosehilfe benutzt werden kann.
- Ein nationales Pilotprogramm eines Gallengangatresiescreenings mit der Stuhl-Farben-Karte startete im Herbst 2009. Karten können gratis im Internet unter www.basca.ch bestellt werden.

Einführung

Die Gallengangatresie (GGA) ist eine seltene Krankheit unklarer Ätiologie mit einer Häufigkeit in Europa von 1/18 400 [1]. Sie ist charakterisiert durch eine Obstruktion der Gallenwege, welche zu Cholestase und schwerer Leberzirrhose führt. Die GGA führt unbehandelt zum Tod innerhalb der ersten Lebensjahre. Die Diagnose wird vermutet, wenn ein Neugeborenen-Ikterus sich mit entfärbten Stühlen verbindet. Weitere Untersuchungen wie Blutchemie und Abdomen-Ultraschall schliessen andere Ursachen einer neonatalen Cholestase aus.

Das heutige Management der GGA ist sequentiell und beinhaltet zwei Schritte: Um den Gallenfluss von der Leber zum Darm wiederherzustellen, wird in der Neugeborenenperiode die Hepato-Porto-Enterostomie (HPE) nach Kasai durchgeführt. Falls keine Regredienz der Cholestase erreicht wird und/oder eine Progredienz der Zirrhose mit assoziierten Komplikationen vorliegt, wird eine Lebertransplantation (LT) unumgänglich. Die HPE ist und bleibt die Ersttherapie, auch wenn ungefähr 80% der GGA-Kinder letztlich eine LT brauchen [2]. Je später im Leben die LT aber durchgeführt werden kann, umso geringer sind die damit verbundene Mortalität und Morbidität [3]. Je länger das Überleben mit der eigenen Leber gewährleistet wird, d.h., eine LT ungan-

gen werden kann, umso besser ist die individuelle Prognose des GGA-Patienten.

Vor der «Erfindung» der HPE durch den Japaner Morio Kasai im Jahre 1959 [4] starben die meisten GGA-Kinder im Alter von zwei Jahren. Die weltweite Einführung der Kasai-HPE in den Siebzigerjahren veränderte wesentlich die Prognose dieser pädiatrischen Patienten. Viele starben aber immer noch aufgrund von Komplikationen ihrer Leberzirrhose. Erst nach der Einführung der LT in den Achtzigerjahren verbesserte sich die Prognose drastisch. Die Überlebensrate dieser Kinder beträgt heute rund 90% [5]. Tabelle 1  zeigt die allgemeinen Überlebensraten und die Überlebensrate mit der eigenen Leber von GGA-Kindern in Frankreich, Grossbritannien und der Schweiz.

Überleben mit der eigenen Leber

Das Ziel der HPE ist es, die eigene Leber des Kindes zu erhalten. Das 4-Jahres-Überleben mit der eigenen Leber nach HPE liegt in der Schweiz bei rund 37% – ein schlechteres Resultat als in anderen europäischen Ländern [6–8].

Das Alter bei der HPE wurde wiederholt und in grossen Studien als Faktor bezeichnet, welcher das Überleben mit der eigenen Leber beeinflusst [9–13]. Eine kürzlich durchgeführte Analyse der extrem umfangreichen französischen Kohorte (n = 743) zeigte klar, dass je älter das Kind bei der HPE ist, umso geringer deren Langzeiterfolg [14]. In der vergleichsweise kleinen Schweizer Serie zeigt sich das Alter als Risikofaktor ebenso klar: Je jünger das Baby bei der HPE, umso länger wird es mit seiner eigenen Leber leben können [1]. Diese Resultate betonen nachdrücklich, wie wichtig frühzeitige Diagnose und Operation der GGA sind.

In der Schweizer Studie lag das mediane Alter bei der HPE bei 68 Tagen. Die operative Behandlung der GGA wird in der Schweiz später als in anderen, jüngsten Serien durchgeführt: in Frankreich durchschnittlich mit 57 Tagen [6], in Grossbritannien mit 54 Tagen [7] und in der Amerikanischen BARC-Serie mit 61 Tagen [15].

Zu erwartender Nutzen eines Vorsorgeprogrammes für Gallengangatresie

Um die Prognose von GGA-Kindern nach HPE zu verbessern, um den Bedarf an vorzeitigen LT im Kindesalter zu vermindern und, nicht zuletzt, um nicht vernachlässigbare Ressourcen des Gesundheitssystems zu



Barbara Wildhaber

Das in diesem Artikel beschriebene Screening-Programm wurde teilweise mit finanziellen Mitteln der AEMO (Association Enfance et Maladies Orphelines), Wyeth Foundation, Novartis Schweiz und Astellas Pharma AG unterstützt.

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 478 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

Tabelle 1. Outcome von Gallengangatresie-Kindern in Frankreich, Grossbritannien und der Schweiz. Die Rate der Kinder, welche nach der Hepato-Porto-Enterostomie (HPE) nach Kasai mit ihrer eigenen Leber überleben, liegt in der Schweiz unter dem europäischen Durchschnitt. Die Schweizer Resultate bezüglich des Gesamtüberlebens dieser Patienten (d.h. auch nach Lebertransplantation, mit oder ohne HPE) sind aber bestens vergleichbar. Die im internationalen Vergleich tiefe schweizerische Überlebensrate mit der eigenen Leber führt zu einer höheren Transplantationsrate im Alter von 4 Jahren.

	Frankreich 1997–2002 [6] N = 271	Grossbritannien 1999–2002 [7] N = 148	Schweiz 1994–2004 [1] N = 48
Allgemeine Überlebensrate aller Kinder mit Gallengangatresie	87,1% (mit 4 Jahren)	89% (mit 5 Jahren)	91,5% (mit 4 Jahren)
Überlebensrate mit der eigenen Leber nach Hepato-Porto-Enterostomie	42,7% (mit 4 Jahren)	51% (mit 5 Jahren)	37,4% (mit 4 Jahren)
Prozentsatz der transplantierten Kinder im Alter von 4 Jahren	51%	43%	59%

sparen, müssen wir Massnahmen für eine Frühdiagnose der GGA ergreifen. In der jüngsten französischen Studie wurde der potentielle Nutzen eines Massenscreenings evaluiert: Säuglinge mit einer HPE vor der 6. Lebenswoche wurden verglichen mit den älter operierten Babys: Die Überlebensrate mit der eigenen Leber im Alter von 15 Jahren war in der jüngeren Gruppe um 12,1% höher. Des Weiteren wurde berechnet, dass wenn *jeder* Säugling die HPE vor dem Alter von sechs Wochen hätte, ungefähr 6% aller pädiatrischen LT jährlich «eingespart» werden könnten [14].

Durch eine früher durchgeführte HPE würde die Anzahl der pädiatrischen LT vermindert, der Bedarf an knappen Spenderlebern reduziert, der Druck auf der Warteliste wie auch der Bedarf an *Lebenspenden* – deren Risiko nicht zu vernachlässigen ist – verringert. Die Morbidität einer Linkslappen-Lobektomie (dies die häufigste durchgeführte Leberresektion für eine Lebendleberspende für ein Kleinkind) liegt bei 10% [16, 17]. Die Langzeitnebenwirkungen der Immunsuppression wie verminderte Nierenfunktion, Diabetes, Malignitätsrisiko etc. [18, 19] würden vermieden.


Wenn weniger pädiatrische LT durchgeführt werden müssten, brächte dies auch signifikante finanzielle Ersparnisse. In der Schweiz betragen die geschätzten Erstjahreskosten nach einer LT 120000 CHF (www.bag.admin.ch), mit geschätzten jährlichen Folgekosten von 20000 CHF. Wobei zu bemerken ist, dass die Kosten für eine Kindertransplantation naturgemäss viel höher liegen können. Somit würden die Gesamtersparnisse für die jährlichen 6% nicht mehr nötigen pädiatrischen LT mindestens ca. 0,2 Millionen CHF pro Jahr betragen. Würden in den USA 6% weniger pädiatrische LT durchgeführt, würde sich die jährliche Einsparung auf 18 Millionen Dollar summieren [14]. Die Kosten für ein Vorsorgeprogramm werden niemals solche Summen erreichen (siehe unten). Ein GGA-Screening ist somit auch eine kosteneffektive Investition für die Gesellschaft.

Vorsorgeuntersuchung der Gallengangatresie mit einer Stuhl-Farben-Karte

Kriterien für ein Neugeborenen Screening schliessen ein, dass die Krankheit ein wichtiges Gesundheitsproblem darstellt, dass sie eine erkennbare latente oder früh symptomatische Periode zeigt und dass akzeptierte Behandlungen existieren, welche vor allem nützlich sind, wenn sie früh angewendet werden. Zudem müssen passende Screeningtests oder akzeptable, verlässliche und einfach anwendbare Untersuchungen vorhanden sein [20, 21]. All diese Kriterien sind bei der GGA erfüllt.

Viele Vorsorgeuntersuchungen für die GGA wurden schon vorgeschlagen, wie zum Beispiel die Bestimmung der Gallensäuren [22] oder des direkten Bilirubins im Serum [23], der sulfatierten Gallensäuren im Urin [24] oder des Stuhl-Bilirubins oder -Fettes [25]. Diese Tests wurden jedoch nie in die Praxis umgesetzt. Eine einfache Methode jedoch, welche die neonatale Cholestase in simpler Weise aufdeckt, ist die Beobachtung der Stuhlfarbe des Säuglings: Farblose Stühle werden in mehr als 95% der GGA-Säuglinge festgestellt [3, 2]. In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass allein die Frage nach der Stuhlfarbe bei der Erstuntersuchung beim (Kinder-) Arzt im Alter von einem Monat die Rate der frühzeitigen GGA-Diagnose nicht verändert [27]. Um die Diskriminierung der «normalen» von der «anormalen» Stuhlfarbe zu erleichtern, wurde in Taiwan eine Stuhl-Farben-Karte entwickelt, welche verschiedene Bilder von Stuhlfarben zeigt, welche mit der Stuhlfarbe des Säuglings verglichen werden [28]. Die Stuhl-Farben-Karte wird nach der Geburt den Eltern ausgehändigt und während der Erstkonsultation beim (Kinder-)Arzt, normalerweise im Alter von vier Wochen, evaluiert. Dies lässt immer noch genug Zeit für Untersuchungen und Bestätigung der Diagnose im Falle von acholischen Stühlen. Eine nationale Studie in Taiwan, bei welcher die Stuhl-Farben-Karte ins Gesundheitsbüchlein des Kindes geheftet wurde, zeigte eine Sensitivität von 97,1% und eine Spezifität von 99,9% zur Diagnosestellung der GGA [28, 29]. Mit dieser Screeningmethode wurde in Taiwan die HPE-Rate vor 60 Lebenstagen von 60% in 2004 auf 74% in 2005 erhöht. Der Anteil der anikterischen Babys drei Monate nach HPE stieg von 37% auf 60% [29]. In Taiwan wurde gezeigt, dass die Vorsorgeuntersuchung der GGA mit einer Stuhl-Farben-Karte eine einfache, nicht-invasive, wirksame, günstige und leicht anwendbare Methode für ein Massenscreening ist, welche zu einer frühzeitigen Diagnose und Behandlung der GGA führt. Ob eine solche Screeningmethode in der Schweiz anwendbar ist, muss zuerst gezeigt werden. Die Schweiz ist ein kleineres Land als Taiwan, mit einem anderen Gesundheitssystem und einem grossen, gut funktionierenden sozialen Netzwerk.

Das Schweizerische Screeningprogramm für Gallengangatresie

Eine schweizerische Stuhl-Farben-Karte wurde entworfen und ist in Deutsch, Französisch, Italienisch und Englisch erhältlich (Abb. 1 )

STUHL-FARBEN-KARTE

Die Stuhlfarbe Ihres Kindes

Liebe Eltern,

Beobachten Sie die Stuhlfarbe Ihres Neugeborenen! Manche Leberkrankheiten können durch eine anormale Stuhlfarbe erfasst werden. Falls sie den Bildern 5 - 7 gleicht (entfärbte Stühle), müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Wie auch immer die Stuhlfarbe Ihres Kindes ist, bringen Sie diese Karte in die erste Konsultation bei Ihrem Kinderarzt vor Ende des ersten Lebensmonates.

Beobachten Sie die Stuhlfarbe während des 1. Lebensmonates. Falls der Stuhl sich entfärbt, muss überprüft werden, ob die Gallenwege, welche die Galle von der Leber in den Darm führen, durchgängig sind. Die Beobachtung der Stuhlfarbe während des 1. Lebensmonates erlaubt auf einfachem Wege die fehlende Durchgängigkeit der Gallenwege zu diagnostizieren. Diese Krankheiten benötigen eine schnellstmögliche Therapie.

Falls Sie Fragen haben zögern Sie nicht, Ihren Kinderarzt zu kontaktieren. Sie finden auch auf der Webseite www.basca.ch weitere Informationen.

Diese Vorsorgeuntersuchung war erfolgreich in andern Ländern. In der Schweiz wird sie im Rahmen einer Pilotstudie durchgeführt, bevor sie definitiv gängig wird. Die Informationen auf der Karte, und die Schlussdiagnose im Falle von anormaler Stuhlfarbe, werden durch das Koordinationszentrum der Studie (BASCA) an der Universität Genf erfasst. Diese Informationen werden anonymisiert. Die Angaben Ihres Kindes sind absolut vertraulich und bleiben beim Kinderarzt und dem Koordinationszentrum. Diese Vorsorgeuntersuchung ist freiwillig und weder Sie, noch Ihr Kinderarzt, noch das Koordinationszentrum erhalten ein Entgelt. Dieses Projekt wurde von der Ethischen Zentralkommission der Genfer Universitätsklinik genehmigt.

Indem Sie die unterschriebene Stuhl-Farben-Karte Ihrem Kinderarzt aushändigen, geben Sie Ihr Einverständnis, dass deren Informationen und die eventuelle Schlussdiagnose Ihres Kindes an das Koordinationszentrum (BASCA) weitergeleitet werden.

Für den behandelnden Arzt:
Bitte tragen Sie diese Daten nach der Konsultation auf www.basca.ch ein, oder faxen Sie diese Karte an: BASCA, Fax +41 (0)22 382 50 85
Weitere Informationen finden Sie auf: www.basca.ch

Stempel des behandelnden Arztes:

Unterschrift der gesetzlichen Vertreter
Geburtsort
Geburtsdatum
Datum der Stuhlprobe
Name (des Kindes)
Vorname

normal

1
2
3
4

5
6
7

anormal

48245

BASCA – Biliary Atresia Screening Association

Abbildung 1

Deutsche Version der Schweizerischen Stuhl-Farben-Karte, erhältlich auch in Französisch, Italienisch und Englisch.

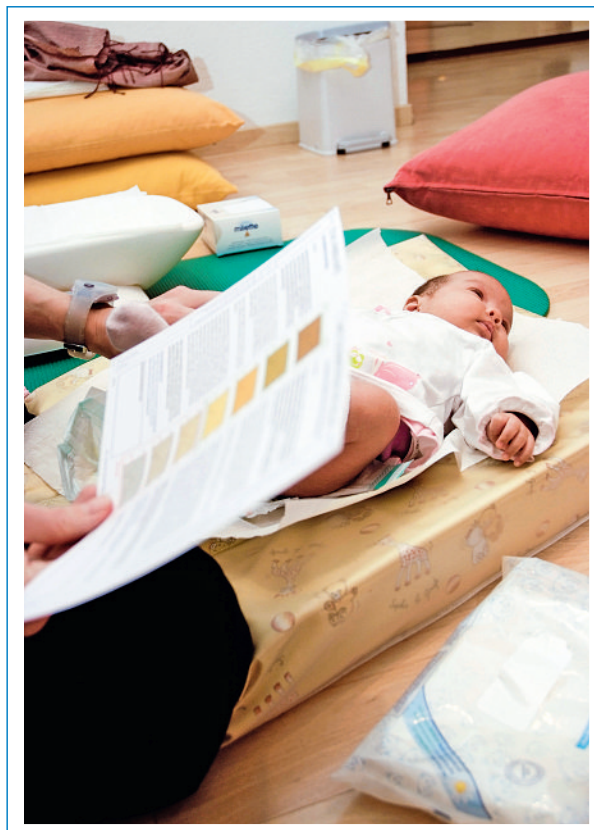


Abbildung 2

Die Stuhlfarbe des Säuglings wird verglichen mit der Stuhl-Farben-Karte.

Die Stuhl-Farben-Karte wird nach der Geburt an die Eltern abgegeben. Es wird darauf hingewiesen, dass die Stuhlfarbe des Säuglings sich stetig verändern kann, sich aber nur im Bereich der als «normal» betitelten Farben bewegen sollte (Abb. 2). Eine instruktive Webseite in Deutsch, Französisch und Italienisch dient zur weiteren Information (www.basca.ch). Die Stuhl-Farben-Karte wird beim ersten (Kinder-)Arztbesuch im Alter von vier Wochen beurteilt. Falls eine anormale Stuhlfarbe entdeckt wird, müssen umgehend weitere Untersuchungen durchgeführt werden. In der Schweiz existiert ein uniformer Algorithmus zur Evaluation der neonatalen Cholestase. Während der Pilotphase des Screeningprogramms, welche im Herbst 2009 begonnen hat, werden die Daten auf der Stuhl-Farben-Karte an das Koordinationszentrum in Genf weitergeleitet, damit die Machbarkeit dieser Vorsorgeuntersuchung in der Schweiz evaluiert werden kann. Die Eltern geben ihre schriftliche Zustimmung zur Datenübertragung, indem sie die Stuhl-Farben-Karte unterschreiben. Dieses Protokoll wurde von der Ethikkommission der Genfer Universität genehmigt.

Die Stuhl-Farben-Karte kann bei www.basca.ch bestellt werden. Die Beteiligung am Screening ist freiwillig. Weder der Patient noch der sich beteiligende Arzt noch das Koordinationszentrum erhalten eine Entschädigung.

Die Resultate dieses fünf Jahre dauernden Pilotprojektes des GGA-Screenings werden die Machbarkeit der Methode in der Schweiz zeigen. Die Wirksamkeit, welche bereits in Taiwan gezeigt wurde, wird beurteilt werden anhand 1). der Anzahl der Patienten mit GGA, welche mit der Stuhl-Farben-Karte diagnostiziert wurden, 2). der Verminderung des Alters, wann die HPE durchgeführt wurde im Vergleich zu der Prä-Screening-Ära, und 3). der Rate der Kinder, welche im Alter von vier Jahren mit ihrer eigenen Leber leben, ebenfalls im Vergleich zur Prä-Screening-Ära. Danach könnte ein nationales Vorsorgeprogramm etabliert und das Schweizerische Projekt schliesslich in einem europaweiten Programm umgesetzt werden.

Danksgagungen

Ein grosser Dank geht an das Centre de Recherche Clinique des Hôpitaux Universitaires de Genève, an die AEMO (Association Enfance et Maladies Orphelines), an die Wyeth Foundation, an Novartis Schweiz und an die Astellas Pharma AG für ihre finanzielle Unterstützung. Eine weitere Danksagung geht an Christophe Chardot, den Verantwortlichen der nationalen GGA-Studie in Frankreich.

Korrespondenz:

Prof. Barbara E. Wildhaber / Dr. V. McLin
Service de Chirurgie Pédiatrique / Unité de gastroentérologie
Hôpital des Enfants
Rue Willy Donzé 6
CH-1211 Genève 14
barbara.wildhaber@hcuge.ch / valerie.mclin@hcuge.ch

Empfohlene Literatur

- Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, Zachariou Z, Hohlfeld J, Schwoebel M, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994–2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(3):299–307.
- Serinet M, Wildhaber B, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics.* 2009;123(5):1280–6.
- Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, Lee HC, Wu TC, Lin CC, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology.* 2008;47(4):1233–40.
- www.basca.ch

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Schweizerisches Screeningprogramm für Gallengangatresie / Programme suisse de dépistage de l'atrésie des voies biliaires

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, Zachariou Z, Hohlfeld J, Schwoebel M, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994–2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(3):299–307.
- 2 Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M, Gauthier F, Valayer J, Bernard O. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology.* 2005;41(2):366–71.
- 3 Carceller A, Blanchard H, Alvarez F, St-Vil D, Bensoussan AL, Di Lorenzo M. Past and future of biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2000;35(5):717–20.
- 4 Kasai M, Suzuki S. A new operation for “non-correctable” biliary atresia: hepatic porto-enterostomy. *Shuiyutsu.* 1959;13:733–9.
- 5 Chardot C, Serinet MO. Prognosis of biliary atresia: what can be further improved? *J Pediatr.* 2006;148(4):432–5.
- 6 Serinet MO, Broue P, Jacquemin E, Lachaux A, Sarles J, Gottrand F, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology.* 2006;44(1):75–84.
- 7 Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, Mieli-Vergani G, Kelly DA, McClean P, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet.* 2004;363(9418):1354–7.
- 8 Lopez Santamaria M, Gamez M, Murcia J, Diez-Pardo J, Vazquez J, Migliazza L, et al. Kasai operation in the age of liver transplantation. Healing or merely palliative technique? *Cir Pediatr.* 2000;13(3):102–5.
- 9 Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, Weinberg A, van Leeuwen K, Flanigan L. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg.* 1997;226(3):348–53; discussion 353–5.
- 10 Subramaniam R, Doig CM, Bowen J, Bruce J. Initial response to portoenterostomy determines long-term outcome in patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2000;35(4):593–7.
- 11 dos Santos JL, Cerski CT, da Silva VD, de Mello ES, Wagner MB, da Silveira TR. Factors related to the post-portoenterostomy prognosis of biliary atresia. *J Pediatr. (Rio J)* 2002;78(4):341–6.
- 12 Sangkhathat S, Patrapinyokul S, Tadtayathikom K, Osatakul S. Peri-operative factors predicting the outcome of hepatic porto-enterostomy in infants with biliary atresia. *J Med Assoc Thai.* 2003;86(3):224–31.
- 13 Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology.* 1999;30(3):606–11.
- 14 Serinet M, Wildhaber B, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics.* 2009;123(5):1280–6.
- 15 Shneider BL, Brown MB, Haber B, Whittington PF, Schwarz K, Squires R, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr.* 2006;148(4):467–74.
- 16 Fujita S, Kim ID, Uryuhara K, Asonuma K, Egawa H, Kiuchi T, et al. Hepatic grafts from live donors: donor morbidity for 470 cases of live donation. *Transpl Int.* 2000;13(5):333–9.
- 17 Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K, Makuuchi M, Satomi S, Sugimachi K, et al. Operative morbidity of living liver donors in Japan. *Lancet.* 2003;362(9385):687–90.
- 18 Liu LU, Schiano TD. Long-term care of the liver transplant recipient. *Clin Liver Dis.* 2007;11(2):397–416.
- 19 Heo JS, Park JW, Lee KW, Lee SK, Joh JW, Kim SJ, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(8):2307–8.
- 20 Powell JE, Keffler S, Kelly DA, Green A. Population screening for neonatal liver disease: potential for a community-based programme. *J Med Screen.* 2003;10(3):112–6.
- 21 Therrell BL Jr. U.S. newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. *Mol Genet Metab.* 2001;74(1-2):64–74.
- 22 Mushtaq I, Logan S, Morris M, Johnson AW, Wade AM, Kelly D, et al. Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry. *BMJ.* 1999;319(7208):471–7.
- 23 Mowat AP, Davidson LL, Dick MC. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life. *Arch Dis Child.* 1995;72(1):90–2.

- 24 Matsui A, Kasano Y, Yamauchi Y, Momoya T, Shimada T, Ishikawa T, et al. Direct enzymatic assay of urinary sulfated bile acids to replace serum bilirubin testing for selective screening of neonatal cholestasis. *J Pediatr*. 1996;129(2):306–8.
- 25 Akiyama T, Yamauchi Y. Use of near infrared reflectance spectroscopy in the screening for biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1994;29(5):645–7.
- 26 Lai MW, Chang MH, Hsu SC, Hsu HC, Su CT, Kao CL, et al. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. [see comments]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;18(2):121–7.
- 27 Matsui A, Ishikawa T. Identification of infants with biliary atresia in Japan. [letter; comment]. *Lancet*. 1994;343(8902):925.
- 28 Chen SM, Chang MH, Du JC, Lin CC, Chen AC, Lee HC, et al. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. *Pediatrics*. 2006;117(4):1147–54.
- 29 Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, Lee HC, Wu TC, Lin CC, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology*. 2008;47(4):1233–40.