

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Meditsiinigeneetika Selts (registrikood 80378942)</i>
Postiaadress	<i>L. Puusepa 2, Tartu 51014</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>7 319 491, 7 319 484</i>
E-posti aadress	<i>meditsiinigeneetika@gmail.com</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Prof. Katrin Õunap,</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Galaktoseemia sõeluuring</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>Puudub</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> 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)
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- 2 ning 8.1.

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

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

3. Tõenduspõhisus 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 vastsündinutel skriininguuringute alusel on kokku keskmiselt 1:2907 kohta (uuring teostati Saksamaal ajavahemikul 1999-2009) [1]. Selle alusel peaks Eestis sündima vähemalt 6-7 uut päriliku a/v haigusega last aastas. Kuni 2013.a. lõpuni skriiniti Eestis kõiki vastsündinuid ühe päriliku a/v haiguse – fenüülketonuuria (FKU) [2] ja kaasasündinud endokriinhäire – hüpotüreoosi suhtes [3]. Selle tulemusena diagnoositakse igal aastal 1-3 uut FKU ja 1-4 kaasasündinud hüpotüreoosi haigusjuhtu.

2014.a. algusest alates on Eestis täiendavalt kasutusel laiendatud vastsündinute skriining 18 päriliku ravitava a/v haiguse suhtes (2014.a. toimus pilootprojekt ja alates 2015.a. on tegemist riikliku programmiga). Selleks määratakse tandem mass-spektromeetria (MS) meetodil aminohapete ja atsüülkarnitiinide profiil. Uuritakse järgmisi ainevahetushaigusi: aminoatsiduuriad – FKU, vahtrasiirupi tõbi (MSUD), türosineemia, homotsüstinuuria, arginineemia, tsitrullineemia tüüp I, orgaanilised atsiduuriad – metüülmalonaatatsiduuria, vitamiin B12 puudulikkus, propionaatatsiduuria, isovaleriaatatsiduuria, glutaaratsiduuria tüüp I ja II ning rasvhapete beeta-oksüdastiooni defektid – keskmise ahelaga atsüül-CoA dehüdrogenaasi puudulikkus (MCAD), pika ahelaga hüdroksüatsüül-CoA dehüdrogenaasi puudulikkus (LCHAD), ülipika ahelaga atsüül-CoA dehüdrogenaasi puudulikkus (VLCAD), karnitiini transporteri puudulikkus, karnitiin palmitoüültransferaas I ja II puudulikkus (CPT I ja II) ja karnitiin-atsüülkarnitiin translokaasi puudulikkus (CACT).

2014.a. algusest alates on tänu laiendatud vastsündinute skriiningule saanud 17 last kinnitatud diagnoosi: üks biopteriintundlik FKU, üks madala vaba karnitiini, üks glutaraatatsiduuria tüüp I, 9 kaasasündinud vitamiin B12 defitsiitsuse ja 5 kaasasündinud hüpotüreoosiga vastsündinut (kuni 28. detsembrini 2015.a. on sõeltestitud 27 369 vastsündinut).

Eesti viimase 2 aasta laiendatud skriiningu tulemused on väga head, samas kui võrrelda Eesti andmeid skriinitavate haiguste loeteluga teistes Euroopa Liidu (EL) erinevates liikmesriikides, siis on meil veel arenguruumi. Detailsed andmed on toodud Loeberi jt. [4] ning Bugard jt. 2012.a. artiklites [5].

Vastsündinute skriiningu edasiseks laiendamiseks Eestis oleme võtnud aluseks 2 alusdokumenti:

1) Wilson & Junger skriiningu kriteeriumid [6].

- Haigus, mida testitakse, peaks populatsioonis esinema suhteliselt suure sagedusega;
- Haigust saab testida varakult st. enne haiguse kliinilist avaldumist;
- Test, mida teostatakse, on kiire, usaldusväärne ja majanduslikult õigustatud;
- Haigusele on olemas spetsiifiline ravi.

St. skriinima peaks haigusi, mis on lihtsalt testitavad, hästi ravitavad ning seetõttu on õigeaegse diagnoosi ja ravi alustamise korral pikaajaline elukvaliteet väga hea [1, 7].

- ##### 2) EL vastsündinute skriiningu töögrupi (EUNENBS) poolt 2012.a. välja antud soovitused [5], mille alusel jagatakse skriinitavad haigused 2 kategooriatesse haiguse esinemissageduse, testi lihtsuse ja ravi efektiivsuse alusel. Kõrge esinemissagedusega, lihtsalt testitavate ja hästi ravitavate haiguste hulka kuuluvad 8 haigust: FKU, kaasasündinud hüpotüreoos, MCAD, MSUD, glutaaratsiduuria tüüp I, tsüstiline fibroos, kaasasündinud adrenaalne hüperplaasia ja klassikaline galaktoseemia. Käesoleval hetkel skriinitakse nendest 5 esimest haigust Eestis (allajoendus). Tsüstilist fibroosi, kaasasündinud adrenaalset hüperplaasiat ja klassikalist galaktoseemiat ei ole senini sõeltestitud kuna nende testimiseks vastsündinutel on vaja juurutada iga haiguse jaoks eraldi testsüsteem.

Käesoleval hetkel oleme valinud nende hulgast esimesena klassikalise galaktoseemia ja seda kolmel põhjusel:

1. Klassikalise galaktoseemia esinemissagedus Eestis on kõrge 1:19,700-le [8] võrreldes teiste riikide andmetega. Lääne-Euroopas on klassikalise galaktoseemia esinemissagedus keskmiselt 1:23 000 kuni 1:100 000 vastündinu kohta [9, 10].
2. Klassikalise galaktoseemiaga vastündinud surevad esimese elukuu jooksul kui ravi ei alustata õigel ajal [9]. Seda oleme kahjuks juba näinud ka Eestis, kus klassikalise galaktoseemia diagnoosimine on senini toimunud valik-skriininguna. 1996. aastast alates on kliinilise kahtluse korral tehtud vastündinule uriinist skriiningtest (Benedickti reaktsioon) galaktoseemia diagnoosimiseks. Kahjuks on selle aja jooksul ikkagi surnud 2 vastündinut (1996 ja 2012. aastal) galaktoseemia tõttu kuna skriiningtest tehti liiga hilja [11]. Ka on teised autorid näidanud, et uriini Benedickti test ei ole piisav galaktoseemia skriinimiseks [12].
3. Klassikalise galaktoseemia skriininguks kuivatatud vereplekist on olemas modifitseeritud Beutleri skriiningtest [13, 14], mis on üks kõige lihtsamaid ja odavamaid skriiningteste ja ei vaja läbiviimiseks spetsiifilist aparatuuri. Spetsiifilist aparatuuri on vaja ainult kinnitavate testide tegemiseks ja need on SA TÜK ühendlabori geneetikakeskuses olemas.

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Uuringud otsiti PubMed-ist <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> märksõna alt „galactosemia newborn screening“. Välja on toodud just osade riikide pikaajalised ülevaated, EL riikide ühine kokkuvõte ja meie naaberriikide kogemused.

Nr	Uuringu autorite nimed	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloolumustus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati/ järeldused	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/ hinnati	Alternatiiv millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, et al [4]	EL poolt korraldatud uuring küsimustiku abil	40 riiki, mis kuuluvad EL ja potentsiaalsete tulevaste EL liikmesriikide hulka	Vastündinute skriiningu läbiviimise tingimused igas erinevas riigis	Konsensus on erinevates EL riikides väike informeeritud nõusoleku, skriinitavate haiguste, testi tegemise aja ja skriiningu meetodite osas	Skriining galaktoseemia (GAL) suhtes toimub 10 EL liikmesriigis	USA tulemused	2009. aasta
2	Porta F, Pagliardini S, Pagliardini F, et al [15]	Retrospektiivne andmete analüüs	1 123 909 vastündinut, kes on sündinud Itaalias 1982. aastast alates	Vastündinute skriining GAL suhtes	Skriiningtesti tulemuse saabumine 5 elupäevaks ennetab kliinilise dekompensatsiooni teket GAL-ga vastündinul	Vaatamata korrektselt ravile esineb 77%-l raske alavormiga GAL-ga patsientidest kaugtüsistusi	Teiste maade kogemused	25 aastat
3	Pyhtila BM, Shaw KA, Neumann SE et al [16]	Retrospektiivne andmete analüüs	50 aasta jooksul USA-s sündinud vastündinud	Vastündinute GAL skriiningu tulemused 51-s USA skriiningkeskuses	>2500 vastündinul kinnitus GAL diagnoos. Enamusel GAL skriining ennetas raske kliinilise üldseisundi	Duarte galaktoseemia esinemissagedus erines USA-s	Erinevate osariikide tulemused	50 aastat

⁷ Märgitakse järgmiselt:

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

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

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

D – muu, selgitada.

					teket ja on elus tänu vastsündinute skriiningule	osariigiti kuna kasutati skriinimiseks erinevaid meetodeid		
4	Ohlsson A, Guthenberg C, van Döbeln U [10]	Retrospektiivne andmete analüüs	Ajavahemikul 1967 kuni 2011 Rootsis sündinud vastsündinud	Vastsündinute GAL skriiningu tulemused Rootsi skriiningkeskuses	Skriiningul valepositiivsete laste hulk langes 0,01% tänu täiendava testi lisamisele	GAL esinemissagedus Rootsis on 1:100 000-le, mis on madalam kui keskmiselt Euroopas	Teiste maade kogemus	34 aastat
5	Coss KP, Doran PP, Owoeye C, et al [17]	Retrospektiivne andmete analüüs	Ajavahemikul 1972 kuni 2012 Iirimaa sündinud vastsündinud	Vastsündinute GAL skriiningu tulemused Iirimaa skriiningkeskuses	GAL esinemissagedus Iirimaa on 1:16 476-le tänu nn liri rändrahva seas olevale kõrgele esinemissagedusele	Vaatamata korrektsel ja õigeaegsel ravile esineb GAL-ga patsientidel kaugtüsistusi – kognitiivsed ja endokriinseid häired	Teiste maade kogemus	40 aastat

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

USA-s on välja töötatud galaktoseemia ravijuhis [18] ning selle alusel on galaktoseemia diagnostika kuldstandard haiguse varajane diagnoosimine (esimese 14 elupäeva jooksul) vastsündinute skriiningu abil ja õigeaegne ravi alustamine. EL-s on loodud galaktoseemia võrgustik (<http://www.galactosemianetwork.org/>), mille üks eesmärk on luua EL ja USA ühtsed diagnostika ja ravijuhised. Eesti on ka antud koostööprojekti liige (<http://www.galactosemianetwork.org/medewerkers/galnet-european-country-representatives>). Antud töö on jõudnud lõppfaasi ja koostatud materjal esitatakse publikatsiooniks 2016.a. jaanuaris (K. Õunapi personaalne info). Koostatud ravijuhise alusel on galaktoseemia diagnoosimiseks vaja kindlasti määrata galaktoos-1 fosfaat uridiültransferaasi (GALT) ensüümi aktiivsus ja/või geenianalüüs.

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

Vastsündinute sõltestimise meetodika galaktoseemia suhtes on olnud kasutusel 1963. aastast alates ja juurutati esmakordselt osades USA osariikides [19]. Paljudes EL riikides (näiteks Austria, Belgia, Holland, Saksamaa, Kreeka, Ungari, Iirimaa, Hispaania, Rootsi, Šveits) ning USA-s osariigis on galaktoseemia skriining lülitatud vastsündinute riiklikusse sõeluuringuprogrammi juba üle 30 aasta tagasi, hoolimata haiguse harvemast esinemissagedusest võrreldes näiteks FKU-ga [4, 10, 15, 16]. Balti riikidest alustati Leedus 2015. aastal riiklikku skriininguprogrammi klassikalise galaktoseemia suhtes (K. Õunapi personaalne info).

Vastsündinutelt kogutakse esimestel elupäevadel Guthrie (spetsiaalne filterpaber verepleki kogumiseks) kaardile vereplekk, millest määratakse kas kvalitatiivselt või kvantitatiivselt galaktoos-1 fosfaadi uridiültransferaasi (GALT) aktiivsus, kasutades modifitseeritud Beutleri skriiningtesti [13]. Paljud vastsündinute skriiningu laborid määravad kvantitatiivselt ka galaktoosi kontsentratsiooni vereseerumis (galaktoos + GALT test) kuna paljudel galaktoseemiaga vastsündinutel, kes on saanud rinnapiima on veres galaktoosi kontsentratsioon tõusnud [16].

Kirjanduses on näidatud, et kui vastsündinute sõltestimine viiakse läbi enne viiendat

elupäeva, on sellega võimalik vältida haiguse akuutsust ning vähendada sellega suremust galaktoseemiasse. Saksamaal läbi viidud uuringu põhjal arvatakse, et vastsündinute sõeltestimine galaktoseemia suhtes võiks aset leida viiendal elupäeval, kuid tulemused oleksid veelgi paremad, kui sõeltestimine toimuks vastsündinu kolmandal elupäeval [20].

Mõnedes riikides nagu näiteks Norra ja Poola, aga ei tehta vastsündinute sõeltestimist galaktoseemia suhtes, kuna galaktoseemia esinemissagedus antud riigis on madal. Nendes riikides püütakse hoida kliinilised teadmised haigusest kõrgel, et galaktoseemiaga vastsündinuid tunda ära haiguse ägedas faasis [20].

Eestis on senini läbi viidud klassikalise galaktoseemia valikskriiningut 1996. aasta algusest alates. Antud projekt juurutati kui ühel 2 kuu vanusel maksatsirroosiga vastsündinul diagnoositi vahetult peale surma galaktoseemia. Valikskriiningu käigus tehti igale vastsündinule, kellel oli kliiniline kahtlus galaktoseemiale, uriinist skriiningtest suhkruetele (Benedickti reaktsioon). Ajavahemikul 1996-2015 on diagnoositud 11 uut klassikalise galaktoseemia haigusjuhtu - mille alusel on esinemissagedus Eestis väga kõrge, st 1:19 700 vastsündinu kohta [8]. Kahjuks on selle aja jooksul ikkagi surnud 2 vastsündinut (1996. ja 2012. aastal) galaktoseemia tõttu (üks haigusjuht on olnud ka arutusel ravikvaliteedi komisjonis). Seetõttu peame vajalikuks vastsündinute skriiningu alustamist galaktoseemia suhtes. Samuti on teised autorid näidanud, et uriini Benedickti test ei ole piisav galaktoseemia skriinimiseks [12].

3.5. Meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Hetkel skriinitakse Eestis kõiki vastsündinuid 19 a/v haiguse ning kaasasündinud endokriinhäire – hüpotüreoosi suhtes. Ajavahemikul 2014-2015 diagnoositi skriiningu raames kassasündinud või pärilikke haigusi 17 vastsündinul.

Eestis ei ole senini tehtud vastsündinute skriiningut klassikalise galaktoseemia suhtes. Tehtud on ainult uriini valikskriiningut haigete vastsündinute hulgas 1996.a. alates. Ajavahemikul 1996-2014 on diagnoositud 11 galaktoseemia haigusjuhtu, kellest kaks on surnud vaatamata valikskriiningu tegemisele. Samuti on meile teada vähemalt 2 vastsündinut, kes on surnud enne 1996.a. varajases imikueas galaktoseemia tõttu. Kirjanduses on samuti näidatud, et galaktoseemia korral põhjustab ravimata jätmine nende laste surma [9, 11].

Me eeldame, et tänu galaktoseemia skriiningu juurutamisele diagnoosime tulevikus ühe galaktoseemia haigusjuhu 1-2 aasta jooksul.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

2015. aastal kasutatakse vastsündinute skriiningprogrammi raames 2 teenuse koodi:

- 1) Aminohapete ja atsüülkarnitiinide kvantitatiivne määramine kuivatatud vereplekist tandem MS meetodil – kood 66147 (hind 12,24 Eur);
- 2) Sõeluuringud, hormoonuuringud immuunmeetodil – kood 66706 (hind 5,83 Eur).

Laiendatud vastsündinute skriiningu korral lisandub galaktoseemia skriiningu teenuse kood.

Samas väheneb skriininguga hõlmatud laste arvelt pikemas perspektiivis kindlasti patsientide hulk, kellel tehakse ainevahetushaiguste sõeluuringud (kood 66138, hind 8,37 Eur). Hetkel teeme aastas ainevahetushaiguste sõeluuringud 3200 patsiendile.

Galaktoseemia diagnoosi kinnitamiseks tehakse täiendavalt järgmised analüüsid:

- 1) Ainevahetushaiguste eriuuringud: aminohapped, suhkrud, puriinid ja pürimidiinid, orgaanilised happed, pika ahelaga rasvhapped, kreatiin, guanidinoatsetaat – kood 66139 (hind 67,01 Eur);

2) *DNA analüüs PCR-meetodil – kood 66608 (hind 14,26 Eur) ja ligikaudu 1/4 juhtudest täiendavalt mutatsioonianalüüs sekveneerimisega – kood 66618,(hind 257,72 Eur).*

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 ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Laiendatud vastsündinute skriiningu tulemusena vähenevad surmajuhtumid klassikalise galaktoseemia tõttu ja paraneb klassikalise galaktoseemiaga isikute elukvaliteet ning pikaajaline prognoos kuna haiguse ravi on alustatud õigeaegselt [9, 11, 12, 16].

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 see 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 galaktoseemia kahtlusega vastsündinu edasine uurimine ning jälgimine toimub analoogselt hetkel kehtivale vastsündinute skriiningprogrammi nõuetele. Täiendava uurimise korraldavad ja/või viivad läbi SA TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskuse arstid kas Tartus või Tallinna filiaalis.

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 elussündinud vastsündinuid koheldakse võrdselt, st nende vanematele pakutakse võimalust, et nende vastsündinut antud skriininguprogrammi raames testitakse. Igal lapsevanemal jääb õigus 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 13 500-14 500 last (2014.a.sündis Eestis 13 551 last). Antud teenuse mahtu mõjutab ootamatult suurenev või vähenev sündide arv.

<i>Teenuse näidustus</i>	<i>Patsientide arv aastal 2016</i>	<i>Patsientide arvaastal 2017</i>	<i>Patsientide arv aastal 2018</i>	<i>Patsientide arv aastal 2019</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>Elusalt sündinud vastsündinu</i>	<i>13 500 vastsündinut</i>	<i>13 500 vastsündinut</i>	<i>13 500 vastsündinut</i>	<i>13 500 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, ainevahetushaiguste labori ruumid (4 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 Keskskhaiglate, 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 vähemalt 2 korda nädalas SA TÜK ühendlabori geneetikakeskuse ainevahetushaiguste laborisse. Laboris sisestatakse vastsündinu andmed analüüsi saabumise päeval labori infosüsteemi ning seejärel 1-3 päeva jooksul tehakse kvalitatiivne GALT aktiivsuse määramine kuivatatud vereplekist kasutades modifitseeritud Beutleri skriiningtesti. Positiivse testi tulemuse korral korratakse sama analüüsi hiljemalt 1 ööpäeva jooksul. Juhul kui kordustest on samuti positiivne (näitab GALT aktiivsuse puudumist) kutsutakse antud laps oma vanematega täiendavate uuringute tegemiseks pediaatri või meditsiinigeneetiku vastuvõtule geneetikakeskusesse või Lastehaiglasse kas Tallinnasse või Tartusse. Kordusuuringute koha määramisel arvestatakse patsiendi elukohta ning valitakse patsiendile sobivaim konsultatsiooni koht. Galaktoseemia kahtlusega lapsel tehakse täiendavad uuringud: vereseerumi ja uriini suhkrute analüüs gaaskromatograafia/MS meetodil ning GALT geenitest (PCR reaktsioon p.Q188R põhimutatsiooni suhtes ja vajadusel GALT geeni sekveneerimine). Ravi (laktoosivaba dieet) alustatakse kohe, enne kinnitavate analüüsitude tulemuste saabumist kuna haiguse kulg võib olla fataalne. Juhul kui täiendavad analüüsid siiski ei kinnita galaktoseemia diagnoosi, siis laktoosivaba dieet lõpetatakse.

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 geneetikakeskusel on olemas hetkel töötav ainevahetushaiguste labor, mis

viib läbi üle-eestilist sõeltestimist 19 erineva ainevahetushaiguse (tandem MS) ja kaasasündinud hüpotüreoosi osast.

Kvalitatiivne GALT aktiivsuse määramine kuivatatud vereplekist kasutades modifitseeritud Beutler skriiningtesti [13] on SA TÜK ühendlabori geneetikakeskuses juurutatud oktoobris 2015.a. keemik K. Künnapase ja doktorant H. Lillevälja poolt. Samal ajal alustasime ka üle-eestilist pilootprojekti galaktoseemia skriinimiseks teadusprojekti PUT0355 raames. Meil on olemas ka pilootprojekti sooritamiseks TÜ eetikakomitee luba 252/T-17 (19.10.2015). Pilootprojekti on plaanis läbi viia vähemalt 2016.a. lõpuni.

Käesoleval hetkel on galaktoseemia skriining tehtud 1442 vastsündinule, kelledest 14 (0,97%) on esimene test olnud positiivne, kuid kordustest näitas normaalset tulemust. Ühel juhul on ka kordustest olnud positiivne ja vastsündinu kutsuti välja täiendavatele uuringutele, kus galaktoseemia diagnoos ei kinnitunud.

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 13 500 vastsündinut aastas.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Vastsündinute skriiningu korraldaja peab tagama galaktoseemia kahtlusega lapsele täiendavate uuringute tegemise ja ravi alustamise võimalusel vähemalt esimese 3 elunädalakuni 1 kuu jooksul. Õigeaegse ravi alustamisest sõltub antud lapse elukvaliteet ja surma ennetamine.

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Antud teenuse meie poolt prognoositav hind on ligikaudu 4,25 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 tõenduspõhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Ei ole

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

Juhul, kui klassikalist galaktoseemiat ei ole diagnoositud õigeaegselt, siis üldjuhul need vastsündinud surevad, põhjustades suurt kaotust ja leina antud perekonnale. Meile ei ole Eestis teada ühtegi elusat galaktoseemia haiget, kes oleks sündinud enne 1995.a., mil alustati valikskriininguga Eestis. Ka valikskriiningu ajal on surnud 2 galaktoseemiaga last liiga hilise diagnoosi tõttu.

Õigeaegselt diagnoositud galaktoseemiaga patsient elab vaatamata teatud juhtudel esinevatele kaugtüsistustele (kognitiivsed ja hormonaalsed häired) täisväärtuslikku elu ja täiskasvanu 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	30 detsember 2015
11. Esitaja nimi ja allkiri	Prof. Katrin Õunap /allkirjastatud digitaalselt/

12. Kasutatud kirjandus

- [1] M. Lindner, G. Gramer, G. Haege, 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] K. Ounap, H. Lillevali, A. Metspalu, M. Lipping-Sitska, Development of the phenylketonuria screening programme in Estonia, *Journal of medical screening*, 5 (1998) 22-23.
- [3] R.V. Mikelsaar, R. Zordania, M. Viikmaa, G. Kudrjavitseva, Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Estonia, *Journal of medical screening*, 5 (1998) 20-21.
- [4] 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, *Journal of inherited metabolic disease*, 35 (2012) 603-611.
- [5] P. Burgard, K. Rupp, M. Lindner, G. Haege, 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, *Journal of inherited metabolic disease*, 35 (2012) 613-625.
- [6] J.M.G. Wilson, G. Jungner, Principles of screening for disease. , in, World Health Organization., Geneva, 1968.
- [7] O.A. Bodamer, G.F. Hoffmann, M. Lindner, Expanded newborn screening in Europe 2007, *J Inherit Metab Dis*, 30 (2007) 439-444.
- [8] 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.
- [9] A.M. Bosch, Classical galactosaemia revisited, *Journal of inherited metabolic disease*, 29 (2006) 516-525.
- [10] A. Ohlsson, C. Guthenberg, U. von Dobeln, Galactosemia screening with low false-positive recall rate: the Swedish experience, *JIMD reports*, 2 (2012) 113-117.
- [11] 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, *Molecular genetics and metabolism*, 103 (2011) 249-253.
- [12] D. Morell-Garcia, J.M. Bauca, A. Barcelo, G. Perez-Esteban, M. Vila, Usefulness of Benedict's test for the screening of galactosemia, *Clinical biochemistry*, 47 (2014) 857-859.
- [13] E. Beutler, M.C. Baluda, Improved method for measuring galactose-I-phosphate uridyl transferase activity of erythrocytes, *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 13 (1966) 369-379.
- [14] E. Beutler, R. Day, M. Baluda, K. Polk, Screening for Galactosemia among Mentally Retarded Patients, *Journal of mental deficiency research*, 9 (1965) 61-68.
- [15] F. Porta, S. Pagliardini, V. Pagliardini, A. Ponzzone, M. Spada, Newborn screening for galactosemia: a 30-year single center experience, *World journal of pediatrics : WJP*, 11 (2015) 160-164.
- [16] B.M. Pyhtila, K.A. Shaw, S.E. Neumann, J.L. Fridovich-Keil, Newborn screening for galactosemia in the United States: looking back, looking around, and looking ahead, *JIMD reports*,

15 (2015) 79-93.

[17] K.P. Coss, P.P. Doran, C. Owoeye, M.B. Codd, N. Hamid, P.D. Mayne, E. Crushell, I. Knerr, A.A. Monavari, E.P. Treacy, Classical Galactosaemia in Ireland: incidence, complications and outcomes of treatment, *Journal of inherited metabolic disease*, 36 (2013) 21-27.

[18] S.C. Van Calcar, L.E. Bernstein, F.J. Rohr, C.H. Scaman, S. Yannicelli, G.T. Berry, A re-evaluation of life-long severe galactose restriction for the nutrition management of classic galactosemia, *Molecular genetics and metabolism*, 112 (2014) 191-197.

[19] E. Beutler, M. Baluda, G.N. Donnell, A New Method for the Detection of Galactoxemia and Its Carrier State, *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 64 (1964) 694-705.

[20] S. Schweitzer-Krantz, Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: the controversial issue of galactosaemia, *European journal of pediatrics*, 162 Suppl 1 (2003) S50-53.