

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE ALGATAMISEKS
VAJALIKUD ANDMED**

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>EESTI LABORIMEDITSIINI ÜHING, reg. nr. 80055481</i>
Postiaadress	<i>Juhatuse esimees Karel Tomberg Puusepa 8, 51014 Tartu</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>+372 7318 312; +372 7318 313</i>
E-posti aadress	<i>sekretär Katrin Reimand, katrin.reimand@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Anu Tamm, SA TÜK Ühendlabori direktor, Puusepa 1a, Tartu 50407, tel: +372 7319 322, email: anu.tamm@kliinikum.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Aminohapete ja atsüülkarnitiinide kvantitatiivne määramine kuivatatud vereplekist tandem MS meetodil</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	-
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	-
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada) <i>Ettepanek on esitada uus teenus loetellu, mis hakkab asendama üle-Eestilises vastsündinute skriiningus fenüülalaniini kvantitatiivset määramist flurormeetrilisel meetodil (kood 66137)</i>
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input checked="" type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

3. Tõendus põhjus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Pärilikud ainevahetushaigused (a/v haigused) avalduvad enamuses vastsündinu- ja/või imikueas. Nende esinemissagedus skriiningud vastsündinute hulgas on keskmiselt 1:2907 kohta (uuring teostati Saksamaal ajavahemikul 1999-2009) [1]. Sealhulgas pärilike rasvhapete oksüdatsiooni (FAO) defektide esinemissagedus on ligikaudu 1:9300 vastsündinu kohta vastavalt Austraalia, Saksamaa ja USA skriiningu koondandmetele (ligikaudu 5 miljonit testitud vastsündinut) [2]. Selle alusel peaks Eestis sündima vähemalt 6-7 uut päriliku a/v haigusega last aastas. Ainevahetushaiguste diagnostika andmetel on pärilike a/v haiguste levimus Eestis 1:5000 elusa lapse kohta, millest võib järeldada, et iga teine patsient jääb meil senini diagnoosimata või saab diagnoosi liiga hilja. Arvestades nende haiguste mittespetsiifilist kliinilist pilti, on uute juhtude avastamisel võtmekohal laboratoorsete võimaluste olemasolu ja kättesaadavus.

Hetkel skriinitakse Eestis kõiki vastsündinuid ühe päriliku a/v haiguse – fenüülketonuuria (FKU) [3] ja kaasasündinud endokriinhäire – hüpotüreooosi suhtes [4]. Igal aastal diagnoositakse 1-3 uut FKU ja 1-4 kaasasündinud hüpotüreooosi haigusjuhtu.

Enamuses EL riikides, USA-s ja Austraalias on üle mindud kõikide vastsündinute tandem MS skriiningule (aminohapete ja atsüülkarnitiinide profiil), mille abil on võimalik testida ühest vereplekist kuni 29 pärilikku a/v haigust [1, 5]. Riigiti on uuritavate haiguste arv erinev: alates USA-st kus uuritakse 29 pärilikku haigust ja 25 sekundaarset seisundit kuni näiteks Saksamaa uuringupaneelini, mis hõlmab 12 haigust. Euroopa Liidu (EL) riikides on 2012.a. kirjanduse seisuga laiendatud tandem MS skriining kasutusel vähemalt 12 riigis (Austria, Belgia, Kreeka, Tsehhi, Taani, Ungari, Island, Holland, Portugal, Hispaania, Šveits ja Suurbritannia) [6]. Rootsis ja Norras alustati tandem MS skriiningut 2011.aastal. Mõnedes EL riikides laiendatud protokoll sisaldab ainult kõige sagedasemat rasvhapete oksüdatsiooni defekti - keskmise ahelaga atsüül-CoA dehüdrogenaasi puudulikkust (MCAD) [7]. MCAD haigust testitakse 13 riigis kuna tema esinemissagedus on väga kõrge – ligikaudu 1:6000 vastsündinu kohta Hollandis [8] ja 1:10,000 vastsündinu kohta Inglismaal [9]. Detailsed andmed skriinitavate haiguste kohta EL erinevates liikmesriikides on toodud Loeberi jt. [6] ning Bugard jt. 2012.a. artiklites [7]. Laiendatud vastsündinute skriiningu abil on võimalik alustada suurema arvu pärilike a/v haigustega lastel õigeaegse raviga, tagades neile oluliselt parema elukvaliteedi ja tervise.

Meie arvates peaks Eestis laiendama vastsündinute skriiningut vastavalt Wilson & Junger kriteeriumi järgi. St skriinima peaks haigusi, mis on hästi ravitavad ning seetõttu õigeaegse diagnoosi ja ravi alustamise korral on pikajaline elukvaliteet väga hea [1, 5].

Kõik Eestis sündinud vastsündinud tuleks uurida tandem MS meetodil järgmiste haiguste suhtes. Selleks määratakse tandem MS meetodil aminohapete ja atsüülkarnitiinide profiil. Uuritakse järgmises ainevahetushaigusi:

I. Aminohapete ainevahetuse häired (6 haigust):

- 1) **Fenüülketonuuria (FKU)** – esinemissagedus on Eestis 1:6010-le [10];
- 2) **Vahtrasiirupi tõbi (MSUD)** – Eestis on diagnoositud 20 aasta jooksul 2 patsienti vahtrasiirupi tõvega, üks peale lapse surma ja teine õigeaegselt; esinemissagedus Eestis teadmata;
- 3) **Türosineemia tüüp I** – Eestis ligikaudu 20 aastat tagasi diagnoositud 1 haige (surnud); esinemissagedus Eestis teadmata;
- 4) **Homotsüstiinuuria** – esinemissagedus Eestis teadmata; esinemissagedus maailmas 1:58,000-100,000 vastsündinu kohta;
- 5) **Arginino suksinaat atsiduuria** – esinemissagedus teadmata;
- 6) **Tsitruullineemia tüüp I** – esinemissagedus Eestis teadmata; esinemissagedus maailmas 1:100,000 vastsündinu kohta.

II. Orgaanilised atsiduuriad (6 haigusseisundit)

- 1) **Metüülmalonaat atsiduuria** – esinemissagedus teadmata;
- 2) **Vitamiin B12 puudlikkus** – esinemissagedus Eestis sage. Tallinna Lastehaigla andmetel diagnoositi 2012.aastal üle 50 vastsündinul antud seisundit (Eesti Lastearstide Seltsi aastakonverentsi materjalid);
- 3) **Isovaleriaat atsiduuria (IVA)** – esinemissagedus teadmata;
- 4) **Propionaat atsiduuria** – esinemissagedus teadmata;
- 5) **Glutaaratsiduuria I tüüp (GA I)** – esinemissagedus teadmata.

6) **Glutaaratsiduuria II tüüp (GA II)** – esinemissagedus teadmata.

III. Rasvhapete oksüdatsiooni defektid (7 haigust)

- 1) **Keskmise ahelaga atsüül-CoA dehüdrogenaasi puudulikkus (MCADD)** – Eestis hetkel diagnoositud 1 haige; esinemissagedus Eestis teadmata; esinemissagedus Hollandis ja Suurbritannias 1:6000 vastsündinu kohta [8, 11];
- 2) **Pika ahelaga hüdroksüatsüül-CoA dehüdrogenaasi puudulikkus (LCHADD)** – Eestis hetkel 2 elusat ravil olevat patsienti ja 4 surnud patsienti. LCHADD esinemissagedus Eestis on 1:91,670 [12];
- 3) **Ülipika ahelaga atsüül-CoA dehüdrogenaasi puudulikkus (VLCADD)** – esinemissagedus teadmata;
- 4) **Karnitiini transporteri defitsiit** – esinemissagedus teadmata;
- 5) **Karnitiin palmitoüül transferraas I puudulikkus (CPT I)** – esinemissagedus teadmata;
- 6) **Karnitiin palmitoüül transferraas II puudulikkus (CPT II)** – esinemissagedus teadmata;
- 7) **Karnitiin atsüülkarnitiin translokaasi puudulikkus (CACT)** – esinemissagedus teadmata;

Lisaks teostatakse igale vastsündinule fluoromeetrilisel meetodil 1996.a. alates kasutusel olev test kaasasündinud hüpotüreooosi suhtes (haigekassa kood 66706), mille skriiningut on vaja jätkata eraldiseisva testina.

Meie arvates peaks **klassikalise galaktoseemia** (esinemissagedus Eestis 1:19,700-le [13]) skriinimine jääma esialgu valik-skriininguks kuna haigus manifesteerib nii varajases eas, et laps hospitaliseeritakse enne skriiningu tulemusi.

3.2. teenuse tõendus põhjus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes; Uuringud otsiti PubMed-ist <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> märksõna alt „expanded newborn screening“ ajavahemikul 2010-2012:

Jr k nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloolumustus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Tiwana SK, Rascati KL, Park H. [14]	Laiendatud vastsündinute skriining 7-27 haiguse suhtes alates 2007.a. Texas, USA	Terved vastsündinud Texase osariigis, kes sündisid ajavahemikul 2007-2012	Kõigi vastsündinute skriining	Majanduslik efektiivsus	Laiendatud vastsündinute skriining on seotud kasvavate kulutustega tervishoius, kuid oluliselt parandab patsientide kaugtulemust vältides haigete suremust	Võrreldi laiendatud vastsündinute skriiningu eelse perioodiga

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhjus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

2	Lindner M, Gramer G, et al [1]	Laiendatud vastsündinute skriining 1999-2009 Saksamaal	1,084,195 vastsündinut	Kõigi vastsündinute skriining	Päriliku a/v haiguse diagnoos kinnitus 373 juhul	a/v haiguste levimus 1/2907 vastsündinu kohta; MCAD defektiga patsientidel esines oluliselt vähem elupuhust dekompensatsiooni	Võrreldes laiendatud skriiningu eelse ajaga, oli patsientide füüsilise ja kognitiivse arengu tulemused head, kuna haigused diagnoositi presümptomaatilises faasis
3	Lund AM, Hougaard DM, et al[15]	Laiendatud vastsündinute skriining 2002.a. alates Taanis, Fääri saartel ja Gröönimaal	504,049 vastsündinut 9 aasta jooksul	Kõigi vastsündinute skriining	Pärilike a/v haiguste esinemissagedus 1/4942 vastsündinu kohta; Täheldati märgatavat a/v haiguste esinemissageduse tõusu	Vastsündinute skriiningu raames diagnoositud a/v haigetest 94% ei esinenud hilisemaid haiguse ägenemisi	Võrreldi laiendatud vastsündinute skriiningu eelse perioodiga
4	Couce ML, Castiñeiras DE, et al. [16]	Vastsündinute skriining MCAD defekti suhtes Hispaanias Galiitsias alates 2000.a.	199,943 vastsündinut	Kõigi vastsündinute skriining	MCAD esinemissagedus 1/18,134 vastsündinu kohta	Vale-negatiivsed tulemused - 0; dekompensatsiooni puudumine 10/11-st	-
5.	Vilarinho L, Rocha H, et al.[17]	Laiendatud vastsündinute skriining 2004.a. alates Portugalis	316,243 vastsündinut	Kõigi vastsündinute skriining	Pärilike a/v haiguste esinemissagedus 1/2396 vastsündinu kohta	Laiendatud skriining annab kiirema diagnoosi ja ennetab haiguste tüsistusi	

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Tandem MS on Saksamaal, Austraalias ja USA-s rakendatud juba üle 10-15 aasta [1, 18]. Euroopa Liidu (EL) riikides on 2012.a. seisuga laiendatud tandem MS skriining kasutusel vähemalt 12 riigis (Austria, Belgia, Kreeka, Tsehhi, Taani, Ungari, Island, Holland, Portugal, Hispaania, Šveits, Suurbritannia, Rootsi ja Norra) [6]. Mõnedes EL riikides laiendatud protokoll sisaldab ainult kõige sagedasemat rasvhapete oksüdatsiooni defekti - keskmise ahelaga atsüül-CoA dehüdrogenaasi puudulikkust (MCAD) [7]. Detailsed andmed skriinitavate haiguste kohta EL erinevates liikmesriikides on toodud Loeberi jt. [6] ning Bugard jt. 2012.a. artiklites [7].

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Hetkel skriinitakse Eestis kõiki vastsündinuid ühe päriliku a/v haiguse – fenüülketonuuria (FKU) [3] ja kaasasündinud endokriinhäire – hüpotüreooosi suhtes [4]. Igal aastal diagnoositakse 1-3 uut FKU ja 1-4 kaasasündinud hüpotüreooosi haigusjuhtu. Lisaks skriinitakse sümptomaatilisi vastsündinuid 1995. aastast alates ka klassikalise galaktoseemia suhtes. Klassikalise galaktoseemia esinemissagedus on valiks kriiningu tulemusena vastsündinute hulgas 1:19,700-le [13]. Sellise valiks kriiningu tulemused näitasid meile, milline on tegelik situatsioon harva esinevate a/v haiguste korral. Enne 1996 aastat sündinud laste hulgas ei tea me ühtegi elusalt sündinud galaktoseemia haiget, kuna puudus diagnostiline test ja kõik lapsed surid selle haiguse tõttu- ametlikeks surmapõjusteks teised sarnase kliinilise avaldumisega seisundid (sepsis, grupi/reesuskonflikt, asfüksia jt). 1996 aastast alates on meil õnnestunud edukalt ravida 9 galaktoseemia haiget, kes on kõik kliiniliselt terved [19]. Sama situatsioon valitseb meil ilmselt rasvhapete oksüdatsiooni (FAO) defektide suhtes. Enne 2008. aastal alustatud FAO valik-skriiningut sümptomaatilistel patsientidel, ei olnud meile teada ühtegi elusat keskmise ahelaga rasvhapete oksüdatsiooni defektiga (MCAD) ja pika ahelaga rasvhapete oksüdatsiooni defekti (LCHAD) patsienti. MCAD defekti esinemissagedus on aga ligikaudu 1:6000 vastsündinu kohta Hollandis [8] ja 1:10,000 vastsündinu kohta Inglismaal [9]. 2010 aastal aga diagnoosisime sümptomaatiliste haigete hulgas ühel juhul MCAD ja kahel juhul LCHAD defekti; kõigil neil lastel alustati õigeaegselt raviga [12]. Retrospektiivselt diagnoosisime veel 2 perekonnas 4 lapsel LCHAD puudulikkust, kuid kahjuks peale laste surma [12].

Eestis on alustatud tandem MS pilootskriiningut haigete laste hulgas alles 2008.a., mis on 10-15 aastat hiljem võrreldes teiste arenenud riikidega [12]. FKU skriiningut alustati enamuse arenenud riikides 60ndate aastate alguses, aga Eestis üle 30 aasta hiljem – 1993. aastal [3]. Seetõttu me peame väga oluliseks, et vastsündinute tandem MS skriiningu algus Eestis võrreldes teiste arenenud riikidega ei paisuks taas mitmekümne aasta pikkuseks. Peame hädavajalikuks lähiaastatel vastsündinute tandem MS skriiningu

alustamist Eesti Haigekassa ennetusprojektide raames.

2012.a. märtsikuust alates teostasime 1 aasta jooksul atsüülkarnitiinide tandem MS skriiningut kõigile SA TÜ Kliinikumi Lastekliiniku ja SA Tallinna Lastehaigla vastsündinute patoloogia osakonda ning intensiivravi osakonda hospitaliseeritud vastsündinutele Eesti Teadusfondi GARLA 8175 raames. Uuringu tulemusena selgus, et ligikaudu 48% haigetel vastsündinutel esineb madal vaba karnitiini tase (Päärson jt, publitseerimata andmed).

2014.aasta jaanuarist plaanime alustada üle-Eestilist ühe aasta pikkust kõikide vastsündinute tandem MS pilootskriiningut. Antud uuring tehakse SA TÜ Kliinikumi finantseerimisel ja nende uuringute tulemustega on võimalik jooksvalt tutvuda antud taotluse arutamise käigus 2014.aasta jooksul.

3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,;

Hetkel skriinitakse Eestis kõiki vastsündinuid ühe päriliku a/v haiguse – fenüülketonuuria (FKU) [3] ja kaasasündinud endokriinhäire – hüpotaüreosi suhtes [4]. FKU esinemissagedus Eestis on 1:6010 vastsündinu kohta (1-3 juhtu aastas). Laiendatud vastsündinute skriiningul diagnoositud a/v haigusega laste esinemissagedus on maailmapraktikas keskmiselt 2x kõrgem, s.o. 1:2907 kohta [1]. Seega Eestis jääb õigeaegselt diagnoosimata iga teine laps, kellel esineb ravitav a/v haigus.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga;

Käesoleval hetkel kasutatakse vastsündinute skriiningprogrammi raames 2 teenuse koodi:

a) Fenüülalaniini kvantitatiivne määramine fluoromeetrilisel meetodil – kood 66137 (hind 6,74 Eur)

b) sõeluuringud, hormoonuuringud immuunmeetodil – kood 66706 (hind 5,54 Eur)

Laiendatud vastsündinute skriiningu korral hakatakse kasutama samuti 2 teenuse koodi:

a) Aminohapete ja atsüülkarnitiinide kvantitatiivne määramine kuivatatud vereplekist tandem MS meetodil – planeeritav hind ca 11-12 Eur

b) sõeluuringud, hormoonuuringud immuunmeetodil – kood 66706 (hind 5,46 Eur)

Senini kasutuses olev kood 66137 - Fenüülalaniini kvantitatiivne määramine fluoromeetrilisel meetodil peaks tervishoiuteenuse loetelusse alles jääda kuna selle uuringu abil on kõige odavam teostada FKU haigete dieetravi kontrolli.

Laiendatud vastsündinute skriiningprogrammi raames tõuseb ühele vastsündinule tehtavate uuringute hind ühtekokku ca 40% võrra. Samas testitavate haiguste hulk suureneb 2 haiguselt – 20 testitavate ja ravitavale haigusele.

Samas skriininguga hõlmatud laste arvelt väheneb pikemas perspektiivis kindlasti patsientide hulk, kellel teostatakse rasvhapete oksüdatsiooni defektide kahtlusel plasma atsüülkarnitiinide analüüs (kood 66139). Hetkel teostame aastas atsüülkarnitiinide analüüsi ~400 patsiendile.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Antud teenuse osutamine kuulub meditsiinigeneetika, laborimeditsiini ja pediaatria eriala valdkonda.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad tulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Laiendatud vastsündinute skriiningu tulemusena vähenevad surmajuhtumid pärilike a/v haiguste tõttu [12, 19], vähenevad antud haiguse ägenemised kuna haiguse ravi on alustatud õigeaegselt ning paraneb a/v haigustega isikute elukvaliteet ning pikaajaline prognoos [1, 2, 5, 7, 14-17].

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega: *Tegemist on laboriteenusega. Antud uuringu käigus kogutakse kõigilt vastsündinutel 3-5 elupäeval kannast veri filterpaberile. Sellist vereanalüüsi kogumist kõigile Eesti vastsündinutele on tehtud juba 1993.a. alates ja ei ole seotud kõrvaltoimete ning tüsistustega.*

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));
Ei ole.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;
Vastsündinute laiendatud skriiningust leitud a/v haiguse kahtlusega vastsündinu edasine uurimine ning jälgimine toimub analoogselt hetkel kehtivale vastsündinute skriiningprogrammi nõuetele. Täiendav uurimine korraldatakse ja/või teostatakse SA TÜ Kliinikumi geneetikakeskuse arstide poolt.

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;
Väär-, ala- või liigkasutust antud teenuse osutamisel ei ole. Kõiki elusaid sündinuid vastsündinuid koheldakse võrdselt, st nende vanematele pakutakse võimalust et nende sündinud last antud skriininguprogrammi raames testitakse. Igal lapsevanemal jääb õigust antud skriiningprogrammis osalemisest keelduda.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;
Ei ole.

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Teenuse maht on aastate lõikes samasugune. Keskmiselt sünnib Eestis ligikaudu 14,5000 last (2012.a.sündis Eestis 14,056 last). Antud teenuse mahtu mõjutab ootamatult suurenev või vähenev sündide arv.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal 2014	Patsientide arvaastal 2015	Patsientide arv aastal 2016	Patsientide arv aastal 2016
1	2	3	4	5
<i>Elusalt sündinud vastsündinu</i>	<i>14,500 vastsündinut</i>	<i>14,500 vastsündinut</i>	<i>14,500 vastsündinut</i>	<i>14,500 vastsündinut</i>

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:
Sama punkt 5.1. all toodud arvude näol.

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);
Sihtasutus TÜ Kliinikumi Ühendlabori geneetikakeskus, Puusepa 2. Vastsündinute skriiningu labori ruumid (3 ruumi).

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;
Igalt elusalt vastsündinult kogutakse 3-5 elupäeval kannast veri filterpaberile. Vereanalüüs kogutakse kõigis Eesti Kesksaiglate, Üldhaiglate ja Regionaalhaiglate juures olevates sünnitusosakondades ja Lastehaiglates. Sellist vereanalüüsi kogumist kõigile Eesti vastsündinutele on tehtud juba 1993.a. alates Haigekassa ennetusprojekti raames. Vereproovide kogumise süsteemi muutust ei toimu.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;
Vastsündinute skriiningprogrammi raames kogutud testkaardid saavad igapäevaselt SA TÜK ühendlabori geneetikakeskuse skriininglaborisse. Uute analüüside sisseviimisel peaks testkaardid saabuma 2 korda nädalas, kuna analüüs tuleb teostada 14 päeva jooksul. Vajadus rakendada kullerteenust. Laboris analüüsi saabumise päeval sisestatakse vastsündinu andmed labori infosüsteemi ning seejärel (1-3) päeva jooksul teostatakse aminohapete ja atsüülkarnitiinide analüüs kuivatatud vereplekist tandem MS meetodil. Positiivse testi tulemuse korral kontakteerutakse analüüsi võtnud haiglaga ja kutsutakse antud laps oma vanematega kordustesti ning vajadusel täiendavate uuringute tegemiseks pediatrivi või meditsiinigeneetiku vastuvõtule geneetikakeskusesse kas Tallinnasse või Tartusse. Kordusuuringute koha määramisel arvestatakse patsiendi elukohta ning valitakse patsiendile sobivaim konsultatsiooni koht. Päriliku a/v haiguse diagnoosi kinnitumisel alustatakse kohese ravi. Ravi alustatakse hiljemalt 1. elukuu jooksul.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Regionaalhaigla

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

SA TÜK ühendlabori geneetikakeskuses on olemas hetkel töötav skriiningulabor, kes teostab üle-Eestilist FKU ja kaasasündinud hüpotüreoosi skriiningut.

Aminohapete ja atsüülkarnitiinide tandem MS spektromeetria meetod on juurutatud geneetikakeskuse arsti Dr. K. Joosti poolt tema doktoritöö raames [12]. Hetkel toimub antud analüüsi tegemine ainult sümptomaatilistele patsientidele. Pikka aega on selleks kasutatud TÜ biokeemia instituudi tandem MS aparatuuri. 2013.a. septembrist alates on tandem MS aparaat olemas SA TÜK ühendlabori geneetikakeskuses. Toimunud on sellealane väljaõpe ning aminohapete ja atsüülkarnitiinide määramise meetod on juurutatud kuivatatud vereplekist määramiseks.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Kvalifitseeritud personal on olemas, oskuste täiendamine toimub pidevalt.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Minimaalne teenuse maht on 14,500 vastsündinut aastas.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Vastsündinute skriiningu korraldaja peab tagama a/v haiguse kahtlasega lapsele täiendavate uuringute teostamise ja ravi alustamise 1 elukuu jooksul. Õigeaegse ravi alustamisest sõltub antud lapse elukvaliteet ja kaugtüsistuste puudumine.

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Antud teenuse meie poolt prognoositav hind on 11-12 Eur ühe vastsündinu kohta.

8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Ei ole

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Ei ole.

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Juhul kui a/v haigust ei ole diagnoositud õigeaegselt, siis võivad tekkida tüsistused ja invaliidsus, mille tõttu oluliselt suurenevad kulutused antud indiviidi ülalpidamiseks. Õigeaegselt diagnoositud a/v haigusega patsient elab täisväärtuslikku elu ja täiskasvanud ikka jõudes hakkab ühiskonnale kasumit tagasi tooma.

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Teenus vajalik meditsiinilistel näidustustel, omaosalus pole rakendatav.

10. Esitamise kuupäev

10.detsember 2013.a.

12. Kasutatud kirjandus

- [1] M. Lindner, G. Gramer, G. Haegel, J. Fang-Hoffmann, K.O. Schwab, U. Tacke, F.K. Trefz, E. Mengel, U. Wendel, M. Leichsenring, P. Burgard, G.F. Hoffmann, Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany, *Orphanet J Rare Dis*, 6 (2011) 44.
- [2] M. Lindner, G.F. Hoffmann, D. Matern, Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting, *J Inherit Metab Dis*, 33 (2010) 521-526.
- [3] K. Ounap, H. Lillevali, A. Metspalu, M. Lipping-Sitska, Development of the phenylketonuria screening programme in Estonia, *J Med Screen*, 5 (1998) 22-23.
- [4] R.V. Mikelsaar, R. Zordania, M. Viikmaa, G. Kudrjavitseva, Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Estonia, *J Med Screen*, 5 (1998) 20-21.
- [5] O.A. Bodamer, G.F. Hoffmann, M. Lindner, Expanded newborn screening in Europe 2007, *J Inherit Metab Dis*, 30 (2007) 439-444.
- [6] J.G. Loeber, P. Burgard, M.C. Cornel, T. Rigter, S.S. Weinreich, K. Rupp, G.F. Hoffmann, L. Vittozzi, Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result, *J Inherit Metab Dis*, 35 (2012) 603-611.
- [7] P. Burgard, K. Rupp, M. Lindner, G. Haegel, T. Rigter, S.S. Weinreich, J.G. Loeber, D. Taruscio, L. Vittozzi, M.C. Cornel, G.F. Hoffmann, 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*, 35 (2012) 613-625.
- [8] T.G. Derks, T.S. Boer, A. van Assen, T. Bos, J. Ruiters, H.R. Waterham, K.E. Niezen-Koning, R.J. Wanders, J.M. Rondeel, J.G. Loeber, L.P. Ten Kate, G.P. Smit, D.J. Reijngoud, Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in The Netherlands: the importance of enzyme analysis to ascertain true MCAD deficiency, *J Inherit Metab Dis*, 31 (2008) 88-96.
- [9] J. Oerton, J.M. Khalid, G. Besley, R.N. Dalton, M. Downing, A. Green, M. Henderson, S. Krywawych, J. Leonard, B.S. Andresen, C. Dezateux, Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in England: prevalence, predictive value and test validity based on 1.5 million screened babies, *J Med Screen*, 18 (2011) 173-181.
- [10] K. Ounap, H. Lillevali, T. Klaassen, A. Metspalu, M. Sitska, The incidence and characterization of phenylketonuric patients in Estonia, *J Inherit Metab Dis*, 19 (1996) 381-382.
- [11] D. Curtis, A.I. Blakemore, P.C. Engel, D. Macgregor, G. Besley, S. Kolvraa, N. Gregersen, Heterogeneity for mutations in medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the UK population, *Clin Genet*, 40 (1991) 283-286.
- [12] K. Joost, K. Ounap, R. Zordania, M.-L. Uudelepp, R.K. Olsen, K. Kall, K. Kilk, U. Soomets, K. T., Prevalence of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency in Estonia, *JIMD Reports*, (2012) 79-85.
- [13] K. Ounap, K. Joost, T. Temberg, K. Krabbi, N. Tonisson, Classical galactosemia in Estonia: selective neonatal screening, incidence, and genotype/phenotype data of diagnosed patients, *J Inherit Metab Dis*, 33 (2010) 175-176.
- [14] S.K. Tiwana, K.L. Rascati, H. Park, Cost-effectiveness of expanded newborn screening in Texas, *Value Health*, 15 (2012) 613-621.
- [15] A.M. Lund, D.M. Hougaard, H. Simonsen, B.S. Andresen, M. Christensen, M. Duno, K. Skogstrand, R.K. Olsen, U.G. Jensen, A. Cohen, N. Larsen, P. Saugmann-Jensen, N. Gregersen, N.J. Brandt, E. Christensen, F. Skovby, B. Norgaard-Pedersen, 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*, 107 (2012) 281-293.
- [16] M.L. Couce, D.E. Castineiras, J.D. Moure, J.A. Cocho, P. Sanchez-Pintos, J. Garcia-Villoria, D. Quelhas, N. Gregersen, B.S. Andresen, A. Ribes, J.M. Fraga, Relevance of expanded neonatal screening of medium-chain acyl co-a dehydrogenase deficiency: outcome of a decade in galicia (Spain), *JIMD Rep*, 1 (2011) 131-136.
- [17] L. Vilarinho, H. Rocha, C. Sousa, A. Marcao, H. Fonseca, M. Bogas, R.V. Osorio, Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry, *J Inherit Metab Dis*, (2010).
- [18] J.G. Loeber, Neonatal screening in Europe; the situation in 2004, *J Inherit Metab Dis*, 30 (2007) 430-

438.

[19] K. Krabbi, M.L. Uudelepp, K. Joost, R. Zordania, K. Ounap, Long-term complications in Estonian galactosemia patients with a less strict lactose-free diet and metabolic control, *Mol Genet Metab*, 103 (2011) 249-253.