

Tõenduspõhisuse hinnang Eesti Laborimediitsiini Ühingu poolt esitatud taotlusele "Aminohapete ja atsüülkarnitiinide kvantitatiivne määramine kuivatatud vereplekist tandem MS meetodil".

Taustast. Hinnatav taotlus käsitleb üht erilist peatükki laboratoorses diagnostikas: sõeltestide rakendamist harvaesinevate ainavahetus-haiguste (avh) avastamiseks vastsündinutel. Harvaesinevaiks peetakse haigusi, mida tuleb ette 1 haige : 2000 isiku kohta (1). Kõik selles taotluses nimetatud haigused esinevad tunduvalt harvemini. Näidetena: sagedasim aminohapete avh fenüülketoonuuria esineb Eestis 1:6000, orgaaniliste atsiduuriate esinemissagedus pole seni Eestis teada, sagedasim neist propioonaaat atsiduuria USA-s 1:35000, rasvhapete oksüdatsiooni defektidest sagedasim MCADD 1: 6 -15 tuhande kohta. Taotluse autorid on ise viidanud kirjanduse andmetel, et kui summeerida 40 avh kokku, siis võiks neid olla 1:2500 (2). Arvestades, et rakendatav tandem MS meetodil saab avastada kuni 30 avh, siis võiks nende haiguste summaarne esinemissagedus nimetatust veidi väiksem olla..

Seega taotluse tähtsus ja aktsent on mujal:

1. Käesoleva ajani sõelutakse Eestis vastsündinutel vaid kolme haigust: fenüülketoonuuriat, kaasasündinud hüpotüreootsiooni ja galaktoseemiat. Taotletava uue programmi alusel lisandub iga aasta vähemalt 2-4 patsienti mõne teise ainevahetushaigusega *lisanduvast 19 haiguse loetelust*. 2014.a. pilootprojekti raames on esimese 3 kuu jooksul diagnoositud juba 3 juhtu kaasasündinud vitamiin B12 puudulikkusega.

2. Harvaesinevate haiguste puhul on ainsaks mõistlikuks võimaluseks saada tõenduspõhised kriteeriumid nende, antud juhul avh, diagnostikaks ja raviks – *rahvusvaheline koostöö*. Ükski üksik keskus ei kogu piisavalt suurt materjali veenvate üldistuste tegemiseks. Koostöö aga eeldab töötamist omavahel võrreldavate meetoditega. Antud juhul on selleks tandem MS, mida EU ja USA ekspertrühmad soovivad rakendada neis maades, kus seda seni pole veel tehtud (1,3,4). Eestis alustati selle meetodiga 2008.a. (pilootprojektina haigete laste hulgas). Alates 1. jaanuarist 2014 alustati Eestis katseprojekti vastsündinute laiendatud sõeltestimiseks tandem-MS meetodil, millega haaratakse juba *kõiki vastsündinuid*. See lähenemisviis loob usaldusväärse aluse osalemiseks rahvusvahelises koostöös. Suhteline *mahajäämus* tervishoiukorralduses, võrreldes EU arenenud naabritega, *kõrvaldatakse*.

3. Selle meetodi võlu on ka asjaolus, et samast kuivatatud vereplekist määratakse *kuni 29 haiguse suhtes* olulisel osul osutada võiv parameeter (aminohapete ja atsüülkarnitiinide profiil). Sealjuures on meetod (tandem mass-spektromeetria) oluliselt täpsem võrreldes näit. hetkel kasutatava fluoromeetriaga fenüülketoonuuria diagnoosimisel. Lisaks tuntud haiguste paremale avastamisele, sõelutakse samas blokis välja teisi võimalikke av haigusi (vt. p.1).

4. Taotlejad arvestavad üht väga olulist printsiipi: kõik valikusse võetud avh-d *on ravitavad*.

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnangu andmisel soovitakse hinnata järgmisi asjaolusid:

1) tõenduspõhisus kliiniliste uuringute ning Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhiste järgi, kogemus maailmapraktikas ja Eestis; **Käesolev taotlus on heas kooskõlas EU riikide ekspertide viimaste soovustega (Loeber jt. 2012; Cornel jt. 2014). Senine kogemus (2008-2014) ja kasutatav tehnoloogiline baas (tandem MS) paneb usaldusväärse aluse rakendada edaspidi Eestis EU vastavate ekspertide soovitusi nii avastatavate av haiguste diagnostika, ravi kui ka mitteplaneeritud leidude käsitlemisel.**

2) meditsiiniline näidustus ja vajadus teenuse osutamiseks;

Kindlasti on olemas meditsiiniline näidustus nende avh varaseks avastamiseks. Siinkohal võiks ka viidata mõne keskuse kogemusele, et süstemaatilise sõelprogrammiga avastatakse märgatavalt enam juhte võrreldes tavalise kliinilise sümptomatoloogia (avh kliinilise ilmnemise) põhjal. Nii on täheldatud rasvhapete oksüdatsiooni defektide avastamisega Austraalia programmis (5) ja isovaleriaat-atsiduuriaga Itaalias (6). Just neid avh rühmi pole seni Eestis jälgitud. Kõnealuse taotluse rakendamisel aga muutub see võimalikuks. Seega, pikema ajavahemiku sõelumis-programmid võivad tõestada, et mõne avh esinemissagedus on suurem kui seni kirjeldatud.

3) oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; Taotluses märgitud avh-d on valitud selliselt, et neil on olemas kirjanduses tõendatud efektiivsusega ravi. Üldjuhul on nende haiguste õigeaegse diagnoosi ja ravi alustamisega võimalik vältida nende avh-te progresseerumast ning tüsistuste teket nagu näiteks vaimse arengu mahajäämus. Samas tuleb rõhutada, et taotluse eesmärk on suure hulga sõeltestide juurutamine, mistõttu ei käsitleta ravi ja prognoosi küsimusi. Sõeltestide tehologia üks iseärasusi on selles, et otsustuspiir (=kahtlusega) avh olemasolule seatakse nii madalale, et eeldatavalt *kõik kahtlased juhud* jääksid sõelale. Seetõttu jääb esmasesse tulemisse ka teatav arv nn. vale-positiivseid vastsündinuid. Edasise tegevus etappides need jäävad kõrvale, kuna järgnevad: diagnoosi kinnitamine (sageli lisauuringute abil), otsus ravi kohta, ja ravi rakendamine, kui seda on tarvis (3, Burgard jt. 2012).

4) Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos; Seda on käesoleval ajal võimalik vaid väga orienteeruvana öelda (vt. taustast 1:2500 – 1:3000, samuti punkt2), kus sõelumis-programmid võivad tõestada, et mõne avh esinemissagedus on suurem kui seni arvatakse). 14500 vastsündinu kohta võib keskmiselt arvestada 6-7 juhuga aastas, millele liituvad kindlasti kordusuuringud. Samuti võiks neid teste vaja minna ühel osal täiskasvanutel, kellel avh varem diagnoositud, ravitulemuste hindamiseks.

5) patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele; Patsiendi isikupära avaldab kindlasti mõju nii diagnoosimisel (vale-positiivsed ja vale-negatiivsed juhud, kergemad ja raskemini väljendunud avh-d). Kui tandem-MS abil muutuvad avastataks ka kergemad juhud, on taas vaja meenutada rahvusvahelise koostöö olulisust. Esmalt, ühtlustatakse koostöös nende paljude avh-te diagnostilised kriteeriumid (7). Teiseks, üksnes piisava arvu avh materjalil saab täpsustada, kes vajavad millist ravi, või võivad elada ka ilma ravita (8). Ka viimasena nimetatud otsus on väga oluline, sest ravi, eeskätt dieetravi, mis kestab aastakümneid on koormuseks nii patsiendile kui tema perekonnale (9).

6) teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele; Teenuse pakkuja on selleks valmis. TÜ geneetikakeskusel on pikaajaline kogemus nii avh-te sõeltestidega kui patsientide järgneva ravi ning perekonna nõustamisega. Tutvusin labori töö korraldusega ning aparatuuri rakendamisega. Personal on koolitatud ja konsultatsioonid ka teistest (välis)keskustest on saadaval, kui vaja.

7) ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Ei kuulu käesoleva hindamise alla (vt. lõik 3).

8) võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete raviviisidega (ja ravimitega);

Ei kuulu käesoleva hindamise alla (vt. lõik 3).

Sõltestide osas on tunnustatuim meetod tandem-MS.

9) teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

**Käesolev taotlus (nagu eespool kirjeldatud) laiendab ja kaasajastab olulisel määral avh-
te avastamist Eestis. Juba kinnitatud ravijuhtudel on otstarbekas jätta teenuste loetellu
ka kood 66137 (dieetravi kontrolliks)**

10) vajadus saada ravi käigus teisi ravimeid ja loetelus sisalduvaid tervishoiuteenuseid;

Ei kuulu käesoleva hindamise alla (vt. lõik 3).

11) teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus.

Asjakohane kirjeldus, mis põhineb oma aastatepikkusel praktilal ning rahvusvaheliselt soovitatud süsteemi rakendamisel.

Kasutatud olulisemad kirjandusviited:

1. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, et al. **Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result.** *J Inherit Metab Dis* 2012;35:603–11.
2. **Karit Reinson**, Kairit Joost, Mari-Liis Uudelepp, Riina Žordania, Kadi Künnapas, Katrin Õunap, **Üle-eestiline vastündinute laiendatud sõltestimise tandemmass-spektromeetria meetodil ravitavate kaasasündinud ainevahetushaiguste suhtes** *Eesti Arst* 2014; 93(4):218–222
3. Burgard P¹, Rupp K, Lindner M, Haeghe 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.
4. Cornel MC¹, Rigter T¹, Weinreich SS¹, Burgard P², Hoffmann GF², Lindner M², Gerard Loeber J³, Rupp K², Taruscio D⁴, Vittozzi L⁴. **A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document.** *Eur J Hum Genet*. 2014 Jan;22(1):12-7.
5. Wilcken B¹, Wiley V, Hammond J, **Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry.** *Carpenter K N Engl J Med*. 2003 Jun 5;348(23):2304-12.
6. Dionisi-Vici C¹, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B., **'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry.** *J Inherit Metab Dis*. 2006 Apr-Jun;29(2-3):383-9

7. Sirikit Ho^{1, a}, Zoltan Lukacs², Georg F. Hoffmann¹, Martin Lindner¹ and Thomas Wetter. **Feature Construction Can Improve Diagnostic Criteria for High-Dimensional Metabolic Data in Newborn Screening for Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency.** *Clinical Chemistry* July 2007 vol. 53 no. 7 1330-1337
8. Lindner M¹, Hoffmann GF, Matern D. **Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting.** *J Inherit Metab Dis.* 2010 Oct; 33(5):521-6.
9. Gramer G¹, Haege G, Glahn EM, Hoffmann GF, Lindner M, Burgard P. **Living with an inborn error of metabolism detected by newborn screening-parents' perspectives on child development and impact on family life.** *J Inherit Metab Dis.* 2014 Mar;37(2):189-95.

30.aprill 2014

Vastused Taotluse menetleja täpsustavatele küsimustele 26.maist:

1. **tandem mass-spektromeetria on oluliselt täpsem** võrreldes näiteks hetkel kasutatava fluoromeetriaga fenüülketonuuria diagnoosimisel. Palume viiteid. Sellele on viidatud juba viimase 20 a. vältel. Näit. Chace rühmal on hulgaliselt töid:

* Chace, D.H., et al., Use of phenylalanine-to-tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry to improve newborn screening for phenylketonuria of early discharge specimens collected in the first 24 hours. *Clinical Chemistry*, 1998. 44(12): p. 2405-2409.

* Chace D.H., K.T.A., A biochemical perspective on the use of tandem mass spectrometry for newborn screening and clinical testing. *Clinical Biochemistry*, 2005. 38: p. 296-309.

2. **keskmiselt arvestada 6-7 avh juhuga aastas. Kas sinna sisse on arvestatud ka valepositiivsed?** Mis on valepositiivsete arvu prognoos?

Siin hulgas ei ole valepositiivseid juhte. Nendele 6-7 juhule lisanduvad valepositiivsed haigusjuhud, mis on kirjanduse andmetel 0,03-0,1% kõikidest sõeltestitud lastest [1, 2], seega on vaja 9-15 lapsel aastas teha täiendavaid analüüse lisaks eelpoolmainitud 6-7-le lapsele

Kirjand.: 1. Matern, D., et al., Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis*, 2007. 30(4): p. 585-92.

2. Lund, A.M., et al., Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland--experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab*, 2012. 107(3): p. 281-93.

3. **lisauuringuid dgn. Kinnitamiseks ?** Jah, tehakse küll lisauuringud.

Enamus juhtudel tehakse kordusena seesama tandem MS uuring. Samasugune taktika on ka käigusoleval skriininguprojektil, kus korratakse sama analüüsi ja selle tegemine on uuringu hinna sees. Kui kordustest on endiselt ebanormaalse tulemusega, siis tehakse täiendavad uuringud. Nendeks on täiendavad biokeemilised analüüsid teist laboratoorset metoodikat kasutades. Näiteks: orgaaniliste hapete GC/MS ja aminohapete HPLC meetod. Haigekassa koodid vastavalt: 66139 x 2-3, 66102.

4. lisaks väljatoodud ravimite saamisele osutatakse avastatud haigusega patsientidele ka tervishoiuteenuste loetelus kajastuvaid teenuseid (palume tervishoiuteenuste loetelu koode)?

Enamik kinnitatud diagnoosiga ainevahetushaigusega haigetest käivad regulaarselt kontrollis geneetikakeskuses kas Tartus või Tallinnas ja keskmine vajaminev arsti visiitide arv on 1-6 korda aastas (kood 3002, 3004).

Ravidieedi jälgimiseks tehakse ka vajadusel dieeti kontrollivaid analüüse (kood 666139 x 1 visiidi kohta).

Täiendavalt võivad need patsiendid vajada neuroloogi konsultatsiooni (kood 3002), lastekardioloogi konsultatsiooni (kood 6340) ja silmaarsti konsultatsiooni koos silmapõhjade uuringuga (kood 7263) 1-2x kogu lapseea jooksul.

5. Milline on hetkel avastatud haigusega patsientide ravi?

Kõik senini Eestis diagnoositud ainevahetushaigustega lapsed (v.a. fenüülketonuuria) saavad oma diagnoosi alles siis, kui neil on tekkinud tõsised tervisekaebused (nt lihasfunktsiooni häired, arengu mahajäämus, ägedad üldseisundihäired, mis vajavad intensiivravi). Seetõttu on neil enam kaugtüsistusi ja nad vajavad oluliselt enam erinevate raviarstide tähelepanu ja jälgimist. Käivitatud laiendatud skriiningprogrammi eesmärgiks on ennetada selliste tüsistuste teket.

Osa laiendatud skriiningprogrammis testitavate haigustega lapsi on selle haiguse tagajärjel surnud, kuna põhidiagnoos on olnud õigel ajal kinnitamata. Seda illustreerib hästi Eesti galaktoseemia uuring, vt. Ounap, K., et al., Classical galactosemia in Estonia: selective neonatal screening, incidence, and genotype/phenotype data of diagnosed patients. J Inherit Metab Dis, 2010. 33(2): p. 175-6.

6. Mis saab hetkel avh kahtlusega patsientidest? Üldjoontes: Neile tehakse eelnevalt rohkelt analüüse/uuringuid (s.h MRT-uuring ajust, elektri-neuro-müograafia või lihasbiopsia), mis annavad erinevatele erialaarstidele viiteid ainevahetushaigusest. Edasi suunatakse patsient meditsiinigeneetiku vastuvõtule, kes teostab oluliselt rohkem ja laiabaasilisemalt erinevaid avh-analüüse (sh 66139x 5-6). Ka sel juhul vajab diagnoos molekulaargeneetilist kinnitust kas Eestis (66618/66616) või välislaboris. Diagnoosi kinnituses koostatakse lapsele individuaalne ravi- ja jälgimisplaan ning alustatakse adekvaatse raviga.