

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Kloriidi määramine higis kulonomeetrilise tiitrimise meetodil
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1664
<b>Kuupäev</b>	14.03.2025

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Tervishoiuteenuse olulisi näidustusi on kolm: 1) tsüstilise fibroosiga (CF) haigete modulaatorravi jälgimine; 2) vastsündinute skriiningul leitud positiivsete tulemuste kinnitamine, ja 3) CF kahtlusega patsientidel higis sisalduva kloriidi taseme analüüsimine ehk diagnoosi kinnitav analüüs.

Kõrge kloriiditase higis on üks kõige kindlam CF diagnostiline tunnus (<https://www.cff.org/intro-cf/sweat-test>). Higi kloriidide taseme määramist kasutatakse geneetilise riskiga või CF sümptomaatikaga vastsündinutel diagnoosi kinnitamiseks. Samuti saab testida lapse õdesid-vendi, et näha, kas nad on haiguse kandjad. CF elulemise parandamiseks on eriti oluline, et haige saab adekveetset ravi. Higi kloriiditaseme mõõtmine aitab jälgida haiguse progresseerumist ja ravi efektiivsust[1-3].

Seni on kasutatud Eestis higi kloriidide määramiseks Titroline iontoforeesi meetodit aga selle meetodi läbiviimiseks kasutataval seadmel puudub CE-märgis, mistõttu meetodi kasutamine Eestis ei ole õigustatud (<http://www.terviseamet.ee/kemikaaliohutus/toodete-ohutus/ce-maergis.html>). Senise meetodi puuduseks on ka analüüsimiseks vajaliku adekvaatse higi koguse (minimaalselt 75 mg) kätte saamise keerukus.

Hinnang: taotluses esitatud higi kloriidide määramise näidustused on Eesti oludes asjakohased ja põhjendatud.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

CF on oluliselt eluiga lühendav levinuim multisüsteemne progresseeruv monogeenne autosoom-retsessiivse pärilikkusega haigus valgel rassil. CF kuulub harvikaiguste hulka, mille diagnoosimine ja ravimine on komplitseeritud. Maailmas on hinnanguliselt 105,000 kuni 162,000 CF haiget [4]. Euroopas on haiguse esinemissagedus keskmiselt 1 : 2500 elussünni kohta, kuid esineb suur geograafiline varieeruvus. Eestis on CF esinemissagedus 1 juhtum 7743 elussünni kohta[5].

CF põhjustavad variatsioonid geenis nimega CFTR (ingl *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), mistõttu häirub mineraalide ja vee tasakaal kõigis keha sekreetides ning sekreetide viskoossus tõuseb seetõttu oluliselt. Selles geenis on teada üle 1600 erineva TFi põhjustava muutuse (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>).

CF-le on iseloomulik klassikaline sümptomite triaad: krooniline kopsuhaigus, kõhunäärme eksokriinne puudulikkus ja higi soolsuse tõus. Puuduliku kloriidioonide transpordi tõttu on CF patsientide bronhiaal- ja pankreasesekreet väga viskoossed. Haigusele on iseloomulikud sagedased hingamiselundite infektsioonid alates lapseeas, krooniline progresseeruv kopsuhaigus, pidev sitke röga köha, korduv haiglaravi vajadus, seede- ja imendumishäired, kasvupeetus, alatoitumus. Tihke sekreet on heaks söötmeks bakteritele, mis soodustavad infektsiooni ja kroonilise põletiku teket erinevates organites, peamiselt kopsus ja kõhunäärmes. Suurel osal juhtudest viib krooniline progresseeruv kopsuhaigus varajase surmaga lõppeva hingamispuudulikkuseni[6].

CF-l puudub põhjuslik ravi, haiguse käsitus keskendub sümptomite leevendamisele, nakkushaiguste ennetamisele ja toitmisravile. Viimaste aastate läbimurdeks on olnud geenimutatsioonide mõjutavad ravimid, nn modulaatorravimid[7]. Kuigi praegu ei ole modulaatorravimitega võimalik CF-st terveneda, aitavad modulaatorid eluiga pikendada ja elukvaliteeti parandada.

Seisuga november 2024 on Eestis 62 CF patsienti vanuses 5 kuud kuni 55 aastat (<https://tervise.geenius.ee/rubriik/heatervis/haruldane-haigus-millest-terveneda-pole-voimalik-mida-kujutab-endast-tsustiline-fibroos/>). CF kui raske ja progresseeruv haigus mõjutab oluliselt patsientide elukvaliteeti, lühendab nende eluiga[8]. Uute ravivõtete kasutamine on oluliselt pikendanud CF patsientide eluiga[9]. Maailmas oli aastal 1993-1997 sündinud CF patsientide keskmine eluiga oli 31 aastat, aga aastatel 2019-2023 sündinud CF patsientide keskmine oodatav eluiga on 61 aastat (<https://www.cff.org/managing-cf/understanding-changes-life-expectancy>).

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Higi elektrolüütide analüüsi on kasutatud CF diagnoosi kinnitamiseks rohkem kui 50 aastat. Esimese standardiseeritud higi kogumise meetodi tutvustasid Gibson ja Cooke 1959. aastal[10]. Selle tehnika hilisem täiustus oli Wescor Macroduct kogumissüsteemi väljatöötamine (<http://www.wescor.com>)[11]. Higi proovi kogumist ja analüüsi peetakse tehniliselt nõudlikuks ning see on seotud mitmete preanalüütiliste ja analüütiliste piirangutega[12]. Rahvusvaheliselt on loodud mitmed juhised higi testi läbiviimiseks, mille ühine eesmärk on standardiseerida nii higi kogumise kui ka analüüsi komponente ja parandada testi täpsust[13,14]. Kahjuks püsivad keskuste ja laborite vahel endiselt märkimisväärsed erinevusi kogumis- ja analüüsimeetodites, järgitakse erinevaid olemasolevaid, sageli riigispetsiifilisi juhiseid, kusjuures mõned keskused ei järgi üldse mingeid juhiseid[15]. Eestis omi CF ravijuhiseid pole tehtud ja kasutatakse rahvusvahelisi juhiseid. Rahvusvahelistes CF juhistes on higi kloriidide määramise testi referentsintervallid järgmised: 1) normaalne: kloriidide kontsentratsioon higis alla 30 mmol/L viitab sellele, et CF on väga ebatõenäoline; 2) piiripealne: kloriidide kontsentratsioon higis vahemikus 30-59 mmol/L ja võib vajada täiendavaid uuringuid või kordusteste; 3) diagnoosiline: kloriidide kontsentratsioon higis 60 mmol/L või rohkem viitab CF-le[2,16]. Kasutades neid väärtusi on võimalik diagnoosida CF suure täpsusega – testi tundlikkus on 98,5% (95% CI 95,7 - 100), spetsiifilisus 99,9% (95% CI 99,7 - 100), testi positiivne ennustusväärtus (PPV) on 98,5% (95% CI 95,7 - 100) ja negatiivne ennustusväärtus (NPV) - 99,9% (95% CI 99,7 - 100)[17]. Parandamaks standardiseeritust ja täpsust on ülemaailmselt soovitatud ja kasutusel Macroduct süsteem, kus on vaja oluliselt väiksem higikogus ja kogumisprotseduur on ajaliselt lühem võrreldes kasutusel oleva filterpaberi kogumissüsteemiga (<https://www.cff.org/medical-professionals/sweat-test-clinical-care-guidelines-2>) [18].

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Kõigi uuringute sihtgrupiks olid tsüstilise fibroosi (CF) patsiendid:</p> <p>Uuring 1[18]: 82 katsealust (vanus 3,7–60,1 aastat); 14 tervet kontrollisikut, 7 CF heterosügooti, 20 CF pankrease häirega) ja 41 lõplikult tõestamata CF diagnoosiga patsiendid)</p> <p>Uuring 2[19]: 568 uuritavat (vanus keskmiselt 32,8 päeva)</p> <p>Uuring 3[11] : 1090 uuritavat (neist 93 CF patsienti)</p> <p>Uuring 4 [20]: 72 katsealust (mediaanvanus 4,4 kuud; vahemik 0-76,7).</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Macroduct ja Chlorocheck meetod (MSCS)</p>
<p>Võrdlusravi</p> <p><i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>Uuring 1 ja 2 ja 4. Gibson ja Cooke high kloriidide määramise meetod (GCT);</p> <p>Uuring 3 Sweat-Chek analüsaator.</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	
<p>Esmane tulemusnäitaja</p> <p><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Uuring 1: High kloriidide kontsentratsiooni korrelatsioon kahe meetodi vahel</p> <p>Uuring 2: ebapiisava high koguse (QNS) esinemissagedus</p> <p>Uuring 3: High kloriidide kontsentratsiooni korrelatsioon kahe meetodi vahel</p> <p>Uuring 4: Kahe meetodiga saadud high kontsentratsioonide mediaanide võrdlus</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Uuring 1: korrelatsioonikordaja <math>r=0.93</math> (<math>p &lt; 0.0001</math>)</p> <p>Uuring 2: GCT-l oli oluliselt kõrgem QNS määr võrreldes MSCS-iga (15,4% vs. 2,1%, <math>p&lt;0,0001</math>)</p> <p>Uuring 3: korrelatsioonikordaja <math>r=0.99</math> (<math>p &lt; 0.0001</math>)</p> <p>Uuring 4: mediaan 16 mmol/L [IQR: 9.3–29.8] GCT-ga ja 16 mmol/L [IQR: 11.0–23.0] MSCS-ga (<math>p = 0.13</math>).</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Uuring 1: kontsentratsioonide keskmiste erinevus</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Uuring 1: keskmiste erinevus 0 (95% CI <math>\pm 20</math> mmol/L)</p>

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Macroduct süsteemis kasutatakse higi stimuleerimiseks pilokarpiini sisaldavaid Pilogel® kettaid, mis kantakse nahale ja seejärel kasutatakse iontoforeesi, et stimuleerida higi tootmist. Macroduct süsteemi kasutamisel on pilokarpiini kõrvaltoimed üldiselt haruldased, kuid need võivad siiski esineda. Tüüpilised ja hästi teadaolevad kõrvaltoimed, mis on seotud pilokarpiini kasutamisega iontoforeesi ajal nahale, on nahareaktsioonid ja väikesed põletused. Praeguste andmete ja teatatud juhtumite põhjal on selliste nahapõletuste esinemissagedus väga haruldane (vähem kui 1 50 000 testitud patsiendi kohta) (<https://macroduct.com/files/Macroduct%20Advanced%20Manual.pdf>). Macroduct higi kogumise süsteemil on FDA heakskiit ja CE märgis. Selle seadmega on tehtud rohkem kui 5 miljonit higi testi maailmas (<https://macroduct.com/files/Chlorocheck%20Brochure.pdf>). Kõrvaltoimed on protseduuri õigel läbiviimisel väga harvad.

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Macroduct seadmega kogutud higi analüüs kulonomeetrilise tiitrimisega Chlorocheck seadme abil on maailmas laialdaselt kasutusel ja seda on soovitatud rahvusvahelistes ravijuhistes[18]. Macroduct ja Chlorocheck on ainukesed FDA poolt heaks kiidetud seadmed higi kloriidide sisalduse määramiseks CF diagnostikas ([https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K121823.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K121823.pdf)).

#### **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Praegu on higi kloriidide sisalduse määramiseks kasutusel Titroline iontoforeesi meetod higi kogumisega filterpaberile. Selle korral on ülisageli probleemiks analüüsimiseks vajaliku adekvaatse koguse (minimaalselt 75 mg) higi kätte saamine, mistõttu higi kogumise protseduuri pidi tegema korduvalt. Ka ei ole selle määramismeetodi aparaadil CE märgist. Taotletava meetodi eelis on väiksem ajakulu ning analüüsimiseks vajaliku higi väga väike hulk (15 mikrolitrit), mis tagab vajalikul hulgal higi kogumise ka vastsündinute puhul.

#### **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Macroduct ja Chlorocheck aparaatide kasutamist soovitatakse rahvusvahelistes ravijuhistes (<https://www.ecfs.eu/sites/default/files/standards-of-care-files/Index.pdf>; <https://www.cff.org/medical-professionals/sweat-test-clinical-care-guidelines-2>; [https://clsi.org/media/3024/c34ed4\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/3024/c34ed4_sample.pdf))[14].

#### **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Higi kloriidide testi planeeritakse kasutada kolmes kliinilises situatsioonis: 1) vastsündinute skriiningul leitakse vereplekkidest immunoreaktiivne trüpsinogeeni (IRT) või PAP (ingl *pancreatitis associated protein*) kõrgeenenud tase või tsüstilise fibroosi geenimutatsioon ja laps suunatakse higikloriidide analüüsile välistamaks või kinnitamaks tsüstilise fibroosi diagnoosi; 2) mekooniumiileuse, distaalse intestinaalse obstruktsiooni sündroomi, korduvate hingamisteede infektsioonide, seedetrakti kaebuste ja kaalus ja kasvus mahajäämuse või viljatuse tõttu tekib CF kahtlus, mille kinnitamiseks on vajalik higikloriidide analüüs; 3) CF haigel modulaatorravi efektiivsuse jälgimine toimub higikloriidide taseme hindamise kaudu.

Vajalike tegevuste kirjeldus:

Kui patsient on jõudnud higikloriidide määramist pakkuvasse tervishoiuasutusse, siis higi kogumine toimub spetsiaalses ruumis, kus on olemas pilokarpiin iontoforees meetodiks

vajalik Macroduct® seade, laud ja tool või kušett, millel saab patsiendi käsivartel alustada higi kogumise protseduuriga. Vajalik on laud või kapp protseduuriks tarvilike vahendite ja aparatuuri hoidmiseks/hoiustamiseks, õe töökoht koos arvutiga. Kui tegemist on lapspatsiendiga peab olema ka lapsevanema/hooldaja istekoht. Higi kogumise protseduur kestab ca 60 minutit. Lapspatsientidega kulub rohkem aega.

Protseduuri teostav õde puhastab patsiendi küünarvarre sisepinna alkoholi sisaldava lahusega ja nahk loputatakse deioniseeritud veega. Puhtale küünarvarre nahale asetatakse pilokarpiiniga ketas ja iontoforeesi tegemiseks vajalikud elektroodid fikseeritakse spetsiaalsete kinnitusrihmadega. Iontoforees aparaadiga kestab ca 5 minutit. Seejärel elektroodid ning pilokarpiiniga ketas eemaldatakse ning nahk puhastatakse deioniseeritud veega ja kuivatatakse. Kohale, kus oli eelnevalt elektrood, pannakse mikrotuub koguja, kuhu toimub higi korjamine. Seejärel viiakse kogutud higi laborisse, kus tehakse kulonomeetrilisel meetodil kloriidi määramine Chlorochek analüsaatoriga. Higi mõõdetakse bioanalüütiku poolt 10 µL tiitrimisanumasse ja analüsaator viib automaatselt läbi tiitrimise - selleks kulub ühe proovi kohta kuni 10 minutit.

Analüsaator vajab eelnevalt kaliibrimist ja kvaliteedikontrolli teostamist ning regulaarselt hooldust, millele kulub nädalas 2 tundi bioanalüütiku tööaega. Meetod vajab ka vähemalt ühekordset verifitseerimist, mis võtab laborispetsialisti/laboriarsti tööaega 12 tundi (kogu analüsaatori eluea jooksul). Kui tootja teeb muudatusi, siis võib vaja minna ka kordusverifitseerimist. Meetodi töös hoidmine (kvaliteedikontrolli kokkuvõtted, mõõtemääramatuse hindamine, interpreteerimine) võtab laborispetsialisti/laboriarsti tööaega 1 tund kuus. Kloriidi määramine viiakse läbi labori ruumides, vajatakse ka verifitseerimise programme, labori infosüsteemi mõõtetulemuste talletamiseks ja HIS-i saatmiseks. Kloriidi määramine higis on varasemalt kodeeritud koodiga 66108 (Kloriid, liitium, laktaat, ammoonium), mis ei kata taotleja hinnangul labori poolt tehtud kulutusi, sest higi kogumise kulud pole seal sees. Seega vajab teenus uut (korrektset) koodi.

Hinnang: Ülal nimetatud tegevuste kirjeldused on asjakohased ja õiged teenuse kasutuselevõtuks. Analüüs vajaks oma koodi.

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

- 9.1. Tervishoiuteenuse osutaja – plaanitud teostada Tallinna Lastehaiglas ja Tartu Ülikooli Kliinikumis
- 9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp – ambulatoorne ja statsionaarne
- 9.3. Raviarve erialad - pediaatria, pulmonoloogia, otorinolarüngoloogia, sisehaigused ja laborimeditiin.
- 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks - ühe tervishoiuteenuse osutaja juures peaks olema tehtud vähemalt 150 higikloriidide uuringut aastas, kahe keskuse peale kokku 300 uuringut.
- 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus on olemas. Kuna on tegemist uue tehnoloogiaga, siis on vajalik nii higikogumise seadme tootjapoolne väljaõpe õdedele kui ka laboriseadme väljaõpe kasutajatele. Väljaõppe teostab tootja esindaja seadmete juures kohapeal. Koolituskulud katab seadme müüja.

9.6. Teenuse osutaja valmisolek – taotleja planeerib, et higikloriidide analüüsi tulemuse peaks raviarst saama kahe tööpäeva jooksul tellimuse esitamisest, mistõttu ööpäevane valmisolek ei ole vajalik. Higikogumine toimub ambulatoorses või statsionaarses osakonnas ja analüüsimine laboris. Meditsiiniseadmed (Macroduct ja Chlorocheck aparaadid) tuleb veel hankida. Kui need on olemas, saab teenust hakata osutama. Olemasolevad ruumid on võimalik kohandada olemasolevate võimaluste piires, küll aga on tarvis hankida vajalik inventar higi kogumise ruumi (mööbel, arvuti, protseduurivahendid jne).

Hinnang: taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

#### **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed. Varasemalt on higi kogutud filterpaberile pilokarpiin iontoforeesil ja laboris määratud käsitsi tiitrides või potentsiomeetrilise argentomeetria meetodil Titroline seadmega. Taotletava seadmete ja meetodiga ei ole Eestis seni analüüsitud kloriidide sisaldust higis.

#### **11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Kuni aastani 2023 tehti higikloriidide analüüsi aastas ca 150. Taotleja prognoosib analüüsides arvuks olenevalt eesmärgist: 1) vastsündinute skriiningu raames 25 analüüsi aastas; 2) CF modulaatorravi saajatel ca 400 analüüsi aastas (arv võib suureneeda ravi näidustuste muutumisel); 3) CF kahtlusega patsientidel 150 testi aastas.

Hinnang: Taotluses esitatud prognoos neljaks aastaks on vaid osaliselt täidetud (9.2. (Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes“).

Taotleja hinnangul peaks analüüsides arv suurenema praeguselt 150 analüüsilt aastas kuni 575 analüüsini lähiaastatel. Raviastutuste lõikes on planeeritud 325 testi Tallinna Lastehaiglas ja 250 Tartu Ülikooli Kliinikumis. Sellise testide arvu tõusuga saab nõustuda, sest testi tegemise laiem kasutamine parandab (kiirendab) CF diagnostikat ja CF haigete elulemust läbi parema ravi juhtimise.

#### **12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele**

Higi kogumist ei ole varasemalt kodeeritud. Kloriidi määramine higis on varasemalt

kodeeritud koodiga 66108 (kloriidi, liitiumi, laktaadi ja ammooniumi määramist veres), mis ei kata taotleja hinnangul labori poolt tehtud kulutusi.

#### **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Omaosalus ei ole põhjendatud. CF on eluaegne geneetiline harvikaigus, mis avaldub varajases lapseas. Higi kloriidide määramine on vajalik haiguse kiireks diagnoosimiseks ja ravi alustamiseks, samuti aitab teenus ravi planeerida.

#### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Oluline on teenuse planeerimine piirkondlikesse haiglatesse, et oleks tagatud kvaliteet ja näidustus. Higikloriidide analüüsi tehakse kindlatel näidustustel, so CF kliinilise kahtluse korral (enamasti vastsündinute skriiningul v. väikelastel) ja CF modulaatorravi toimivuse jälgimiseks. Higikloriidide analüüsi ei rakendata muude seisundite korral. Geneetilise harvikaigusena diagnoostakse CF kõrgema etapi haiglates.

## 15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Imikutel ja väikelastel on Macroduct süsteemiga vajaliku higikoguse kättesaamine oluliselt parem kui siiani kasutatud filterpaberi meetodiga.

## 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Tulenevalt näidustusest, kasutusviisist, ravikvaliteedi tagamise vajadusest on põhjendatud teenuse kasutuselevõtt. Teenus peaks olema juurutatud piirkondlikes haiglates (PERH, TÜK ja Tallinna lastehaigla). Meetod kvaliteedi tagamiseks on vajalik vähemalt ühekordne verifitseerimine. Meetodi läbiviimiseks kasutatav analüsaator peab omama CE märgist. Seade vajab eelnevalt kalibreerimist ja kvaliteedikontrolli teostamist ning regulaarselt hooldust.

## 17. Kokkuvõte

Higi kloriidide määramise näidustusteks on: 1) tsüstilise fibroosiga (CF) haigete modulaatorravi jälgimine; 2) vastsündinute skriiningul leitud positiivsete tulemuste kinnitamine, ja 3) CF kahtlusega patsientidel higis sisalduva kloriidi taseme analüüsimine ehk diagnoosi kinnitav analüüs. Teenuse hüvitamist taotletakse kõigil kolmel näidustusel. Praegu on higi kloriidide sisalduse määramiseks kasutusel meetod, kus probleemiks on vajaliku adekvaatse higikoguse kätte saamine ja analüüsiks kasutatavate seadmete CE märgise puudumine. Ka ei ole senisel teenusel sobivat koodi. Taotletava meetodi eelis on väiksem ajakulu ning analüüsimiseks vajaliku higi väga väike hulk, mis võimaldab analüüsi teostada ka vastsündinutel. Ka on taotletava meetodi analüüsiks kasutataval seadmel CE-märgis, mis on aluseks teenuse ohutusele. Taotletav teenusega saadud analüüsid on väga heas korrelatsioonis varasema meetodiga saadud tulemustega ja seda soovitatakse mitmete riikide ravijuhistes. Teenus tuleks kasutusele võtta piirkondlikes haiglates et tagada selle optimaalne kasutus.

## 18. Kasutatud kirjandus

- 1 Bauer SE, Wesson M, Oles SK, Ren CL: Outcomes of repeat sweat testing in cystic fibrosis newborn screen positive infants. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:1521-1526.
- 2 Castellani C, Simmonds NJ, Barben J, Addy C, Bevan A, Burgel PR, Drevinek P, Gartner S, Gramegna A, Lammertyn E, Landau EEC, Middleton PG, Plant BJ, Smyth AR, van Koningsbruggen-Rietschel S, Girodon E, Kashirskaya N, Munck A, Nährlich L, Raraigh K, Sermet-Gaudelus I, Sommerburg O, Southern KW: Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF): A timely and accurate diagnosis. *J Cyst Fibros* 2023;22:963-968.
- 3 Gokdemir Y, Karadag BT: Sweat Testing and Recent Advances. *Front Pediatr* 2021;9:649904.
- 4 Guo J, Garratt A, Hill A: Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022;21:456-462.
- 5 Tiina K: Cystic fibrosis in Estonia. Tartu, Tartu University Press, 2004, Dissertationes biologicae Universitas Tartuensis,
- 6 Brown SD, White R, Tobin P: Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JAAPA* 2017;30:23-27.

- 7 Allen L, Carr SB, Davies G, Downey D, Egan M, Forton JT, Gray R, Haworth C, Horsley A, Smyth AR, Southern KW, Davies JC: Future therapies for cystic fibrosis. *Nat Commun* 2023;14:693.
- 8 McBennett KA, Davis PB, Konstan MW: Increasing life expectancy in cystic fibrosis: Advances and challenges. *Pediatr Pulmonol* 2022;57 Suppl 1:S5-S12.
- 9 Scotet V, L'Hostis C, Férec C: The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the. *Genes (Basel)* 2020;11
- 10 GIBSON LE, COOKE RE: A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959;23:545-549.
- 11 Hammond KB, Turcios NL, Gibson LE: Clinical evaluation of the macroduct sweat collection system and conductivity analyzer in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;124:255-260.
- 12 Mishra A, Greaves R, Massie J: The limitations of sweat electrolyte reference intervals for the diagnosis of cystic fibrosis: a systematic review. *Clin Biochem Rev* 2007;28:60-76.
- 13 Coakley J, Scott S, Doery J, Greaves R, Talsma P, Whitham E, Winship J, Party ASTW: Australian guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis: report from the AACB Sweat Testing Working Party. *Clin Biochem Rev* 2006;27:S1-7.
- 14 LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Foundation CF: Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr* 2007;151:85-89.
- 15 Maguire B, Blake O, Boran G, Borovickova I, Abdelfadil S, Murray C, Elnazir B, Linnane B: Sweat testing in the modern era: A national survey of sweat testing practice in the Republic of Ireland. *J Cyst Fibros* 2022;21:416-421.
- 16 Farrell PM, White TB: Introduction to "Cystic Fibrosis Foundation Consensus Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis". *J Pediatr* 2017;181S:S1-S3.
- 17 Bedran RM, Alvim CG, Sader OG, Alves Júnior JV, Pereira FH, Nolasco DM, Zhang L, Camargos P: Sweat conductivity for diagnosing cystic fibrosis after positive newborn screening: prospective, diagnostic test accuracy study. *Arch Dis Child* 2023;108:538-542.
- 18 Rose JB, Ellis L, John B, Martin S, Gonska T, Solomon M, Tullis E, Corey M, Adeli K, Durie PR: Does the Macroduct collection system reliably define sweat chloride concentration in subjects with intermediate results? *Clin Biochem* 2009;42:1260-1264.
- 19 Laguna TA, Lin N, Wang Q, Holme B, McNamara J, Regelman WE: Comparison of quantitative sweat chloride methods after positive newborn screen for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:736-742.
- 20 Dolce D, Fevola C, Camera E, Orioli T, Lucenteforte E, Malanima MA, Taccetti G, Terlizzi V: Comparison between Gibson-Cooke and Macroduct Methods in the Cystic Fibrosis Neonatal Screening Program and in Subjects Who Are Cystic Fibrosis Screen-Positive with an Inconclusive Diagnosis. *Int J Neonatal Screen* 2023;9