

## Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Galaktoseemia sõeluuring
<b>Taotluse number</b>	1138

### 1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Taotluses esitatud meditsiiniline näidustus ning põhjendus käsitleb valdavalt vastsündinute skriiningu üldpõhimõtteid jäädes taotletava teenuse (galaktoseemia sõeltestimine) osas suhteliselt üldsõnaliseks. Klassikalise galaktoseemia skriining vastsündinutel on üks vastuolulisemaid teemasid, kuna haiguse iseloomu arvestades kujunevad sümptomid varakult, sageli enne skriiningutulemuste laekumist (1, 2)-seetõttu kehtib klassikalise galaktoseemia korral Wilson & Junger'i teine kriteerium vaid tinglikult. Seetõttu on galaktoseemia skriiningu korral oluline analüüsitulemuste (sealhulgas diagnoosi kinnitavate uuringute) kiire laekumine ning efektiivne analüüsi protsess ning logistika (3). Seniavaldatud andmete alusel on klassikalise galaktoseemia korral lapse raske üldseisund ja surm ennetatav kui ravi alustatakse esimesel elunädalal (4).

### 2. Tõenduspõhisus kliiniliste uuringute järgi

Taotlus põhineb 5 uuringul, mis Oxford CEBM (Centre for Evidence-based Medicine) kriteeriumite alusel hinnates on haigusgruppide kirjeldused (tase 4; *case series*)- siia kuuluvad uuringud 2-5- ja eksperthinnang (tase 5)- uuring nr. 1. Skriiningu mõju rasketele neonataalperioodi tüsistustele oli hinnatud uuringutes 2 ja 4. Uuringus nr 2 järeldati, et skriiningu tulemuste olemasolu enne 5. elupäeva võib olla potentsiaalselt ennetav. Uuringus nr. 4 kirjeldati pikaajalist kogemust galaktoseemia skriiningus, mille jooksul on arendatud kuluefektiivne ning haiguse kliinilisi iseärasusi arvestav skriininguprotokoll. Teistes käsitletud retrospektiivsetes uuringutes kirjeldatakse galaktoseemia skriiningu meetodikat (Nr. 3), epidemioloogiat ja kaugtulemusi (Nr. 5) Uuring nr. 1 on eksperthinnang, kus kirjeldatakse kogu vastsündinute skriiningu praktikat, organistatsiooni ja regulatsioone erinevates Euroopa riikides.

Lisaks on süstemaatiliselt kajastatud vastsündinute galaktoseemia skriiningut täiendavalt lisatud artiklis (tõenäoliselt ei olnud see taotluse koostamise ajal veel kättesaadav).

Jrk nr.	Uuringu autorite nimed	Uuringu kvaliteet	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus mida hinnati, tulemusnäitaja	Muu(d) tulemused midamõddeti/hinnati ning tulemusnäitaja	Alternatiivid millega võrreldi, tulemusnäitaja	Jälgimisperiood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Varela-Lema L, Paz-Valinas L, Atienza-Merino G, Zubizarreta-Alberdi R, Villares RV,	A	Süstemaatiline kirjanduse ülevaade	Hinnati galaktoseemia vastavust vastsündinute skriiningprogrami	Avaldatud uuringute tõenduspõhisust	1. haiguse avaldumist 2. suremust 3. kaugprognoosi 4. elukvaliteeti 5. skriiningu	Populatsiooniskriiningu kriteeriumid	Otsing erinevates biomeditsiini andmebaasides tehti 2014

	López-García M			kriteeriumitel e Hispaanias kirjanduse põhjal		metoodikaid 6. kuluefektiivsust		
--	-------------------	--	--	--	--	------------------------------------	--	--

Klassikalise galaktoseemia korral on oodatav suremuse vähenemine, kui vastsündinute skriiningu tulemused on kättesaadavad esimese elunädala lõpuks. Hetkel on vastsündinute skriiningu tulemused sünnitusmajadele kättesaadavad lapse 12.-16. elupäeval (ITK Naistekliiniku andmed).

## 2.1. Ravi (uuringu) võimalikud kõrvaltoimed;

Klassikalise galaktoseemia suhtes teostatava vastsündinute skriiningu korral on oluliseks diskussioonikohaks ka suur valepositiivsete testide osakaal. Valepositiivse testi korral kutsutakse patsient täiendavateks uuringuteks arsti vastuvõtule ning sellega kindlasti kaasuvad täiendavad kulud ning stress perekonnas. Samuti rakendatakse ka valepositiivse testi korral galaktoosivaba dieetravi. Valepositiivsete testide osakaalu ohjatakse enamikes uuringuprotokollides langetades määramise piiri (*cut off*) ning kombineerides erinevaid analüüsimeetodikaid juba esmase proovi analüüsil (*second-tier testing*) (3). Kahjuks ei selgu esitatud taotlusest, milline on teenuseosutaja poolt kasutatav *cut off*, kuid pilootprojekti seniseid tulemusi ekstrapoleerides on oodatav valepositiivsete testide arv aastas kasutatava meetodika korral ca 10.

## 2.2. Teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Teenus võimaldaks klassikalise galaktoseemia diagnostikat haigussümptomite kujunemise varases järgus, kui skriiningutulemused oleksid kättesaadavad esimese elunädala jooksul.

## 3. Eestis kasutatavad alternatiivsed diagnostikaviisid;

Eestis rakendatakse hetkel klassikalise galaktoseemia osas selektiivset skriiningut- s.t arstide (sünnitusmajade lastearstide ja lastehaiglate vastsündinute- ja intensiivraviosakondade arstide) teadlikkus galaktoseemia kliiniliste sümptomite osas on kõrge ning esmase kahtluse korral võetakse uriinianalüüs Benedict'i testiks (HK kood 66138) ning alustatakse galaktoosi-vaba dieeti (st. lapsele ei anta rinnapiima ega piimasegu). Positiivse testi korral tehakse täpsustav analüüs uriinist-monosahhariidide GCMS analüüs (HK kood 66139), mille alusel on võimalik klassikaline galaktoseemia suure täpsusega kinnitada/väljastada. Kuna need analüüsid on reeglina erakorralised, kulub nendele 1-2 päeva. *GALT* geeni analüüs tehakse, kui monosahhariidide analüüsis esineb kõrgeenenud galaktoosi eritus. Galaktoosi-vaba dieetravi lõpetatakse kui klassikaline galaktoseemia on veenvalt välistatud (sageli peale monosahhariidide analüüsi uriinist).

Selle skeemi alusel diagnoositud juhtude alusel on klassikalise galaktoseemia esinemissagedus Eestis 1:19 700 (5), mis on üks kõrgemaid Euroopas. Lapsed on seni hospitaliseeritud keskmiselt 12 päeva vanuses (5).

2012. aastal surnud vastsündinul kahtlustati kliiniliste sümptomite alusel galaktoseemiat 10. elupäeval ning koheselt alustati galaktoosivaba dieeti. Laps suri 12. elupäeval ning tema verekülvist isoleeriti *E. coli*.

#### **4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel**

Galaktoseemia kuulub EUNENBS (European Network of Experts on Newborn Screening) juhiste alusel haiguste hulka, mille esinemissagedus on madal, kuid mille korral tehtav skriiningtest on lihtne ning selle positiivne mõju tervisele on tõestatud (grupp 1b) (1).

#### **5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis**

Taotluses on rõhutatud kirjandusele tuginedes galaktoseemia skriiningu positiivset mõju, kui see viiakse läbi enne viiendat elupäeva (2). Eestis on otstarbekas teha alustatud pilootprojekti tulemuste põhjalik analüüs ning selle alusel otsustada klassikalise galaktoseemia vastsündinute skriiningprogrammi lülitamine.

#### **6. Teenuse tegevuse kirjeldus**

Eestis võetakse vastsündinute skriininguks veri 3-5 elupäeval. Taotluse alusel kulub analüüsile 2-4 päeva ning proovide transpordile maksimaalselt 3-4 päeva (proovid saavad laborisse vähemalt 2 x nädalas). Seega kirjeldatud tegevuste alusel on analüüsi tulemused kättesaadavad hinnanguliselt 7.-13. elupäeval.

Arvestades senist haiguse avaldumist Eesti patsientidel (enamik on hospitaliseeritud II elunädala alguses raske üldseisundi tõttu) ei ole õigustatud positiivse skriiningtesti korral patsientide ambulatoorne käsitus (TÜK Geneetikakeskuses hospitaliseerimisvõimalust ei ole), vaid näidustatud on laste kohene hospitaliseerimine (koagulatsiooninäitajate hindamine, sepsise skriining jne).

#### **7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;**

Taotluses esitatud andmed on adekvaatsed

#### **8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Kerge galaktoosi ainevahetusega seotud muutuste (Duarte variant jt) esinemine patsiendil võib põhjustada valepositiivseid testitulemusi, millega kaasub tõenäoliselt ebaotstarbekas ravi.

#### **9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele**

9.1. Teenuse osutajal on olemas vastav pädevus

9.2. *Infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus*

Vajalik infrastruktuur on olemas

9.3. *Personali täiendava väljaõppe vajadus*

Taotluses esitatud andmed on adekvaatsed.

9.4. *Minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks*

Taotluses esitatud andmed on adekvaatsed

9.5. *Teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele*

Vt varasem kommentaar punkt 6 (teenuse tegevuste kirjeldus)

**10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule**

Teenus ei sisaldu kehtivas loetelus. Teenus tõenäoliselt asendaks seni rakendatavad ainevahetushaiguste selektiivsed sõeluuringud selles mahus, mis puudutab galaktoseemia kahtlusel vastsündinutele teostatavaid selektiivseid skriiningtste (Eesti suurimas sünnitusmajas ITKH Naisekliinikus on nende testide arv aastas max 15). Jätkuuringuid (monosahhariidide GCMS analüüs ja molekulaargeneetilised analüüsid) jäävad samaks. Skriiningu tulemuste hilisemal laekumisel rakendatakse sümptomaatilistel patsientidel senist praktikat.

**11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus**

On käsitletud eelnevalt.

## 12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Galaktoseemia sõeluuring	Taotlus nr. 1138
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Meditsiinigeneetika Selts	
<b>Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga</b>	Küsitav	Vajalik on pilootprojekti tulemuste analüüs ning võrdlus senise praktikaga
<b>Senine praktika Eestis</b>	Galaktoseemia skriiningu osas on puudub, kuid teiste haiguste vastündinute skriiningu osas on olemas	Klassikaline fenüülketonuuria alates 1993, hüpotüreoos alates 1989 ning laiendatud vastündinute skriining alates 2014
<b>Vajadus</b>	Teenus on üksikjuhtudel elupäästev	
<b>Muud asjaolud</b>	Puuduvad	
<b>Kohaldamise tingimuste lisamine</b>	Vajalik	Otstarbekuse seisukohalt on galaktoseemia skriiningus olulisim tulemuste varane laekumine seetõttu on

## 13. Kasutatud kirjandus

1. Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haege G, Rigter T, Weinreich SS, Loeber JG, Taruscio D, Vittozzi L, Cornel MC, Hoffmann GF. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2. From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Jul;35(4):613-25
2. Porta F1, Pagliardini S, Pagliardini V, Ponzzone A, Spada M. Newborn screening for galactosemia: a 30-year single center experience. *World J Pediatr.* 2015 May;11(2):160-4
3. Ohlsson A1, Guthenberg C, von Döbeln U Galactosemia screening with low false-positive recall rate: the Swedish experience *JIMD Rep.* 2012;2:113-7
4. Varela-Lema L<sup>1</sup>, Paz-Valinas L<sup>2</sup>, Aienza-Merino G<sup>2</sup>, Zubizarreta-Alberdi R<sup>3</sup>, Villares RV<sup>3</sup>, López-García M Appropriateness of newborn screening for classic galactosaemia: a systematic review. *J Inherit Metab Dis.* 2016 Apr 26
5. Õunap K, Joost K, Temberg T, Krabbi K, Tõnisson Classical galactosemia in Estonia: selective neonatal screening, incidence, and genotype/phenotype data of diagnosed patients. *J Inher Metab Dis* (2010) 33:175-176
6. Zschocke J, Hoffmann G F *Vademecum Metabolicum Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism 3rd revised Edition 201*

