



Tervisetehnoloogiate
hindamise keskus

Tsüstilise fibroosi vastsündinute sõeluuringu efektiivsus ja kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH72

Tartu 2025

Raporti on koostanud:

Eva Juus, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse vanemmajandusanalüütik

Karit Reinson, Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku lektor, Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku kliinilise geneetika osakonna juhataja ja vanemarst-õppejõud

Katrin Koiduaru, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse vanemmajandusanalüütik

Tiina Kahre, Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku kaasprofessor, Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku laboratoorse geneetika osakonna juhataja, vanemarst-õppejõud pediaatria erialal

Heti-Bret Kask, Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna 5. kursuse üliõpilane

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse projekti vastutav täitja ning peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi kaasprofessor

Tänusõnad

Täname Tervisekassa analüütika osakonna statistik-analüütikut Triin Vörnot koostöö eest ravikulude väljastamisel, Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliiniku lastearsti Maire Vasarat ning Tallinna Lastehaigla allergoloogiateenistuse juhatajat Silvi Pladot raviga seonduva info ja tsüstilise fibroosi registriandmete väljastamise eest ning Erki Laidmäed raporti retsenseerimise eest.

Keeletoimetaja Merily Šmidt

Viide raportile:

Juus E, Reinson K, Koiduaru K, Kahre T, Kask H-B, Jürisson M. Tsüstilise fibroosi vastsündinute sõeluuringu efektiivsus ja kulutõhusus: tervisetehnoloogiate hindamise raport TTH72. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2025.

Tsüstilise fibroosi vastsündinute sõeluuringu efektiivsus ja kulutõhusus:

978-9985-4-1467-5 (pdf)

Tervisetehnoloogia raporti koostamist toetas Tervisekassa.

Sisukord

Lühendid ja mõisted	4
Kokkuvõte.....	5
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	9
2. Tsüstiline fibroos.....	10
2.1. TF-i etioloogia, sümptomid ja epidemioloogia	10
2.2. TF-i diagnostika ja ravi	11
3. TF-i sõeluuring	13
3.1. Sõeluuringu korraldus Euroopas	13
3.2. Sõeluuringujärgne ravi.....	15
4. TF-i vastsündinute sõeluuringu efektiivsus	16
4.1. Uuringute ülevaade.....	16
4.2. Sõeluuringu tulemusnäitajad	18
4.2.1. Kopsufunktsiooni näitajad	18
4.2.2. TF-i kopsuröntgeni skoorid.....	20
4.2.3. <i>P. aeruginosa</i> infektsiooni risk	22
4.2.4. Hospitaliseerimine	23
4.2.5. Ravimid.....	24
4.2.6. Suremus.....	24
4.3. Kokkuvõte.....	25
5. Planeeritav TF-i sõeluuring Eestis	27
6. TF-i sõeluuringu kulutõhususe uuringud	30
6.1. Uuringute metoodika	30
6.2. Uuringute tulemused	32
6.3. Kokkuvõte.....	34
7. TF-i sõeluuringu kulutõhusus Eestis.....	35
7.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika.....	35
7.1.1. Mudeli kirjeldus	35
7.1.2. Mudeli eeldused ja sisendid	36
7.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused	42
7.2.1. Baasstsenaarium.....	42
7.2.2. Tundlikkuse analüüs	43
7.2.3. Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest	48
8. TF-i sõeluuringu eelarvemõju Eestis.....	49
9. Järeldused.....	51
Kasutatud kirjandus.....	53
Lisa 1. Lähteülesanne	56
Lisa 2. Raporti metoodika.....	58
Lisa 3. Loomulik suremistõenäosus.....	60
Lisa 4. Elulemus TF-i korral.....	61
Lisa 5. Vanusespetsiifilised elukvaliteedi hinnangud Eestis	63
Lisa 6. Andmepäring Tervisekassa raviarvete ja retseptide andmebaasidest	64
Lisa 7. Kaftrio + Kalydeco annustamine ja hind	65
Lisa 8. Tundlikkuse analüüsi tulemused Kaftrio + Kalydeco jaemüügihinnast madalama hinna korral.....	66
SUMMARY	69

Lühendid ja mõisted

CFTR	ingl <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> , tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeen
CI	ingl <i>confidence interval</i> , usaldusintervall
DGGE	ingl <i>denaturing gradient gel electrophoresis</i> , denatureeriv gradient geelelektroforees
DNA	desoksüribonukleiinhape
EGA	ingl <i>extended CFTR gene analysis</i> , kogu CFTR-i geeni sekveneerimine
FEF ₂₅₋₇₅	ingl <i>forced expiratory flow at 25–75% of forced vital capacity</i> , forsseeritud väljutusvool, kui FVC-st hingatakse välja maht 25%-lt-75%-ni (vt FVC)
FEV	ingl <i>forced expiratory volume in a second</i> , forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht ehk õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult ühe sekundi jooksul välja hingata
FVC	ingl <i>forced vital capacity</i> , forsseeritud vitaalkapatsiteet ehk suurim õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult välja hingata
ICER	ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> , täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise lisakulu ühe tervisetulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga
i.v. antibiootikum	intravenoosselt manustatav antibiootikum
MI	mekooniumiileus
NGS	ingl <i>next-generation sequencing</i> , järgmise põlvkonna sekveneerimine
IRT	immunoreaktiivne trüpsinogeen
PAP	ingl <i>pancreatitis associated protein</i> , pankreatiidiga seotud valk
PCR	ingl <i>polymerase chain reaction</i> , polümeraasi ahelreaktsioon
QALY	ingl <i>quality-adjusted life-year</i> , kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud aastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale
TF	tsüstiline fibroos
TK	Tervisekassa
TÜK GPMK	Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik
VS	vastsündinute sõeluuring

Kokkuvõte

Tsüstiline fibroos (TF) on harvaesinev, sageli lapseas avalduv geneetiline haigus, millele on iseloomulikud krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pankrease eksokriinne puudulikkus ning klooriioonide suurenenud sisaldus higis. TF-i põhjustavad muutused *CFTR*-i geenis (ingl *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeen). TF-i korral on häirunud *CFTR*-i geeni valgu funktsioon, mistõttu on TF-iga patsientide kõik sekreedid, sh hingamisteede ja kõhunäärme sekreet väga viskoossed, soodustades bakterite paljunemist ning põhjustades sagedasi ja korduvaid hingamisteede põletikke.

TF-i ravis kasutatakse igapäevaselt hingamisteede füsioteraapiat ja inhalatsioonravi, seedeensüümide asendusravi koos rasvlahustuvate vitamiinide ning kõrgekaloraažilise toiduga. Lisaks vajavad paljud haiged maksa toetavat ravi, astmaravimeid, diabeediravi, kodust hapnikravi jm. Kaugelearenenud TF-iga patsientidele tehakse eluiga pikendavaid kopsu- või muude organite siirdamisi. Alates 1. juulist 2024 kompenseerib Tervisekassa TF-i haigetele kombinatsioonravimit Kaftrio + Kalydeco, mis muudab kõik kehasekreedid, sh hingamisteede ja kõhunäärme sekreedid vedelamaks, tänu millele leevenevad enamik TF-iga seotud tervisekaebused. Parimate ravitulemuste saavutamiseks tuleks TF-i ravi alustada võimalikult vara – presümptoomses faasis, et ennetada TF-ist põhjustatud terviseprobleemide teket või nende süvenemist. Haiguse varajaseks diagnoosimiseks oleks aga vaja rakendada kõigi vastsündinute TF-i sõeluuring (TF-i VS). Siinse raporti eesmärk on kirjeldada TF-i VS-i rakendamise efektiivsust, kulutõhusust ja eelarvemõju Eestis.

Esmalt koostati ülevaade TF-i sõeluuringuist Euroopas. 2022. aasta seisuga toimus ametlik üleriigiline TF-i VS 23-s Euroopa riigis: Austrias, Tšehhis, Taanis, Ühendkuningriigis, Prantsusmaal, Saksamaal, Iirimaa, Lätis, Luksemburgis, Hollandis, Põhja-Makedoonias, Norras, Poolas, Portugalis, Venemaal, Slovakkias, Šveitsis, Türgis, Itaalias, Hispaanias, Belgias, Serbias ja Ukrainas. Rootsis, Leedus, Sloveenias, Ungaris, Kreekas, Küprosel, Armeenias ja Iisraelis oli alustatud riikliku sõeluuringuprogrammi loomisega. Kõikides riikides, kus rakendati TF-i VS-i, kasutati selleks vastsündinutelt kogutud kapillaarvereproove. Kuna TF-i geneetiline varieeruvus on eri rahvustest patsientide vahel suur, varieerub riigiti sõeluuringu skeem – eri kombinatsioonides kasutatakse immunoreaktiivse trüpsinogeeni (IRT)

taseme mõõtmist, pankreatiidiga seotud valgu (ingl *pancreatitis associated proteiin*, PAP) taseme määramist ja DNA-testi.

Teiseks hinnati teaduskirjandusele tuginedes TF-i VS-i efektiivsust. Süstemaatilise otsingu tulemusena kaasati ülevaatesse 22 uuringut, milles TF-i VS-i efektiivsust võrreldi sõeluuringu puudumisega. Uuringute tulemused näitasid, et TF-i VS-is osalenud patsiente hospitaliseeritakse vähemalt kümnenda eluaastani vähem ning nende haiglas veedetud päevade arv ja raviintensiivsus on väiksemad kui VS-is mitteosalenud patsientidel. Nooremas eas esineb sõeluuringus osalenud patsientidel vähem varajast kopsuhaigust ja nende kopsufunktsioonide testide tulemused on paremad kui sõeluuringus mitteosalenud patsientidel, kuid erinevus väheneb ajas. Lisaks oli VS-i patsientide suremus kuni 25 aasta jooksul väiksem kui VS-is mitteosalenud patsientidel.

Kolmandaks hinnati teaduskirjanduse põhjal TF-i VS-i kulutõhusust. Süstemaatilise otsingu tulemusena leiti kaheksa kulutõhususe uuringut, milles võrreldi TF-i VS-i kulutõhusust TF-i VS-i puudumisega või eri VS-i strateegiaid omavahel nii tervishoiu rahastaja kui ka ühiskonna perspektiivist. Ühes tervishoiu rahastaja perspektiivist tehtud uuringus leiti, et sõeluuringu strateegia IRT + PAP oli domineeriv – see tähendab, et võrreldes sõeluuringu puudumisega kaasnes TF-i VS-iga väiksem kulu ja suurem tervisekasu. Võrreldes sõeluuringu strateegiana IRT + DNA-d TF-i VS-i puudumisega, leiti, et TF-i VS on kulutõhus. Ühiskonna perspektiivist tehtud uuringutes jäi sõltuvalt sõeluuringu skeemist TF-i VS-i täiendkulu tõhususe määr võrreldes VS-i puudumisega vahemikku 23 600 – 29 200 eurot ühe lisanduva eluaasta kohta ning 24 800 – 39 800 eurot ühe lisanduva avastatud TF-i juhu kohta. Ühiskonna perspektiivist arvutatud täiendkulu põhjal ei ole uuringutes antud hinnangut sekkumise kulutõhususele.

Raportis hinnati ka TF-i VS-i teostatavust Eestis. TF-i sõeluuring oleks rakendatav praeguse VS-i osana. Planeeritav TF-i VS tugineb 2023. aasta aprillist alustatud TF-i sõeluuringu juhtprojektil, mida koordineerib Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik (TÜK GPMK). TF-i VS-is kasutatakse sama kapillaarvereproovi, mida kogutakse praeguse vastsündinute riikliku sõeltestimise programmis. TF-i VS-i esimeses etapis analüüsitakse kuivatatud vereplekist IRT taset ja positiivse IRT tulemusega vastsündinute vereplekkidele tehakse samast kaardist teise etapina PAP määramine. Kõrgenenud PAP väärtusega proovid suunatakse DNA-testile, mille analüüsimiseks kasutatakse praeguses juhtprojekti paralleelselt kahte meetodit: Sangeri sekveneerimist, millega määratakse Eesti

rahvastikus levivat kahte sagedasemat *CFTR*-i geeni põhimuutust, ja kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimist.

Eesti kontekstis tehtud kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis hinnati otsustuspuu ja Markovi mudeli abil TF-i VS-i (IRT + PAP + DNA) kulutõhusust võrreldes VS-i puudumisega. TF-i VS-i puhul hinnati eraldi kahe strateegia kulutõhusust, mille erinevus seisnes DNA analüüsimise meetodis (Sangeri või kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimine). Analüüsi sihtrühm oli Eesti vastsündinute kohort (ligikaudu 10 000 last aastas), kelle TF-iga seotud kulusid ja tervisetulemeid hinnati nende oodatava eluea ehk 80 aasta perspektiivis. Kuna analüüsi kaasati ka Kaftrio + Kalydeco kulu, siis tehti baasstsenaariumis arvutused nii Kaftrio + Kalydeco Eesti apteekide jaemüügi hinnaga kui ka sellest ligikaudu kolmandiku võrra soodsama hinnaga. Kulutõhususe analüüsis kujunes Kaftrio + Kalydeco jaemüügihinna ja sellest kolmandiku võrra madalama hinna korral täiendkulu tõhususe määraks TF-i VS-i rakendamisel DNA Sangeri sekveneerimisega vastavalt 117 199 eurot ning 37 997 eurot ja DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega vastavalt 151 573 eurot ning 71 403 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kuna TF-i VS-i rakendamisel DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega on TF-i juhtude avastamismäär suurem kui DNA Sangeri sekveneerimisega, siis iga seitsme-kaheksa aasta järel leitakse DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega üks TF-iga vastsündinu rohkem kui DNA Sangeri sekveneerimisega.

Tundlikkuse analüüsis varieerus täiendkulu tõhususe määr DNA Sangeri sekveneerimisega alates domineerivast (väiksem kulu ja suurem tervisekasu) kuni 1 164 718 ja 700 000 euron lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, vastavalt Kaftrio + Kalydeco jaemüügihinna ja ligikaudu kolmandiku võrra madalama hinna korral. DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku domineeriv kuni 1 044 983 eurot ja 650 913 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, vastavalt Kaftrio + Kalydeco jaemüügihinna ja ligikaudu kolmandiku võrra soodsama hinna korral. Kõige rohkem mõjutasid täiendkulu tõhususe määra positiivsete IRT-, PAP- ja DNA-testide osakaalud, elukvaliteedihinnangud TF-i korral ning TF-i toetava ravi kulu VS-ita ja Kaftrio + Kalydecoga.

Eelarve mõju analüüs koostati viie aasta perspektiivis eeldusel, et iga-aastane vastsündinute arv on 10 000. Eelarve mõju analüüsis leiti, et võrreldes TF-i VS-i puudumisega kaasneks TF-i VS-i rakendamisel DNA Sangeri sekveneerimisega lisakulu 540 600 – 544 300 eurot ja DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega 668 400 – 672 300 eurot. Kaftrio + Kalydeco kolmandiku võrra madalama hinna korral oleks lisakulu vastavalt 3700 ja 3900 eurot väiksem.

Lisakulu muutuks igal aastal väiksemaks, sest TF-i toetava ravi kulude arvelt tekib järjest suurenev kokkuhoid.

Juba olemasoleva ja hästi toimiva vastsündinute sõeluuringu raames saaks Eestis teha ka TF-i sõeluuringu, mille käigus oleks võimalik vastsündinutelt võetavat kapillaarvereproovi TÜK GPMK-s täiendavalt analüüsida. Kuna 2023. aastal alustati Eestis TF-i VS-i juhtprojekti, on TÜK GPMK-l vajalik aparatuur ning tööprotokoll vereproovide analüüsimiseks TF-i suhtes juba olemas.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Raporti eesmärk on koondada tõendus tsüstilise fibroosi (TF-i) vastsündinute sõeluuringu (VS-i) tervisekasu ja kulutõhususe kohta võrreldes sõeluuringu puudumisega ning hinnata TF-i VS-i kulutõhusust, eelarvemõju ja sõeluuringu korraldamiseks vajalikke tegevusi Eesti kontekstis.

Raporti lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused on järgmised:

1. Milline on TF-i VS-i korraldus teistes riikides?
2. Milline on tõendus TF-i VS-i tervisekasu kohta?
3. Milline on tõendus TF-i VS-i kulutõhususe kohta?
4. Milline on TF-i VS-i optimaalne korraldus Eestis?
5. Milline on TF-i VS-i kulutõhusus Eestis?
6. Milline on TF-i VS-i eelarvemõju Eestis?

Raporti alguses kirjeldatakse TF-i, selle epidemioloogiat ja diagnostikat (ptk 2). Peatükkides 3 ja 5 kirjeldatakse teaduskirjanduse süstemaatilise otsingu (vt metoodikat lisas 2) põhjal TF-i VS-i efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust. Peatükis 4 esitatakse ülevaade TF-i sõeluuringu korraldusest maailmas. Seejärel kirjeldatakse sõeluuringu korraldust Eestis (ptk 6), järgnevad sõeluuringu kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsid Eesti kontekstis (ptk 7 ja 8). Viimases peatükis esitatakse järeldused ja soovitused.

2. Tsüstiline fibroos

2.1. TF-i etioloogia, sümptomid ja epidemioloogia

Tsüstiline fibroos (TF) on märkimisväärselt eluiga lühendav pärilik haigus (ORPHA ja OMIM-i koodi järgi vastavalt 586 ning #219700), mis mõjutab oluliselt inimeste elu ja elukvaliteeti. Vaatamata sellele on mitmed TF-iga inimesed omandanud kõrghariduse ja käivad iga päev tööl (otsesuhtlus dr M. Vasara ja dr S. Pladoga). USA TF-i patsientide registri andmetel oli aastatel 2019–2023 TF-iga sündinud laste keskmine oodatav eluiga 61 aastat [1]. Selline eluea prognoos on saavutatav õigeaegse diagnoosimise ja ravi korral riikides, kus toimub TF-i VS (USA-s algas TF-i VS üle riigi 1980ndatel) ja kus kasutatakse uusi ravimeid, nagu näiteks Kaftrio ja Kalydeco. Viimase kümne aasta andmete alusel on TF-i diagnoosiga isikute keskmine eluiga Eestis 22,5 aastat (M. Vasara hallatava Eesti TF-i registri andmed).

TF-i põhjustavad muutused *CFTR*-i geenis (ingl *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeen). Selles geenis on teada 1530 erinevat TF-i põhjustavat patogeenset muutust [2]. Eestis on kõige levinumad muutused *CFTR*-i geenis mutatsioonid p.F508del (54%) ja c.262_263del (15%) [3]. Kokku on leitud Eesti TF-i patsientidel üle 20 erineva *CFTR*-i geenimuutuse [4]. TF-i korral on häirunud *CFTR*-i valgu funktsioon, mis on vajalik kloriidioonide transpordiks raku sisemusest raku välismembraanile. Puuduliku kloriidioonide transpordi tõttu on häiritud ka vee molekulide liikumine rakkudest välja ekstratsellulaarsesse ruumi, mistõttu on TF-iga patsientide kõik sekreedid, sh hingamisteede ja kõhunäärme sekreet, väga viskoossed. Sekreetide viskoossus soodustab bakterite paljunemist, põhjustades sagedasi ja korduvaid hingamisteede põletikke, mis vajavad ambulatoorset ravi ja korduvaid hospitaliseerimisi. Sagedased põletikud (sh koloniseerimine *P. aeruginosa*'ga) viivad süveneva kroonilise kopsuhaiguse ning püsiva kopsude funktsiooni languseni. Kuna kõhunäärme sekreet on väga viskoosne, ei jõua seedimiseks vajalikud ensüümid soolestikku ja tekivad toidu seedimise ja imendumise häired, tuues kaasa toitainete puuduse ning kaalu- ja kasvupeetuse. Samuti tekivad paljudel TF-i patsientidel suhkruhaigus ja maksafunktsiooni häired. Suurel osal juhtudest viib krooniline süvenev kopsuhaigus varajase surmaga lõppeva hingamispuudulikkuseni.

Eestis on TF-i esinemissagedus 1 : 7457 [4] elussünni kohta, mis on veidi väiksem Euroopa keskmisest – 1 : 2500 elussünni kohta [5]. Seega sünnib Eestis igal aastal keskmiselt üks kuni

kaks TF-iga last. 2023. aasta lõpu seisuga oli Eestis teada 61 TF-iga patsienti vanuses 1–45 aastat (otsesuhtlus dr S. Pladoga; Tervisekassa andmed, vt andmepäring lisa 3).

TF on autosoom-retsessiivse pärilikkusega haigus – see tähendab, et haigus avaldub siis, kui haigusseoseline muutus esineb mõlemas geenikoopias. Autosoom-retsessiivsete haiguste kordusrisk perekonnas teise haige lapse sünniks on 25%.

2.2. TF-i diagnostika ja ravi

TF-ile on iseloomulik klassikaline sümptomite triaad: krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pankrease eksokriinne puudulikkus ning klooriioonide suurenenud sisaldus higis. Enamikul patsientidest avalduvad TF-i sümptomid esimesel eluaastal, kuid haigust diagnoositakse igas vanuses, üksikutel juhtudel ka täiskasvanueas. 2011. aasta seisuga oli Eestis TF-i diagnoosimisel mediaanvanus 1,6 aastat [6]. Samal ajal oli Suurbritannias TF-i patsientide mediaanvanus diagnoosimisel kolm kuud, USA-s viis kuud, vanades Euroopa Liidu maades (liitunud enne 2004. aastat) kuus kuud, uutes Euroopa Liidu maades keskmiselt 11 kuud [6], enamikus neis riikides toimus ka TF-i VS. Seega, võrreldes teiste riikidega jõutakse Eestis TF-i diagnoosini hiljem, mistõttu hilineb ka ravi.

Eestis on korraldatud TF-i diagnoosimine ja jälgimine kolmes piirkondlikus haiglas – Tallinna Lastehaiglas, Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ja Tartu Ülikooli Kliinikumis (TÜK) –, kuhu suunab perearst või eriarst. TF-i kahtlusel määratakse patsiendil vähemalt kaks korda erinevatel ajahetkedel higist kloriidide sisaldust ning roojast elastaasi (kõhunäärme ensüüm) sisaldust. Higikloriidide tõusu ja elastaasi sisalduse languse korral diagnoositakse TF. Kõigile TF-i diagnoosi saanutele tehakse geneetiline testimine, et tuvastada haiguspõhjuslikud geenimuutused *CFTR-i* geenis. Selle põhjal on võimalik pakkuda patsiendile haiguse kulu prognoosi, lisaks anda kordusrisk haiguse esinemiseks pere järgmistele ja patsiendi enda lastele.

Kõiki TF-i diagnoosiga patsiente kontrollitakse diagnoosi saamisel ja edaspidi regulaarselt erinevate organkahjustuste tekke või nende süvenemise ja raskusastme suhtes, hinnatakse kaalu- ja kasvuiivet ning veres põletiku-, toitumus- jms näitajaid. Regulaarselt iga kolme kuu järel, vajadusel sagedamini tehakse mikrobioloogilised testid rögas esinevate bakterite ja seente, vastava kahtluse korral ka mükobakterite suhtes. See võimaldab ohtlike ja prognoosi halvendavate patogeenide varajase leidmise ja ravi.

Kõik TF-i diagnoosiga patsiendid on lapseas lastearst-pulmonoloogi ja täiskasvanuna pulmonoloogi jälgimisel. TF-i patsientidega tegelevad regulaarselt füsioterapeudid ja toitumisharjutajad. Muul riigis on TF-i ravimeeskonnas alati ka psühholoogid, Eestis on see abi kättesaadav vaid osale TF-i patsientidele. Enamiku TF-i patsientidega tegelevad ka teised erialaspetsialistid, nagu gastroenteroloog, kopsukirurg, endokrinoloog.

TF-iga patsientide ravi on mitmetahuline ning lähtub patsiendi haiguse kulust, sümptomitest ja individuaalsest vajadusest. Enamasti vajavad kõik TF-i patsiendid igapäevast hingamisteede füsioteraapiat ja inhalatsioonravi, väljutamiseks hingamisteedesse topistuvat tihket sekreeti ja vähendades seeläbi hingamisteede kroonilise põletiku ägenemise riski. Iga hingamisteede põletiku ägenemine vajab antibakteriaalse ravi kuuri kestusega vähemalt kaks nädalat. Vastavalt haiguspildi ägedusele ja haigustekitajale võib ravi toimuda kas kodus või haiglas.

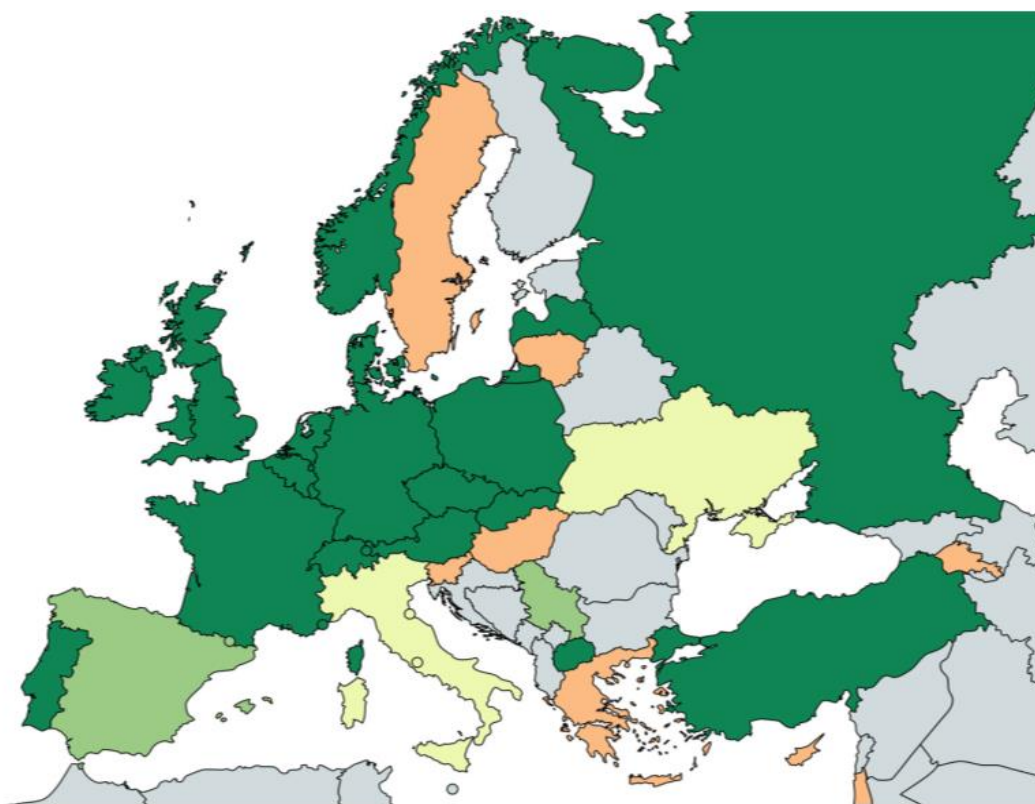
TF-i patsiendid vajavad igapäevast asendusravi seedeensüümidega koos rasvlahustuvate vitamiinide ja kõrgekaloraažilise toiduga. Lisaks vajavad paljud neist maksa toetavat ravi, bronhilöögasteid või teisi astmaravimeid, diabeediravi jne. Kroonilise hingamispuudulikkusega TF-i patsiendid vajavad kodust hapnikravi. Mitmed TF-i patsiendid vajavad oma elu jooksul intensiiv- ja ventilatsioonravi. Kõhnunud TF-i patsiendid võivad lisaks vajada enteraalset toitumist. Kaugelearenenud TF-i patsientide eluiga pikendavate ravimeetodite hulka kuuluvad ka keerulised ja tervishoiusüsteemile kulukad kopsu- või muude organite siirdamised.

Alates 1. juulist 2024 kompenseerib Tervisekassa 100% TF-i uue põlvkonna ravimit Kaftrio (Trikafta USA-s), mis koosneb kolmest toimeainest: eleksakaftoor ja tezakaftoor, mis mõlemad suurendavad *CFTR*-i valgu hulka rakupinnal, ning kolmas toimeaine ivakaftoor parandab defektse *CFTR*-i valgu aktiivsust. Selle tulemusena muutub klooriidionide transport palju efektiivsemaks ning kõik kehasekreedid, sealhulgas hingamisteede ja kõhunäärme sekreet vedelamaks, mis läbi leevenevad enamik TF-iga seotud tervisekaebused. Seda ravimit on lubatud TF-i ravis kasutada alates teisest eluaastast ja *CFTR*-i geenis peab seejuures esinema vähemalt ühes geenikoopias põhimuutus p.F508-del. [7]

3. TF-i sõeluuring

3.1. Sõeluuringu korraldus Euroopas

Euroopas oli 2022. aasta seisuga riiklik vastsündinute TF-i sõeluuringuprogramm olemas 23 riigis (Austria, Tšehhi, Taani, Ühendkuningriik, Prantsusmaa, Saksamaa, Iirimaa, Läti, Luksemburg, Holland, Põhja-Makedoonia, Norra, Poola, Portugal, Venemaal, Slovakkia, Šveits, Türgi, Itaalia, Hispaania, Belgia, Serbia, Ukraina). Kaheksas riigis (Rootsi, Leedu, Sloveenia, Ungari, Kreeka, Küpros, Armeenia, Iisrael) on riikliku sõeluuringuprogrammi loomise protsessiga alustatud (vt joonis 3.1). [8]



Joonis 3.1. Vastsündinute TF-i sõeluuringu staatus Euroopas aastal 2022 [8]

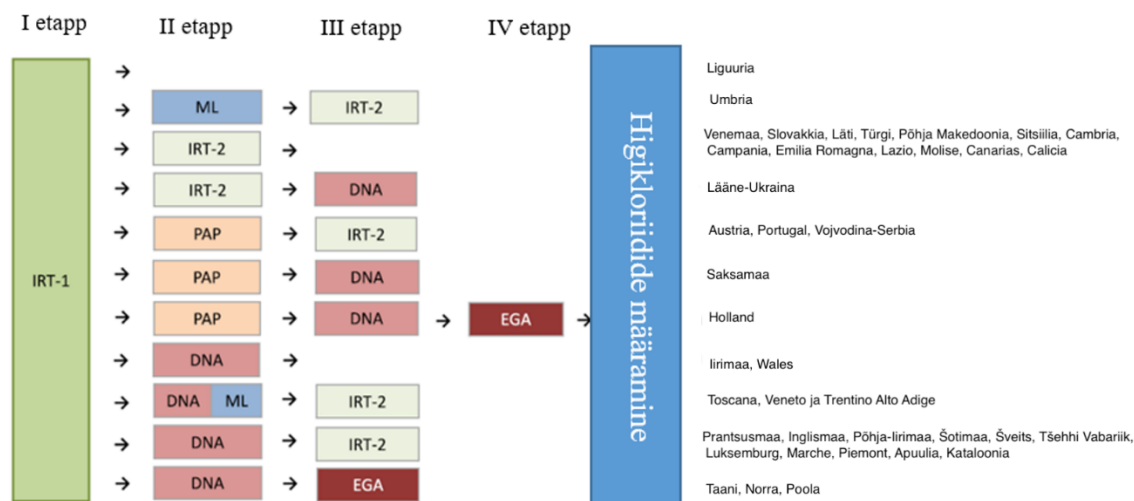
Värvide tähendus: tumeroheline – üleriigiline TF-i VS; heleroheline – regionaalsed programmid, mis katavad kogu riigi; kollakas-roheline – regionaalsed programmid, mis katavad osaliselt kogu riigi; oranž – kaaluvad lähitulevikus vastsündinute TF-i VS-i; hall – riigid, kus TF-i VS-i plaanid puuduvad

TF-i sõeluuring on mitmeetapiline. Seoses TF-i suure geneetilise varieeruvusega eri rahvustesse kuuluvate patsientide vahel varieerub ka sõeluuringu skeem (vt joonis 3.2) riigiti märgatavalt [8].

1. Esimeses etapis on kõigis Euroopa riikides ja USA-s kasutusel immunoreaktiivse trüpsinogeeni (IRT) taseme mõõtmine kuivatatud vereplekist [8, 9]. TF-iga isikutel on IRT

tase veres tõusnud, kuna ensüümi transport pankreasest seedekulgasse on häiritud. Antud marker on tõusnud 90%-l TF-i juhtudest, kuid testi spetsiifilisus on vähene, sest IRT tase veres võib olla tõusnud ka teiste haiguste või seisundite puhul, näiteks enneaegsuse või *CFTR*-i geenis ühe haigusseoselise muutuse kandluse korral. Juhul kui IRT tase on tõusnud, jätkatakse teise etapi uuringutega. Madala IRT taseme korral loetakse sõeluuringu tulemus negatiivseks.

2. Teises etapis on kasutusel erinevad meetodikad. Kõige enam kasutatakse DNA-testina geenipaneeli, mida rakendatakse üheksas Euroopa riigis (Iirimaa, Prantsusmaa, Šveits, Ühendkuningriik, Tšehhi Vabariik, Luksemburg, Taani, Norra, Poola) [8]. Kasutusel olevad DNA-testid varieeruvad riigiti ja määratavate muutuste arv *CFTR*-i geenis on väga erinev – näiteks väikseim paneel on Taanis, kus määratakse vaid üks muutus, ja suurim Poolas, kus määratakse 680 muutust. Kui eelkirjeldatud skeemi põhjal jääb geenipaneeli tulemus negatiivseks, jätkatakse osas riikides (Holland, Taani, Norra, Poola) kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega. Mõnes riigis (Itaalia, Austria, Portugal, Prantsusmaa, Ühendkuningriik, Šveits ja Tšehhi Vabariik) on DNA-testi asemel teises etapis kasutusel IRT kordusmõõtmine või pankreatiidiga seotud valgu (ingl *pancreatitis associated proteiin*, PAP) taseme määramine. Järjest enam kasutatakse eelmainitud meetodikaid erinevas järjekorras ja kombinatsioonis, eesmärgiga minimeerida väljakutsumist vajavate laste hulka, kuid leides siiski üles kõik TF-i kandlusega lapsed. Juhul kui IRT/PAP kombinatsioonväärtus jääb väikseks ja/või ei leita muutusi *CFTR*-i geenis, loetakse sõeluuringu tulemus negatiivseks. Suure IRT/PAP muutuse ja haigusseoseliste muutuste tuvastamisel *CFTR*-i geenis loetakse sõeluuringu tulemus positiivseks ning laps suunatakse arsti vastuvõtule ja higikloriidide määramisele.
3. Lisaks on 21 riigi programmis kasutusel niinimetatud turvavõrk ehk paralleelsüsteem, mida rakendatakse imikutele, kellel tuvastatakse ülikõrge IRT tase, kuid geenipaneel ja/või PAP tase on kõrvalekalleteta. Turvavõrk seisneb selles, et ülikõrge IRT taseme korral loetakse sõeluuringu tulemus kohe positiivseks ning suunatakse need imikud vastavalt kasutusel olevale programmile kas DNA-testimisele või otse arsti vastuvõtule ja higikloriidide määramisele.



Joonis 3.2. Erinevates Euroopa riikides kohandatud töövood [8]

Lühendid: IRT – immunoreaktiivne trüpsinogeen; ML – mekooniumlaktaas; PAP – pankreatiidiga seotud valk; DNA – DNA-test *CFTR*-i geenipaneeliga (4–680 muutust paneelil); EGA – kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimine

3.2. Sõeluuringujärgne ravi

Kõik sõeluuringus positiivse tulemuse saanud vastsündinud suunatakse lastearsti vastuvõtule ja higikloriidide taseme määramisele. Neid lapsi jälgitakse sarnaselt nendega, kes on TF-i diagnoosi saanud sümptomite põhjal: regulaarne kontroll iga kolme kuu järel, regulaarne vere külvide ja -analüüside kontroll. Erinevused ilmnevad aga ravis: mida varem on haigus avastatud, seda paremini saab kontrollida ja ennetada haigusnähte (nt soolaasendusravi saades ei teki imikul pseudo-Bartteri sündroomi; pankrease ensüüme, rasvlahustuvaid vitamiine ja kõrgemakaloraažilist toitu saades ei teki alatoitumust). Seega lükatakse TF-i VS-i ja varajase diagnoosimisega edasi TF-ist põhjustatud terviseprobleemide teket ning ennetatakse muu seas terviseprobleemide süvenemist, sagedasi ambulatoorseid visiite, haiglaravi, kallite antibiootikumide ja ravitoitude vajadust.

Kui TF-i VS-il tuvastatakse laps, kellel on geneetiliselt TF, aga sümptomid puuduvad ja higikloriidid on normaalsed või piiripealsed, jälgitakse teda Euroopa Tsüstilise Fibroosi Ühingu välja antud juhise alusel. Jälgitakse regulaarselt (minimaalselt üks kord aastas või kuue kuu järel) ning higikloriidide ja pankrease elastaasi määramist korratakse. Ravi alustatakse esimeste TF-i sümptomite tekkel, lisaks määratakse lapsele soolaasendusravi, kõhaga haigusi ravitakse antibiootikumidega jne. [10]

4. TF-i vastsündinute sõeluuringu efektiivsus

TF-i VS-i efektiivsuse ülevaateks tehti teaduskirjanduse süstemaatiline otsing (metoodika kirjeldus raporti lisa 2). Siinsesse peatükki kaasati uuringud, 1) milles sihtrühm oli vastsündinud, 2) kus uuritav sekkumine oli TF-i VS (edaspidi VS-i rühm), 3) kus võrreldav sekkumine oli TF-i diagnoosimine sümptomite tekkel ilma VS-ita (edaspidi kontrollrühm), 4) kus info esitati vähemalt ühe valitud tulemusnäitaja kohta. TF-i VS-i efektiivsust kirjeldati kopsufunktsiooni näitajate ja kopsuröntgeni skooride, *P. aeruginosa* infektsiooni, hospitaliseerimise, ravi ning suremusega seotud näitajate abil. Kopsufunktsiooni ja -kahjustuse hindamiseks ei ole üht kindlat meetodit või markerit, mistõttu valiti siia ülevaatesse näitajad, mis kirjeldavad kõige selgemalt seoseid TF-i haiguskulu ja organkahjustuse vahel. Kopsufunktsiooni hindamiseks on analüüsis arvestatud forsseeritud väljutusvoolu (ingl *forced vital capacity*, FVC), forsseeritud ekspiratoorset sekundimahtu (ingl *forced expiratory volume in a second*, FEV) ning forsseeritud väljutusvoolu, kui forsseeritud vitaalkapatsiteedist hingatakse välja maht 25%-lt 75%-ni (ingl *forced expiratory flow at 25–75% of forced vital capacity*, FEF₂₅₋₇₅). Kopsukahjustuse visuaalseks hindamiseks TF-i korral valiti Wisconsin ja Brasfieldi kopsuröntgeni skoorid.

4.1. Uuringute ülevaade

Kokku kaasati ülevaatesse 22 uuringut, kuus juhuslikustatud ja 16 jälgimisuurikut (vt tabel 4.1). Jälgimisperiood oli diagnoosimise hetkest kuni 26 aastani ja valimi suurus vahemikus 55 – 14 214 inimest. Uuringud viidi läbi USA, Kanada, Hollandi, Poola, Prantsusmaa, Suurbritannia, Venemaa ja Austraalia erinevates keskustes.

Uuringutes kasutati sõeluuringu tegemiseks erinevaid metoodikaid – IRT või trüpsiini taseme mõõtmist kuivatatud vereplekist, DNA sekveneerimist *CFTR*-i geeni muutuste tuvastamiseks ning PAP taset.

Tabel 4.1. Kaasatud uuringute ülevaade

Uuring	Läbiviimise koht	Uuringu disain	Jälgimis-periood	VS-i skeem	Osalejate arv		MI-ga laste kaasa-tus
					VS-i rühm	Kontroll-rühm ^a	
Rosenfeld <i>et al.</i> , 2022 [11]	USA	Jälgimisuuring	10 aastat	IRT + DNA	5061	4510	Jah

Uuring	Läbiviimise koht	Uuringu disain	Jälgimis-periood	VS-i skeem	Osalejate arv		MI-ga laste kaasa-tus
					VS-i rühm	Kontroll-rühm ^a	
Barreda <i>et al.</i> , 2021 [12]	USA	Juhuslikustatud kontrolluuring	26 aastat	IRT + DNA	57	47	Ei
Olszowiec-Chlebna <i>et al.</i> , 2021 [13]	Poola	Jälgimisuuring	10 aastat	IRT + DNA	27	52	Jah
Schlüter <i>et al.</i> , 2020 [14]	Suurbritannia	Jälgimisuuring	15 aastat	IRT + DNA	1159	1642	Jah
Sherman <i>et al.</i> , 2020 [15]	Venemaa	Jälgimisuuring	9 aastat	IRT + IRT	86	45	Info puudub
Mak <i>et al.</i> , 2016 [16]	Kanada	Jälgimisuuring	6 aastat	IRT + IRT + DNA	201	102	Ei
Martin <i>et al.</i> , 2012 [17]	Austraalia, USA	Jälgimisuuring	18 aastat	IRT + DNA	1718	12 496	Jah
Thuczek <i>et al.</i> , 2011 [18]	USA	Juhuslikustatud kontrolluuring	2 aastat	IRT + DNA	45	50	Jah
Dijk <i>et al.</i> , 2011 [19]	Austraalia	Jälgimisuuring	25 aastat	IRT + IRT	41	38	Jah
Collins <i>et al.</i> , 2008 [20]	USA	Jälgimisuuring	15 aastat	IRT + IRT + DNA	34	21	Ei
Sims <i>et al.</i> , 2007 [21]	Suurbritannia	Jälgimisuuring	10 aastat	IRT	153	481	Ei
Farrell <i>et al.</i> , 2005 [22]	USA	Juhuslikustatud kontrolluuring	16 aastat	IRT + DNA	49	31	Ei
Sims <i>et al.</i> , 2005 [23]	Suurbritannia	Jälgimisuuring	9 aastat	IRT + DNA	184	950	Ei
Accurso <i>et al.</i> , 2005 [24]	USA	Jälgimisuuring	1 aasta	IRT + DNA	256	1760	Ei
Sims <i>et al.</i> , 2005 [25]	Suurbritannia	Jälgimisuuring	9 aastat	IRT + DNA	184	950	Ei
McKay <i>et al.</i> , 2005 [26]	Austraalia	Jälgimisuuring	15 aastat	IRT + IRT	60	57	Jah
Siret <i>et al.</i> , 2003 [27]	Prantsusmaa	Jälgimisuuring	10 aastat	IRT + DNA	77	36	Ei
Farrell <i>et al.</i> , 2003 [28]	USA	Juhuslikustatud kontrolluuring	14 aastat	IRT + DNA	56	47	Ei
Doull <i>et al.</i> , 2001 [29]	Suurbritannia	Juhuslikustatud kontrolluuring	5 aastat	Immuno-reaktiivne trüpsiin	74	90	Ei
Waters <i>et al.</i> , 1999 [30]	Austraalia	Jälgimisuuring	10 aastat	IRT + IRT	60	57	Jah
Chatfield <i>et al.</i> , 1991 [31]	Suurbritannia	Juhuslikustatud kontrolluuring	5 aastat	IRT	58	44	Ei
Wilcken <i>et al.</i> , 1985 [32]	Austraalia	Jälgimisuuring	2 aastat	Immuno-reaktiivne trüpsiin	40	56	Ei

VS – vastündinute sõeluuring, dgn – diagnoos, MI – mekooniumiileus

Hea kvaliteediga juhuslikustatud uuringuid oli kaks: 1989. aastast USA Wisconsin Trial, millel põhines viis kaasatud jätku-uuringut [12, 18, 22, 28], ja 1991. aastast Suurbritannia uuring, millel põhines kaks kaasatud jätku-uuringut [29, 31]. USA uuring tagas hea rühmadevahelise tasakaalu soo ja uuringu keskuste osas, kuid VS-i rühmas esines enam pankrease puudulikkust ning ka genotüübi jaotus ja kokkupuude respiratoorsete patogeenidega oli rühmiti erinev. Valikunihke ületamiseks võeti pimendamise lõpetamise järel arvesse kontrollrühma diagnoosieelseid andmeid.

Ülejäänud 16 ülevaatesse kaasatud uuringut olid mittejuhuslikustatud disainiga. Uuringutes toodi kitsaskohana välja väike valimi suurus, mis vähenes ajas ning takistas statistiliselt oluliste tulemuste leidmist vanemates vanuserühmades. Üldiselt võib jälgimisuuringute kvaliteeti pidada mõõdukaks kuni heaks.

4.2. Sõeluuringu tulemusnäitajad

Alljärgnevalt on esitatud peamised tulemusnäitajaid TF-i VS-i (edaspidi VS-i rühm) ja TF-i diagnoosimisel sümptomite tekkel ilma VS-ita (edaspidi kontrollrühm) võrdluses.

4.2.1. Kopsufunktsiooni näitajad

Forsseeritud väljahingamise hulk

Forsseeritud väljahingamise hulk (ingl *forced expiratory volume in 1 second*, FEV) on õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult ühe sekundi jooksul välja hingata. FEV-d hinnatakse skaalal 0–100%, kõrgem hinnang viitab paremale kopsufunktsioonile. Kõigis uuringutes [12, 17, 19, 20, 26, 30], kus erinevus oli kahe rühma vahel statistiliselt oluliselt erinev, leiti, et keskmine FEV oli VS-i rühmas kuni 19-aastaste seas kuni 17% suurem kui kontrollrühmas (vt tabel 4.2). Barreda *et al.* [12] leidsid skriinitutel vanusevahemikus 7–26 aastat statistiliselt oluliselt suurema keskmise FEV languse aastas (0,27% võrra) kui kontrollrühmas. Sellele vastupidiselt leidsid Collins *et al.* [20], et VS-i rühmas suurenes FEV üheksa aasta jooksul 6–15-aastastel keskmiselt 4% ja kontrollrühmas vähenes keskmiselt 14%.

Tabel 4.2. Keskmise ja mediaan-FEV erinevus VS-i rühma ja kontrollrühma võrdluses

Vanus	Uuring	FEV erinevus VS-i rühmas võrreldes kontrollrühmaga (95% CI)	p-väärtus
Keskmine FEV			
5-aastased	Olszowiec-Chlebna <i>et al.</i> , 2021 [13]	2,18% suurem	p = 0,721
5-aastased	Waters <i>et al.</i> , 1999 [30]	9,0% suurem (2,6...15,4)	p ≤ 0,01
6-aastased	Rosenfeld <i>et al.</i> , 2022 [11]	0,8% suurem (−1,1...2,9)	–
6-aastased	Dijk <i>et al.</i> , 2011 [19]	9% suurem (2,5...15,5)	p < 0,01
8-aastased	Olszowiec-Chlebna <i>et al.</i> , 2021 [13]	4,1 % suurem	p = 0,308
10-aastased	Waters <i>et al.</i> , 1999 [30]	9,4% suurem (0,8...17,9)	p ≤ 0,05
10-aastased	Rosenfeld <i>et al.</i> , 2022 [11]	2,6% suurem (0,7...4,6)	–
5–15,9-aastased	Schlüter <i>et al.</i> , 2020 [14]	1,56% suurem (0,1...3,02)	–
15-aastased	McKay <i>et al.</i> , 2005 [26]	12,3% suurem (2,9...21,7)	p ≤ 0,01
kuni 18-aastased	Martin <i>et al.</i> , 2012 [17]	5,3% suurem (3,62...7,03)	p < 0,001
19-aastased	Dijk <i>et al.</i> , 2011 [19]	16,7% suurem (4,16...29,24)	p < 0,01
Keskmine langus aastas 7–26-aastastel	Barreda <i>et al.</i> , 2021 [12]	0,27 % suurem	p < 0,013
Keskmine muutus 9 aasta jooksul (6–15-aastastel)	Collins <i>et al.</i> , 2008 [20]	VS-i rühm 4% võrra suurenes vs. kontrollrühm 14% võrra vähenes	p = 0,01
Mediaan-FEV			
7-aastased	Barreda <i>et al.</i> , 2021 [12]	2% väiksem	p = 0,1979
6–9-aastased	Sherman <i>et al.</i> , 2020 [15]	2% väiksem	p = 0,2667
1–9-aastased	Sims <i>et al.</i> , 2005 [25]	0,16% väiksem (−4,1...3,9)	–
1–9-aastased	Sims <i>et al.</i> , 2005 [23]	0,8% suurem	–
6–10-aastased	Sims <i>et al.</i> , 2007 [21]	2,5 % suurem	–

FEV – forsseeritud väljahingamise hulk; CI – usaldusintervall

Forsseeritud vitaalkapatsiteet

Forsseeritud vitaalkapatsiteet (ingl *forced vital capacity*, FVC) on suurim õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult välja hingata. FVC-d hinnatakse skaalal 0–100%, kõrgem hinnang viitab paremale kopsufunktsioonile. FVC erinevus VS-i rühma ja kontrollrühma vahel on esitatud tabelis 4.3. Üldiselt leiti uuringutes, et keskmine FVC oli VS-i rühmas kuni 19-aastaste seas suurem kui kontrollrühmas (kuni 16% võrra). Kahes uuringus [15, 25] leiti vastupidi, et kuni 9-aastaste seas oli mediaan-FVC VS-i rühmas kuni 2% võrra väiksem kui kontrollrühmas. Barreda *et al.* [12] leidsid, et vanusevahemikus 7–26 aastat oli VS-i rühmas statistiliselt oluliselt suurem FVC langus (0,28% võrra) kui kontrollrühmas, kuid uuringus järelitati, et seda tulemust võis mõjutada tunduvalt varasem *P. aeruginosa* infektsiooni esinemine VS-i rühmas võrreldes kontrollrühmaga. Sellele vastupidi leidsid Collins *et al.* [20], et VS-i rühmas suurenes FVC üheksa aasta jooksul 6–15-aastastel keskmiselt 13% ja kontrollrühmas vähenes keskmiselt 5%.

Tabel 4.3. Keskmise ja mediaan-FVC erinevus VS-i rühma ja kontrollrühma võrdluses

Vanus	Uuring	FVC erinevus VS-i rühmas võrreldes kontrollrühmaga (95% CI)	p-väärtus
Keskmine FVC			
5-aastased	Waters <i>et al.</i> , 1999 [30]	8,5% suurem (1,9...15,2)	$p \leq 0,05$
5–6-aastased	Schlüter <i>et al.</i> , 2020 [14]	1,29% suurem	–
10-aastased	Waters <i>et al.</i> , 1999 [30]	8,4% suurem (1,8...15,0)	$p \leq 0,05$
Keskmine muutus 9 aasta jooksul (6–15-aastastel)	Collins <i>et al.</i> , 2008 [20]	VS-i rühmas 13% võrra suurenes ja kontrollrühmas 5% võrra vähenes	$p = 0,02$
15-aastased	McKay <i>et al.</i> , 2005 [26]	12,5% (3,7...21,5)	$p \leq 0,01$
19-aastased	Dijk <i>et al.</i> , 2011 [19]	15,9% suurem	$p = 0,01$
Keskmine langus aastas 7–26-aastastel	Barreda <i>et al.</i> , 2021 [12]	0,28% suurem	$p < 0,0001$
Mediaan-FVC			
1–9-aastased	Sims <i>et al.</i> , 2005 [25]	0,68% väiksem (–4,1...–2,6)	–
1–9-aastased	Sims <i>et al.</i> , 2005 [23]	2,4% suurem	–
6–9-aastased	Sherman <i>et al.</i> , 2020 [15]	2% väiksem	$p = 0,4311$

FVC – forsseeritud vitaalkapatsiteet; CI – usaldusintervall

Forsseeritud väljutusvoolu maht 25%-lt 75%-ni

Forsseeritud väljutusvool, kui forsseeritud vitaalkapatsiteedist hingatakse välja maht 25%-lt 75%-ni (ingl *forced expiratory flow at 25–75% of forced vital capacity*, FEF₂₅₋₇₅), on suurim õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult välja hingata 25%-lt 75%-ni. FEF-i erinevus VS-i rühma ja kontrollrühma vahel on esitatud tabelis 4.4. FEF oli VS-i rühmas kuni 19-aastaste seas oluliselt suurem kui kontrollrühmas (kuni 23% võrra).

Tabel 4.4. Keskmise ja mediaan-FEF₂₅₋₇₅ erinevus VS-i rühma ja kontrollrühma võrdluses

Vanus	Uuring	FEF-i erinevus VS-i rühmas võrreldes kontrollrühmaga (95% CI)	p-väärtus
Keskmine FEF			
5-aastased	Waters <i>et al.</i> , 1999 [30]	21,2% suurem (1,1...13,5)	$p \leq 0,01$
10-aastased	Waters <i>et al.</i> , 1999 [30]	9,3% suurem (–5,7...24,2)	–
15-aastased	McKay <i>et al.</i> , 2005 [26]	23,3% suurem (7,9...37,8)	$p \leq 0,01$
19-aastased	Dijk <i>et al.</i> , 2011 [19]	19,8% suurem	$p = 0,01$

FEF – forsseeritud väljutusvool; CI – usaldusintervall

4.2.2. TF-i kopsuröntgeni skoorid

Wisconsini kopsuröntgeni skoor

Wisconsini hindamissüsteemi kasutatakse TF-iga patsientide kopsuröntgeni pildi hindamiseks. See hõlmab kuut spetsiifilist aspekti: hüperinflatsioon, peribronhiaalne paksenemine,

bronheктаasia, sõlmeline/tsüstiline kopsukoe varjustus, suured kopsukoe kahjustused ja ateleктаasid. Iga aspekt jaguneb alaosadeks, mida hinnatakse eraldi, ja tulemus kantakse spetsiifilisse analüüsiprogrammi, mis kalkuleerib lõppskoori skaalal 0–100. Kõrgem skoor viitab ulatuslikumale kopsukahjustusele.

Diagnoosimise hetkel oli VS-i rühmas Wisconsini kopsuröntgeni skoor kuni 3,3 punkti võrra madalam kui kontrollrühmas ja erinevused rühmade vahel olid statistiliselt olulised (vt tabel 4.5). Seejuures viitab madalam Wisconsini kopsuröntgeni skoor paremale kopsude seisundile. Vastupidiselt leiti Farrelli *et al.* uuringus [28], et VS-i rühmas oli 12- ja 14-aastastel patsientidel Wisconsini kopsuröntgeni skoor palju kõrgem kui kontrollrühmas. Tähelepanuväärne Wisconsini kopsuröntgeni skoori mõjutav faktor oli *P. aeruginosa* infektsioon ning kahes uuringus [18, 28], kus leiti VS-i rühmas halvem kopsuröntgeni skoor kui kontrollrühmas, kadus statistiliselt oluline erinevus analüüside kohaldamisel *P. aeruginosa* ja pankrease seisundi suhtes.

Tabel 4.5. Keskmine Wisconsini kopsuröntgeni skoor VS-i rühmas ja kontrollrühmas

Vanus	Uuring	Tulemus rühmade kaupa (95% CI)		p-väärtus
		VS-i rühm	Kontrollrühm	
Diagnoosimise hetk	Farrell <i>et al.</i> , 2005 [22]	4,1 (2,92–5,28)	7,4 (4,46–10,34)	p = 0,022
Diagnoosimise hetk	Farrell <i>et al.</i> , 2003 [28]	4,2 (3,22–5,18)	7,2 (5,24–9,16)	p = 0,012
5-aastased	Farrell <i>et al.</i> , 2003 [28]	7,6 (6,03–9,17)	5,6 (4,23–6,97)	p = 0,081
7-aastased	Farrell <i>et al.</i> , 2003 [28]	10,3 (8,34–12,26)	8,5 (6,74–10,26)	p = 0,18
10-aastased	Farrell <i>et al.</i> , 2003 [28]	12,3 (8,77–15,83)	13,3 (9,97–16,63)	p = 0,69
12-aastased	Farrell <i>et al.</i> , 2003 [28]	20,7 (15,21–26,19)	11,7 (7,98–15,42)	p = 0,009
14-aastased	Farrell <i>et al.</i> , 2003 [28]	23,7 (15,67–31,75)	11,8 (7,29–16,31)	p = 0,015
Vahe kahe rühma vahel 8–18-aastastel	Gluczek <i>et al.</i> , 2011 [18]	skriinitutel 6,1 punkti võrra kõrgem		p = 0,023

CI – usaldusintervall

Brasfieldi kopsuröntgeni skoor

Brasfieldi skoori kasutatakse TF-iga patsientide kopsuröntgeni pildi hindamiseks. Hinnang antakse viiele spetsiifilisele aspektile: kopsude õhustatus (hinne 0–4), bronhide seina paksenemine (hinnang 0–4), sõlmelised/tsüstilised kahjustused (bronheктаasia) (hinne 0–4), suured kopsukoe kahjustused (ateleктаasid ja kopsupõletik) (hinne 0–5) ja üldpildi raskusaste (hinne 0–5). Iga aspekti juures tähistab 0 normaalset röntgenpilti – mida kõrgem hinne, seda ulatuslikum kahjustus. Lõppskoori saamiseks viie aspekti hinded summeeritakse ja seejärel lahutatakse 25-st, et saada lõplik skoor (kõige raskem võimalik on 3).

Diagnoosimise hetkel oli VS-i rühmas Brasfieldi kopsuröntgeni skoor kuni 1,3 punkti võrra kõrgem kui kontrollrühmas ja erinevused rühmade vahel olid statistiliselt olulised (vt tabel 4.6). Seejuures viitab kõrgem Brasfieldi kopsuröntgeni skoor paremale kopsude seisundile. Vastupidi leiti Farrelli *et al.* uuringus [28], et VS-i rühmas oli 5–14-aastastel patsientidel Brasfieldi kopsuröntgeni skoor madalam kui kontrollrühmas või sellega sarnane. Tähtis Brasfieldi kopsuröntgeni skoori mõjutav faktor oli *P. aeruginosa* infektsioon. Farrelli *et al.* uuringus [28], kus leiti VS-i rühmas halvem kopsuröntgeni skoor, kadus statistiliselt oluline erinevus analüüside kohaldamisel *P. aeruginosa* ja pankrease seisundi suhtes.

Tabel 4.6. Keskmine Brasfieldi kopsuröntgeni skoor VS-i rühmas ja kontrollrühmas

Vanus	Uuring	Tulemus rühmade kaupa (95% CI)		p-väärtus
		VS-i rühm	Kontrollrühm	
Diagnoosimise hetk	Farrell <i>et al.</i> , 2005 [22]	21,8 (21,21–22,39)	20,5 (19,32–21,68)	p = 0,038
Diagnoosimise hetk	Farrell <i>et al.</i> , 2003 [28]	21,7 (21,11–22,29)	20,6 (19,82–21,38)	p = 0,022
5-aastased	Farrell <i>et al.</i> , 2003 [28]	20,3 (19,71–20,89)	20,9 (20,12–21,68)	p = 0,26
7-aastased	Farrell <i>et al.</i> , 2003 [28]	19,0 (18,22–19,78)	19,6 (18,82–20,38)	p = 0,37
10-aastased	Farrell <i>et al.</i> , 2003 [28]	18,5 (17,52–19,48)	18,4 (17,03–19,77)	p = 0,87
12-aastased	Farrell <i>et al.</i> , 2003 [28]	17,3 (15,73–18,87)	19,5 (18,52–20,48)	p = 0,023
14-aastased	Farrell <i>et al.</i> , 2003 [28]	16,4 (14,24–18,56)	19,5 (17,93–21,07)	p = 0,025
Keskmine vahe rühma- des 1–10-aastastel	Waters <i>et al.</i> , 1999 [30]	VS-i rühmas 1 punkti võrra kõrgem (–0,1...1,9)		–
2–10-aastased	Siret <i>et al.</i> , 2003 [27]	22,5	17,4	p < 0,01

CI – usaldusintervall

4.2.3. *P. aeruginosa* infektsiooni risk

Pseudomonas aeruginosa’ga kolonisatsiooni ja infektsiooni peetakse TF-iga patsientidel üheks peamiseks haiguse süvenemise markeriks ning hospitaliseerimise ja suremuse määrajaks. Uuringutes leiti, et kuni 10-aastastel oli *P. aeruginosa* infektsiooni sõltuvalt uuringust kuni 30% võrra vähem VS-i rühmas võrreldes kontrollrühmaga (vt tabel 4.7). Schlüter *et al.* leidsid, et skriinitutel võtab kroonilise infektsiooni teke 1,3 korda rohkem aega kui kontrollrühmas [14]. Barreda *et al.* leidsid, et mediaanvanus esmasel *P. aeruginosa* positiivsel külvil oli VS-i rühmas väiksem kui kontrollrühmas, vastavalt 5,1 ja 6,6 aastat (p = 0,046) [12].

Tabel 4.7. *P. aeruginosa* esinemine VS-i rühma ja kontrollrühma võrdluses

Vanus	Uuring	Tulemus rühmade kaupa		p-väärtus
		VS-i rühm	Kontrollrühm	
5. eluaastal	Olszowiec-Chlebna <i>et al.</i> , 2021 [13]	26,92%	40,48%	p = 0,256
kuni 6-aastastel	Mak <i>et al.</i> , 2016 [16]	28,4%	61,8%	p < 0,001
6.–9. eluaastal ^a	Sherman <i>et al.</i> , 2020 [15]	12,8%	37,8%	p = 0,0026

8. eluaastal	Olszowiec-Chlebna <i>et al.</i> , 2021 [13]	50,0%	58,7%	p = 0,513
kuni 10-aastased ^b	Siret <i>et al.</i> , 2003 [27]	43%	42%	p = 0,90
Esimesel külvil positiivse <i>P. aeruginosa</i> tulemusega uuritavate arv (%) kuni 10-aastastel	Rosenfeld <i>et al.</i> , 2022 [11]	8,3%	20,2%	–
kuni 14-aastastel	Farrell <i>et al.</i> , 2003 [28]	80%	60%	p = 0,021
18-aastaselt	Barreda <i>et al.</i> , 2021 [12]	89%	80%	p = 0,2153
19-aastaselt	Dijk <i>et al.</i> , 2011 [19]	92%	100%	p = 0,24
kuni 20-aastastel	Accurso <i>et al.</i> , 2005 [24]	15%	29%	p = 0,0001

^a krooniline *P. aeruginosa*, ^b esmane *P. aeruginosa*

4.2.4. Hospitaliseerimine

Uuringutes hinnati rühmadevahelist hospitaliseerimise erinevust kuni kümnenda eluaastani ja leiti, et VS-i rühmas oli hospitaliseerimist statistiliselt oluliselt vähem kui kontrollrühmas (vt tabel 4.8). Näiteks esimesel eluaastal hospitaliseeriti VS-i rühma patsiente ligi 2,5 korda vähem ning 5–8-aastaselt juba 4,3 korda vähem kui kontrollrühma patsiente. Samuti oli haiglas veedetud keskmine päevade arv esimese kahe eluaasta jooksul VS-i rühmas kuni seitse korda väiksem kui kontrollrühmas.

Tabel 4.8. Hospitaliseerimine ja haiglapäevade arv VS-i rühmas ja kontrollrühmas

Uuring		Tulemus rühmade kaupa		p-väärtus
		VS-i rühm	Kontrollrühm	
Hospitaliseerimiste arv				
Diagnoosimisele järgneva aasta jooksul	Accurso <i>et al.</i> , 2005 [24]	22%	64%	p < 0,0001
Keskmine 1. eluaastal (SD)	Chatfield <i>et al.</i> , 1991 [31]	1,3 (1,9)	3,2 (2,7)	p < 0,01
Keskmine esimese 2 eluaasta jooksul	Wilcken <i>et al.</i> , 1985 [32]	0,4	1,96	p < 0,0001
Keskmine 5–8-aastaselt (SD)	Olszowiec-Chlebna <i>et al.</i> , 2021 [13]	0,50 (0,61)	2,14 (1,82)	p < 0,001
Mediaan kuni 6-aastastel (vahemik)	Mak <i>et al.</i> , 2016 [16]	0,0 (0,0–4,0)	1,0 (0,0–5,0)	p < 0,001
Esimest korda kuni 10. eluaastani	Siret <i>et al.</i> , 2003 [27]	49%	86%	p < 0,0001
Haiglapäevade arv				
Keskmine 1. eluaastal (SD)	Chatfield <i>et al.</i> , 1991 [31]	19,2 (42,9)	27 (22,7)	p < 0,01
Keskmine esimese 2 eluaasta jooksul	Wilcken <i>et al.</i> , 1985 [32]	3,9	27,3	p < 0,01
Mediaan kuni 6-aastastel (vahemik)	Mak <i>et al.</i> , 2016 [16]	0,0 (0,0–117,0)	5,5 (0,0–109,0)	p < 0,001

SD – standardhälve

4.2.5. Ravimid

Kõige enam hinnati uuringutes intravenoosete (*i.v.*) antibiootikumide kasutamist (vt tabel 4.9). Sherman *et al.* [15] leidsid, et VS-i rühmas kasutasid 6–9-aastased patsiendid palju vähem *i.v.* antibiootikume (5,8% vs. 37,8%) kui kontrollrühma patsiendid. Võrreldes vaid ilma *P. aeruginosa* infektsioonita patsiente, leidsid Sims *et al.* 2005. aastal ilmunud uuringus [23], et VS-i rühmas kasutasid 1–9-aastased patsiendid tunduvalt vähem (11% võrra) *i.v.* antibiootikume kui kontrollrühma patsiendid. Sims *et al.* leidsid 2007. aastal ilmunud uuringus [21], et vanuserühmas 1–10 aastat oli vähemalt üks kord *i.v.* antibiootikumi ravikuuri kasutanud patsiente VS-i rühmas (24%) hulga vähem kui kontrollrühmas (43%). Lisaks hinnati uuringutes inhaleeritavate ja suukaudsete antibiootikumide, bronhodilataatorite, inhaleeritavate ning süsteemsete kortikosteroidide ja pankrease ensüümide kasutust, kuid olulisi erinevusi rühmade vahel ei leitud.

Tabel 4.9. Ravimikasutus VS-i rühma ja kontrollrühma võrdluses

Vanus	Uuring	Tulemus rühmade kaupa		p-väärtus
		VS-i rühm	Kontroll-rühm	
I.v. antibiootikumide kasutus				
6–9-aastased	Sherman <i>et al.</i> , 2020 [15]	5,8%	37,8%	p = 0,0001
1–9-aastased, kes i.v. antibiootikumi ei kasuta ^a	Sims <i>et al.</i> , 2005 [23]	75%	64%	p = 0,005
1–10-aastased, kellel on olnud vähemalt üks i.v. antibiootikumi ravikuur	Sims <i>et al.</i> , 2007 [21]	24%	43%	p < 0,01
Keskmine esimese i.v. antibiootikumravi hilinemine kuni 10-aastastel	Siret <i>et al.</i> , 2003 [27]	2,5 a	3,6 a	p = 0,18
Inhaleeritava antibiootikumravi kasutus				
6–9-aastased	Sherman <i>et al.</i> , 2020 [15]	32,6%	57,8%	p = 0,0139
kuni 10-aastased	Siret <i>et al.</i> , 2003 [27]	19%	37%	p = 0,11
P.o. antibiootikume kasutavate 6–9-aastaste uuritavate osakaal	Sherman <i>et al.</i> , 2020 [15]	77,9%	88,9%	p = 0,2693
Bronhodilataatoreid kasutavate 6–9-aastaste uuritavate hulk	Sherman <i>et al.</i> , 2020 [15]	54,6%	77,8%	p = 0,0322
Inhaleeritavaid kortikosteroide kasutavate 6–9-aastaste uuritavate hulk	Sherman <i>et al.</i> , 2020 [15]	4,6%	4,4%	p = 0,8895
Süsteemseid kortikosteroide kasutavate 6–9-aastaste uuritavate hulk	Sherman <i>et al.</i> , 2020 [15]	1,2%	8,9%	–
Pankrease ensüüme kasutavate 6–9-aastaste uuritavate hulk	Sherman <i>et al.</i> , 2020 [15]	82,6%	97,8%	p = 0,0546

^a *P. aeruginosa* infektsiooniga patsiendid olid välja jäetud; *P.o.* antibiootikum – suukaudne antibiootikum

4.2.6. Suremus

Suremust hinnati neljas uuringus [19, 26, 29, 30] vanuses 5–25 eluaastat (vt tabel 4.10). VS-i rühmas oli suremus kõigis vanuserühmades väiksem kui kontrollrühmas. Statistiliselt oluline

erinevus oli viienda ja kümnenda eluaasta suremuses (vastavalt 0% VS-i rühmas ning 4,4% ja 9,1% kontrollrühmas [26, 29]). Dijk *et al.* leidsid, et 25. eluaastaks oli surnud või kopsusiirdamise läbinud TF-i patsiente märgatavalt vähem VS-i rühmas (21,7% vs. 43,4%), kuid 19. eluaastaks veel statistiliselt olulist erinevust suremuses ei esinenud [19]. McKay *et al.* leidsid, et 15. eluaastaks puudus suremuses statistiliselt oluline erinevus VS-i ja kontrollrühma vahel – 6,7% vs. 12,3%. Samas oli kahe rühma võrdluses vanusevahe surmahetkel väga erinev – VS-i rühma patsiendid surid keskmiselt neli aastat hiljem kui kontrollrühma patsiendid [26].

Tabel 4.10. Suremus VS-i rühmas ja kontrollrühmas

Vanus	Uuring	Tulemus rühmade kaupa %		p-väärtus
		VS-i rühm	Kontrollrühm	
5. eluaastaks	Doull <i>et al.</i> , 2001 [29]	0	4,4	< 0,05
10. eluaastaks	McKay <i>et al.</i> , 2005 [26]	0	9,1	< 0,05
10. eluaastaks	Waters <i>et al.</i> , 1999 [30]	1,67	7,0	0,2
15. eluaastaks	McKay <i>et al.</i> , 2005 [26]	6,7	12,3	–
19. eluaastaks	Dijk <i>et al.</i> , 2011 [19]	17	23	0,24
25. eluaastaks ^a	Dijk <i>et al.</i> , 2011 [19]	21,7	43,4	0,01

^a 25. eluaastaks surnud või kopsutransplantatsiooni saanud patsientide osakaal

4.3. Kokkuvõte

TF-i VS-i efektiivsust hinnati FEV, FVC, FEF-i, Wisconsini ja Brasfieldi kopsuröntgeni skooride, *P. aeruginosa* infektsiooni riski, hospitaliseerimise, ravimikasutuse ning suremuse abil. Kokku kaasati ülevaatesse 22 juhuslikustatud jälgimisuuringut ning leiti, et TF-i VS võimaldab kõiki hinnatud tervisetulemeid parandada ja vähendada suremust võrreldes TF-i diagnoosimisega sümptomite tekkel ilma VS-ita.

Kuigi nooremas eas esineb VS-i rühma patsientidel vähem varajast kopsuhaigust ja nende kopsufunktsioonide testide tulemused on paremad kui kontrollrühma patsientidel, siis aja jooksul võivad rühmadevahelised erinevused väheneda. Kroonilistel infektsioonidel, nagu *P. aeruginosa*, on olulisem mõju kopsufunktsioonile, kopsude seisundile ja kopsuhaiguse progresseerumisele kui haiguse hilisel diagnoosil. *P. aeruginosa* infektsiooni risk on kontrollrühma patsientidel suurem, kuna VS-i rühma patsiente hakatakse esmase infektsiooni tekke asjus varem jälgima ning selle ravimisel on võimalik ennetada või edasi lükata kroonilise infektsiooni väljakujunemist. VS-i rühma patsiente hospitaliseeritakse vähemalt kümnenda eluaastani vähem ning nende haiglas veedetud päevade arv ja raviintensiivsus on väiksem kui

kontrollrühma patsientidel. Lisaks oli VS-i patsientide suremus kuni 25 aasta jooksul väiksem kui kontrollrühma patsientidel.

TF-i kulg võib olla seotud nii kopsukahjustustega kui ka seedetrakti probleemidega, kuid uuringutes oli pigem uuritud kopsukahjustusi. VS-is osalenud patsientidele rakendatav varajane ravi võimaldab võrreldes TF-i tavadiagnoosimisega parandada TF-iga patsientide kliinilist tulemit. Arvestades, et TF-i ravis on võrreldes uuringute läbiviimise ajaga toimunud viimastel aastatel suured muutused seoses toetava ravi võimaluste paranemisega ja modulaatorravi kättesaadavaks muutumisega, siis võib eeldada, et TF-i VS-ist saadav kasu võib olla nüüdseks suurem, kui on uuringutes tõendatud. Lisaks võimaldab vastsündinueas diagnoosi kinnitamine säästa ressursse ebavajalike lisauuringute arvelt ja vähendada patsiendi hospitaliseerimissagedust tulevikus.

5. Planeeritav TF-i sõeluuring Eestis

TF-i VS on rakendatav praeguse vastsündinute sõeluuringu osana. 2024. aastal sõeluuritakse Eestis vastsündinuid 22 haiguse suhtes. Planeeritav TF-i VS tugineb juba 2023. aasta aprillist alustatud TF-i sõeluuringu juhtprojektile, mida koordineerib Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik (TÜK GPMK). TF-i VS-is kasutatakse samu vereplekke, mida kogutakse praeguse vastsündinute riikliku sõeltestimise programmis, seega eraldi vereanalüüsi võtmist ja logistikat korraldada pole vaja. Proov kogutakse kesk-, üld- ja regionaalhaiglate sünnitusosakondades ja lastehaiglates vastsündinu 3.–5. elupäeval, kuid mitte varem kui 48 elutunni vanuses ja soovitatult mitte hiljem kui seitsmendal elupäeval. Iga haigla saadab vähemalt kaks korda nädalas testkaardid vereplekkidega TÜK GPMK-sse, kus toimub vereplekkide analüüs.

TÜK GPMK-s analüüsitakse esimese etapina kuivatatud vereplekist IRT taset, kasutades Victor2D poolautomaatset fluorestsentsi mõõtmise instrumenti. See on kliiniliselt valideeritud immunokeemiline meetod (DELFIATM Neonatal IRT kit, Perkin Elmer CE IVD, Wallac Oy, Soome), milles kasutatakse fikseeritud monoklonaalseid antikehi ning mõõdetakse fluorestsentsi taset, mis on proportsionaalne IRT kontsentratsiooniga proovis.

Positiivse IRT tulemusega vastsündinute vereplekkidele tehakse samast kaardist teise etapina PAP määramine, kasutades MucoPAP-F-i testkiti (DYNABIO S.A, Prantsusmaa). See testkit on spetsiaalselt arendatud, et määrata PAP vastsündinutelt kogutud vereplekkidest, sellel on CE IVD märgis ning seda saab kasutada Victor2D instrumendil. Kõrgenenud PAP väärtusega proovid (vt joonis 8.1) suunatakse DNA-testile. DNA-testiks kasutatakse sama vastsündinute testkaarti, kuid DNA eraldatakse kahest uuest 3 mm läbimõõduga vereplekist NucleoSpini kitiga (MACHEREY-NAGEL SAS, Prantsusmaa). Kirjeldatud meetodika on juba aastaid kasutusel TÜK GPMK vastsündinute testkaartidest DNA eraldamiseks. Eraldatud DNA-d on võimalik kasutada erinevate meetodikate juures, nagu Sangeri sekveneerimine ja NGS (ingl *next-generation sequencing*; järgmise põlvkonna sekveneerimine).

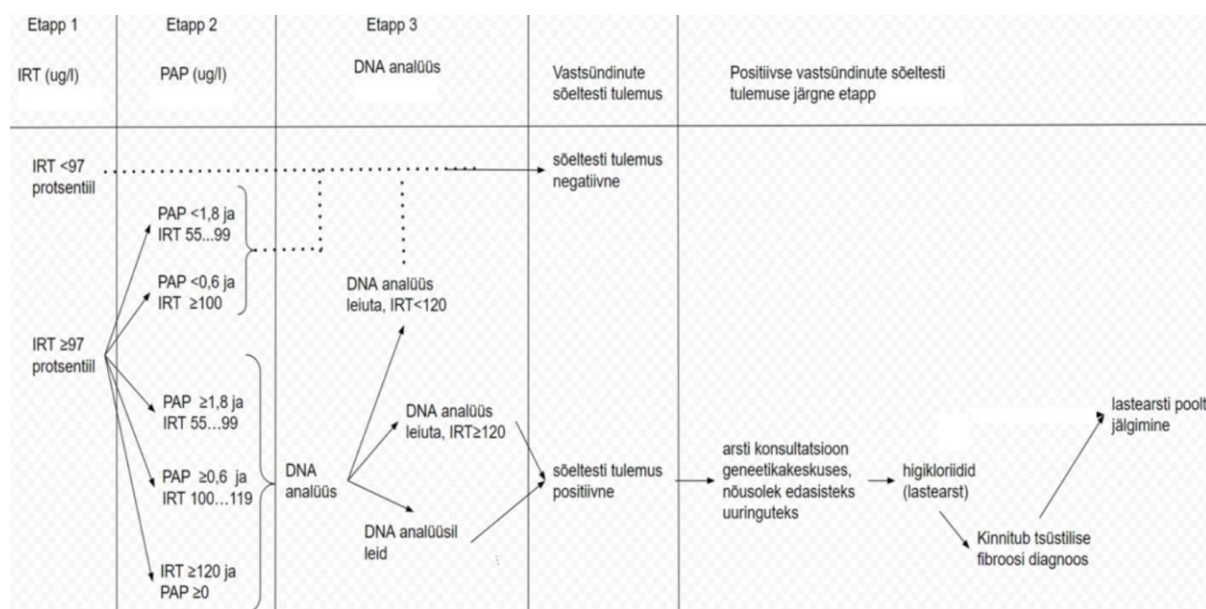
TF-i VS-i järgmises etapis on võimalik rakendada kahte meetodit:

- Sangeri sekveneerimine, et määrata Eesti populatsiooni sagedasemad kaks põhimuutust: p.Phe508del ja c.262_263del; amplifitseeritakse *CFTR*-i geeni 3. ja 11. eksoni fragmendid ning sekveneeritakse instrumendil Applied Biosystems 3730xl DNA Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc., USA);

- kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimine NGS-i meetodikaga. TÜK GPMK-s kasutatakse IVD CE märgistusega valideeritud kitti, et testida vereplekkidest eraldatud DNA-d (Devyser *CFTR* NGS, Stockholm, Rootsi).

Käimasoleva juhtuuringu käigus kasutatakse paralleelselt nii Sangeri kui ka *CFTR*-i geeni sekveneerimist, et nende efektiivsust ja kulusid võrrelda.

Kui vastsündinul detekteeritakse vähemalt üks patogeenne muutus *CFTR*-i geenis või esialgne IRT väärtus on üle 120 µg/l, loetakse sõeltesti tulemus positiivseks. Skemaatiliselt on sõeltestimise etapid esitatud joonisel 5.1.



Joonis 5.1. TF-i VS-i võimalikud etapid Eestis

Juhul kui sõeltesti laboratoorne tulemus on negatiivne, siis lapsevanemaid sellest ei teavitata. Kui tulemus on positiivne, siis võetakse perekonnaga esimesel võimalusel telefoni teel ühendust ning kutsutakse Tartusse või Tallinnasse TÜK GPMK-sse vastuvõtule. Antud töökorraldus toimib ka praeguse vastsündinute riikliku sõeluuringuprogrammi läbiviimisel, seega eraldi personali selleks tööloiguks juurde ei ole vaja. Vastuvõtul selgitatakse sõeltesti tulemusi ja vajadusel kogutakse vastsündinult veenivereproov leitud *CFTR*-i geeni muutuste kinnitamiseks või vajadusel deletsioonide/duplikatsioonide tuvastamiseks *CFTR*-i geenis. Perekond suunatakse edasi Tallinna Lastehaiglasse või TÜK Lastekliinikusse, et vastsündinul määrata higikloriidide ja pankrease elastaas ning diagnoos lõplikult kinnitada. Eelkirjeldatud töövoog on heas kooskõlas parima TF-i VS-i läbiviimise praktikaga [33].

Kuna TF-iga on teadaolev keskmine eluiga lühike (vt ptk 2.1), suurendaks haiguse varasem diagnoosimine haigete elukvaliteeti ja pikendaks eluiga (vt ptk 4). TF on pärilik haigus, mille kordusrisk pere järgmistele lastele on 25%, haiguse varasem diagnoosimine võimaldab pakkuda perele adekvaatset sünnieelset nõustamist ja prenataalset diagnostikat.

6. TF-i sõeluuringu kulutõhususe uuringud

Siinses peatükis antakse ülevaade TF-i VS-i kulutõhususe üksikuuringutest. Süstemaatilise teaduskirjanduse otsingu (vt lisa 2) põhjal leiti kaheksa uuringut, millest neljas [34, 35, 36, 37] hinnati TF-i VS-i kulutõhusust võrreldes VS-i mitterakendamisega ning neljas [38, 39, 40, 41] võrreldi eri VS-i strateegiate kulutõhusust omavahel. Lisaks otsiti teiste riikide pädevate asutuste koostatud tervisetehnoloogiate hindamise raporteid, kuid ühtegi ei leitud.

6.1. Uuringute metoodika

TF-i VS-i kulutõhususe uuringute ülevaatesse kaasatud kaheksa uuringu metoodikat on kirjeldatud tabelis 6.1. Kaks uuringut tehti Hollandi, kaks Prantsusmaa ning ülejäänud Kanada, Belgia, USA ja Suurbritannia andmetel. Ülevaatesse kaasatud kulutõhususe uuringute vahel erines TF-i VS-i skeem ja VS-i etappide arv. Kõigis uuringutes kasutati esimeses etapis IRT taseme mõõtmist ja teises etapis DNA-testi, PAP taseme määramist või IRT kordusmõõtmist. Igas uuringus oli DNA muutuste paneel erinev, jäädes vahemikku 4–680. Kui VS-il oli ka kolmas etapp, siis kasutati selleks DNA-testi või PAP taseme määramist, sõltuvalt sellest, millist meetodit teises etapis oli kasutatud. Kahes uuringus [35, 36] kasutati IRT kordusmõõtmist alles kolmandas etapis, pärast teise etapi DNA-testi. Ühes uuringus [36] kasutati kolmandas etapis denatureeriva gradiendiga geelelektroforeesi (DGGE) ja ühes uuringus [38] kasutati nelja etappi ning viimases etapis DNA-testi kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega.

Kulutõhusust hinnati valdavalt otsustuspuu mudeliga, mille struktuur ja seisundite valik olid uuringuti sarnased. Ühes uuringus [35] kasutati Markovi mudelit ning ühes [37] modelleeriti VS-i otsustuspuu mudeli ja TF-i kulgu Markovi mudeliga. Nendes uuringutes, kus võrreldi ainult eri VS-i strateegiate kulutõhusust, piirduti VS-i modelleerimisega ega modelleeritud TF-i kulgu. Valdavalt kasutati uuringutes tervishoiu rahastaja perspektiivi, kuid kolmes uuringus [34, 36, 41] ka ühiskonna perspektiivi, mis tähendab, et lisaks otsestele tervishoiukuludele kaasati analüüsi kaudsed kulud – näiteks TF-iga haige hooldamise kulud perele, VS-il osalemiseks vajaliku transpordi ja töölt puudunud aja kulu. Tervisetulemeid hinnati avastatud TF-i juhtudes, ühes uuringus eluaastates [34] ja ühes kvaliteetsetes eluaastates (QALY) [37]. Uuringutes, milles ajaperspektiiv oli täpsustatud, varieerus see viiest aastast elueani. Diskontomäär oli uuringutes terviseväljundite hindamisel vahemikus 2–3% ja kulude hindamisel 3–6% aastas.

Tabel 6.1. TF-i VS-i kulutõhususe uuringute metoodika

Uurimus	Riik	Võrreldavad strateegiad	Analüüsiperspektiiv	Ajaperspektiiv	Mudel	Diskontomäär	Tervisetulem
Schmidt <i>et al.</i> , 2020 [38]	Belgia	IRT + PAP IRT + DNA IRT + PAP + DNA IRT + PAP + DNA + DNA _{CFTR}	Tervishoiu rahastaja	Ei täpsustatud	Otsustuspuu	Ei täpsustatud	Avastatud TF-i juht
Raimond <i>et al.</i> , 2018 [39]	Prantsusmaa	IRT + PAP IRT + DNA IRT + PAP + DNA IRT + PAP + DNA + korduv IRT määramine 21. päeval	Tervishoiu rahastaja	Ei täpsustatud	Otsustuspuu	Ei täpsustatud	Avastatud TF-i juht
Seror <i>et al.</i> , 2016 [40]	Prantsusmaa	IRT + PAP IRT + DNA IRT + PAP + DNA	Tervishoiu rahastaja	Ei täpsustatud	Otsustuspuu	Ei täpsustatud	Avastatud TF-i juht
van der Ploeg <i>et al.</i> , 2015 [34]	Holland	Sõeluuringu puudumine IRT + PAP IRT + DNA IRT + DNA _{CFTR} IRT + PAP + DNA _{CFTR}	Ühiskonna	Eluiga (45 aastat)	Otsustuspuu	3%	Eluaasta
Nshimyumukiza <i>et al.</i> , 2014 [35]	Kanada	Sõeluuringu puudumine IRT + IRT IRT + PAP IRT + DNA IRT + IRT + DNA IRT + DNA + IRT IRT + PAP + DNA	Tervishoiu rahastaja	5 aastat	Markov	3%	Avastatud TF-i juht
Wells <i>et al.</i> , 2011 [41]	USA	IRT + IRT IRT + DNA	Ühiskonna	Ei täpsustatud	Otsustuspuu	Ei täpsustatud	Avastatud TF-i juht
van den Akker-van Marle <i>et al.</i> , 2006 [36]	Holland	Sõeluuringu puudumine IRT + IRT IRT + DNA IRT + DNA + IRT IRT + DNA + DGGE	Ühiskonna	Ei täpsustatud	Otsustuspuu	Ei täpsustatud	Avastatud TF-i juht
Simpson <i>et al.</i> , 2005 [37]	Suurbritannia	Sõeluuringu puudumine IRT + DNA	Tervishoiu rahastaja	Eluiga	Otsustuspuu ja Markovi mudel	6% kulud 2% QALY-d	QALY

Lühendid: IRT – immunoreaktiivne trüpsinogeen, PAP – pankreatiidiga seotud valk, DNA – DNA-test *CFTR*-i geenipaneeliga (4–680 muutust paneelil), DNA_{CFTR} – DNA-test kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega, DGGE – denatureeriv gradient geelelektroforees, QALY – kvaliteetne eluaasta

6.2. Uuringute tulemused

Kulutõhususe uuringute tulemused on esitatud tabelis 6.2. Selleks, et uuringute tulemusi võrrelda, konverteeriti erinevates rahaühikutes esitatud tulemused Eesti Panga 7. märtsi 2024. aasta kursiga eurodesse. Viiest tervishoiu rahastaja perspektiivist tehtud uuringust ühes [37] hinnati tervisetulemeid kvaliteetsetes eluaastates ning leiti, et võrreldes TF-i VS-i puudumisega on IRT + DNA strateegia rakendamisel täiendkulu tõhususe määr (ICER) 8055 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kindlate järelduste tegemiseks kulutõhususe kohta oleks vaja rohkem tõendust sõeluuringu tervisekasude kohta. Neljas uuringus [35, 38, 39, 40] hinnati tervisetulemeid ühe lisanduva avastatud TF-i juhu kohta. Nendes uuringutes võrreldi eri sõeluuringu strateegiaid omavahel või sõeluuringu puudumisega ja leiti, et IRT + PAP on kulutõhus strateegia võrreldes VS-i puudumise ja IRT + IRT, IRT + DNA, IRT + IRT + DNA, IRT + DNA + IRT või IRT + PAP + DNA strateegiatega. Ühes uuringus [38] järeldati, et kuigi IRT + PAP on arvutuslikult kulutõhus strateegia, vastab Euroopa Tsüstilise Fibroosi Ühingu tingimustele TF-i VS-i osas täielikult vaid IRT + DNA strateegia, mida peeti kõige optimaalsemaks.

Ühes TF-i VS-i sõeluuringu puudumisega võrrelnud ja ühiskonna perspektiivist tehtud uuringus [34] oli TF-i VS-i täiendkulu tõhususe määr 23 600 – 29 200 eurot ühe lisanduva eluaasta kohta ning teises [36] 24 800 – 39 800 ühe lisanduva avastatud TF-i juhu kohta. Kolmandas uuringus [41] võrreldi omavahel IRT + DNA ja IRT + IRT strateegiat ning leiti, et täiendkulu tõhususe määr on IRT + DNA rakendamisel 31 571 eurot ühe lisanduva avastatud TF-i juhu kohta. Nendes kolmes ühiskonna perspektiivist tehtud uuringus tõsteti tulemuste tõlgendamisel esile, et erinevalt täiendkulu tõhususe määrast võidetud kvaliteetse eluaasta kohta puudub eluaastate ja avastatud TF-i juhtude korral kulutõhususe piirmäär, mis raskendab kulutõhususe kohta järelduste tegemist.

Tabel 6.2. TF-i VS-i kulutõhususe uuringute tulemused

Uurimus	Võrreldud strateegiad	Tervisetulem	ICER eurodes	Järeldus kulutõhususe kohta
Tervishoiu rahastaja perspektiiv				
Schmidt <i>et al.</i> , 2020 [38] ^a	IRT + PAP IRT + DNA IRT + PAP + DNA IRT + PAP + DNA + DNA _{CFTR}	Avastatud TF-i juht	IRT + DNA vs. IRT + PAP 54 180	IRT + PAP arvutuslikult kulutõhus, kuid ETFÜ TF-i VS-i tingimustele vastas täielikult IRT + DNA, mida peeti kõige optimaalsemaks strateegiaks
Raimond <i>et al.</i> , 2018 [39] ^a	IRT + PAP IRT + DNA IRT + PAP + DNA IRT + PAP + DNA + korduv IRT määramine 21. päeval	Avastatud TF-i juht	IRT + PAP domineeriv võrreldes teiste strateegiatega	IRT + PAP kulutõhus
Seror <i>et al.</i> , 2016 [40] ^a	IRT + PAP IRT + DNA IRT + PAP + DNA	Avastatud TF-i juht	IRT + PAP sama efektiivne nagu IRT + DNA ja IRT + PAP + DNA, aga odavam	IRT + PAP kulutõhus
Nshimyumukiza <i>et al.</i> , 2014 [35]	IRT + PAP vs. IRT + IRT IRT + PAP vs. IRT + DNA IRT + PAP vs. IRT + IRT + DNA IRT + PAP vs. IRT + DNA + IRT IRT + PAP vs. IRT + PAP + DNA IRT + PAP vs. VS-i puudumine	Avastatud TF-i juht	33 656 275 387 IRT + PAP domineeriv IRT + PAP domineeriv IRT + PAP domineeriv IRT + PAP domineeriv	IRT + PAP kulutõhus, VS-i puudumine kõige vähem efektiivne ja kalleim meetod
Simpson <i>et al.</i> , 2005 [37]	IRT + DNA vs. VS-i puudumine	QALY	8055	IRT + DNA potentsiaalselt kulutõhus
Ühiskonna perspektiiv				
van der Ploeg <i>et al.</i> , 2015 [34]	IRT + PAP vs. VS-i puudumine IRT + DNA vs. VS-i puudumine IRT + DNA _{CFTR} vs. VS-i puudumine IRT + PAP + DNA _{CFTR} vs. VS-i puudumine	Eluaasta	23 600 28 200 29 200 24 300	Info puudus
Wells <i>et al.</i> , 2011 [41]	IRT + DNA vs. IRT + IRT	Avastatud TF-i juht	31 571	Info puudus
van den Akker-van Marle <i>et al.</i> , 2006 [36]	IRT + IRT vs. VS-i puudumine IRT + DNA vs. VS-i puudumine IRT + DNA + IRT vs. VS-i puudumine IRT + DNA + DGGE vs. VS-i puudumine	Avastatud TF-i juht	24 800 38 300 39 800 33 000	Info puudus

^a kõiki sõeluuringu strateegiaid võrreldi omavahel ja leiti kõige optimaalsem.

Lühendid: IRT – immunoreaktiivne trüpsinogeen, PAP – pankreatiidiga seotud valk, DNA – DNA-test *CFTR*-i geenipaneeliga (4–680 muutust paneelil), DNA_{CFTR} – DNA-test kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega, DGGE – denatureeriv gradient geelelektroforees, QALY – kvaliteetne eluaasta, ICER – täiendkulu tõhususe määr, ETFÜ – Euroopa Tsüstilise Fibroosi Ühing

Mõisted: domineeriv – efektiivsem ja odavam

6.3. Kokkuvõte

TF-i VS-i kulutõhususe kohta on avaldatud kaheksa uuringut, milles hinnati TF-i VS-i strateegiate kulutõhusust võrreldes VS-i mitterakendamisega ning eri strateegiaid omavahel. TF-i VS-i strateegiatena kasutati uuringutes IRT + IRT, IRT + PAP, IRT + DNA, IRT + IRT + DNA, IRT + DNA + IRT, IRT + PAP + DNA, IRT + DNA + DGGE ja IRT + PAP + DNA + EGA strateegiaid. Kõigi avaldatud kulutõhususe uuringute tulemusi ei saa omavahel võrrelda, sest uuringutes kasutati nii tervishoiu rahastaja kui ka ühiskonna perspektiivi, ning kuigi tervisetulemeid hinnati enamasti avastatud TF-i juhtudes, siis mõnes uuringus ka eluaastates ja kvaliteetsetes eluaastates.

Tervishoiu rahastaja perspektiivist tehtud uuringutes leiti, et IRT + PAP oli kulutõhus strateegia võrreldes sõeluuringu puudumise ja IRT + IRT, IRT + DNA, IRT + IRT + DNA, IRT + DNA + IRT ning IRT + PAP + DNA strateegiatega, kui tervisetulemit hinnati avastatud TF-i juhtudes. Täiendkulu tõhususe määr võrreldes VS-i puudumisega oli TF-i sõeluuringu strateegiana IRT + DNA rakendamisel 8055 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Ühiskonna perspektiivist tehtud uuringutes jäi sõltuvalt sõeluuringu skeemist TF-i VS-i täiendkulu tõhususe määr võrreldes VS-i puudumisega vahemikku 23 600 – 29 200 eurot ühe lisanduva eluaasta kohta ning 24 800 – 39 800 ühe lisanduva avastatud TF-i juhu kohta. IRT + DNA ja IRT + IRT strateegiaid omavahel võrrelnud uuringus leiti, et täiendkulu tõhususe määr oli IRT + DNA rakendamisel 31 571 eurot ühe lisanduva avastatud TF-i juhu kohta. Ühiskonna perspektiivist tehtud uuringute täiendkulu tõhususe määrade kohta kulutõhususe asjus järeldusi ei tehtud, sest üldiselt eluaastate ja avastatud TF-i juhtude kohta riiklikud kulutõhususe piirmäärad puuduvad.

Traditsiooniliselt mõõdetakse kulutõhususe analüüsis tervisetulemeid kvaliteetsetes eluaastates ja sel juhul on enamasti teada riigispetsiifiline kulutõhususe piirmäär. Kuna TF-i VS-i eesmärk on avastada võimaliku palju TF-i juhtusid vastsündinutel enne sümptomite teket, siis kasutatakse TF-i VS-i kulutõhususe hindamisel kvaliteetseid eluaastaid harva, eriti kui võrreldakse eri sõeluuringu strateegiaid omavahel. Ka siin kirjeldatud kulutõhususe analüüsides mõõdeti tervisetulemeid valdavalt avastatud TF-i juhtudes, mis ei võimalda arvesse võtta lapse eluea pikenemist ja elukvaliteedi paranemist, mis on peamine sõeluuringuga saadav tervisekasu.

7. TF-i sõeluuringu kulutõhusus Eestis

Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk oli hinnata TF-i VS-i tervisetulemeid ja kulusid Eestis ning võrrelda neid TF-i VS-i puudumisega.

Kulude hindamisel lähtuti analüüsis Tervisekassa perspektiivist – kuludena arvestati otseseid Tervisekassa kulusid ja tervisetulemeid hinnati kvaliteetsetes eluaastates. Kulud ja tervisetulemid diskonteeriti 5% määraga aastas. TF-i VS-i kulutõhusust võrreldes VS-i puudumisega väljendati täiendkulu tõhususe määrana ehk lisakuluna ühe täiendava QALY kohta. Peatükis 7.1 kirjeldatakse kulutõhususe analüüsi metoodikat, s.o mudelit ja selle sisendeid, seejärel esitatakse kulutõhususe analüüsi tulemused.

7.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika

7.1.1. Mudeli kirjeldus

TF-i VS-i modelleeriti otsustuspuid ja TF-i loomulikke kulgu Markovi mudeli abil (vt joonis 7.1) programmis TreeAge Pro 2024 (TreeAge Software Inc). Otsustuspuid mudeliga modelleeriti Eestis piloteeritavat vastsündinute TF-i VS-i, mis algab vastsündinute vereproovi võtmise ja analüüsimisega ehk IRT-testiga. Positiivse IRT tulemusega vastsündinute vereproovidele tehakse teise etapina PAP määramine ja kõrgeks PAP väärtusega proovid suunatakse edasi DNA-testile. Mudelis võrreldi kahte DNA-testi meetodit: Sangeri ja kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimist (täpsemalt on neid meetodeid kirjeldatud ptk-s 5). Positiivse DNA-testi tulemuse saanud määrati higikloriidid ja pankrease elastaas ning positiivse tulemuse korral kinnitati TF-i diagnoos.

TF-i kulgu jälgiti Markovi mudeli abil. Mudelis eeldati, et keskmiselt teiseks eluaastaks avastatakse TF nii sõeluuringus valenegatiivse tulemuse saanud kui ka sõeluuringus mitteosalenud lastel. Sõeluuringus avastatud TF-iga lastel alustati kohe pärast diagnoosi kinnitamist parimat toetavat ravi. Alates teisest eluaastast alustasid kõik TF-i diagnoosiga lapsed, kellel oli *CFTR*-i geenis mutatsioon p.F508del, ravi Kaftrio ja Kalydecoga. Need, kellel vastav geenivariant puudus, jätkasid parima toetava raviga. Sõeluuringus õige negatiivse tulemuse saanud lapsi jälgiti mudelis loomuliku eluea prognoosi järgi. MI-ga vastsündinuid mudelisse ei kaasatud, sest nendel avastatakse TF kohe pärast sündi ka ilma sõeluuringuta.

Kuna Eestis on TF-i VS-i juhtprojekt kestnud alles ligi 1,5 aastat, siis andmete vähesuse tõttu ei saanud mudelis kasutada Eesti andmeid TF-i VS-i tundlikkuse ja spetsiifilisuse kohta, vaid need võeti Vernooij-van Langeni *et al.* 2012. aasta uuringust [43]. Nimetatud uuringus kirjeldati Hollandi TF-i VS-i tulemusi ja kuna Hollandi TF-i VS-i protokoll võeti aluseks ka Eesti TF-i VS-is, siis kasutati Hollandi tulemusi Eesti-spetsiifiliste VS-i testide tundlikkuse arvutustes. Vernooij-van Langeni *et al.* 2012. aasta uuringus hinnati IRT/PAP tundlikkuseks 95% ja DNA *CFTR*-i sekveneerimise tundlikkuseks 100%. Arvestades Eesti patsientide *CFTR*-i mutatsioonide spektrit ja asjaolu, et Eestis tehakse Sangeri sekveneerimisega ainult kahe põhimutatsiooni analüüsid, on eksperdi hinnangul Eestis DNA Sangeri sekveneerimise tundlikkus 90%. Seega kujunes IRT + PAP + DNA_{Sanger} tundlikkuseks $95\% \times 90\% = 85,5\%$. Analooorse arvutuse põhjal kujunes Eestis IRT + PAP + DNA_{*CFTR*} tundlikkuseks $95\% \times 100\% = 95\%$. TF-i VS-i spetsiifilisus oli mudelis 100%, sest kõik homosügootsed või heterosügootsed DNA-testi tulemused kinnitatakse higikloriidide testidega. Analüüsis võeti Eesti TF-i esinemissageduseks 0,0134% [4].

Tabel 7.1. Sõeluuringuga seotud sisendparameetrid

	Väärtus	Allikas
Üleminekutõenäosused		
→ IRT	0,99153	TÜK GPMK, otsesuhtlus
IRT → PAP	0,03021	
PAP → DNA _{Sanger}	0,40062	
PAP → DNA _{CFTR}	0,40062	
Tundlikkus		
→ IRT + PAP + DNA _{Sanger}	85,5%	Arvutatud [43] põhjal [43]
→ IRT + PAP + DNA _{CFTR}	95,0%	
Spetsiifilisus		
→ IRT + PAP + DNA _{Sanger}	100%	[43]
→ IRT + PAP + DNA _{CFTR}	100%	

Lühendid: IRT – immunoreaktiivne trüpsinogeen, PAP – pankreatiidiga seotud valk, DNA – desoksüribonukleiinhape, TÜK GPMK – Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik

TF-i kulg

TF-i kulgu modelleeriti peamise TF-i raskusastet kirjeldava kopsufunktsiooni näitaja FEV abil (täpsem kirjeldus ptk-is 4.2.1). Mudelis eeldati, et kõigil vastsündinutel oli FEV sündides 100% ja see hakkas vanuse suurenedes vähenema. FEV muutust kirjeldati, kasutades andmeid Šveitsi tervisetehnoloogiate hindamise raportist [44], milles võrreldi Kaftrio + Kalydeco kulutõhusust TF-i ravis parima toetava raviga. Selles analüüsis kasutati TF-i progresseerumise ja elulemuse kirjeldamiseks andmeid Hollandi ja Prantsusmaa tervisetehnoloogiate hindamise raportitest.

Prantsusmaal alustati TF-i VS-iga 2002. aastal ja Hollandis 2011. aastal ning arvestades, et peamiselt kasutati mõlemas raportis andmeid isikute kohta, kes olid sündinud pärast TF-i VS-i alustamist, kajastavad parima toetava ravi andmed olukorda, kus TF on diagnoositud VS-iga. Seega saadi andmed FEV muutuse kohta TF-i VS-i ja toetava ravi ning TF-i VS-i ja Kaftrio + Kalydeco kohta Šveitsi raportist [44].

FEV muutuste arvutamiseks ainult toetava ravi korral kasutati raporti tabelis 4.2 (vt ptk 4.2.1) toodud FEV erinevuse andmeid TF-i VS-i ja TF-i VS-i puudumise ehk ainult parima toetava ravi võrdluses. Tabelist 4.2 kasutati ainult nende uuringute andmeid, kus kahe rühma tulemuste vahel leiti statistiliselt oluline erinevus. FEV oli kuni 8-aastastel keskmiselt 9% suurem, 9–12-aastastel 9,40%, 13–17-aastastel 6,39% ja 18-aastastel ning vanematel keskmiselt 16,70% suurem. Tabelis esitatud vanusespetsiifiline erinevus lahutati TF-i VS-i ja toetava ravi FEV andmetest. Toetava ravi ja Kaftrio + Kalydeco korral leiti FEV vähenemine TF-i VS-i ja Kaftrio + Kalydeco FEV-de muutuse vahena, mis liideti FEV muutusele toetava ravi korral. FEV muutus sekkumiste ja vanuserühmade kaupa on esitatud tabelis 7.2.

Tabel 7.2. FEV muutus sekkumiste ja vanuserühmade kaupa

Vanus aastates	TF-i VS + toetav ravi [44]	TF-i VS + Kaftrio + Kalydeco [44]	Toetav ravi (arvutuslik)	Toetav ravi + Kaftrio + Kalydeco (arvutuslik)
0–8	–1,32	–0,41	–10,32	–9,41
9–12	–1,32	–0,45	–10,72	–9,85
13–17	–2,37	–0,81	–14,67	–13,11
18–21	–2,52	–0,86	–19,22	–17,56
25–...	–1,86	–0,62	–18,56	–17,32

Lühendid: TF – tsüstiline fibroos, VS – vastsündinute sõeluuring

Tervete inimeste suremust arvestati mudelis Statistikaametist pärinevate vanusespetsiifiliste loomuliku suremuse tõenäosuste järgi (vt lisa 3). Elulemuse andmetena kasutati TF-i VS-i ja toetava ravi ning TF-i VS-i ja Kaftrio + Kalydeco Šveitsi raportis [44] toodud Hollandi ja Prantsusmaa elulemuse andmete keskmiseid väärtuseid. Toetava ravi jaoks kasutati elulemuse andmeid Tridello *et al.* 2018. aasta uuringust [45], milles oli hinnatud 10-, 15-, 20- ja 30-aastaste kerge, mõõduka ja raske TF-iga patsientide elulemuse Itaalias TF-i VS-iga ja TF-i VS-i puudumise korral. Nende andmete põhjal arvutati kaalutud keskmine elulemuse erinevus TF-i patsientidele vanuses 10, 15, 20 ja 30 aastat TF-i VS-iga ja TF-i VS-i puudumise ehk parima toetava ravi korral. Selle kohaselt on TF-i VS-iga elulemus 10-aastastel 4,44%, 15-aastastel 10,25%, 20-aastastel 11,56% ja 30-aastastel 9,08% suurem kui ainult toetava raviga. Mudelis eeldati, et 30-aastaste elulemuse erinevus 9,08% püsib ka vanemates vanuserühmades. Saadud

elulemuse erinevused lahutati TF-i VS-i ja toetava ravi elulemuse andmetest ja olemasolevaid andmeid ekstrapoleeriti kõigis vanustes patsientidele. Toetava ravi ja Kaftrio + Kalydeco korral leiti elulemus TF-i VS-i ja Kaftrio + Kalydeco elulemuste vahena, mis liideti elulemusele toetava ravi korral. Mudelis kasutatud vanusespetsiifilised elulemuse andmed on esitatud lisas 4.

7.1.2.3. Elukvaliteet

Tervete inimeste elukvaliteet tugines mudelis 2022. aasta Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringu avaldamata andmetele [46] (vt tabel 7.3.). Viidatud uuringus mõõdeti 16–64-aastaste inimeste tervise enesehinnangut EQ-5D-3L-i küsimustikuga ja see teisendati elukvaliteediks TTO (ingl *time trade-off*) instrumendil põhineva väärtuste komplekti abil. Nooremate vanuserühmade kui 16 aastat ja vanemate kui 64 aastat elukvaliteet ekstrapoleeriti siinse analüüsi tarbeks uuringu andmete põhjal, eeldades logaritmilist trendi. Vanusespetsiifilised elukvaliteedi hinnangud on toodud lisas 5.

Elukvaliteedi hinnangud kerge, mõõduka ja raske TF-i korral pärinesid Acasteri *et al.* 2015. aasta uuringust [47], kus küsiti 401 TF-i diagnoosiga täiskasvanu tervise enesehinnangut Suurbritannias (vt tabel 7.3). Need elukvaliteedi hinnangud korrigeeriti mudelis lisas 5 esitatud Eestis terve inimese elukvaliteedi hinnangutega.

Tabel 7.3. Elukvaliteet mudelis

Tervise seisund	Elukvaliteet aastas	Allikas
Terve	0,724–0,984	[46], vt lisa 4
Kerge TF ($FEV \geq 70\%$)	0,74 (95% CI 0,69–0,79)	[47]
Mõõdukas TF ($FEV \geq 40\% - < 70\%$)	0,70 (95% CI 0,66–0,74)	
Raske TF ($FEV < 40\%$)	0,54 (95% CI 0,48–0,60)	
Surm	0	Eeldus

Lühendid: TF – tsüstiline fibroos, FEV – forsseeritud väljahingamise hulk

7.1.2.4. Kulud

Mudelis kohaldati sõeluuringu IRT-testi kulu kõikidele sõeluuringus osalenud vastsündinutele. Sealt edasi rakendati PAP-testi kulu ainult positiivse IRT tulemusega vastsündinutele ja DNA-testi kulu Sangeri või *CFTR*-i geeni sekveneerimisega omakorda ainult kõrgeenenud PAP-testi väärtusega vastsündinutele. Lastearsti vastuvõtu ning higikloriidide ja pankrease elastaasi määramise kulu kohaldati kõigile positiivse DNA-testi tulemuse saanutele. Sõeluuringus mitteosalenud laste TF-i diagnoosimise kuluks arvestati DNA-testi kulu *CFTR*-i geeni

sekveneerimisega, higikloriidide ning pankrease elastaasi määramine ja lastearsti vastuvõtt (vt tabel 7.4).

TF-i toetava ravi kulu hindamiseks esitati päring Tervisekassasse (vt lisa 6). Mudelis kasutati 2021.–2023. aasta keskmist tervisehoiuteenuste ja retseptiravimite kulu Tervisekassale. Kõik kulud korregeeriti 2024. aasta hindadesse, kasutades tarbijahinnaindeksi tervishoiukomponenti [48]. Kuna sõeluuringuga avastatud TF kulgeb kergemalt (vt ptk 4, kus kirjeldati kopsufunktsiooni näitajate ja kopsuröntgeni skooride, *P. aeruginosa* infektsiooni, hospitaliseerimise, TF-i ravi ning suremusega seotud näitajate paremust TF-i VS-is osalenutel võrreldes VS-ita) kui sõeluuringu puudumisel ja sümptomite tekkimisel diagnoositud TF, siis eeldati mudelis, et VS-iga diagnoositud TF-i toetava ravi kulu on väiksem kui sümptomite põhjal diagnoositud TF-i toetava ravi kulu.

Kuna Eestis on TF-i VS-i juhtprojekt kestnud alles 1,5 aastat, ei saa nii lühikese perioodi andmete põhjal kulusid võrrelda. Seetõttu kasutati kulude erinevuse hindamiseks Somerville'i *et al.* 2024. aastal [49] Iirimaa andmetel koostatud kulude analüüsi, milles võrreldi TF-i VS-i ja sümptomite tekkel diagnoositud TF-iga laste otseseid tervishoiukulusid. Uuringus leiti, et esimesel kahel aastal on sõeluuringus osalenud laste ravikulud keskmiselt 30% väiksemad kui sõeluuringus mitteosalenud laste ravikulud. Eksperdi hinnangul võib 30%-list ravikulude erinevuse püsimist eeldada vähemalt 20 aastat, millele ka mudelis tugineti. Kuna Tervisekassa TF-i ravikuludes oli sees ka diagnoosimise kulu ja ilma VS-ita diagnoositakse TF üldiselt esimese kahe eluaasta jooksul, arvestati Tervisekassast saadud 0–4-aastaste ravikuludest maha DNA-testi kulu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega, higikloriidide ja pankrease elastaasi määramise ning lastearsti visiidi kulu.

Lisaks toetava ravi kuludele arvestati mudelis Kaftrio ja Kalydeco kuluga, mida Tervisekassa kompenseerib 1. juulist 2024. Kaftrio ja Kalydeco ravi saavad lapsed alates teisest eluaastast, kui *CFTR*-i geenis on mutatsioon p.F508del (Eesti TF-i registri andmetel on sellise mutatsiooniga 89% TF-i diagnoosiga patsientidest). Mudelis arvestati, et 1,3% lastest katkestab Kaftrio + Kalydeco ravi esimese 24 nädala jooksul [50]. Kaftrio ja Kalydeco manustamissagedus ja -kogused on esitatud lisa 7, aastane ravimikulu tabelis 7.4. Mõlema ravimi kulu arvutamisel võeti aluseks Eesti apteekide jaemüügihinnad. Lisaks tehti arvutused eeldusel, et läbiraakimiste tulemusena saavutatakse ligikaudu kolmandiku võrra madalam Kaftrio ja Kalydeco hinnatase.

VS-i käigus diagnoositud kerge TF-i ravikulude hindamisel kasutati eksperdi hinnangut ja arvestati, et iga kolme kuu järel käivad lapsed arsti vastuvõtul, kus neile tehakse kliinilise keemia ja mikrobioloogia analüüsid ning vähemalt üks kord peale diagnoosi saamist kopsuröntgen. Vähemalt kord aastas tehakse neile kõhu- ja vaagnapiirkonna ultraheliuuring ning keskmiselt kaks kuni neli korda aastas saavad nad füsioteraapiat, kestusega 60 minutit kord. Lisaks arvestati, et lapsed tarvitavad iga päev pankrease ensüüme, mille annused sõltuvad kehakaalust. Mudelis rakendati VS-is TF-i diagnoosi saanutele kergete sümptomitega TF-i ravikulu kohe pärast diagnoosi kinnitamist. Kõik mudelis kasutatud kulud on esitatud tabelis 7.4.

Tabel 7.4. Kulud mudelis

Kululiik	Kulu eurodes	Viide
Sõeluuring		
IRT-test	9,80	TÜK GPMK, otsesuhtlus
PAP-test	59,10	
DNA _{Sanger} -test	131,87	
DNA _{CFTR} -test	342,16	
Higikloriidide määramine	5,94	
Pankrease elastaasi määramine	32,62	
Lastearsti vastuvõtt	39,74	
Kaftrio + Kalydeco	206 291	vt lisa 7
TF-i toetav ravi		
Kerge TF		
0–1-aastased	897,75	TK teenused 3002, 3004 × 4, 66709, 66112 × 4, 66101 × 4, 66107 × 4, 66707 × 4, 66123 × 4, 66106 × 4, 66118 × 4, 66522 × 4, 66530 × 4, 66510 × 4, 7929, 7953, 7050 × 2 × 4; Kreon 10 000 U 10 000 + 8000 + 600 TÜ, N50, gastroresistentne kapsel, piirhind 8,50 € – raviminfo.ee
1–...aastased	912,88	TK teenused 3004 × 4, 66709, 66112 × 4, 66101 × 4, 66107 × 4, 66707 × 4, 66123 × 4, 66106 × 4, 66118 × 4, 66522 × 4, 66530 × 4, 66510 × 4, 7953, 7050 × 2 × 4; Kreon 10 000 U 10000 + 8000 + 600 TÜ, N50, gastroresistentne kapsel, piirhind 8,50 € – raviminfo.ee
Mõõdukas või raske TF VS-ita		
0–4-aastased	7127 (95% CI 3784 – 10 469)	TK andmed
5–9-aastased	12 446 (95% CI 6518 – 18 375)	
10–14-aastased	14 431 (95% CI 7988 – 20 874)	
15–19-aastased	17 559 (95% CI 7162 – 27 957)	
20–24-aastased	18 292 (95% CI 1053 – 35 532)	
25–80-aastased	19 731 (95% CI 6863 – 32 599)	
Mõõdukas või raske TF VS-iga		
0–4-aastased	4570 (95% CI 1228–7912)	Arvutatud TK andmete ja [49] põhjal
5–9-aastased	8577 (95% CI 2649 – 14 505)	
10–14-aastased	9945 (95% CI 3502 – 16 387)	

Kululiik	Kulu eurodes	Viide
15–19-aastased	12 100 (95% CI 1703 – 22 498)	
20–24-aastased	18 292 (95% CI 1053 – 35 532)	
25–80-aastased	19 731 (95% CI 6863 – 32 599)	

Lühendid: IRT – immunoreaktiivne trüpsinogeen, PAP – pankreatiidiga seotud valk, DNA – desoksüribonukleiinhape, TÜK GPMK – Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik, TK – Tervisekassa, TF – tsüstiline fibroos, VS – vastsündinute sõeluuring

7.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused

7.2.1. Baasstsenaarium

Analüüsis leiti, et võrreldes TF-i VS-i puudumisega kaasneks TF-i VS-i rakendamisel DNA Sangeri sekveneerimisega lisakulu 44 157 – 136 200 eurot ja DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega lisakulu 90 495 – 192 100 eurot 10 000 vastsündinu kohta 80 aasta perspektiivis (vt tabel 7.5). Lisakulu varieeruvus on seotud Kaftrio + Kalydeco hinnaga, sest arvutustes kasutati nii Eesti apteekide jaemüügihindasid kui ka sellest ligikaudu kolmandiku võrra odavamaid hindasid, milleni võidakse läbiraakimiste käigus jõuda. Sõeluuringu kulu on suurem DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisel, sest DNA-test maksab rohkem, võrreldes DNA-testi hinnaga Sangeri sekveneerimisel. Võrreldes TF-i VS-i puudumisega võimaldab TF-i VS hoida kokku TF-i toetava ravi kulusid, vastavalt 281 711 eurot DNA Sangeri sekveneerimisega ja 281 043 eurot DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega.

Tänu varajasest TF-i diagnoosimisest ja ravi alustamisest tulenevale haigusnähtude ennetamisele ja paremale kontrollimisele võidakse TF-i VS-i rakendamisel DNA Sangeri sekveneerimisega 1,16 ning DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega 1,27 kvaliteetset eluaastat 10 000 lapse kohta 80 aasta jooksul. Võttes arvesse lisakulu ja tervisevõitu, kujuneb täiendkulu tõhususe määraks vastavalt 37 997 – 117 199 eurot ning 71 403 – 151 573 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

Tabel 7.5. Diskonteeritud kulud eurodes ja kvaliteetsed eluaastad 10 000 vastsündinu kohta 80 aasta jooksul strateegiate kaupa ning täiendkulu tõhususe määr

	Puudub TF-i VS	TF-i VS DNA _{Sanger}	TF-i VS DNA _{CFTR}	Erinevus võrreldes TF-i VS-i puudumisega	
				TF-i VS DNA _{Sanger}	TF-i VS DNA _{CFTR}
Sõeluuringu kulu	0	131 484	156 956	+131 484	+156 956
Toetava ravi kulu	351 734	70 023	70 691	–281 711	–281 043
Kaftrio + Kalydeco kulu ^a	4 070 162	4 356 588	4 386 349	+286 427	+316 187

Kaftrio + Kalydeco kulu ^b	2 762 227	2 956 612	2 976 809	+194 384	+214 581
Kulu kokku	4 421 896^a	4 558 096^a	4 613 997^a	+136 200^a	+192 100^a
	3 113 962^b	3 158 11^b	3 204 456^b	+44 157^b	+90 495^b
QALY-d	175 241,28	175 242,45	175 242,55	+1,16	+1,27
ICER võidetud QALY kohta				117 199^a	151 573^a
				37 997^b	71 403^b

^a Kaftrio + Kalydeco hind on võrdne Eesti apteekide jaemüügihinnaga; ^b Kaftrio + Kalydeco hind on ligikaudu kolmandiku võrra väiksem Eesti apteekide jaemüügihinnast. Lühendid: ICER – täiendkulu tõhususe määr, QALY – kvaliteetne eluaasta, DNA – desoksüribonukleiinhape, TF – tsüstiline fibroos, VS – vastsündinute sõeluuring

Kuna TF-i VS-i rakendamisel DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega on TF-i juhtude avastamismäär ligi 10% suurem kui DNA Sangeri sekveneerimisega, siis arvestuslikult leitakse DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega seitsme-kaheksa aastaga üks TF-iga vastsündinu rohkem kui DNA Sangeri sekveneerimisega.

7.2.2. Tundlikkuse analüüs

Kulutõhususe modelleerimisel kasutatakse sageli teiste riikide andmetel põhinevaid sisendandmeid või hinnanguid, mistõttu testitakse mudeli sisendeid ja eeldusi tundlikkuse analüüsis. Allolevas tabelis 7.6. on toodud siinse kulutõhususe analüüsi tundlikkuse analüüsi stsenaariumid koos baasstsenaariumi arvutustes kasutatud sisendparameetrite punkthinnanguga. Deterministlikus tundlikkuse analüüsis varieeriti mudeli sisendeid tõenäolises suunas ja ulatuses, võttes arvesse baasstsenaariumi sisenditega seotud määramatust. Kokku testiti 34 erinevat stsenaariumit. Tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis varieeriti mudeli sisendeid, kasutades sobivaid jaotusi. Kokku testiti 26 erinevat stsenaariumit.

Tabel 7.6. Tundlikkuse analüüsi kaasatud sisendite väärtused ja eeldused

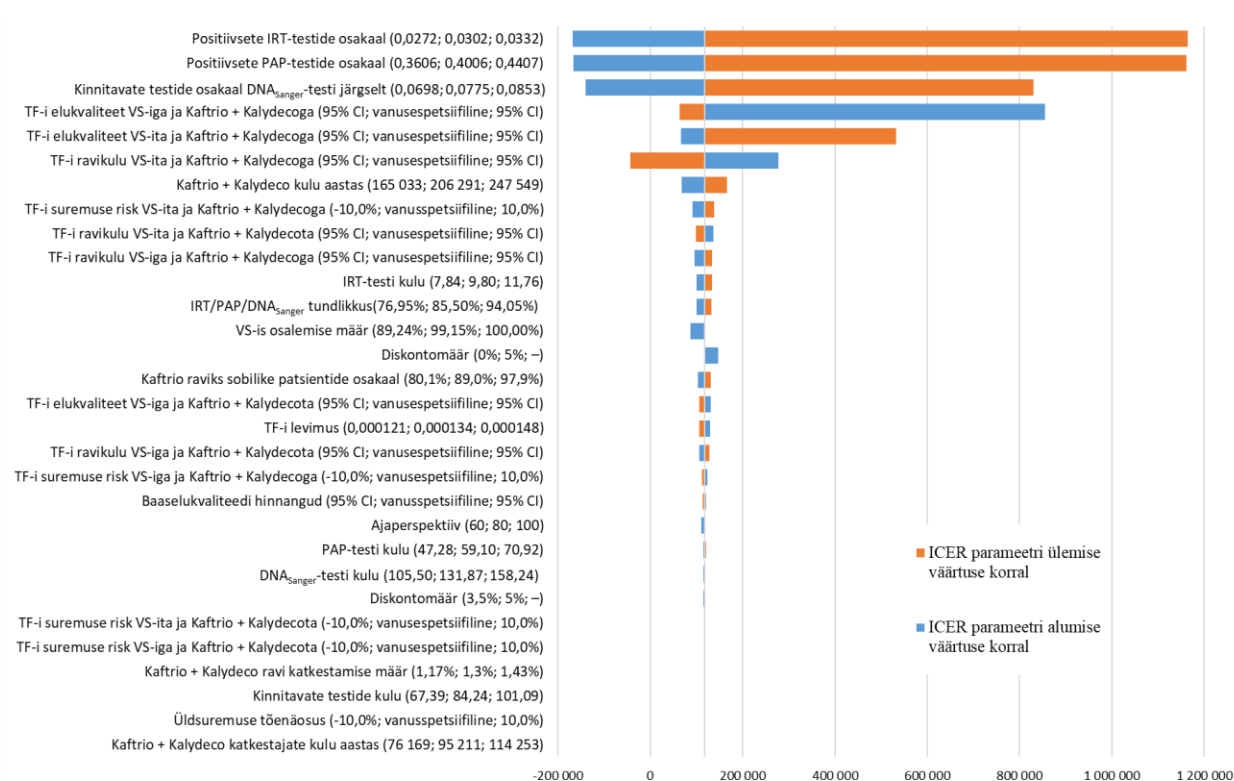
Tundlikkuse analüüsi stsenaarium	Baasstsenaariumi väärtus	Tundlikkuse analüüsi väärtus	
		Deterministlik	Tõenäosuslik ^a
TF-i levimus Eestis	0,0134%	± 10%	Beeta (0,0121%; 0,0148%)
VS-is osalemise määr	99,15%	± 10%	Beeta (89,24%; 1,00%)
Positiivsete IRT-testide osakaal	3,02%	± 10%	Beeta (2,72%; 3,32%)
Positiivsete PAP-testide osakaal	40,06%	± 10%	Beeta (36,06%; 44,07%)
Kinnitavatele testidele suunatud DNA _{Sanger} -testide osakaal	7,75%	± 10%	Beeta (6,98%; 8,53%)
Kinnitavatele testidele suunatud DNA _{CFTR} -testide osakaal	10,08%	± 10%	Beeta (9,07%; 11,09%)
DNA _{Sanger} -testi tundlikkus	85,50%	± 10%	Beeta (76,95%; 94,05%)
DNA _{CFTR} -testi tundlikkus	95,00%	± 10%	Beeta (85,5%; 100%)
Kaftrio raviks sobilike patsientide osakaal	89%	± 10%	Beeta (80,1%; 97,9%)
Kaftrio + Kalydeco ravi	1,3%	± 10%	Beeta (1,17%; 1,43%)

Tundlikkuse analüüsi stsenaarium	Baasstsenaariumi väärtus	Tundlikkuse analüüsi väärtus	
		Deterministlik	Tõenäosuslik ^a
katkestamise määr			
Üldsuremuse tõenäosus	vt lisa 3	± 10%	PERT (± 10%)
TF-i elukvaliteedi hinnangud	vt tabel 7.3	95% CI	PERT (95% CI)
Baaselukvaliteedi hinnangud	vt lisa 5	95% CI	PERT (95% CI)
IRT-testi kulu	vt tabel 7.4	± 20%	Ei testi
PAP-testi kulu	vt tabel 7.4	± 20%	Ei testi
DNA _{Sanger} -testi kulu	vt tabel 7.4	± 20%	Ei testi
DNA _{CFTR} -testi kulu	vt tabel 7.4	± 20%	Ei testi
Higikloriidide ja pankrease elastaasi määramise kulu	vt tabel 7.4	± 20%	Ei testi
TF-i suremuse risk	vt lisa 4	± 10%	PERT (± 10%)
Kaftrio + Kalydeco kulu aastas	206 291	± 20%	PERT (165 033; 247 549)
Kaftrio + Kalydeco katkestajate 24 nädala kulu	95 211	± 20%	PERT (76 169; 114 253)
TF-i toetava ravi kulud	vt tabel 7.4	95% CI	PERT (95% CI)
Diskontomäär	5%	0%; 3,5%	Ei testi
Ajaperspektiiv	80 aastat	60 aastat; 100 aastat	Ei testi

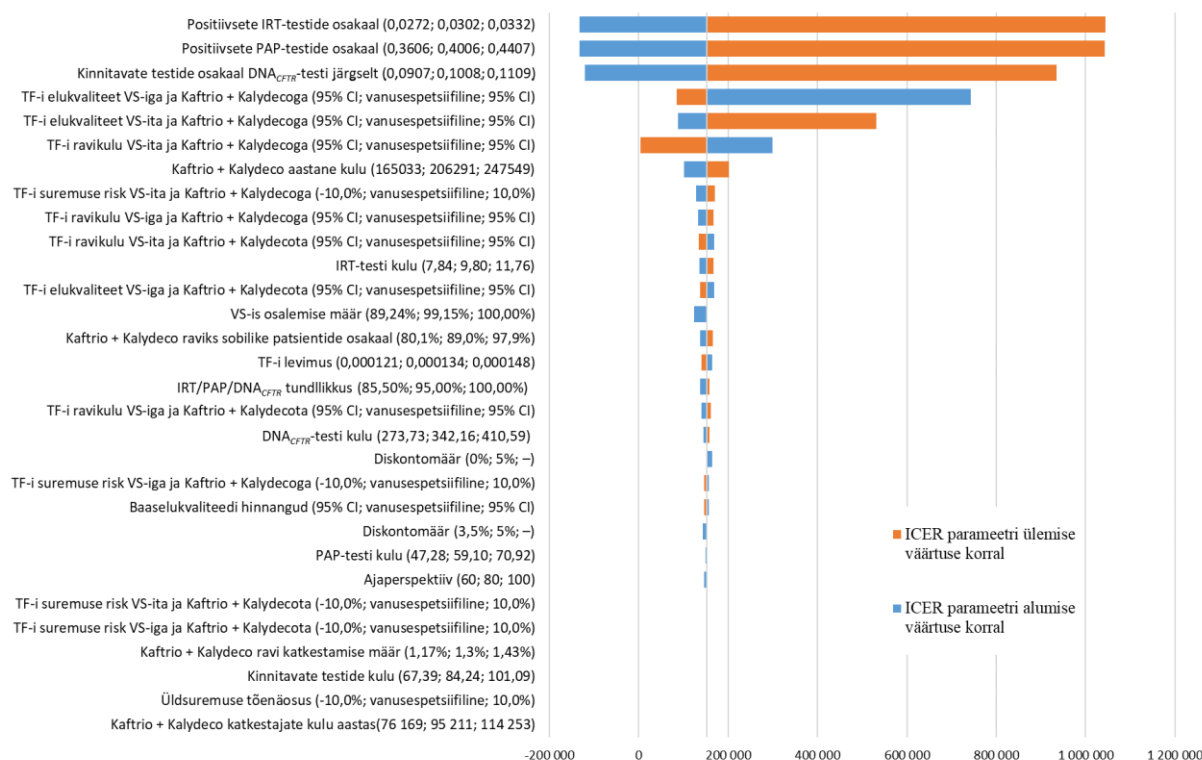
^a sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid

Tundlikkuse analüüsist selgus, et kõige rohkem mõjutavad täiendkulu tõhususe määra positiivsete IRT-, PAP- ja DNA-testide osakaalud, TF-i elukvaliteedihinnangud ning TF-i toetava ravi kulu VS-ita ja Kaftrio + Kalydecoga (vt joonis 7.2 ja lisast 8 joonis L8-1). Teiste testitud stsenaariumite korral muutus täiendkulu tõhususe määr vähesel määral. TF-i VS-i rakendamisel DNA Sangeri sekveneerimisega jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku domineeriv kuni 1 164 718 eurot ja domineeriv kuni 700 000 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, vastavalt Kaftrio + Kalydeco jaemüügihinna ja ligikaudu kolmandiku võrra madalama hinna korral. DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku domineeriv kuni 1 044 983 eurot ja domineeriv kuni 650 913 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, vastavalt Kaftrio + Kalydeco jaemüügihinna ja ligikaudu kolmandiku võrra soodsama hinna korral. Domineeriv tähendab, et TF-i VS-i rakendamisel on kulud väiksemad ja QALY-de arv suurem kui TF-i VS-i puudumisel.

A TF-i VS DNA_{Sanger}



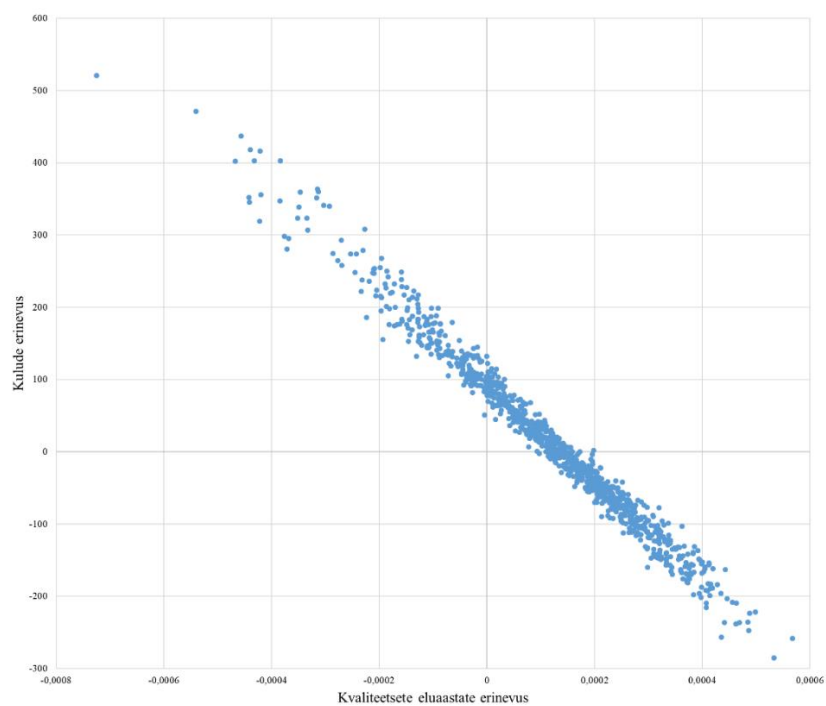
B TF-i VS DNA_{CFTR}



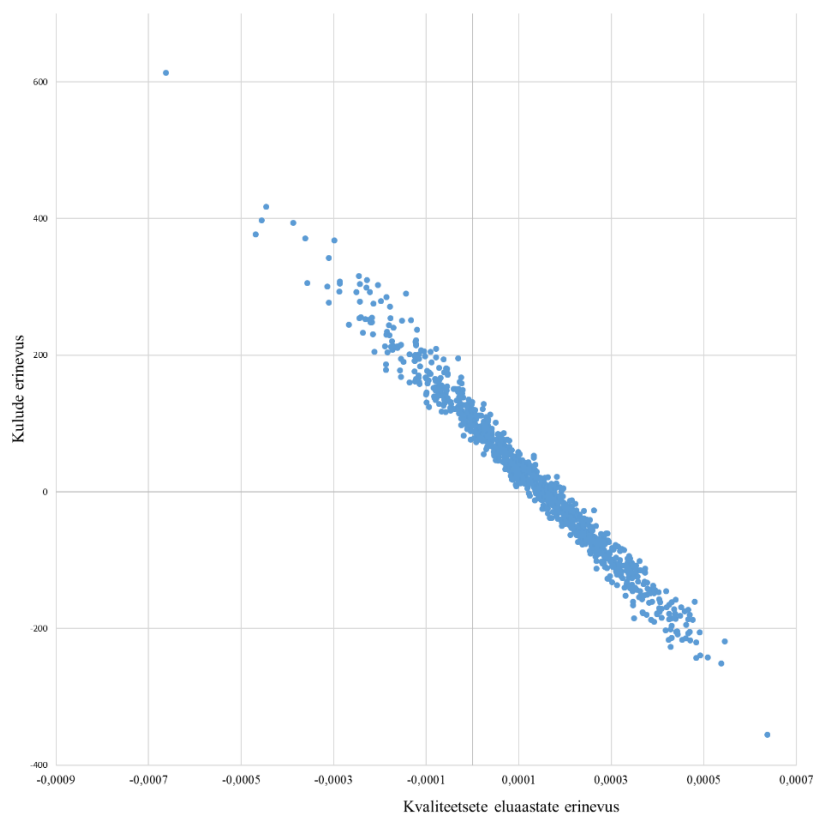
Joonis 7.2. Üheparameetrilise tundlikkuse analüüsi tulemused. Joonistel ristub vertikaaltelg horisontaalteljega baasstsenaariumi ICER-i juures (vastavalt 117 199 eurot lisanduva QALY kohta TF-i VS-i DNA_{Sanger} ja 151 573 eurot lisanduva QALY kohta TF-i VS-i DNA_{CFTR} korral)

Tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis varieeriti üheaegselt sisendparameetrite väärtusi tabelis 7.6 defineeritud jaotuste põhjal 100 000 korda. Joonisel 7.3 esitatud hajuvusdiagrammil on TF-i VS-i rakendamine DNA Sangeri sekveneerimisega efektiivsem 76,83% juhtudel ning seejuures odavam ja efektiivsem (domineerib) 49,63% juhtudel võrreldes VS-i puudumisega. TF-i VS-i rakendamine DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega on VS-i puudumisega võrreldes efektiivsem 78,68% juhtudel ning odavam ja efektiivsem (domineerib) 46,99% juhtudel. Lisas 8 on joonisel L8-2 esitatud hajuvusdiagrammid Kaftrio + Kalydeco jaemüügihinnast ligikaudu kolmandiku võrra madalama hinna korral ja tulemused on väga sarnased joonisel 7.3 esitatuga ehk olukorraga, kus arvestatakse Kaftrio + Kalydeco apteekide jaemüügihinnaga.

A TF-i VS DNA_{Sanger}



B TF-i VS DNA_{CFTR}



Joonis 7.3. Tõenäosusliku tundlikkuse analüüsi tulemused hajuvusdiagrammina, kui Kaftrio + Kalydeco hind on Eesti apteekide jaemüügihind

7.2.3. Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest

TF-i VS-is kasutatakse järjestikku IRT-, PAP- ja DNA-testi. Kuna DNA analüüsimiseks kasutatakse nii Sangeri kui kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimist, siis vastavalt sellele eristati analüüsis ka TF-i VS-i strateegiaid. Baasstsenaariumis hinnati TF-i VS-i strateegiate tervisetulemeid ja kulusid Eestis ning võrreldi neid TF-i VS-i puudumisega. Kulutõhusust hinnati täiendkulu tõhususe määrana kvaliteetse eluaasta kohta eluea perspektiivis, kombineerides otsustuspuu ja Markovi kohordimudelit.

Võrreldes TF-i VS-i puudumisega võideti 10 000 lapse kohta TF-i VS-i rakendamisel DNA Sangeri sekveneerimisega 1,16 ning DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega 1,27 kvaliteetset eluaastat. Mõlema TF-i VS-i strateegia rakendamisega kaasnes võrreldes TF-i puudumisega sõeluuringuga seotud lisakulu, kuid samal ajal saavutati kokkuvõttes TF-i toetava ravi kulude arvelt. Kulutõhususe analüüsis kujunes täiendkulu tõhususe määraks TF-i VS-i rakendamisel DNA Sangeri sekveneerimisega 117 199 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, kui Kaftrio + Kalydeco hinnaks võeti jaemüügihind, ja 37 997 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, kui Kaftrio + Kalydeco hinnaks võeti jaemüügihinnast kolmandiku võrra madalam hind. Täiendkulu tõhususe määr DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega oli 151 573 eurot ja 71 403 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, vastavalt Kaftrio + Kalydeco jaemüügihinna ja sellest kolmandiku võrra madalama hinna korral.

Kõige rohkem mõjutasid täiendkulu tõhususe määra positiivsete IRT-, PAP- ja DNA-testide osakaalud, TF-i elukvaliteedihinnangud ning TF-i toetava ravi kulu VS-ita ja Kaftrio + Kalydecoga. Tundlikkuse analüüsis varieerus täiendkulu tõhususe määr DNA Sangeri sekveneerimisega alates domineerivast (väiksem kulu ja suurem tervisekasu) kuni 1 164 718 ja 700 000 euronit lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, vastavalt Kaftrio + Kalydeco jaemüügihinna ja ligikaudu kolmandiku võrra soodsama hinna korral. DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku domineeriv kuni 1 044 983 eurot ja 650 913 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, vastavalt Kaftrio + Kalydeco jaemüügihinna ja kolmandiku võrra madalama hinna korral. Kuigi DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega on täiendkulu tõhususe määr kõrge, leitakse iga seitsme-kaheksa aastaga üks TF-iga vastsündinu rohkem kui DNA Sangeri sekveneerimisega.

8. TF-i sõeluuringu eelarvemõju Eestis

Siinses peatükis hinnatakse TF-i VS-iga kaasnevat rahalist mõju Tervisekassa eelarvele viie aasta perspektiivis. TF-i VS-i rakendamist DNA Sangeri või kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega võrreldi praeguse olukorraga Eestis, kus puudub TF-i VS ja ravi alustatakse sümptomite tekkel. Analüüsis võeti aluseks kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis kasutatud sisendid ravi- ja ravimikulude kohta, sõeluuringus osalemise määr ja sõeluuringu testide tundlikkus viie aasta jooksul erinevate strateegiatega kaupa (vt ptk 7.1.2.2, 7.1.2.4, 7.2.1). Sarnaselt kulutõhususe analüüsiga arvestati ka siinses analüüsis, et igal aastal sünnib 10 000 last.

Tabelis 8.1 on esitatud TF-i VS-i, toetava ravi ja Kaftrio + Kalydeco kulud erinevate strateegiatega korral. Nende kulude põhjal arvutati iga strateegiaga kaasnev kogukulu ning leiti TF-i VS-iga kaasnev lisakulu Tervisekassale võrreldes TF-i VS-i puudumisega.

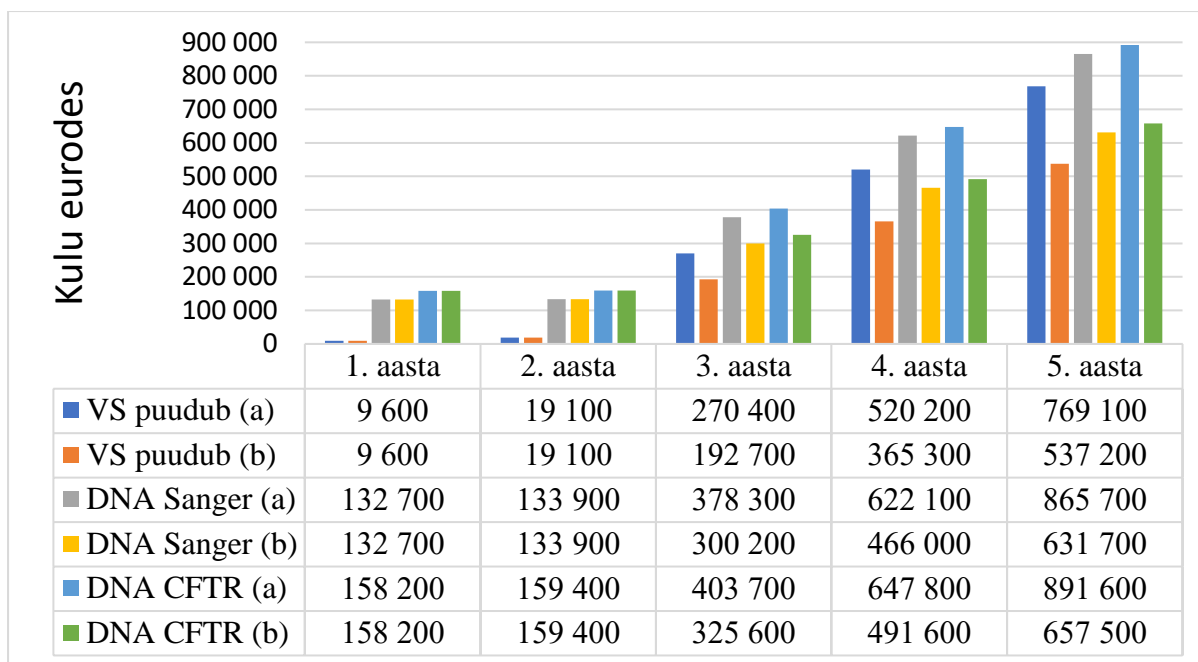
Tabel 8.1. TF-i VS-i ja VS-i puudumisega kaasnev kulu eurodes Tervisekassale viie aasta jooksul eeldusel, et igal aastal sünnib 10 000 last

	VS puudub		TF-i VS DNA ^{Sanger}			TF-i VS DNA ^{CFTR}		
	Toetav ravi	Kaftrio + Kalydeco	VS	Toetav ravi	Kaftrio + Kalydeco	VS	Toetav ravi	Kaftrio + Kalydeco
1. aasta	9 600	0	131 500	1 200	0	157 000	1 200	0
2. aasta	19 100	0	131 500	2 400	0	157 000	2 400	0
3. aasta	28 600	241 800 ^a / 164 100 ^b	131 500	3 700	243 100 ^a / 165 000 ^b	157 000	3 600	243 100 ^a / 165 000 ^b
4. aasta	38 000	482 200 ^a / 327 300 ^b	131 500	4 900	485 700 ^a / 329 600 ^b	157 000	4 900	485 900 ^a / 329 700 ^b
5. aasta	47 400	721 700 ^a / 489 800 ^b	131 500	6 100	728 100 ^a / 494 100 ^b	157 000	6 100	728 500 ^a / 494 400 ^b

^a Kaftrio + Kalydeco hind on võrdne Eesti apteekide jaemüügihinna; ^b Kaftrio + Kalydeco hind on ligikaudu kolmandiku võrra madalam Eesti apteekide jaemüügihinna

Lühendid: TF – tsüstiline fibroos, VS – vastsündinute sõeluuring, DNA – desoksüribonukleiinhape

TF-i VS-i puudumisel on viie aasta kogukulu 1 123 900 – 1 588 400 eurot, TF-i VS-i rakendamisel DNA Sangeri sekveneerimisega 1 664 500 – 2 132 700 eurot ja kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega 1 792 300 – 2 260 700 eurot sõltuvalt Kaftrio + Kalydeco hinnast. Seejuures kaasneks TF-i VS-i rakendamisel võrreldes VS-i puudumisega DNA Sangeri sekveneerimisega lisakulu 540 600 – 544 300 eurot ja DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega 668 400 – 672 300 eurot viie aasta jooksul. Kaftrio + Kalydeco kolmandiku võrra madalama hinna korral oleks lisakulu vastavalt 3900 ja 3700 eurot väiksem. Seejuures muutuks lisakulu igal aastal väiksemaks, sest TF-i toetava ravi kulude arvelt muutub kokkuhoid järjest suuremaks. Kulude jagunemine aastate kaupa on esitatud joonisel 8.1.



Joonis 8.1. TF-i VS-iga ja VS-i puudumisega kaasnev kogukulu eurodes Tervisekassale viie aasta perspektiivis

a – Kaftrio + Kalydeco hind on võrdne Eesti apteekide jaemüügihinnaga; b – Kaftrio + Kalydeco hind on ligikaudu kolmandiku võrra madalam Eesti apteekide jaemüügihinnast

Lühendid: TF – tsüstiline fibroos, VS – vastsündinute sõeluuring, DNA – desoksüribonukleiinhape

9. Järeldused

1. Teaduskirjanduses on leitud, et TF-i VS koos varajase raviga võimaldab parandada haigusega seotud olulisi tervisetulemeid, nagu FEV, FVC, FEF, Wisconsini ja Brasfieldi kopsuröntgeni skoorid ja *P. aeruginosa* infektsiooni risk, ning vähendada hospitaliseerimist, ravimikasutust ja suremust, võrreldes TF-i diagnoosimisega sümptomite tekkel ilma VS-ita.
2. 2022. aasta seisuga rakendati üleriigilist TF-i VS-i 23 Euroopa riigis: Austrias, Tšehhis, Taanis, Ühendkuningriigis, Prantsusmaal, Saksamaal, Iirimaal, Lätis, Luksemburgis, Hollandis, Põhja-Makedoonias, Norras, Poolas, Portugalis, Venemaal, Slovakkias, Šveitsis, Türgis, Itaalias, Hispaanias, Belgias, Serbias ja Ukrainas. Kaheksas riigis (Rootsi, Leedu, Sloveenia, Ungari, Kreeka, Küpros, Armeenia, Iisrael) oli riikliku sõeluuringuprogrammi loomise protsessiga alustatud.
3. Eestis on TF-i sõeluuring rakendatav praeguse VS-i osana. 2023. aasta aprillis alustati TF-i sõeluuringu juhtprojektiga, milles kasutatakse paralleelselt kahte sõeluuringu strateegiat: IRT + PAP + DNA_{Sanger}, millega tehakse ainult kaks põhimutatsiooni analüüsi, ja IRT + PAP + DNA_{CFTR} ehk sekveneeritakse kogu *CFTR*-i geen.
4. Teaduskirjanduses on TF-i VS-i kulutõhusust võrreldes VS-i puudumisega või eri VS-i strateegiaid omavahel hinnatud kaheksas uuringus. Tervishoiu rahastaja perspektiivi rakendades on leitud, et IRT + PAP oli sõeluuringu strateegiana domineeriv ehk väiksema kulu ja suurema avastatud TF-i juhtude arvuga. Võrreldes sõeluuringu strateegiana IRT + DNA-d TF-i VS-i puudumisega, on leitud, et TF-i VS-i rakendamine on kulutõhus. Kolmes ühiskonna perspektiivist tehtud uuringus jäi sõltuvalt sõeluuringu skeemist TF-i VS-i täiendkulu tõhususe määr võrreldes VS-i puudumisega vahemikku 23 600 – 29 200 eurot ühe lisanduva eluaasta kohta ning 24 800 – 39 800 ühe lisanduva avastatud TF-i juhu kohta.
5. Eesti kulutõhususe analüüsis võrreldi TF-i VS-i rakendamist DNA Sangeri või kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega TF-i VS-i puudumisega 80 aasta perspektiivis. Kulutõhususe analüüsis kujunes täiendkulu tõhususe määraks TF-i VS-i rakendamisel DNA Sangeri sekveneerimisega 117 199 eurot ja 37 997 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, vastavalt Kaftrio + Kalydeco jaemüügihinna ja sellest kolmandiku võrra soodsama hinna korral. Täiendkulu tõhususe määr DNA kogu *CFTR*-i geeni

sekveneerimisega oli 151 573 eurot ja 71 403 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, vastavalt Kaftrio + Kalydeco jaemüügihinna ja sellest kolmandiku võrra madalama hinna korral. Tundlikkuse analüüsis mõjutasid enim täiendkulu tõhususe määra positiivsete IRT-, PAP- ja DNA-testide osakaalud, elukvaliteedihinnangud TF-i korral ning TF-i toetava ravi kulu VS-ita ja Kaftrio + Kalydecoga.

6. Eelarve mõju analüüsis leiti, et võrreldes TF-i VS-i puudumisega kaasneks TF-i VS-i rakendamisel DNA Sangeri sekveneerimisega lisakulu 540 600 – 544 300 eurot ja DNA kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega 668 400 – 672 300 eurot viie aasta jooksul. Kaftrio + Kalydeco kolmandiku võrra madalama hinna korral oleks lisakulu vastavalt 3700 ja 3900 eurot väiksem.

Kasutatud kirjandus

1. Cystic Fibrosis Foundation; 2024: (<https://www.cff.org/intro-cf#testing-and-genetics>).
2. ClinVar and mebaas; 2024: (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>).
3. Kahre, T., et al. Neonatal screening for the cystic fibrosis main mutation delta F508 in Estonia. *Journal of Medical Screening*, 1998. 5(1): p. 16-19.
4. Kahre, T. Cystic fibrosis in Estonia. *Dissertationes biologicae Universitas Tartuensis*, ISSN 1024-6479;88. Tartu. Tartu University Press; 2004. 2004.
5. Scotet, V., C. L'Hostis, and C. Ferec. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the cftr gene discovery. *Genes (Basel)*, 2020. 11(6).
6. Moor R., J.K., Kivivare K., Puks K., Putnik U., Kahre T., Vasar M. Tsüstiline fibroos – Eesti patsientide kliinilised andmed 2011. aastal. *Eesti Arst* 2013; 92(4):186–194, 2013.
7. Kapouni, N., et al. Efficacy and safety of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: a systematic review. *Children (Basel)*, 2023. 10(3).
8. Munck, A., et al. European survey of newborn bloodspot screening for CF: opportunity to address challenges and improve performance. *J Cyst Fibros*, 2022.
9. Rehani, M.R., et al. Variation in cystic fibrosis newborn screening algorithms in the United States. *Pediatr Pulmonol*, 2022.
10. Munck, A., et al. Cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CFSPID): a new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*, 2015. 14(6): p. 706-13.
11. Rosenfeld, M., et al. Real-world associations of us cystic fibrosis newborn screening programs with nutritional and pulmonary outcomes. *JAMA Pediatr*, 2022. 176(10): p. 990-999.
12. Barreda, C.B., et al. Newborn screening alone insufficient to improve pulmonary outcomes for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2021. 20(3): p. 492-498.
13. Olszowiec-Chlebna, M., E. Mospinek, and J. Jerzynska. Impact of newborn screening for cystic fibrosis on clinical outcomes of pediatric patients: 10 years' experience in Lodz Voivodship. *Ital J Pediatr*, 2021. 47(1): p. 87.
14. Schlüter, D.K., et al. Impact of newborn screening on outcomes and social inequalities in cystic fibrosis: a UK CF registry-based study. *Thorax*, 2020. 75(2): p. 123-131.
15. Sherman, V., et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Russia: a catalyst for improved care. *Int J Neonatal Screen*, 2020. 6(2): p. 34.
16. Mak, D.Y., et al. The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: the Canadian experience. *J Cyst Fibros*, 2016. 15(3): p. 302-8.
17. Martin, B., et al. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics*, 2012. 129(2): p. e348-55.
18. Tluczek, A., et al. Relationships among health-related quality of life, pulmonary health, and newborn screening for cystic fibrosis. *Chest*, 2011. 140(1): p. 170-177.

19. Dijk, F.N., et al. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child*, 2011. 96(12): p. 1118-23.
20. Collins, M.S., et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*, 2008. 43(7): p. 648-55.
21. Sims, E.J., et al. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*, 2007. 119(1): p. 19-28.
22. Farrell, P.M., et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr*, 2005. 147(3 Suppl): p. S30-6.
23. Sims, E.J., et al. Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. *J Pediatr*, 2005. 147(3): p. 306-11.
24. Accurso, F.J., M.K. Sontag, and J.S. Wagener. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 2005. 147(3 Suppl): p. S37-41.
25. Sims, E.J., et al. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr*, 2005. 147(3 Suppl): p. S42-6.
26. McKay, K.O., D.L. Waters, and K.J. Gaskin. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in new South Wales. *J Pediatr*, 2005. 147(3 Suppl): p. S47-50.
27. Siret, D., et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*, 2003. 35(5): p. 342-9.
28. Farrell, P.M., et al. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 168(9): p. 1100-8.
29. Doull, I.J., et al. Cystic fibrosis-related deaths in infancy and the effect of newborn screening. *Pediatr Pulmonol*, 2001. 31(5): p. 363-6.
30. Waters, D.L., et al. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1999. 80(1): p. F1-7.
31. Chatfield, S., et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child*, 1991. 66(1 Spec No): p. 29-33.
32. Wilcken, B. and G. Chalmers. Reduced morbidity in patients with cystic fibrosis detected by neonatal screening. *Lancet*, 1985. 2(8468): p. 1319-21.
33. Castellani, C., et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*, 2018. 17(2): p. 153-178.
34. van der Ploeg, C.P., et al. Cost-effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis determined with real-life data. *J Cyst Fibros*, 2015. 14(2): p. 194-202.
35. Nshimyumukiza, L., et al. Cost effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis: a simulation study. *J Cyst Fibros*, 2014. 13(3): p. 267-74.
36. van den Akker-van Marle, M.E., et al. Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics*, 2006. 118(3): p. 896-905.

37. Simpson, N., et al. The cost-effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis: an analysis of alternative scenarios using a decision model. *Cost Eff Resour Alloc*, 2005. 3: p. 8.
38. Schmidt, M., et al. A model-based economic evaluation of four newborn screening strategies for cystic fibrosis in Flanders, Belgium. *Acta Clin Belg*, 2020. 75(3): p. 212-220.
39. Raimond, V., C. Sambuc, and L. Pibouleau. Ethics evaluation revealing decision-maker motives: a case of neonatal screening. *Int J Technol Assess Health Care*, 2018. 34(2): p. 189-195.
40. Seror, V., et al. PAP assays in newborn screening for cystic fibrosis: a population-based cost-effectiveness study. *J Med Screen*, 2016. 23(2): p. 62-9.
41. Wells, J., et al. A decision-tree approach to cost comparison of newborn screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics*, 2012. 129(2): p. e339-47.
42. Statistikaamet. RV045: oodatav eluiga sünnimomendil ja elada jäänud aastad soo ja vanuse järgi [13.08.2024]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunäitajad ja koosseis demograafilised-põhinäitajad/RV045).
43. Vernooij-van Langen, A.M., et al., Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. *Thorax*, 2012. 67(4): p. 289-95.
44. Health., F.O.o.P. Trikafta for the treatment of patients with cystic fibrosis: an exploratory economic evaluation; 2024: (<https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/hta/hta-projekte/trikafta.html>).
45. Tridello, G., et al., Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. *ERJ Open Res*, 2018. 4(2).
46. Reile, R. and T. Veideman. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2022. 2023; (https://www.tai.ee/sites/default/files/2023-04/Taiskasvanud_rahvastiku_tervisekaitumise_uuring_2022.pdf).
47. Acaster, S., et al., Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. *Health Qual Life Outcomes*, 2015. 13: p. 33.
48. Statistikaamet. IA023: Tarbijahindade harmoneeritud indeks, 2005 = 100 (kuud). [09.08.2024]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/majandus__hinnad/IA023).
49. Somerville, R., et al., Direct healthcare costs in the first 2 years of life: A comparison of screened and clinically diagnosed children with cystic fibrosis - the Irish comparative outcomes study of CF (ICOS). *J Cyst Fibros*, 2024.
50. Goralski, J.L., et al., Phase 3 Open-label clinical trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023. 208(1): p. 59-67.
51. Statistikaamet. RV046: suremustõenäosus ja ellujääjad sünnipõlvkonna hulgast soo ja vanuse järgi [13.08.2024]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunäitajad ja koosseis__demograafilised_põhinäitajad/RV046).

Lisa 1. Lähteülesanne

Eesmärk

Hinnata tsüstilise fibroosi (TF) sõeluuringu efektiivsust, kulutõhusust ja eelarvemõju Eestis.

Taust

Tsüstiline fibroos (TF) on autosoom-retsessiivse pärilikkusega haigus, mis mõjutab oluliselt elukvaliteeti, lühendab eluiga ning vajab sagedast sekkumist meditsiinisüsteemi poolt. TF-i põhjustavad variatsioonid geenis nimega *CFTR* (ingl *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeen). Kordusrisk perekonnas iga lapse sünnikorral TF-iga lapse sünniks on 25%.

Teema olulisus

Eestis on TF-i esinemissagedus 1:7750 elussünni kohta¹. Eestis TF-i sõeluuring puudub, haigus diagnoositakse sümptomite avaldumisel. TF-i varane diagnoosimine sõeluuringu raames võimaldab alustada ravi hilisemate sümptomite leevendamiseks, komplikatsioonide vähendamiseks ja elukvaliteedi parandamiseks. Riikides, kus juba toimub vastsündinute sõeltestimine ning varajane ravi, on aastal 2023 sündinud laste keskmine oodatav eluiga 53 aastat². Eestis oli 2011. aasta andmetel TF-iga patsiendi keskmine eluiga 15,9 aastat³.

Euroopas oli 2022. aasta seisuga riiklik vastsündinute TF-i sõeluuringuprogramm 26 riigis ning kaheksas riigis on riikliku programmi loomise protsessiga alustatud⁴. Sõeluuringu skeemid on riigiti erinevad, kuna haiguse esinemissagedus ja riikide rahalised võimalused on erinevad ning TF-il on suur geneetiline varieeruvus⁴.

2023. aasta 1. aprillil alustas Tartu Ülikooli Kliinikumi Geneetika ja personaalmeditsiini kliinik koostöös TÜ Kliinilise meditsiini instituudi ja TÜK Lastefondiga üle-Eestilist pilootprojekti, et välja töötada Eesti jaoks sobivaim TF-i sõeluuringu lahendus. Tervisetehnoloogiate hindamise raport annab olulise sisendi TF-i sõeluuringu planeerimisel Eestis.

¹Kahre, T., et al., Neonatal screening for the cystic fibrosis main mutation Delta F508 in Estonia. Journal of Medical Screening, 1998;5:16–19.

² <https://www.cff.org/intro-cf#testing-and-genetics>

³ Moor R., et al. Tsüstiline fibroos – Eesti patsientide kliinilised andmed 2011. aastal. Eesti Arst 2013;92:186–194.

⁴ Munck, A., et al. European survey of newborn bloodspot screening for CF: opportunity to address challenges and improve performance. J Cyst Fibros. 2023;22:484-495.

Tehnoloogia

Hinnatav tehnoloogia on TF-i sõeluuring.

Sihtrühm

Kõik vastsündinud.

Uurimisküsimused

1. Milline on TF-i sõeluuringu korraldus teistes riikides?

Lahendus: Kirjanduse ülevaade teiste riikide praktikatest.

2. Milline on tõendus TF-i sõeluuringu tervisekasu kohta?

Lahendus: Teaduskirjanduse ülevaade.

3. Milline on tõendus TF-i sõeluuringu kulutõhususe kohta?

Lahendus: Teaduskirjanduse ülevaade.

4. Milline on TF-i sõeluuringu optimaalne korraldus Eestis?

Lahendus: Tuginedes teaduskirjandusele, käimasolevale TF-i sõeluuringu pilootprojektile ja eksperdi hinnangule antakse soovitus optimaalse TF-i sõeluuringu korraldamiseks Eestis.

5. Milline on TF-i sõeluuringu kulutõhusus Eestis?

Lahendus: Olemasolevale tõendusmaterjalile ja Eesti spetsiifilistele kuludele tuginedes hinnatakse TF-i sõeluuringu ja varasema ravi alustamise kulutõhusust võrreldes sõeluuringu mitterakendamisega ja ravi alustamisega haiguse diagnoosimise järgselt.

6. Milline on TF-i sõeluuringu eelarvemõju Eestis?

Lahendus: Hinnatakse TF-i sõeluuringu rakendamisega kaasnevat rahalist mõju ravikindlustuse eelarvele viie aasta perspektiivis.

Lisa 2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl health technology assessment, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu, efektiivse ja patsiendikeskse tervisepoliitika elluviimisel, mis taotleks parimat väärtust ühiskonnale. TTH väljund on raport, milles analüüsitakse süstemaatiliselt, läbipaistvalt ja erapooletult tõenduspõhist informatsiooni tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Teadusuuringute otsing TF-i VS-i efektiivsuse kohta

Süstemaatiline teaduskirjanduse otsing viidi läbi 2024. aasta veebruaris andmebaasis PubMed. Koostati kaks päringut, millest esimese eesmärk oli leida tsüstilise fibroosi sõeluuringu efektiivsuse uuringuid:

((("Cystic Fibrosis"[Mesh] OR cystic fibrosis[Title/Abstract] OR CF[Title]) AND ("Neonatal Screening"[Mesh] OR newborn screening[Title/Abstract] OR neonatal screening[Title/Abstract] OR infant screening[Title/Abstract])) AND (efficacy OR effectiveness OR efficient OR efficiency))

Otsing andis tulemuseks 285 vastet, millest pealkirja või lühikokkuvõtte põhjal jäeti kõrvale 263, mis olid seotud muude haiguste, üldiselt vastsündinute sõeluuringu, tsüstilise fibroosiga seotud haiguste, üldiselt tsüstilise fibroosi, tsüstilise fibroosi kulutõhususe, ravimite analüüsimise, geeniteraapia, tsüstilise fibroosi sõeluuringuga tuvastatud kandjate ja sõeluuringu eetiliste kaalutluste ning meetodite võrdlemisega. Alles jäänud 22 uuringust jäeti kõrvale 14 uuringut, millest kaheksa olid ülevaateuuringud ja viie uuringu sõelumismeetod ei olnud aktuaalne (albumiini sisaldus mekooniumis). Antud päringust kaasati ülevaatesse kaheksa uuringut. Teise päringu eesmärk oli leida tsüstilise fibroosi sõeluuringut ja varajast ravi käsitlevaid uuringuid:

((("Cystic Fibrosis"[Mesh] OR cystic fibrosis[Title/Abstract] OR CF[Title]) AND ("Neonatal Screening"[Mesh] OR newborn screening[Title/Abstract] OR neonatal screening[Title/Abstract] OR infant screening[Title/Abstract])) AND (early treatment[Title/Abstract] OR presymptomatic treatment[Title/Abstract] OR asymptomatic treatment[Title/Abstract] OR early therapy[Title/Abstract] OR early interventions[Title/Abstract]))

Otsing andis tulemuseks 29 vastet, millest pealkirja või lühikokkuvõtte põhjal jäeti kõrvale 22, mis olid seotud muude haiguste vastsündinute sõeluuringu, üldiselt tsüstilise fibroosi, geeniteraapia, tsüstilise fibroosi sõeluuringuga tuvastatud kandjate ja sõeluuringu eetiliste kaalutluste ning meetodite võrdlemisega. Alles jäänud seitsmest uuringust jäeti kõrvale kolm

uuringut, millest kaks olid ülevaateuuringud ja ühe uuringu sõelumismeetod ei olnud aktuaalne (albumiini sisaldus mekooniumis). Antud päringust kaasati ülevaatesse neli uuringut.

Ülevaateuuringute algallikatest leiti juurde kümme üksikuuringut, mida päringute otsinguga välja ei tulnud. Kokku kasutati ülevaate koostamisel 22 üksikuuringut.

Teadusuuringute otsing TF-i VS-i kulutõhususe kohta

TF-i VS-i kulutõhusust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks viidi läbi otsing andmebaasis PubMed 2024. aasta jaanuaris. Otsingul kasutati järgmist päringut:

((("Cystic Fibrosis"[Mesh] OR cystic fibrosis[Title/Abstract] OR CF[Title]) AND ("Neonatal Screening"[Mesh] OR newborn screening[Title/Abstract] OR neonatal screening[Title/Abstract] OR infant screening[Title/Abstract])) AND (((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR (cost AND utility) OR cost-utility OR (economic AND evaluation) OR (economic AND burden) OR (cost AND benefit) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost-Effectiveness Analysis"[Mesh] OR "Technology Assessment, Biomedical"[Mesh]))).

Otsingu tulemusena leiti 99 vastet, millest pealkirja või lühikokkuvõtte põhjal jäeti kõrvale 89 uuringut. Alles jäänud kümnest uuringust jäeti kõrvale veel kaks uuringut, mille täisteksti lugedes selgus, et tervisetulemeid mõõdeti rahalises väärtuses või oli tegemist süstemaatilise ülevaateuuringuga, millesse kaasatud üksikuuringud olid käesoleva otsinguga juba leitud. Seega kaasati raportisse kaheksa kulutõhususe uuringut. Lisaks otsiti eri riikide pädevate asutuste koostatud tervisetehnoloogiate hindamise raporteid, kuid ei leitud ühtegi.

Lisa 3. Loomulik suremistõenäosus

Arvutatud [51] põhjal

Vanus	Suremistõenäosus	Vanus	Suremistõenäosus
0	0,0012	50	0,0042
1	0,0002	51	0,0043
2	0,0003	52	0,0053
3	0,0002	53	0,0049
4	0,0001	54	0,0064
5	0,0002	55	0,0057
6	0,0001	56	0,0068
7	0,0001	57	0,0076
8	0,0002	58	0,0070
9	0,0003	59	0,0088
10	0,0002	60	0,0107
11	0,0001	61	0,0100
12	0,0002	62	0,0103
13	0,0001	63	0,0128
14	0,0001	64	0,0135
15	0,0002	65	0,0152
16	0,0003	66	0,0155
17	0,0004	67	0,0161
18	0,0006	68	0,0173
19	0,0004	69	0,0183
20	0,0005	70	0,0209
21	0,0003	71	0,0216
22	0,0006	72	0,0248
23	0,0005	73	0,0249
24	0,0008	74	0,0302
25	0,0003	75	0,0272
26	0,0007	76	0,0321
27	0,0010	77	0,0383
28	0,0008	78	0,0435
29	0,0003	79	0,0460
30	0,0007	80	0,0447
31	0,0008		
32	0,0011		
33	0,0011		
34	0,0014		
35	0,0013		
36	0,0013		
37	0,0014		
38	0,0016		
39	0,0016		
40	0,0022		
41	0,0022		
42	0,0026		
43	0,0027		
44	0,0023		
45	0,0026		
46	0,0027		
47	0,0034		
48	0,0032		
49	0,0035		

Lisa 4. Elulemus TF-i korral

Vanus aastates	TF-i VS + toetav ravi [44]	TF-i VS + Kaftrio + Kalydeco [44]	Toetav ravi (arvutuslik)	Toetav ravi + Kaftrio + Kalydeco (arvutuslik)
0	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000
1	0,999140	0,999640	0,995120	0,995598
2	0,998279	0,999280	0,990240	0,991197
3	0,997419	0,998921	0,985360	0,986795
4	0,996559	0,998561	0,980481	0,982393
5	0,995698	0,998201	0,975601	0,977992
6	0,994838	0,997841	0,970721	0,973590
7	0,993977	0,997481	0,965841	0,969189
8	0,993117	0,997122	0,960961	0,964787
9	0,992257	0,996762	0,956081	0,960385
10	0,990536	0,996042	0,946321	0,951582
11	0,988278	0,997214	0,932494	0,939576
12	0,986181	0,998147	0,918666	0,927570
13	0,985219	0,998147	0,904839	0,915564
14	0,983471	0,998147	0,891011	0,903558
15	0,981286	0,997360	0,877184	0,891553
16	0,975863	0,997914	0,868687	0,887740
17	0,972101	0,997273	0,860190	0,883928
18	0,965982	0,996747	0,851693	0,880115
19	0,958905	0,996747	0,843196	0,876303
20	0,953573	0,996747	0,834699	0,872491
21	0,947366	0,996747	0,829265	0,872491
22	0,940197	0,995873	0,822990	0,871725
23	0,926025	0,994739	0,810585	0,870733
24	0,916760	0,991251	0,802474	0,867680
25	0,907480	0,991851	0,794352	0,868205
26	0,895438	0,990451	0,783811	0,866980
27	0,883070	0,989839	0,772985	0,866443
28	0,867306	0,987652	0,759186	0,864529
29	0,855777	0,985994	0,749094	0,863078
30	0,845687	0,983458	0,740262	0,860858
31	0,826675	0,984158	0,723620	0,861470
32	0,807460	0,980716	0,706800	0,858458
33	0,788503	0,976989	0,690207	0,855195
34	0,767322	0,973511	0,671666	0,852151
35	0,754316	0,971395	0,660282	0,850299
36	0,730415	0,969558	0,639360	0,848691
37	0,713597	0,967137	0,624639	0,846571
38	0,692432	0,964050	0,606112	0,843869
39	0,655006	0,960730	0,573352	0,840963
40	0,639250	0,955748	0,559560	0,836602
41	0,622242	0,951445	0,544672	0,832836
42	0,594350	0,947926	0,520257	0,829755
43	0,567752	0,944820	0,496975	0,827037
44	0,542917	0,939628	0,475236	0,822492
45	0,515174	0,934419	0,450951	0,817932
46	0,492779	0,928090	0,431348	0,812392
47	0,466677	0,921718	0,408500	0,806815
48	0,427998	0,915340	0,374643	0,801232
49	0,409917	0,910332	0,358816	0,796848
50	0,379745	0,902969	0,332406	0,790403
51	0,350263	0,897607	0,306599	0,785709
52	0,324515	0,891307	0,284060	0,780195
53	0,296098	0,879675	0,259186	0,770013

54	0,272582	0,868432	0,238601	0,760172
55	0,241011	0,862254	0,210966	0,754764
56	0,224370	0,852212	0,196400	0,745974
57	0,206168	0,841633	0,180467	0,736713
58	0,172849	0,835559	0,151301	0,731397
59	0,145955	0,820714	0,127760	0,718402
60	0,132911	0,812542	0,116342	0,711249
61	0,110606	0,795803	0,096818	0,696596
62	0,095121	0,787500	0,083263	0,689329
63	0,079634	0,771398	0,069707	0,675234
64	0,063644	0,758639	0,055710	0,664065
65	0,051375	0,737135	0,044970	0,645242
66	0,040985	0,725732	0,035876	0,635261
67	0,032779	0,707967	0,028692	0,619710
68	0,024571	0,689667	0,021508	0,603692
69	0,017322	0,663389	0,015163	0,580689
70	0,011998	0,651024	0,010502	0,569866
71	0,009903	0,632103	0,008668	0,553304
72	0,006410	0,604885	0,005611	0,529479
73	0,004311	0,578831	0,003774	0,506673
74	0,004311	0,561997	0,003774	0,491937
75	0,003086	0,547859	0,002701	0,479562
76	0,002911	0,519264	0,002548	0,454531
77	0,002911	0,506921	0,002548	0,443727
78	0,002911	0,485965	0,002548	0,425384
79	0,002911	0,460637	0,002548	0,403213
80	0,002911	0,443268	0,002548	0,388009

Lisa 5. Vanusespetsiifilised elukvaliteedi hinnangud Eestis

Vanus	Elukvaliteedi hinnang (95% CI) [46]
0–4	0,984 (0,955–1,000)
5–9	0,896 (0,868–0,924)
10–15	0,858 (0,830–0,887)
16–19	0,826 (0,794–0,859)
20–24	0,778 (0,746–0,810)
25–29	0,824 (0,799–0,849)
30–34	0,821 (0,800–0,842)
35–39	0,771 (0,743–0,799)
40–44	0,799 (0,775–0,823)
45–49	0,787 (0,760–0,813)
50–54	0,752 (0,721–0,784)
55–59	0,721 (0,689–0,753)
60–64	0,724 (0,692–0,755)
65–69	0,738 (0,710–0,766)
70–74	0,733 (0,705–0,761)
75–79	0,728 (0,700–0,756)
80–84	0,724 (0,695–0,752)

Lisa 6. Andmepäring Tervisekassa raviarvete ja retseptide andmebaasidest

Eesmärk: hinnata tsüstilise fibroosiga patsientide vanusespetsiifilist ravikulu

Tsüstilise fibroosiga patsiendiks loetakse isik, kellel perioodil 1.01.2021–31.12.2023 oli raviarve ja/või välja ostetud retsept, millel oli:

- põhi- või kaasuv diagnoos E84 JA
- kellel oli raviarvele või retseptile eelneva aasta jooksul esinenud vähemalt üks E84 põhi- või kaasuva diagnoosiga raviarve või retsept.

Ravikulud: retseptide puhul võtta aluseks väljaostmise kuupäev, raviarvete puhul võtta aluseks teenuse osutamise kuupäev ning raviarvetel liita kokku kõik vastava aasta jooksul osutatud teenuste kulud. Kulud eristada järgmiselt:

- teenuste kulu ja retseptide kulu arvutada eraldi aastate 2021, 2022 ja 2023 kohta, seejuures tuua eraldi välja Tervisekassa poolt tasutud ja patsiendi poolt tasutud osa JA
- vastavalt isiku vanuserühmale 1. jaanuari 2021 või 2022 või 2023 aasta seisuga: 0–4-aastane, 5–9-aastane, 10–14-aastane, 15–19-aastane, 20–29-aastane, 30–39-aastane ja 40+ -aastane.

Palume väljastada andmed isikute arvu ja tervishoiuteenuste ja retseptide kulu kohta:

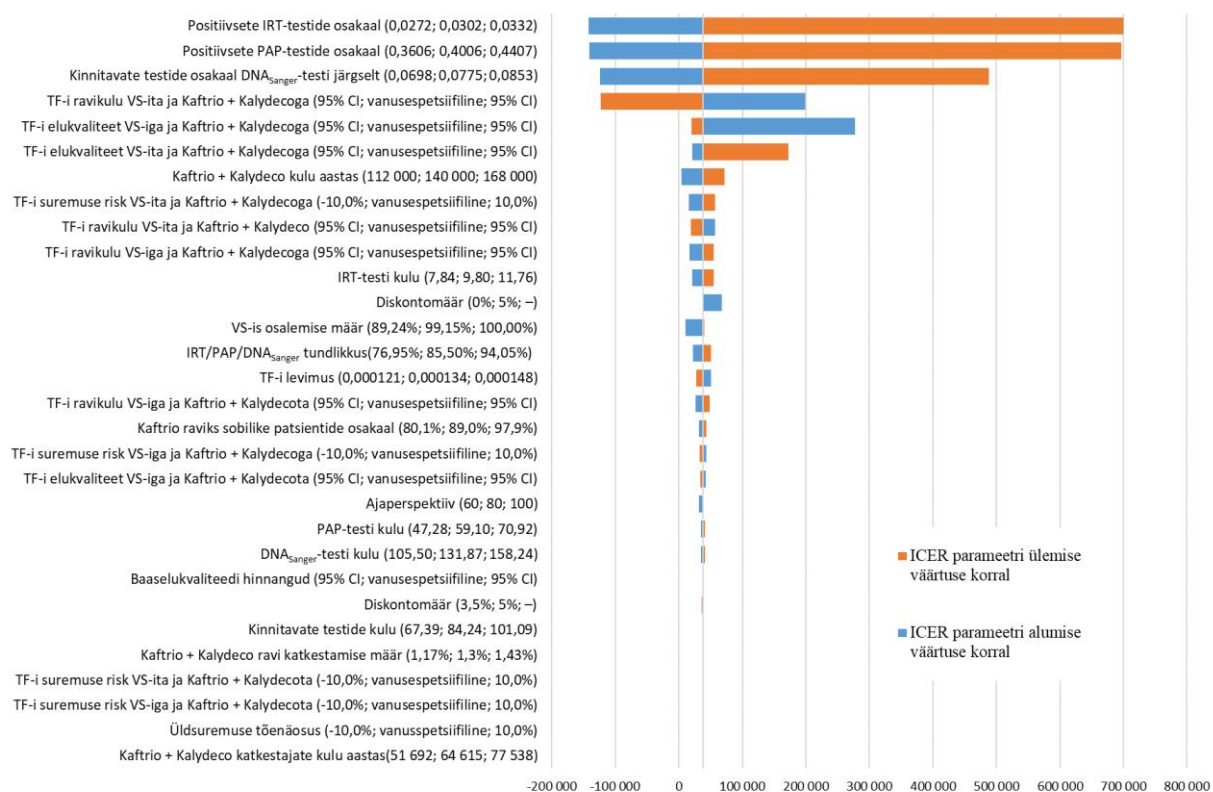
- keskmine kulu isiku kohta
- keskmise kulu standardviga
- mediaan kulu isiku kohta
- minimaalne kulu isiku kohta
- maksimaalne kulu isiku kohta

Lisa 7. Kaftrio + Kalydeco annustamine ja hind

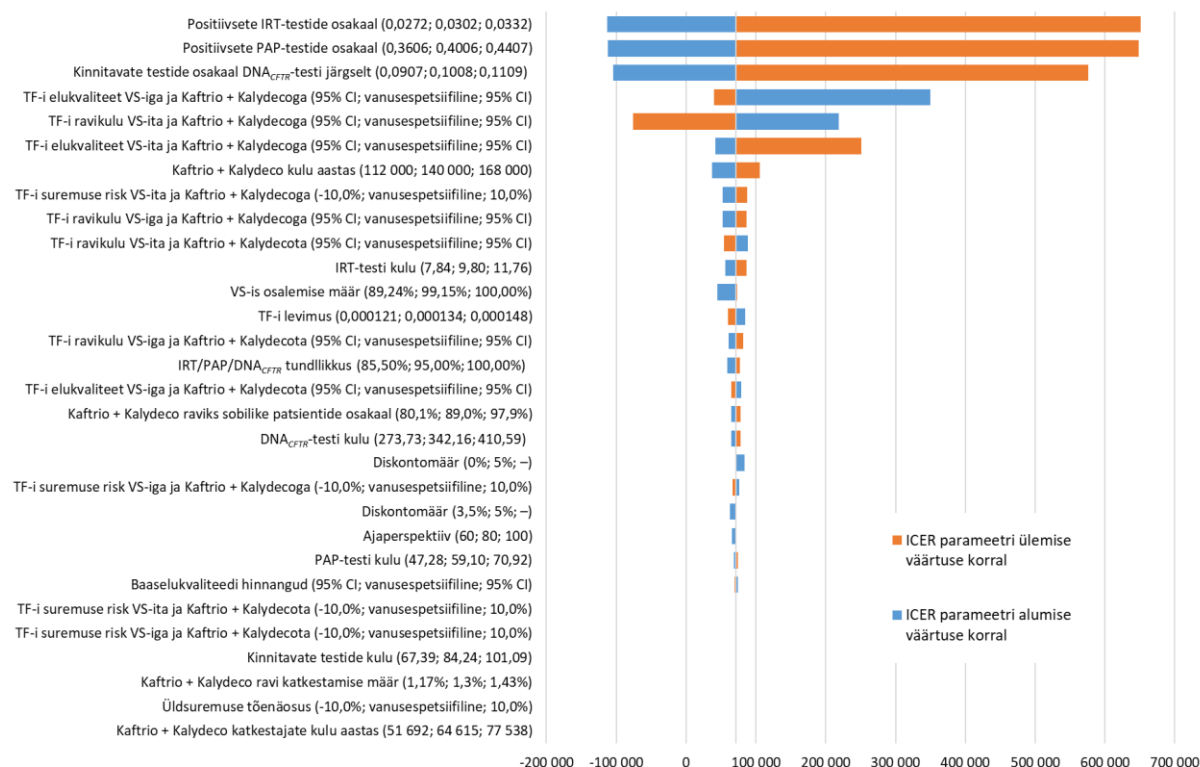
Vanus ja kehakaal	Hommikune annus	Õhtune annus	Päevase annuse hind, €	Viide
6–12 a < 30 kg	2 Kaftrio tbl	1 Kalydeco tbl	565,18	Raviminfo.ee; arvutatud pakendi “Kaftrio kattega tbl 37,5 mg + 25 mg + 50 mg N56” ja pakendi “Kalydeco kattega tbl 75 mg N28” põhjal. Pakendi hind 10 459,60 €
6–12 a ≥ 30 kg; 12–... a	2 Kaftrio tbl	1 Kalydeco tbl	565,18	Raviminfo.ee; arvutatud pakendi “Kaftrio kattega tbl 75 mg + 50 mg + 100 mg N56” ja pakendi “Kalydeco kattega tbl 150 mg N28” põhjal. Pakendi hind 5370,47 €
Kaftrio + Kalydeco kulu kokku aastas, €			206 291	

Lisa 8. Tundlikkuse analüüsi tulemused Kaftrio + Kalydeco jaemüügi hinnast madalama hinna korral

A TF-i VS DNA_{Sanger}

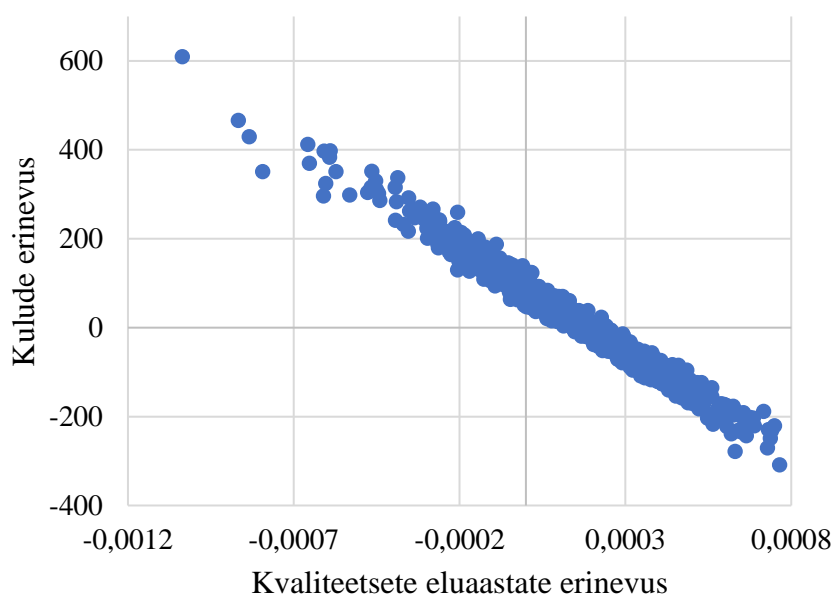


B TF-i VS DNA_{CFTR}

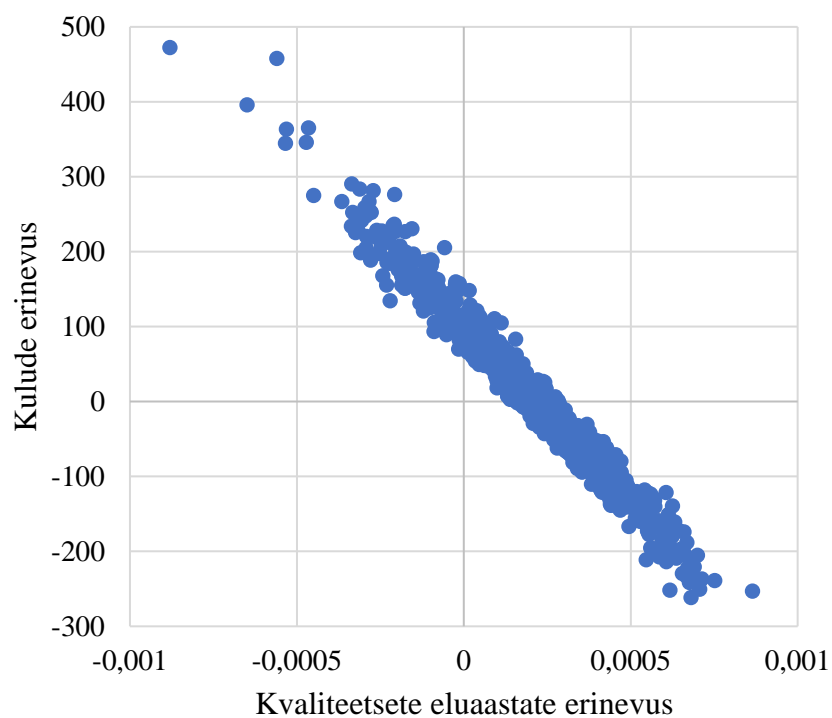


Joonis L8-1. Üheparameetrilise tundlikkuse analüüsi tulemused. Joonistel ristub vertikaaltelg horisontaalteljega baasstsenaariumi ICER-i juures (vastavalt 37 997 eurot lisanduva QALY kohta TF-i VS-i DNA_{Sanger} ja 71 403 eurot lisanduva QALY kohta TF-i VS-i DNA_{CFTR} korral)

A TF-i VS DNA_{Sanger}



B TF-i VS DNA_{CFTR}



Joonis L8-2. Tõenäosusliku tundlikkuse analüüsi tulemused hajuvusdiagrammina, kui Kaftrio + Kalydeco hind on kolmandiku võrra madalam Eesti apteekide jaemüügihinnast

The cost-effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis in Estonia

SUMMARY

Objectives: To evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of adding newborn screening (NBS) for cystic fibrosis (CF) to an existing neonatal screening programme in Estonia.

Methods: To meet the objective, a literature review of the effectiveness and cost-effectiveness of NBS for CF was composed. Estonian cost-effectiveness calculations with a time horizon of 80 years were conducted by combining a decision tree and a Markov model. The screening algorithm consisted of measuring the level of immunoreactive trypsinogen (IRT), then determining the pancreatitis associated protein (PAP) level and a test of deoxyribonucleic acid (DNA) was performed in the third stage. The cost-effectiveness of two NBS algorithms were separately assessed, the difference was in the method of DNA analysis – Sanger or whole CF transmembrane conductance regulator gene (*CFTR*) sequencing. The model transitions for NBS were derived from the Estonian data and the treatment efficacy for CF was based on the public literature. Quality of life estimates were also derived from published literature. Screening, drug and treatment costs were calculated using Estonian Health Insurance Fund (EHIF) data, whose perspective the analysis employed. Costs and QALYs were discounted using an annual discount rate of 5%. Results were presented in terms of costs, quality adjusted life-years (QALY) and incremental cost-effectiveness ratios (ICER). A 5-year budget-impact analysis was carried out from the healthcare payer perspective.

Results: In the base case scenario, the analysis showed that implementing NBS for CF could result in gains of 1.16 and 1.27 QALYs through DNA Sanger sequencing and whole *CFTR* gene sequencing, respectively, compared to no screening. Respective ICERs were estimated at €37,997 – 117,199 and €71,403 – €151,573 per QALY gained. The cost-effectiveness ratios were most influenced by the proportions of positive IRT, PAP, and DNA tests, quality of life estimates for CF, and the cost of supportive treatment for CF without NBS and with Kaftrio + Kalydeco treatment. According to the budget impact analysis, the additional cost of NBS for CF would be €540,600 – €544,300 euros and €668,400 – €672,300 euros over five years through DNA Sanger sequencing and whole *CFTR* gene sequencing, respectively, compared to no NBS.

Conclusions: The NBS for CF by using whole *CFTR* gene sequencing is more effective compared to the DNA Sanger sequencing. Additionally, whole *CFTR* gene sequencing identifies one more newborn with CF every 7–8 years compared to DNA Sanger sequencing.

Citation: Juus E, Reinson K, Koiduaru K, Kahre T, Kask H-B, Jürisson M. Tsüstilise fibroosi vastsündinute sõeluuringu efektiivsus ja kulutõhusus: tervisetehnoloogiate hindamise raport TTH72. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2025.