

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo
analüüsigrupp

Galaktoseemia sõeluuring Eestis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH40

Tartu Ülikool
2020

Raporti on koostanud:

Ele Kiisk, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi infokorralduse spetsialist

Kairit Joost, Ida-Tallinna Keskhaigla meditsiinigeneetik

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Piia Taremaa

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

Viide raportile:

Kiisk E, Joost K, Kiivet R-A. Galaktoseemia sõeluuring Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.

Galaktoseemia sõeluuring Eestis:

ISBN 978-9985-4-1191-9 (trükis)

ISBN 978-9985-4-1192-6 (pdf)

Sisukord

Lühendid ja terminid	2
Kokkuvõte	3
1. Raporti eesmärk ja ülesehitus	5
2. Raporti metoodika	6
3. Galaktoseemia kulg ja epidemioloogia	7
3.1. Galaktoseemia etioloogia, sümptomid ja kulg.....	7
3.2. Galaktoseemia diagnoosimine.....	8
3.3. Galaktoseemia kulg	10
3.4. Galaktoseemia epidemioloogia	12
4. Galaktoseemia sõeluuring	13
4.1. Sõeluuringute korralduse üldised põhimõtted	13
4.2. Galaktoseemia sõeluuring Iirimaaal	14
4.3. Galaktoseemia sõeluuring Rootsis.....	15
4.4. Galaktoseemia sõeluuring Hollandis	16
4.5. Galaktoseemia sõeluuring Saksamaal	16
4.6. Galaktoseemia sõeluuring USAs	17
4.7. Sõeluuringu kulutõhusus	18
4.8. Kokkuvõtte sõeluuringu korraldusest ja kulutõhususest.....	19
5. Galaktoseemia sõeluuring Eestis	20
5.1. Vastsündinute sõeluuring Eestis	20
5.2. Galaktoseemia oportunistlik sõeluuring Eestis	21
5.3. Galaktoseemia organiseeritud sõeluuring Eestis	22
5.4. Eestis toimuva sõeluuringu täiustamisvõimalused	23
5.5. Galaktoseemia sõeluuringu optimaalne korraldus Eestis.....	24
6. Eelarve mõju analüüs	26
7. Järeldused ja soovitused	28
Kasutatud kirjandus	30
Summary	33

Lühendid ja terminid

Gal-1-P – galaktoos-1-fosfaat, galaktoosi metaboliit

GALE – uridiindifosfaat-galaktoos-4-epimeraas

GALK – galaktokinaas

GALM – galaktoosi mutarotaas

GALT – galaktoos-1-fosfaadi uridüültransferaas

Kaheetapiline testimine – ingl *second-tier testing*; ühe haiguse diagnoosimiseks tehakse kaks erinevat testi samast testkaardist, st saadakse täpsemad tulemused patsienti/perekonda täiendavate uuringutega koormamata

Oportunistlik sõeluuring (skriining) – sihtrühma kuuluvate haigustunnusteta isikute võimaluspõhine uurimine eesmärgiga kindlaks teha need, kellel võib esineda uuritav haigus

Organiseeritud sõeluuring (skriining) – sihtrühma kuuluvate haigustunnusteta isikute määratud sagedusega uurimine eesmärgiga kindlaks teha need, kellel võib esineda uuritav haigus

Otsustuspiir – ingl *cut off value*; diagnostiliste testide tulemuste kategooriateks jaotamise väärtus

Kokkuvõte

Galaktoseemia ehk süsivesiku galaktoosi kogunemine verre on harvaesinev kaasasündinud ainevahetushaigus, mil rinnapiimas või piimasegus sisalduvaid süsivesikuid – laktoosi ja galaktoosi – ei muundata glükoosiks, sest vastsündinul on vajalike ensüümide töö puudulik.

Galaktoosi enda ja tema ebatavaliste metaboliitide kumuleerumise tõttu arenevad varases sünnijärgses perioodis maksakahjustus, neerupuudulikkus, hüübimishäired ja sepsis, mis võivad ravi puudumisel viia surmani.

Galaktoseemiat saab diagnoosida vereanalüüsiga, mõõtes galaktoosi taset veresplasmas, või Beutleri testiga, mis määrab galaktoosi metaboliseeriva ensüümi GALT aktiivsust. GALT on üks kolmest ensüümist, mis osaleb galaktoosi metabolismis. GALT-ensüüm laguneb aja jooksul ja kõrgemal temperatuuril, mistõttu on Beutleri testi tegemisel vaja välistada ekstreemsed tingimused ja tagada proovi õigeaegne jõudmine laborisse. Vastsündinu, kes on saanud vereülekannet, võib anda Beutleri testil valenegatiivse tulemuse, sest on saanud verega vastavat ensüümi.

Galaktoos ei ole asendamatu toitaine, mistõttu tuleb galaktoseemia diagnoosi (kahtluse) korral välistada vastsündinu toidust piimasuhkrud (st rinnapiim ja piimasegud) ning toitmiseks kasutada sojapõhiseid toitesegusid.

Õigeaegne laktoosi ja galaktoosi välistamine vastsündinu toitmisel päästab elu, kuid ka elukestev laktoosivaba dieet ei hoia ära riski hilisemate tüsistuste tekkimiseks, milleks on arengu hilistumine (sh kõne arengu peetus), psühhiaatrilised probleemid (sh ärevushäired ja depressioon) ning naistel enneaegne munasarjade puudulikkus.

Galaktoosi muundavate ensüümide puudulikkust esineb sagedusega 1 haigusjuht 16 000 – 100 000 vastsündinu kohta. Eestis on klassikalise galaktoseemia esinemissagedus 1 haigusjuht 20 000 vastsündinu kohta. Paljudes riikides toimub vastsündinute sõeluuring erinevate (pärilike) ainevahetushaiguste määramiseks ja galaktoseemia on osaks tavapärasest paketist.

Galaktoseemia sõeluuringu peamine probleem on valepositiivsete tulemuste esinemine. Kõige sagedamini on valepositiivsed tulemused tingitud verevedeldajate (nt EDTA või hepariini) kasutamisest vereproovide võtmisel.

Samuti võib esineda galaktoseemia leebem variant nn Duarte galaktoseemia, mil GALT-ensüümi aktiivsus on väiksem kui tervetel, kuid ei põhjusta püsivaid terviseprobleeme ega vaja eridieeti.

Galaktoseemia sõeluuringu efektiivsuse kohta ei ole prospektiivseid, kontrollitud tingimustes läbi viidud uuringuid, kulutõhususe uuringuid on tehtud üksikuid. Niisiis ei ole teaduskirjanduses piisavalt informatsiooni galaktoseemia sõeluuringu efektiivsuse ja majandusliku tõhususe kohta. Avaldatud on ainult galaktoseemia võrgustiku GalNet tulemused, kus on näidatud, et vastsündinute sõeluuringu rakendamine parandab oluliselt kliinilist lõpptulemust. Seetõttu ei ole võimalik anda hinnangut galaktoseemia kulutõhususele ega koostada kulutõhususe mudelit Eestis toimuva sõeluuringu tarvis.

Eestis toimub alates 2014. aastast vastsündinute sõeluuring 19 päriliku ainevahetushaiguse ja kilpnäärme kaasasündinud alatalitluse määramiseks, millele lisandus 2015. aastal eraldiseisva pilootprojektina galaktoseemia määramine. Lapse 3.–5. elupäeval võetakse sünnitusosakonnas või lastehaiglas lapselt kannast vereproov väikeste veretilkadena, mis kogutakse filterpaberist testkaardile. Proovid saadetakse analüüsimiseks TÜ Kliinikumi kliinilise geneetika keskuse ainevahetuslaborisse Tartus.

Aastatel 2014–2018 läbis Eestis sõeluuringu 69 043 vastsündinut. Diagnoos kinnitus 52 vastsündinul: 28-l oli vitamiini B12 puudulikus; 13-l hüperfenüülalanineemia, 2-l glutaraatatsiduuria ja 9-l kaasasündinud hüpotüreoos. Galaktoseemia osas oli 3 aasta ja 5 kuu jooksul esmasproov positiivne 11 juhul, mis jätku-uuringutes osutusid kõik valepositiivseteks. Kokkuvõttes leiti vastsündinute sõeluuringus 52 haigusjuhtu ehk 1 haigusjuht 1328 sõeluuringu läbinud vastsündinu kohta. Sõeluuringu 15 haiguse osas olid kõik analüüsitulemused negatiivsed.

Praeguse transpordikorralduse juures jõuab suur osa testkaartidest laborisse alles nädalaga ning enamik vastustest lapsevanemateni ja sünnitusosakondadesse lapse teisel elunädalal ehk galaktoseemia mõistes liiga hilja.

Vastsündinute sõeluuringuprogramm Eestis peab tagama, et sõeluuringu vastused oleks olemas hiljemalt lapse 7. elupäevaks, soovitavalt 5.–6. elupäeval. Et tagada sõeluuringu eesmärkväärtuse saavutamine kõigis sünnitusosakondades, tuleb proovide liikumist kõikidest raviasutustest TÜ Kliinikumi seirata. Vastsündinute sõeluuringut tuleb rahastada eraldi, rakendades näiteks sünnitusosakonna kvaliteeditasustamist.

Galaktoseemia sõeluuringut ei ole kohane käsitleda lahus vastsündinute teistest sõeluuringu analüüsides, vaid lugeda see osaks vastsündinute sõeluuringust ning korraldada ja rahastada sõeluuringut tervikuna.

1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Raporti eesmärk on analüüsida galaktoseemia sõeluuringu tulemuslikkust ja kulu-
tõhusust ning hinnata, milline oleks sõeluuringu optimaalne korraldus Eestis.

Uurimisküsimused, millele raportis vastuseid otsitakse, on järgmised:

1. Milline on galaktoseemia sõeluuringu tõenduspõhine korraldus?
2. Milline on sõeluuringu optimaalne korraldus Eestis?
3. Milline on sõeluuringu kulutõhusus võrreldes sõeluuringu mitterakendamisega?
4. Milline on sõeluuringuprogrammiga kaasnev eelarvemõju?

Raportis kirjeldatakse klassikalist galaktoseemiat ning selle esinemist maailmas ja Eestis. Olulise tähtsusega on teiste riikide kogemuse kirjeldamine klassikalise galaktoseemia sõeluurimisel. Klassikalise galaktoseemia integreerimiseks Eesti vastündinute sõeluuringuprogrammi esitatakse eelarve mõju analüüs.

2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervisepoliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõenduspõhist informatsiooni tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta. Analüüsi ülesehituse ja probleempüstituse aluseks on raporti lähteülesanne ja selles sisalduv sihtrühma, sekkumise, võrdlusrühma ja tulemusnäitajate määratlus.

Kirjanduse otsing

Galaktoseemia sõeluuringut käsitlevate artiklite otsing andmebaasis PubMed viidi läbi 2019. aasta juulis. Andmebaasi hiljem lisandunud artiklid vaadati üle novembris 2019. Leiti 84 artiklit, millest pealkirja ja kokkuvõtte põhjal valiti edasiseks uurimiseks 15 täisteksti. Kokku on efektiivsuse ülevaatesse kaasatud 8 artiklit.

Täiendavalt kasutati erinevate riikide vastsündinute sõeluuringute korraldust käsitlevatel veebilehtedel leiduvat informatsiooni, aruandeid ja raporteid.

Eesti vastsündinute sõeluuringu kirjeldamisel on tuginetud TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskuse kui sõeluuringu senise korraldaja kogutud avaldamata materjalidele.

3. Galaktoseemia kulg ja epidemioloogia

Galaktoseemia on üldnimetus pärilike haiguste rühmale, mis on põhjustatud galaktoosi glükoosiks muutvate ensüümide puudulikkusest. Galaktoos-1-fosfaadi uridüültransferaasi (GALT) puudulikkus põhjustab klassikalist ehk I tüüpi galaktoseemiat, galaktokinaasi (GALK) puudulikkus põhjustab II tüüpi ja uridiindifosfaat-galaktoos-4-epimeraasi (GALE) puudulikkus III tüüpi galaktoseemiat [1, 2]. 2019. aastal kirjeldati galaktoosi mutarotaasi (GALM) puudulikkusest tingitud võimalikku IV tüüpi galaktoseemiat [3].

Kui on kliiniline kahtlus, et vastündinul on klassikaline galaktoseemia, peaksid arstid kohe alustama dieetraviga, mitte ootama kinnitust diagnoosi kohta. Patsientidele soovitatakse eluaegset ravidieeti, mille puhul välistatakse laktoosi ja galaktoosi sisaldavad piimatooted. Muid, väheses koguses galaktoosi sisaldavaid toiduaineid on soovitatav mitte piirata. [4, 5]

3.1. Galaktoseemia etioloogia, sümptomid ja kulg

Galaktoseemia on haruldane autosoom-retsessiivselt päranduv süsivesikute, täpsemalt galaktoosi ainevahetuse häire. Galaktoosi allikaks on laktoos (piimasuhkur). Laktoos lagundatakse soolestikus glükoosiks ja galaktoosiks, viimane laguneb omakorda glükoosiks. Ensüümi galaktoos-1-fosfaadi uridüültransferaas (GALT) puudulik aktiivsus põhjustab häire galaktoosi muundamisel glükoosiks. Selle tagajärjel koguneb verre ja kudedesse galaktoos, galaktoos-1-fosfaat (Gal-1-P) ning galaktitool suurtes kogustes ja kujuneb süvenev intoksikatsioon. [6]

Klassikalise galaktoseemiaga laps võib sündida, kui mõlemad vanemad on *GALT*-geeni muutuse kandjad. Taolisel juhul on iga raseduse puhul 25% tõenäosus *GALT*-ensüümi puudulikkusega lapse sünniks.

Klassikaline galaktoseemia on *GALT* defitsiidi kõige raskem variant. Kõige sagedasem klassikalist galaktoseemiat põhjustav geenivariant on p.Q188R, mis mõlemal geenikoopial (s.o homosügootsena) esinedes põhjustab ensüümiaktiivsuse vähendamist, kuni see on alla 1% normaalsest [4]. Eesti galaktoseemia patsientidel esineb suhteliselt sageli ka p.R272C varianti *GALT*-geenis [7]. *GALT*-ensüümi aktiivsuse jääkaktiivsus tasemel 14–25% normaalsest on iseloomulik Duarte galaktoseemiale. Geneetiliselt on selle aluseks rasket funktsioonilangust põhjustava geenivariandi esinemine ühel geenikoopial ning Duarte galaktoseemiaga seotud geenivariandi

esinemine teisel geenikoopial (hetkel teada 5 erinevat geenivarianti). Duarte galaktoseemiaga patsiendid tuvastatakse ensüümiaktiivsuse määramisel põhineval vastsündinute sõeluuringul, kuid selle variandi esinemisel kliinilisi sümptomeid ei kujune ning need patsiendid ravi ei vaja. [4]

Klassikalist galaktoseemiat põdevatel vastsündinutel kujunevad esimesed sümptomid esimesel elunädalal, olles saanud rinnapiimast või piimasegust laktoosi. Klassikalise galaktoseemia sümptomid on vähenenud söögiisu, oksendamine, kõhulahtisus, ikterus, maksapuudulikkus ning soodumus sepsise (sageli *E. coli*) kujunemiseks. Enamik neid kliinilisi sümptomeid on mittespetsiifilised. [4]

Sümptomaatilistel vastsündinutel esineb kõige sagedamini (89%-l patsientidest) hepatotsellulaarseid kahjustusi (kollasus, hepatomegalia, maksa düsfunktsioon, hüübimishäired jt), 76%-l patsientidest esinevad ka toitmisraskused (oksendamine, kõhulahtisus, isutus) [2].

Vastsündinutele rakendatakse väikse galaktoosisisaldusega dieeti, mis on elukestev. Galaktoosi ei ole võimalik täielikult toidust piirata, samuti toodab organism ise endogeenselt galaktoosi teatavas koguses [4]. Varakult alustatud galaktoosivaene dieet leevendab vastsündinute esinevaid intoksikatsiooni sümptomeid, kuid siiski on klassikalise galaktoseemia patsientidel suurenenud risk kõne arengu häirete, kognitiivse võimekuse vähenemise, neuroloogiliste defitsiitide (ataksia, püramidaalsed sümptomid jt) hilisemaks kujunemiseks. Klassikalist galaktoseemiat põdevatel tüdrukutel kujuneb sageli primaarne munasarjade puudulikkus.

3.2. Galaktoseemia diagnoosimine

Galaktoseemiat diagnoositakse uriini- või vereprooviga, milles määratakse metaboliitide (eeskätt galaktoosi ja galaktitooli) sisaldust kehavedelikes (uriin, veri) või hinnatakse galaktoosi ainevahetuses osalevate ensüümide aktiivsust. Klassikalise galaktoseemia korral hinnatakse Gal-1-P aktiivsust. Diagnoos kinnitatakse reeglina vastava geeni analüüsiga, klassikalise galaktoseemia korral on selleks *GALT*-geeni analüüs.

Klassikalise galaktoseemia rahvusvahelises ravijuhendis soovitatakse diagnoosi kinnitamiseks teha *GALT*-ensüümi aktiivsuse määramine erütrotsüütides ja/või *GALT*-geeni analüüs. Galaktoosi piirava dieediga peaks ravima patsiente, kelle *GALT*-ensüümi aktiivsus on väiksem kui 10% ja/või kellel on leitud patoloogilised mutatsioonid *GALT*-geenis. [4, 5]

Benedicti testi abil määratakse redutseerivate suhkrute sisaldust uriinis kvalitatiivselt. Reaktsioon põhineb Benedicti reagensis sisalduvate vask(II)ioonide redutseerumisel vask(I)ioonideks, mis põhjustab soojendamisel lahuse värvi muutuse ning mittelahustuva vask(I)oksiidi sadenemise. Suurema kontsentratsiooniga redutseerivate ainete sisalduse juures on lahuse värvuse muutus erinev: sinine lahus (redutseerivate ainete puudumine uuritavas lahuses) > tumeroheline (redutseerivate ainete jäljed) > oranž (redutseerivate ainete mõõdukalt suurenenud sisaldus) > telliskivipunane (suur redutseerivate ainete sisaldus).

Benedicti test ei ole spetsiifiline ainult galaktoosi suhtes vaid identifitseerib redutseerivad suhkrud, millel on vaba keto- või aldehüüdrühm (kõik monosahhariidid ja mõned disahhariidid). Benedicti test on kiire (erakorraliselt teostades on tulemused kättesaadavad 15–30 minuti jooksul alates materjali saabumisest laborisse). Benedicti test võib olla negatiivne näiteks siis, kui laps ei ole saanud rinnapiima või piimasegu viimase 12–24 tunni jooksul, samuti vahetult peale tilkinfusiooni ja/või verevahetust. Benedicti testi tulemus võib olla positiivne ka mittespetsiifilistel põhjustel (maksa düsfunktsioon, teatud ravimid jne). Edasiseks täpsustamiseks on vajalikud täpsustavad uuringud, näiteks uriini monosahhariidide kvantitatiivne analüüs GC/MS-meetodil.

Beutleri test on poolkvantitatiivne fluoromeetriline meetod, millega määratakse GALT-ensüümi aktiivsust. Testiga identifitseeritakse patsiendid, kellel on GALT-ensüümi aktiivsus vähenenud. Beutleri testiga hinnatakse GALT-ensüümi aktiivsust fosfoglükomutaasi ja glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi (G6PD) hemolüsaadist, mida inkubeeritakse UDP-glu ja Gal-1-P-ga. Residuaalne UDP-glu mõõdetakse, lisades NAD^+ ja uridiin 5'-difosfoglükoos dehüdrogenaasi, et formeeruks NADH, mis visualiseeritakse ultravioletvalguse abil. Kui GALT-ensüümi aktiivsus on alla 3% normaalsest, saab reeglina selle põhjal diagnoosida klassikalise galaktoseemia. Duarte galaktoseemia korral on GALT-ensüümi aktiivsus 25% normaalsest, klassikalist galaktoseemiat põhjustava geenimutatsiooni kandjatel on ensüümi aktiivsus vähenenud 50%.

Vereplekist määratud GALT-ensüümi aktiivsus on stabiilne 2 nädala jooksul, juhul kui proove säilitatakse külmutuskapis. Testkaardist määratud GALT-ensüümi aktiivsus väheneb oluliselt kuumas ja niiskes säilitamisel, millega on seostatav suurem valepositiivsete analüüside arv suvisel perioodil, kui tuvastatakse positiivsena ka Duarte galaktoseemiaga patsiendid. Samuti on Beutleri test valepositiivne juhul, kui vereproovid on võetud verevedeldajaid, nagu EDTA või hepariin, kasutades [8]. Hepariini sisaldavate kapillaaride kasutamine vereproovide võtmiseks oli peamiseks valepositiivsete galaktoseemia sõeluuringuanalüüside tulemuste põhjustajaks

Eestis 2016. aastal. GALT-ensüümi aktiivsuse määramisel põhinev vastsündinute sõeluuringuanalüüs võib olla valepositiivne ka G6PD defitsiidi esinemisel [8]. Juhul kui lapsele on tehtud enne sõeluuringuproovi võtmist erütrotsüütide ülekanne, võib vastsündinute sõeluuringutulemus olla valenegatiivne.

Galaktoseemia sõeluuringu spetsiifilisuse parandamiseks kasutatakse paljudes sõeluuringuprogrammides kaheetapilist (ingl *2nd-tier*) testimist, analüüsides esmasel testil positiivse tulemuse andnud proove ka teise testiga. Juhul kui esmase testina on kasutusel GALT-ensüümi aktiivsuse määramine testkaardist, on sageli teise etapi test üldgalaktoosi (TGAL) ja/või Gal-1-P määramine samast testkaardist [9]. Selliselt üles ehitatud sõeluuringu spetsiifilisus on väga suur, kuid positiivne prognoosiväärtus üsna erinev – Rootsis 64,1% ja Saksamaal 4,1% [10].

Rootsis kasutusel olev kiirtest üldgalaktoosi dehüdrogenaasi määramiseks (GAL-DH-test) on poolkvantitatiivne fluoromeetriline test, kus galaktoos on visuaalselt hinnatav tunni aja jooksul. Filterpaberile võetud testkaardilt määratakse galaktoosisaldus ensümaatilisel galaktoosi dehüdrogenaasi abil, mis katalüüsib galaktoosi oksüdatsiooni. Paralleelselt redutseeritakse NAD^+ , tekkiva NADH fluoressents on hinnatav UV-valguse all. [9]

Eestis on 2018. aastast alates pilootprojekti raames teise kiirtestina samuti kasutusel GAL-DH-test samast testkaardist. GAL-DH-test tehakse sama tööpäeva jooksul kõikidel neil juhtudel, kui Beutleri test on andnud positiivse vastuse. See on viinud Eestis valepositiivsete arvu miinimumini (kliinilise geneetika keskuse avaldamata andmed).

Galaktoosi kvantitatiivseks analüüsiks kehavedelikest kasutatakse enamasti kromatograafilisi meetodeid (vedelik- või gaaskromatograafia). Viimastel aastatel on galaktoseemia diagnoosimiseks kasutatud ka tandem-mass-spektromeetriat (MS/MS) [11, 12].

3.3. Galaktoseemia kulg

Kuivõrd klassikalise galaktoseemia puhul on tegemist harvikaigusega, on selle uurimine riigiti komplitseeritud väheste uuritavate tõttu. Seetõttu asutati 2012. aastal galaktoseemia rahvusvaheline võrgustik GalNet (<http://www.galactosemia-network.org/>). Võrgustik ühendab erialateadlasi 17 Euroopa riigist (sh Eestist) ning Iisraelist, Austraaliast ja USAst. GalNeti eesmärk on arendada patsientide registrit,

koostada ravijuhendeid galaktoseemia diagnoosimiseks, raviks ja jälgimiseks ning soodustada rahvusvahelist teaduskoostööd.

Esimesed koostööviljad on rahvusvaheline ravijuhend [4] klassikalise galaktoseemia käsitlemise ühtlustamiseks. Registri pidamise tõttu sai võimalikuks suure uuritavate arvuga tehtud uuring [1] klassikalise galaktoseemia loomulikust kulust.

Selles uuringus [1] uurisid Rubio-Gozalbo *et al.* GalNeti abil 509 patsienti 15 riigist. Andmed koguti 2014. aasta detsembrist 2018. aasta juulini, patsiendid olid kuni 65-aastased (mediaan 18 aastat) peamiselt valge rassi esindajad (93,6%). Uuringusse oli kaasatud ka 8 Eesti galaktoseemiapatsiendi andmed.

Selgus, et 45,9%-l juhtudest diagnoositi galaktoseemia vastsündinute sõeluuringul. 79,8%-l patsientidest ilmnedid haigustunnused juba vastsündinuna ning sõltumata ravidieedist esines 52,2%-l arengu hilistumist (sh 78%-l kõne arengu peetust), 79,7%-l naispatsientidest primaarne munasarjade puudulikkus ja 26,5%-l vähenenud luutihedus.

Vastsündinueas esineb galaktoseemiahaigetel enam maksa düsfunktsiooni (70,3%), koagulopaatiat (42,5%), entsefalopaatiat (29,0%), viiteid infektsioonile (27,4%), kata-rakti (25,8%) ja hüpoglükeemiat (25,1%). Sõeluuringuga diagnoositud ja esimesel elunädalal dieediga alustanud vastsündinutel oli vastsündinuea komplikatsioonide tekkimise šanss umbes kolm korda väiksem (vastavalt (OR = 0,30; 95% CI 0,20–0,47) ja (OR = 0,32; 95% CI 0,21–0,50)) kui sõeluuringul mitte osalenud vastsündinutel.

Vaadates neuroloogilisi komplikatsioone (st treemor, motoorikahäire, ataksia), selgus, et sõeluuringuga diagnoositud uuritavatel oli nende komplikatsioonide tekkešanss 3 korda väiksem kui sõeluuringus mitteosalenutel (OR = 0,32; 95% CI 0,20–0,51). Lisaks ilmned, et range (st laktoosi- ja galaktoosivaba) dieediga patsientidel oli neuroloogiliste komplikatsioonide tekkešanss peaaegu 3 korda suurem kui leebema (st vaid laktoosivaba) dieediga patsientidel (OR = 2,81; 95% CI 1,64–4,50).

Uuritavatel, kelle GALT-ensüümi aktiivsus oli alla 1%, oli vastsündinueas akuutse haigestumise šanss 2,6 korda (OR = 2,65; 95% CI 1,23–5,70) suurem ning psühhiaatriliste ja käitumisprobleemide (st ärevushäired, depressioon) tekkešanss 3,4 korda (OR = 3,41; 95% CI 1,37–8,50) suurem kui suurema ensüümiaktiivsusega uuritavatel.

Paremate ravitulemustega on seotud klassikalise galaktoseemia avastamine sõeluuringuga ja dieediga alustamine esimesel elunädalal.

3.4. Galaktoseemia epidemioloogia

Euroopa Liidus käsitletakse harvikaigusena haigust, mida põeb 1 inimene 2000-st. Rahvastikust on 6–8%-l mõni harv haigus [13]. Galaktoosi muundavate ensüümide puudulikkust esineb sagedusega 1 haigusjuht 16 000 [14] – 100 000 [9] vastsündinu kohta.

Eestis tehti aastatel 1996–2008 galaktoseemia määramiseks enam kui 4000 Benedicti testi uriinist ja avastati 8 galaktoseemia juhtu. Laste keskmine vanus hospitaliseerimisel oli 12 päeva ja diagnoosi saamisel 19 päeva. Diagnoosi, sh molekulaar-geneetilise kinnituse saamiseks kulus keskmiselt 7 päeva. Aastatel 1996–2008 oli Eestis klassikalise galaktoseemia avaldumus 1 haigusjuht 19 700 elussünni kohta, mis oli Euroopas üks suuremaid. [7]

Vaatamata Benedicti testi teostamise võimalikkusele Tartus ja Tallinnas suri 2012. aastal üks laps Eestis klassikalise galaktoseemia tüsistustesse. Lapse surm oli peamiseks ajendiks klassikalise galaktoseemia pilootprojekti käivitamiseks TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskuses. Pilootprojekti käigus (2015 – aprill 2018) uuriti vastsündinute sõeluuringus Beutleri testiga kokku 46 396 vastsündinut ega leitud ühtegi haigusjuhtu [15]. Galaktoseemia esinemine Eestis on harvikaigusele omaselt olnud aastate lõikes väga erinev. On olnud aastaid, mil sünnib ühel aastal kaks galaktoseemiaga last, ja seejärel mitmeid aastad järjest, mil ei sünni ühtegi galaktoseemiaga last.

Krabbi *et al.* [16] on uurinud Eesti galaktoseemia patsientide kaugtulemusi. Uuritavaid oli 5 (1 poiss ja 4 tüdrukut), kel diagnoositi galaktoseemia aastatel 1996–2003. Patsiendid ei tarvitanud üldse laktoosi sisaldavaid piimatooteid (v.a kõva juust), kuid võisid süüa galaktoosi sisaldavaid puu- ja köögivilju. Uuringust selgus, et leebem dieet ei muuda galaktoseemia kaugtulemusi.

4. Galaktoseemia sõeluuring

Maailmas alustati imikute sõeluuringutega ainevahetushäirete varaseks diagnoosimiseks 1960. aastatel. Siinses peatükis antakse ülevaade sõeluuringu korraldusest riikides ja piirkondades, mille kohta oli ingliskeelne informatsioon kättesaadav ja piisavalt detailne.

4.1. Sõeluuringute korralduse üldised põhimõtted

Vastsündinute sõeluuringud on viimase sajandi üks laste tervist enam parandav meede [17]. Vastsündinute sõeluuringu eesmärk on leida tervena näivad imikud, kellel on haigus, mida saab ravida, enne kui see põhjustab tõsisemaid tervise- seisundeid või surma.

Sõeluuringuprogrammi tänapäeval klassikaks saanud kriteeriumid sõnastasid Wilson ja Jungner [18] 1968. aastal:

1. Sõeluuring on seotud olulise terviseprobleemiga.
2. Diagnoosi saanud patsientidele leidub vastuvõetav ravimeetod.
3. Oskused ja vahendid diagnoosimiseks ning raviks on kättesaadavad.
4. Haigusel on tuvastatav latentne või varane sümptomaatiline periood.
5. Sobiv test või uuringumetoodika on välja töötatud.
6. Test või uuringumetoodika on rahvastikurühmale sobiv.
7. Haiguse loomulik kulg ja progresseerumine on täpselt teada.
8. On selged kriteeriumid, mille alusel patsiente diagnoositakse ja ravitakse.
9. Sõeluuring ja leitud haigusjuhu kinnitamine (sh diagnoosi kinnitavad uuringud ja ravi) on tervishoiusüsteemile tervikuna kulutõhus.
10. Sõeltestimine on pidev protsess, mitte ühekordne projekt. Enamikus arenenud riikides on vastsündinute ainevahetushaiguste sõeluuringud ühtselt aktsepteeritud ja kõige pikaajalisemad programmid.

Klassikalise galaktoseemia sõeluuringu otstarbekus on vastuoluline teema, mille üle on aastaid arutletud. 2017. aastal avaldatud Cochrane'i süstemaatilises ülevaates soovisid autorid võrrelda sõeltestitud ja sõeltestimata rahvastikke, kuid ülevaadet koostades ei leitud ühtegi randomiseeritud kontrollitud või kvaasi-randomiseeritud kontrollitud uuringut. Autorid sõnasid, et on andmeid, mis toetavad sõeluuringu efektiivsust, ning soovitasid galaktoseemia sõeluuringuprogrammi välja töötada konsensuslikult ning teaduslikule tõendusele tuginedes [19]. Enamasti jäetakse

klassikaline galaktoseemia vastsündinute sõeluuringuprogrammidest välja kahel põhjusel: seda on võimalik kliiniliselt diagnoosida ja pikaajalised komplikatsioonid arenevad sõltumata varajasesst ravist [20]. Oluline on ka valepositiivsete testitulemuste suur hulk [9].

Siiski on neid riike, kus klassikaline galaktoseemia on osa vastsündinute sõeluuringuprogrammist. Klassikalise galaktoseemia sõeluuringut rakendatakse Leedus, Austrias, Saksamaal, Ungaris, Irimaal, Rootsis, Šveitsis ja Hollandis; Türgis, Itaalias ja Belgias on pilootprojektid. USAs tehakse sõeluuringut kõikides osariikides ning Kanadas kahes provintsis. Norra, Taani ja Šotimaa on oma programmid peatanud [20].

4.2. Galaktoseemia sõeluuring Irimaal

Vastsündinute sõeluuringuga klassikalise galaktoseemia avastamiseks alustati Irimaal 1972. aastal ja see on osa vastsündinute riiklikust sõeluuringuprogrammist. Perioodil 1972–2011 avastati vastsündinute sõeluuringuga 135 galaktoseemia juhtu, neist 130-t jälgitakse riiklikus kaasasündinud ainevahetushaiguste keskusel NCIMD (National Centre for Inherited Metabolic Disorders).

Klassikalise galaktoseemia avaldumus Irimaal on 1 haigusjuht 16 476 elussünni kohta. Kui vaadata Iiri rändrahvast muust rahvastikust eraldi, siis nende hulgas on avaldumus 1 haigusjuht 430 kohta ja muu rahvastiku seas 1 haigusjuht 33 917 kohta. [14]

Diagnoosimiseks kasutati Beutleri testi. Testi positiivse tulemuse korral tehti kvantitatiivne GALT-ensüümi aktiivsuse analüüs verest ning selle järel geeni mutatsioonanalüüs. Selle uuringu tulemused toetavad varasemaid andmeid, et hoolimata sõeluuringust ja varajasesst ravist on pikaajaliste komplikatsioonide esinemine suur. [14]

Irimaal koordineerib vastsündinute sõeluuringut NNBSL (National Newborn Bloodspot Screening Laboratory), mis analüüsib kõik testkaardid [21].

Iiri vastsündinute sõeluuringuprogrammis võetakse beebi kannast vereproov 72.–120. tunni (st 3.–5. päeva) jooksul peale sünni. Klassikalise galaktoseemia suurema riskiga on rändrahva esindajatel ja galaktoseemiahaigete lähedastel sündinud vastsündinud. Neile pakutakse esimesel elupäeval klassikalise galaktoseemia sõeluuringut Beutleri testiga ja soovitatakse vastsündinute toitmiseks kasutada soja baasil toitesegu kuni testitulemuste selgumiseni. Sõltumata sellest, kas vastsündi-

nule on tehtud sõeluuringuanalüüs või mitte, tuleb klassikalisele galaktoseemiale omaste sümptomitega vastsündinuid uuesti kontrollida. [21]

Positiivse testitulemuse korral võetakse NNBSList ühendust vastava sünnitusosakonnaga, kuhu antakse informatsioon potentsiaalsest juhust ja detailsed juhised, kuidas vastsündinut edasi uurida ja jälgida. Vastsündinu võetakse lastehaiglasse edasiste analüüside tegemiseks ja lapse seisundi jälgimiseks. Juhul kui sõeluuringutestid on korras, st vastsündinul ei esine klassikalist galaktoseemiat, perega ühendust ei võeta. [21]

4.3. Galaktoseemia sõeluuring Rootsisis

Rootsis on klassikalise galaktoseemia avaldumus 1 haigusjuht 100 000 kohta, mis on üks väiksemaid Euroopas. Seal alustati vastsündinute uurimist galaktoseemia suhtes 1967. aastal. 1967.–1985. aastani kasutati bakteriaalset inhibitsioonitesti (ingl *bacterial inhibition assay*) koos Guthrie meetodiga fenüülketonuuria avastamiseks. 1985. aastast kasutatakse Beutleri testi esmase testina, mida tehakse päeval, kui proov saabub laborisse. Juhul kui sellel testil määratud GALT-ensüümi aktiivsus on $\leq 15\%$ normaalsest, tehakse teise etapi testina GAL-DH-test samal päeval. GAL-DH-test on poolkvantitatiivne, võimaldades hinnata galaktoosi sisaldust proovis ühe tunni jooksul. Seega võimaldab Rootsisis rakendatav sõeluuringuprogramm galaktoseemia usaldusväärse ja täpse diagnoosimise samal päeval, kui analüüs jõuab laborisse, ning järgmisel päeval kinnitatakse diagnoos lõplikult galaktoosi ja Gal-1-P kvantitatiivse analüüsiga. Kõik need testid tehakse testkaardile võetud vereproovist. Selle skeemi alusel diagnoositakse klassikaline galaktoseemia esimese elunädala lõpuks. Selle sõeluuringuprogrammi spetsiifilisus on suur (99,9%). Kui sõeluuringuprogrammis langetati Beutleri testi otsustuspiir $\leq 15\%$ -le ning tõsteti Gal-1-P sisalduse otsustuspiiri $\geq 1,5$ mmol/l-le, vähenes oluliselt valepositiivsete testide arv. [9]

Perioodil 1985–2009 oli vastsündinu keskmine vanus diagnoosimisel 6,5 päeva (4–14 päeva). 2007. aastast muudeti vastsündinutelt proovide kogumise alampiiri soovitus 72 tunnilt 48 tunnile. Proovid võetakse keskmiselt 2,9-päevastelt vastsündinutelt ja testkaardid jõuavad laborisse keskmiselt 5,5 päeva möödumisel sünnist. Seega on kindla diagnoosi saamine ja ravi alustamine võimalik vastsündinu esimese elunädala jooksul [9].

Rootsis on Beutleri metoodikal põhineva sõeluuringumeetodi rakendamise kogukulud (reagensid, aparatuur, tööaeg) 0,25 eurot lapse kohta [9].

4.4. Galaktoseemia sõeluuring Hollandis

Hollandis on klassikalise galaktoseemia avaldumus 1 haigusjuht 52 800 kohta. Seal toimub klassikalise galaktoseemia sõeluuring 2007. aastast ning kasutusel olevat skeemi on korduvalt täiustatud. Sõeluuringut alustati ainult üldgalaktoosi määramisega verest. Kolme kuu möödudes muudeti programmi selliselt, et rakendatakse kaheetapilist testimist, kasutades sama testkaarti. Esmalt määratakse GALT-ensüümi aktiivsus ning positiivse testi korral mõõdetakse üldgalaktoosi sisaldus veres. Praegu on klassikalise galaktoseemia leidmiseks piirnormid järgnevad: esmasel testil veres GALT jääkaktiivsus $\leq 2,0$ U/dl ja teise etapi testil veres üldgalaktoosi sisaldus ≥ 1100 $\mu\text{mol/l}$. [22] Hollandis ravitakse kõiki uurituid kui klassikalise galaktoseemia haigeid, kui neil on $< 15\%$ ensüümi jääkaktiivsus ja/või esineb haigusseoseline genotüüp.

Vastsündinute sõeluuringu eest vastutab Hollandis RIVM (Hollandi Riiklik Rahvatervishoiu ja Keskkonna Instituut) tervishoiuministeeriumi ülesandel.

Raseduse kolmandal trimestril ja lapse sünni registreerimisel perekonnaseisuametis antakse vanematele sõeluuringut tutvustav infoleht. Sõeluuringuproovid kogutakse testkaardile 3.–7. päeval pärast sünni seal, kus vastsündinu parajasti on, enamasti kodus. Proove analüüsitakse 5 regionaalses vastsündinute sõeluuringu laboris ning tulemused teatatakse RIVMi piirkondlikku keskusesse. Kui tulemused on korras, peresid ei teavitata. Kahtlusega tulemustest annab RIVMi töötaja teada perearstile, kelle ülesanne on vastsündinu suunata ülikoolihaiglasse, kus diagnoos kinnitatakse ja alustatakse ravi. Hollandis lõppeb sõeluuring haiguskahtlusega vastsündinu suunamisega lisauuringutele diagnoosi kinnitamiseks. [23, 24] Kinnitatud diagnoosiga vastsündinud suunatakse edasisele jälgimisele ainevahetushaigustega tegelevatesse keskustesse [22].

4.5. Galaktoseemia sõeluuring Saksamaal

Alates 2004. aastast avaldatakse vastsündinute sõeluuringut kokku võtvad raportid Saksamaa Vastsündinute Sõeluuringu Ühingu lehel. Värskeim raport on 2017. aasta kohta [25]. Vastsündinute sõeluuringut peetakse rahvatervishoiu sekkumiseks, millele on õigus Saksamaal sündinud igal vastsündinul. Proov võetakse kõigilt ajalisena sündinud vastsündinutelt, ning enneaegsetelt vastsündinutelt, kelle gestatsiooniaeg on rohkem kui 32 nädalat. Proov võetakse 36–72 tunni möödudes sünnist.

Sõeluuringu täielikkuse tagamiseks kasutatakse kontrollmehhanismina (mitte kõigis liidumaades) sõeluuringust keeldujate ja vastsündinute surmade registreerimiseks tühje testkaarte, mis saadetakse laborisse [26].

2016. aastal leidis kinnitust 14 klassikalise galaktoseemia juhtu, mis tegi levimuseks 1 haigusjuhu 56 581 kohta [27]. 2017. aastal oli vastavalt 6 kinnitatud juhtu ja levimus 1 haigusjuht 130 817 kohta (vrd 2012. aastal 9 juhtu, levimus 1 haigusjuht 74 838 kohta [26]).

Klassikalise galaktoseemia sõeluuringul lähtutakse üleriigilisest juhendist ning sõeluuringuks kasutatakse kaheetapilist testimisskeemi sarnaselt Rootsiga, kus esmalt määratakse testkaardile võetud vereplekist fluoromeetriliselt GALT-ensüümi aktiivsus ja seejärel teise etapi testina samast testkaardist galaktoosi sisaldus. Saksa maal tehakse galaktoseemia sõeluuringu analüüsi 15 laboris, kus on kasutusel erinevad analüütilised platvormid. Otsustuspiirid on metoodikaspetsiifilised, kuid poolkvantitatiivse analüüsi korral jäävad otsustuspiirid allapoole 30%. Testkaardist määratud galaktoosi sisalduse otsustuspiir on 15–20 mg/dl. Selle sõeluuringu-programmi alusel kutsuti 2017. aastal täpsustavatele uuringutele klassikalise galaktoseemia esinemise täpsustamiseks 168 patsienti, kellest 6-l kinnitus klassikalise galaktoseemia diagnoos [25].

4.6. Galaktoseemia sõeluuring USAs

USAs rakendatakse vastsündinute klassikalise galaktoseemia sõeluuringut kõikides osariikides. Pyhtila *et al.* [28] uurisid vastsündinute sõeluuringus galaktoseemia käsitlemist osariikides. Selgus, et kõigis uuringule vastanud programmides kasutatakse GALT-ensüümi aktiivsuse määramist, kuid testide otsustuspiirid olid erinevad. Mõnedes osariikides mõõdetakse ka üldgalaktoosi (galaktoosi ja Gal-1-P-d) kõikides proovides, mõnedes vaid neis proovides, milles on GALT-ensüümi aktiivsus väike või puuduv. Märkimisväärne on, et osariikides, kus kasutatakse haiguse leidmiseks nii GALT-ensüümi aktiivsuse kui ka üldgalaktoosi määramist, ning osariikides, kus kasutatakse üksnes GALT-ensüümi aktiivsuse mõõtmist, on sarnased klassikalise galaktoseemia avastamismäärad (1,67 haigusjuhtu 100 000 sõeluuritu kohta). Ühel meelel ollakse ka selles osas, mis puudutab klassikalise galaktoseemia positiivset sõeluuringu tulemust – haiguskahtlusega vastsündinule rakendatakse ravidieeti jätku-uuringute tulemuste selgumiseni. Kui teine test kinnitab, et vastsündinu on haige, dieet jätkub, kui terve, ravidieet lõpetatakse.

Näiteks Tennessee osariigis on vastsündinute sõeluuring kõigile kohustuslik. Proovid võetakse 24.–48. elutunni jooksul sünnitushaiglas ja saadetakse sõeluuringulaborisse. Testkaarte transporditakse kulleriga laborisse iga päev. 24–48 tunni möödumisel proovide saabumisest laborisse on teada esimesed tulemused ning positiivsest tulemusest teatatakse telefoni või e-postiga jätku-uuringu programmi läbiviijatele. Jätkuprogrammis korraldatakse jätku-uuringud, kinnitatakse diagnoos ja määratakse ravi. Hoolimata vastsündinu sõeluuringuanalüüside tulemusest tehakse sümptomaatilistel beebidel diagnostiline hindamine. Sõeluuringut korraldab Tennessee osariigi tervishoiuministeerium. [29]

USAs nähakse vaeva vastsündinute sõeluuringu tingimuste föderaalset ühtlustamist nimel, et jõuda vastsündinute sõeluuringu ühtsete kvaliteediindikaatorite rakendamiseni [30].

4.7. Sõeluuringu kulutõhusus

Galaktoseemia sõeluuringu majanduslikke analüüse on teatud mõned üksikud. Hatam *et al.* [31] analüüsisid Iraanis Farsi provintsis Shirazi linnas 81 837 vastsündinut, kellega pöörduti Shirazi Meditsiiniülikooli sõeluuringulaborisse 2010. aastal. Kasutati otsustuspuu mudelit, andmed koguti ühiskonna vaatepunktist. Võrreldi kulusid sõeluuringus mitteosalenud ja sõeluuringus osalenud haigetele koos järgnevate ravi- jm kuludega.

Elukvaliteeti hinnati ajaelistusmeetodiga (ingl *time trade-off*), kus 36-le kogenud õele patsientide esindajatena anti intervjuu käigus valida, kas nad elaksid kauem ja mitmete terviseprobleemidega või elaksid vähem ja parema elukvaliteediga. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) leiti kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta ja diskonteerimist rakendati määraga 3%.

Analüüsist selgus, et peale sõeluuringut vähenesid ravikulud umbes kolmandiku võrra võrreldes sõeluuringul mitteosalenute ravikuludega. Sõeluuringu abil elukvaliteedi hinnang peaaegu kahekordistus. Elukvaliteedi hinnang oli ilma sõeluuringuta 0,475 ja koos sõeluuringuga 0,896. Sõeluuringut rakendades oleks võimalik patsiendi kohta kokku hoida 19 641 USA dollarit. Võrreldes sõeluuringut selle puudumisega oli ICER 12 000 USA dollarit QALY kohta.

Camelo *et al.* [32] uuringu eesmärk oli uurida galaktoseemia avaldumust Brasiilias Sao Paulo osariigis ja teha kulu-tulu analüüs alustatava galaktoseemia sõeluuringu kohta. Galaktoseemia sõeluuringu lisamist olemasolevasse vastsündinute sõel-

uuringuprogrammi võrreldi oportunistliku lähenemisega. Sõeluuringus osales 59 953 vastsündinut. 158 proovi (0,26% kõigist sõeluuringuproovidest) olid positiivsed, avastati kolm galaktoseemia juhtu. Sõeluuritud laste hulgas oli kolm surma, millest ükski ei olnud galaktoseemia põhjustatud. Sõeluuringuprojektile eelneval 6 kuul diagnoositi üks klassikalise galaktoseemia ja üks Duarte galaktoseemia juhtum.

Tulud jaotati kolme ossa. Esiteks hoiaks galaktoseemia sõeluuring kokku hilisest avastamisest tekkinud kiireloomulist sekkumist vajavate ravijuhtude kulud. Sao Paolo sündide (600 000) juures tähendaks see aastas umbes 30 kroonilise haige ravi. Teiseks vajaksid varajase diagnoosiga patsiendid vähem meditsiinilist abi. Kolmandaks võiksid potentsiaalsest 30 patsiendist 13 olla võimelised töötama normaalselt, ka hilise diagnoosi korral. Autorid leiavad, et tegemist on kulutõhusa sekkumisega ja soovivad seda riiklikku vastsündinute sõeluuringuprogrammi lisada.

Lisaks neile uuringutele on olemas ka Hispaania galaktoseemia kulutõhususe analüüs, mis avaldati 2013. aastal, kuid see on kättesaadav vaid hispaaniakeelsena.

4.8. Kokkuvõtte sõeluuringu korraldusest ja kulutõhususest

Sõeluuringu esmase testina kasutatakse Beutleri testi (määratakse GALT-ensüümi aktiivsus), mis tehakse vastsündinu verest. Enamasti kasutatakse kaheetapilist testimist. Tervishoiuministeeriumite allasutused, kes on rahvatervishoiu sekkumiste eest vastutavad, tegelevad vastsündinute sõeluuringute korraldamise ja kvaliteedi jälgimisega.

Galaktoseemia sõeluuringu peamiseks probleemiks peetakse suurt valepositiivsete testide arvu, mis tähendab, et vastsündinule rakendatakse laktoosi- ja galaktoosivaba dieeti ning täiendavate testide tegemiseks tuleb arstide poole pöörduda. Valepositiivsete hulka kuuluvad ka galaktoseemia variandid (nt Duarte galaktoseemia, kus GALT-ensüümi aktiivsus on väiksem kui tervetel), mis teadaolevalt ei põhjusta terviseprobleeme ega vaja ravi. Valenegatiivseid tulemusi sõeluuringuprogrammides leitud ei ole. Rootsis ja Hollandis on muudetud testide otsustuspiire, et vähendada valepositiivsete tulemuste hulka.

Galaktoseemia sõeluuringu efektiivsuse kohta ei ole tehtud kontrollitud tingimustega uuringuid. Kulutõhususe uuringuid on üksikuid, mistõttu on galaktoseemia sõeluuringu efektiivsuse ja majandusliku tõhususe kohta teaduskirjanduses informatsiooni vähe.

5. Galaktoseemia sõeluuring Eestis

Eestis alustati vastsündinute sõeluuringuga kaasasündinud haiguste leidmiseks 1993. aastal, kui vastsündinuid uuriti fenüülketonuuria suhtes. 1996. aastal lisandus kaasasündinud hüpotüreoosi uurimine. 2014. aasta jooksul viidi läbi vastsündinute laiendatud sõeluuringu pilootprojekt (lisati 18 uut ravitavat ainevahetushaigust). Alates 2015. aastast toimub Eestis vastsündinute laiendatud sõeluuring [33] ja sellega koos klassikalise galaktoseemia sõeluuringu pilootprojekt [15].

5.1. Vastsündinute sõeluuring Eestis

Eestis toimub alates 2014. aastast vastsündinute sõeluuring 19 päriliku ainevahetushaiguse ja kilpnäärme alatalitluse määramiseks, millele aasta hiljem lisandus eraldiseisva projektina galaktoseemia uuring. Lapse 3.–5. elupäeval võetakse sünnitusosakonnas või lastehaiglas lapselt kannast vereproov väikeste veretilkadena, mis kogutakse filterpaberist testkaardile. Proovid saadetakse analüüside tegemiseks TÜ Kliinikumi geneetikakeskuse laborisse Tartus.

Vastsündinute sõeluuringus testitakse lapsi järgmiste haiguste avastamiseks:

- kaasasündinud hüpotüreoos ehk kilpnäärme alatalitus (KSHT);
- vitamiini B12 puudulikkus;
- aminohapete ainevahetuse häired: fenüülketonuuria, vahtrasiirupi tõbi, türosineemia I tüüp, homotsüstinuuria, arginineemia, tsitrullineemia I tüüp;
- orgaanilised atsidiuriad: isovaleraatatsidiuuria, metüülmalonaatatsidiuuria, propionaatatsidiuuria, glutaraatatsidiuuria I tüüp;
- rasvhapete ainevahetushäired: keskmise ahelaga rasvhapete oksüdatsiooni puudulikkus, pika ahelaga rasvhapete oksüdatsiooni puudulikkus, MAD defitsiit (glutaraatatsidiuuria II tüüp); väga pika ahelaga rasvhapete oksüdatsiooni puudulikkus, karnitiini transporteri defitsiit, karnitiini-atsüülkarnitiini translokaasi puudulikkus, karnitiini palmitoüültransferaasi I puudulikkus, karnitiini palmitoüültransferaasi II puudulikkus [33].

Vereproovi ei tohi koguda enne lapse 48. elutundi, sest enamik kehale kahjulikke ainevahetuse vaheühendeid, mida analüüsid määratatakse, ei ole jõudnud veres piisaval hulgal koguneda. Kui vastsündinuga minnakse haiglast koju enne lapse 48. elutundi, kutsutakse laps sünnitusosakonda analüüsi andma 3.–7. elupäeval. Sõeluuringus osalemiseks küsitakse lapsevanema nõusolekut. Osalemisest keeldub 0,3–0,4% lapsevanematest.

Kui sõeluuringu tulemused on normis, siis peredega ühendust ei võeta. Kui lapse sõeluuringu tulemustes esineb normist kõrvalekaldeid, võetakse lapsevanematega ühendust ja korraldatakse korduvtestimine. Kui kordusproovi tulemus püsib kõrgeenenuna, korraldatakse lapsele vastuvõtt vastava eriarsti juures (geneetik, endokrinoloog, lastearst), et teha lisauuringud ja vajadusel alustada ravi.

Vastsündinute sõeluuringu läbis Eestis 2014.–2018. aastal 69 043 vastsündinut, ainevahetushaiguste positiivseid tulemusi oli kokku 109, millest 66 osutusid jätku-uuringutes valepositiivseteks. Diagnoos kinnitus 43 vastsündinul: 28-l oli vitamiini B12 puudulikus; 13-l hüperfenüülalanineemia ja 2-l glutaraatatsiduuria. Kaasasündinud hüpotüreoosi diagnoositi kokku 9 juhul. Galaktoseemia osas oli 3 aasta 5 kuu jooksul esmasproov positiivne 11 juhul, mis jätku-uuringutes osutusid kõik valepositiivseteks. Kokkuvõttes leiti vastsündinute sõeluuringus 52 haigusjuhtu ehk 1 haigusjuht 1328 sõeluuringu läbinud vastsündinu kohta. Sõeluuringu paketi 15 haiguse osas olid kõik testitulemused negatiivsed. [15]

5.2. Galaktoseemia oportunistlik sõeluuring Eestis

Kui vastsündinul esineb klassikalisele galaktoseemiale viitavaid sümptomeid (maksa düsfunktsioon, sage oksendamine, üldseisundi häire jms), tehakse ka minimaalse kahtluse korral galaktoseemia uuringud. Esmase testina tehakse sel juhul vastsündinu uriinist Benedicti test (Eesti Haigekassa (EHK) teenus 66138), mida teostavad ainult TÜ Kliinikum ja Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK). Testiks kulub 15 minutit, kuid vastuste saamise kiirus sõltub proovi saabumisest laborisse. Olulise kliinilise kahtluse korral (s.o patsiendil esinevad viitavad sümptomid) tehakse test erakorralisena. TÜ Kliinikumis ja ITK-s on erakorralise testi tulemused raviarstile kättesaadavad lapse järgmiseks toitmiskorraks.

Kui Benedicti testi tulemus on positiivne, analüüsitakse erakorralisena uriini monosahhariidide sisaldust GC/MS-meetodil (EHK teenus 66139). Tulemus saadakse ühe tööpäeva jooksul alates proovi saabumisest laborisse. Uriini monosahhariidide analüüsi GC/MS-meetodil tehakse TÜ Kliinikumis ja Terviseameti laboris Tallinnas.

Väljastpoolt Tallinna ja Tartut saabunud proovide menetlusaeg on pikem transpordile kuluva aja võrra. Seega on Tallinna lastehaiglas kliinilise kahtluse korral sümptomaatilisel patsiendil galaktoseemia usaldusväärse informatiivsusega diagnoositav maksimaalselt 3 päevaga. Seejärel kulub diagnoosi kinnitamisele molekulaargeneetilisel analüüsil minimaalselt 1–3 tööpäeva (*cito* tellimus), rutiinses töövoos 2–3 nädalat. Juhul kui kahtlus haigusele tekib maakonnahaiglas (on juhtunud 2003.

ja 2006. aastal), on 2 tegutsemisvõimalust: 1) haige üleviimine lastehaiglasse Tartus või Tallinnas; 2) analüüside saatmine vastavaid analüüse teostavasse laborisse. Tõenäoliselt sõltub nende võimaluste rakendamine lapse üldseisundist, sest üldseisundi olulise häire esinemisel suunatakse patsiendid reeglina regionaalsesse lastehaiglasse.

Vastsündinutega tegelevate arstide teadlikkus klassikalisest galaktoseemiast on väga hea ning see haigus kuulub toitmisraskustega vastsündinute diferentsiaaldiagnostikasse, mida kinnitab ka haiguse suhteliselt suur esinemissagedus Eestis. Samas siiski suri 2012. aastal galaktoseemiaga vastsündinu, kellel diagnoositi kliiniliste sümptomite alusel galaktoseemia 10. elupäeval. Samal päeval alustati galaktoosivaba dieediga, ent laps suri 12. elupäeval sepsisesse (verekülvist isoleeriti *E. coli*).

Kliinilise kahtluse korral galaktoseemia esinemisele alustatakse viivitamatult galaktoosivaba dieeti ja sepsise sõeluuringut. Galaktoosivaba dieetravi lõpetatakse, kui klassikaline galaktoseemia on välistatud (peale GALT-ensüümi aktiivsuse määramist, uriini monosahhariidide analüüsi ja/või geenitesti).

5.3. Galaktoseemia organiseeritud sõeluuring Eestis

Ainevahetushaiguste sõeluuringu proovid vastsündinu kapillaarverest kogutakse testkaardile (filterpaberile) vastsündinu 3.–4. elupäeval (48.–72. elutunnil) kesk-, üld- ja regionaalhaiglate sünnitusosakondades ja lastehaiglates. Varakult koju lubatud vastsündinuga tuleb käia esimesel elunädalal sünnitusmajas järelkontrollis, mille käigus võetakse sõeluuringuproov. Kodus sünnitanud naised peavad pöörduma arsti juurde vastsündinu 3.–5. elupäeval.

Haiglates kogutud testkaardid saadetakse 2018. aasta kevadest igal tööpäeval (varem vähemalt 2 korda nädalas) analüüsimiseks TÜ Kliinikumi kliinilise geneetika keskusesse Tartus. Laboris tehakse samast testkaardist lisaks klassikalise galaktoseemia testile kaasasündinud hüpotüreooosi ning 19 päriliku ainevahetushaiguse sõeluuringutestid.

Laboris sisestatakse analüüsi saabumise päeval vastsündinu andmed haigla/labori infosüsteemi. Esimesena tehakse testkaardilt modifitseeritud Beutleri test klassikalise galaktoseemia tuvastamiseks, seejärel tehakse testkaardilt teiste määratavate haiguste testid.

Positiivse tulemuse korral, st juhul kui test näitab GALT-ensüümi aktiivsuse puudumist, tehakse alates 2018. aastast üldgalaktoosi määramise kiirtest. Selle testi

positiivse tulemuse korral võetakse sõeluuringulaborist telefonitsi ühendust lapsevanemaga ning olenevalt lapse tervisest ja kahtlustatavast haigusest kutsutakse perekond TÜ Kliinikumi kliinilise geneetika keskusesse või lastehaiglasse pediaatri või meditsiinigeneetiku ambulatoorsele vastuvõtule, või suunatakse Tallinnasse või Tartusse lastehaiglasse. Sünnitusmaja teavitatakse kiirtesti positiivsest tulemusest vaid juhtudel, kui lapsevanem annab info, et laps on haiglas/sünnitusmajas.

Vastuvõtul või haiglas võetakse lapselt diagnoosi kinnitamiseks vereproov *GALT*-geeni analüüsiks ja uriinianalüüs Benedicti testi ja suhkrute määramiseks GC/MS-meetodil. TÜ Kliinikumi laboris tehakse geenianalüüs erakorralisena ning vastus on võimalik saada 1–3 tööpäeva jooksul tavapärase 2–3 nädala asemel. TÜ Kliinikumi labori 2018. aasta tegevuse analüüs näitas, et keskmiselt jõuavad proovid laborisse lapse esimesel elunädalal ja usaldusväärsed testitulemused selguvad keskmiselt 6,4 päeva pärast sündi.

Sünnijärgselt veel statsionaarsel ravil viibiva vastsündinu positiivse sõeluuringu testi korral teavitatakse vastava haigla valvearsti, et haiglas saaks teha vajalikud täpsustavad analüüsid.

Eesti vastsündinute sõeluuringukulud kannab Eesti Haigekassa, st rahastatakse kõigi Eesti kodanikest vastsündinute uurimist. Klassikalise galaktoseemia uuringuid ravikindlustuse vahenditest sõeluuringuna ei rahastata.

5.4. Eestis toimuva sõeluuringu täiustamisvõimalused

Klassikalise galaktoseemia oportunistlikku sõeluuringut Eestis võib pidada suhteliselt efektiivseks lähenemiseks, sest tõenäosus, et Eestis on olnud diagnoosimata haigusjuhte, on minimaalne. Sõeluuringu tõhususe tagab eeskätt Eesti tervishoiusüsteemi korraldus: regionaalsetes ja keskhaiglates vastsündinuid konsulteerivad lastearstid tunnevad galaktoseemia kliinilist avaldumist ning minimaalse kliinilise kahtluse korral tehakse vajalikud analüüsid või suunatakse patsient analüüside tegemiseks edasi lastehaiglasse. Samas ei hoidnud see lähenemine ära galaktoseemiahaige vastsündinu surma 2012. aastal.

Vastsündinute organiseeritud sõeluuringu tulemused peaksid uuritavate jaoks olema teada esimese elunädala lõpuks, et kasutada ära varase testimise eelist ning leida asümptomaatilisi või sümptomite kujunemise varajases järgus vastsündinuid. Praeguse transpordikorralduse juures saadavad osad haiglad endiselt liiga hilja proovid

laborisse. Selleks, et rahvastikupõhisest sõeluuringust saadav kasu oleks võimalikult suur, tuleks testkaardid saata laborisse 24 tunni jooksul peale vereproovi võtmist.

Eestis on avaldatud klassikalise galaktoseemia kliinilise käsitluse juhend [5], mis on vastava rahvusvahelise juhise [4] lühendatud versioon ning suunatud galaktoseemia jälgimise ja raviga tegelevatele spetsialistidele, keda Eestis on üksikuid. Kahjuks ei käsitle juhend laiemale arstkonnale (lastearstid, perearstid) suunatud praktilisi nõuandeid, mis harvaesinevat haigust arvestades oleks hädavajalik. Näiteks puudub juhendist positiivse sõeluuringutestiga patsiendi käsitlus, mis on siinses kontekstis eriti oluline. Rutiinne praktika maailmas on, et klassikaline galaktoseemia vastsündinul on erakorraline diagnoos ning haiguse potentsiaalset iseloomu arvestades ei ole mõeldav positiivse sõeluuringutesti korral patsientide ambulatoorne käsitlus, vaid on vajalik vastsündinu viivitamatu hospitaliseerimine ravi alustamiseks.

Erinevalt mitmetest teistest Euroopa riikidest puudub Eestis vastsündinute sõeluuringuregister, kuhu andmed koguda, ning sõeluuringu juhtasutus. Juhtasutuse ülesanne peaks olema sõeluuringuprogrammi koordineerimine, arendamine ja kvaliteedi hindamine ehk kogu vastsündinute sõeluuringu juhtimine.

5.5. Galaktoseemia sõeluuringu optimaalne korraldus Eestis

Galaktoseemia sõeluuring on lahutamatu osa vastsündinute sõeluuringuprogrammist. Tegemist on rahvastikupõhise sõeluuringuga, mida koordineerib juhtasutus ja mille andmed salvestatakse vastavasse registrisse.

Sõeluuringu sihtrühm on kõik Eestis sündivad lapsed, kellelt sünnitusosakondades või -haiglates kogub ämmaemand või õde 48.–72. elutunnil vastavale testkaardile vereproovid. Vanemaid informeerib sõeluuringust proove võttev meditsiinitöötaja. Siinjuures võiks kaaluda Hollandi näitel vastava informatsiooni edastamist vanematele enne lapse sünni raseduse jälgimise käigus. Vereproovide transpordi TÜ Kliinikumi laborisse korraldab haigla igal tööpäeval, kasutades selleks vajadusel kullerteenust.

Sõeluuringulaboris analüüsitakse 24 tunni jooksul samal päeval saabunud testkaardid. Samalt testkaardilt tehakse kokku kolm analüüsi: esmajärjekorras klassikalise galaktoseemia väljaselgitamiseks Beutleri test, seejärel hüpotüreooosi määramise test ja muude sõeluuritavate ainevahetushaiguste testid.

Juhul kui esmane galaktoseemia määramise test on positiivne, kontrollitakse seda teisel meetodil. Kui testitulemus on positiivne, helistatakse vastsündinu perele

laborist viivitamata ning vastsündinu suunatakse lastehaiglasse jälgimisele. Lastehaiglas jälgitakse vastsündinu üldseisundit, võetakse proovid täiendavate testide jaoks ning rakendatakse galaktoosivaba dieeti. Sõeluuringu lõpetab diagnoosi (või selle puudumise) kinnitamine.

Vastsündinute sõeluuringu puhul on oluline, et see oleks riiklik programm, mille korraldamise, koordineerimise, arendamise ja kvaliteedi jälgimisega tegeleks juhtasutus. Vastsündinute sõeluuring ei saa sõltuda ühe asutuse tööst või projektipõhisest rahastamisest. Vastsündinute sõeluuringu käigus tehtud analüüsid ja nende vastused kogutakse sõeluuringu registrisse programmi kvaliteedi hindamiseks ja vajadusel epidemioloogilisteks uuringuteks. Registrisse kogutakse ka sõeluuringust keeldumised.

Selleks, et kõik sõeluuringu osapooled teaksid oma kohustusi, õigusi ja vastutust, on mõistlik koostada põhjalik vastsündinute sõeluuringu juhend. Juhend saaks olla aluseks osapoolte töö korraldamisele, et jõuda analüüside vastusteni kiireimal võimalikul moel.

Vastsündinute sõeluuringuprogramm Eestis peab tagama, et sõeluuringu vastused oleks olemas hiljemalt lapse 7. elupäeva vanuses, soovitatavalt 5.–6. elupäeval. Testitavatest ainevahetushaigustest on kõige aegkriitilisema tähendusega galaktoseemia, kus vastuse hilinemine kauem kui nädala tähendab vastsündinu jaoks tervisekahjude riski suurenemist.

6. Eelarve mõju analüüs

Järgnevalt hinnatakse vastsündinute sõeluuringu laiendamise ressursivajadust, võrreldes seda praeguse olukorraga, kus Eesti Haigekassa tasub vastsündinute laiendatud sõeluuringu ja galaktoseemia oportunistliku sõeluuringu eest, kuid mitte galaktoseemia organiseeritud sõeluuringu eest.

2015. aasta novembrist alates on uuritud kõiki vastsündinuid laiendatud sõeluuringu käigus testkaardile kogutud vereplekkidest tehtavate analüüsidega. Samast testkaardist on lisaks juba analüüsitavatele ainevahetushaigustele võimalik tuvastada ka klassikalist galaktoseemiat.

Galaktoseemia sõeluuringu edukuse eelduseks on, et testkaardid jõuavad haiglatest Tartusse TÜ Kliinikumi laborisse igal tööpäeval ning laboris selguvad testitulemused hiljemalt vastsündinu 7. elupäevaks, tööpäevadel maksimaalselt 24 tunni jooksul proovi laborisse saabumisest.

Kui tulemused jõuavad perekonnani vastsündinu 7. elupäevaks, ei ole vastsündinul veel väga tõsiseid sümptomeid kujunenud. Analüüsi teise etapi positiivse tulemuse korral vastsündinu hospitaliseeritakse. Haiglas jälgitakse vastsündinu üldseisundit, rakendatakse ravidieeti, tehakse sepsise sõeluuring ning võetakse veri geenianalüüsiks. Sellega kinnitatakse või lükatakse ümber klassikalise galaktoseemia diagnoos.

Galaktoseemia sõeluuringu sihtrühma kuuluvad kõik Eestis sündivad lapsed nende 48.–72. elutunnil (3.–4. elupäeval). Arvestatakse 14 000 elussünniga aasta kohta.

Kulude hindamisel arvestatakse, et vastsündinute ainevahetushaiguste sõeluuringu (EHK teenused 66147 ja 66706) praegustele kuludele lisandub klassikalise galaktoseemia avastamiseks tehtava GALT-ensüümi aktiivsuse määramise (Beutleri testi) kulu ning kõigile positiivse tulemusega testidele teise etapi, st üldgalaktoosi määramise testide kulu. TÜ Kliinikumi hinnangul on ühe Beutleri testi kulu 3–4 eurot [15].

Vastsündinute sõeluuring maksab Eesti Haigekassale ühe vastsündinu kohta samalt testkaardilt 19 ainevahetushaiguse leidmiseks tandem-mass-spektromeetriaga 14,51 eurot (EHK teenus 66147) ja hüpotüreooosi leidmiseks 6,49 eurot (EHK teenus 66706), kokku 21 eurot. Galaktoseemiatesti maksumuse (4 eurot) lisamine teeb vastsündinute sõeluuringu paketi maksumuseks 25 eurot.

Otsene lisakulu galaktoseemiatesti analüüsiks selle integreerimisel vastsündinute sõeluuringusse on hinnanguliselt 50 000 – 60 000 eurot. Valepositiivsete vastuste

välistamine jätku-uuringute abil on vajalik 1–5 juhul aastas ja nende uuringute maksumust on otstarbekas käsitleda koos tavapäraste raviteenustega, mis on seotud diagnoosi kinnitamisega kas ambulatoorselt või haiglas.

Eestis on probleemiks, et kuigi vastsündinute testkaartide laborisse jõudmise keskmine aeg on 5–6 päeva, jõuab osa testidest TÜ Kliinikumi laborisse alles lapse teisel elunädalal. Seetõttu tuleb arvestada täiendavate kuludega kullerteenuse (sh Cargo) kasutamiseks raviasutustest, kus ei toimi igapäevane ühendus TÜ Kliinikumi ühendlaboriga. Selle täiendava kulu arvestamine nõuab eraldi analüüsi praegu toimiva logistika osas ja ei ole raporti koostajatele jõukohane.

7. Järeldused ja soovitused

Raporti eesmärk oli hinnata, milline oleks klassikalise galaktoseemia sõeluuringu optimaalne korraldus Eestis. Teemakohase tõendusmaterjali läbitöötamine ja Eesti andmete analüüs võimaldab järeldada alltoodut.

1. Teaduskirjanduse alusel on kõigi vastsündinute varane uurimine galaktoseemia suhtes põhjendatud, sest kui diagnoosini jõutakse esimesel elunädalal, on tervisekahju osaliselt välditav. Hilinenud diagnoos viib ainevahetushäirete tulemusel püsivate tervisehäirete või surmani.
2. Galaktoosi muundavate ensüümide puudulikkust esineb sagedusega 1 juhtum 16 000 – 60 000 vastsündinu kohta. Paljudes riikides toimub vastsündinute sõeluuring erinevate pärilike ainevahetushaiguste suhtes ja galaktoseemia on osaks tavapärasest sõeluuringupaketist.
3. Galaktoseemia sõeluuringu efektiivsuse kohta ei ole uuringuid kontrollitud tingimustes ja ka kulutõhususe uuringuid on vaid üksikuid ehk informatsioon galaktoseemia sõeluuringu efektiivsuse ja majandusliku tõhususe kohta teaduskirjanduses on vähene. Seetõttu ei ole võimalik anda hinnangut galaktoseemia kulutõhususele ega koostada kulutõhususe mudelit Eestis toimuva sõeluuringu tarvis.
4. Eestis on sõeluuringus kasutusel Beutleri test, mis on tundlik, spetsiifiline ja odav ega vaja eriaparatuuri. Beutleri testi tegemiseks kasutatakse Eestis sama uuringumaterjali (vereproovi testkaardil), millega määratakse 20 päriliku ainevahetushaiguse riske.
5. Galaktoseemia esmastesti ehk Beutleri testi positiivne tulemus vajab kinnitamist ja selleks kasutatakse Eestis üldgalaktoosi määramise kiirtesti, mis tehakse samast uuringumaterjalist testkaardilt.
6. Eestis võetakse kõigis sünnitusosakondades vastsündinutel 3.–5. elupäeval 6 vereproovi testkaardile, mis saadetakse reeglina haigla transpordi või kullerteenuse abil kas igal tööpäeval või paar korda nädalas TÜ Kliinikumi ühendlaborisse Tartus.
7. Praeguse transpordikorralduse juures jõuab suur osa testkaartidest laborisse alles nädalaga ning valdav enamik vastustest lapsevanemateni ja sünnitusosakondadesse lapse teisel elunädalal ehk galaktoseemia mõistes liiga hilja.

8. Galaktoseemiat kinnitav vastus (esmastest ja kinnitav test) peaks saabuma vereproovi võtnud sünnitusosakonda lapse 5.–7. elupäeval, et korraldada lapse toomine haiglasse ja viivitamata rakendada galaktoosivaba dieeti.

9. Lahenduseks on kõigi vastsündinute testpaberite toimetamine laborisse 24 tunni jooksul pärast vereproovide võtmist. See tähendab kullerteenusele üleminekut osades raviasutustes ning galaktoseemiaproovi analüüsimist kõigil tööpäevadel.

10. Ülaltoodud põhjustel ei ole kohane käsitleda galaktoseemia sõeluuringut lahus teistest vastsündinute sõeluuringuanalüüsides, vaid see tuleks lugeda osaks vastsündinute sõeluuringust ning korraldada ja rahastada sõeluuringut tervikuna.

Kasutatud kirjandus

1. Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, et al. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):86.
2. Berry GT. Classic galactosemia and clinical variant galactosemia. In: Adam M, Ardinger H, Pagon R, et al., editors. *Genereviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2000.
3. Wada Y, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, et al. Biallelic galactosemia pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med* 2019;21(6):1286–94.
4. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inher Metab Dis* 2017;40(2):171–6.
5. Õunap K. Klassikalise galaktoseemia kliiniline ravijuhend: diagnoosimine, ravi ja jälgimine. *Eesti Arst* 2019;98(5):298–301.
6. Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, et al. Hereditary galactosemia. *Metabolism* 2018;83:188–96.
7. Õunap K, Joost K, Temberg T, et al. Classical galactosemia in Estonia: selective neonatal screening, incidence, and genotype/phenotype data of diagnosed patients. *J Inher Metab Dis* 2010;33(2):175–6.
8. Pasquali M, Yu C, Coffee B. Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018;20(1):3–11.
9. Ohlsson A, Guthenberg C, von Dobeln U. Galactosemia screening with low false-positive recall rate: the Swedish experience. *JIMD Rep* 2012;2:113–7.
10. Varela-Lema L, Paz-Valinas L, Atienza-Merino G, et al. Appropriateness of newborn screening for classic galactosaemia: a systematic review. *J Inher Metab Dis* 2016;39(5):633–49.
11. Li Y, Ptolemy AS, Harmonay L, et al. Ultra fast and sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometry based assay for galactose-1-phosphate uridylyltransferase and galactokinase deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011;102(1):33–40.
12. Hong X, Kumar AB, Ronald Scott C, et al. Multiplex tandem mass spectrometry assay for newborn screening of x-linked adrenoleukodystrophy, biotinidase deficiency, and galactosemia with flexibility to assay other enzyme assays and biomarkers. *Mol Genet Metab* 2018;124(2):101–8.
13. European Commission. Non-communicable diseases: rare diseases. (https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en).
14. Coss KP, Doran PP, Owoeye C, et al. Classical galactosaemia in Ireland: incidence, complications and outcomes of treatment. *J Inher Metab Dis* 2013;36(1):21–7.
15. Reinson K. Vastsündinute sõeltestimine Eestis 2014–2018 a. Ettekanne konverentsil: *Eesti Arstide Päevad* 2019, Viljandi, 04.04.2019. (https://arstideliit.ee/wp-content/uploads/2019/04/03-Reinson_VSS_2014-2018_EAP_2019.pdf).

16. Krabbi K, Uudelepp ML, Joost K, et al. Long-term complications in Estonian galactosemia patients with a less strict lactose-free diet and metabolic control. *Mol Genet Metab* 2011;103(3):249–53.
17. Carlson MD. Recent advances in newborn screening for neurometabolic disorders. *Curr Opin Neurol* 2004;17(2):133–8.
18. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation; 1968. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>).
19. Lak R, Yazdizadeh B, Davari M, et al. Newborn screening for galactosaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD012272.
20. Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, et al. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *J Inher Metab Dis* 2017;40(3):325–42.
21. National Bloodspot Screening Laboratory. A practical guide to newborn bloodspot screening in Ireland. 7th ed. Dublin; 2018. (<https://www.hse.ie/eng/health/child/newbornscreening/newbornbloodspotscreening/information-for-professionals/a-practical-guide-to-newborn-blood-spot-screening-in-ireland.pdf>).
22. Welling L, Boelen A, Derks TG, et al. Nine years of newborn screening for classical galactosemia in the Netherlands: effectiveness of screening methods, and identification of patients with previously unreported phenotypes. *Mol Genet Metab* 2017;120(3):223–8.
23. National Institute for Public Health and the Environment. Heel prick: organisation. 2018. (<https://www.rivm.nl/en/heel-prick/organisation>).
24. Vermeulen H, van Velzen R, Abbink F. Policy framework for prenatal and neonatal screening. Bilthoven: RIVM; 2018. (<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2018-0043.pdf>).
25. Nennstiel U, Lüdres A, Blankenstein O, et al. National screening report germany 2017. Oberschleisheim: 2019. (http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-e_2017.pdf).
26. Nennstiel U, Lüdres A, Blankenstein O, et al. National screening report germany 2012. Oberschleisheim: 2014. (http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-e_2012.pdf).
27. Nennstiel U, Lüdres A, Blankenstein O, et al. National screening report germany 2016. Oberschleisheim: 2018. (http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-e_2016.pdf).
28. Pyhtila BM, Shaw KA, Neumann SE, et al. Newborn screening for galactosemia in the United States: looking back, looking around, and looking ahead. *JIMD Rep* 2015;15:79–93.
29. Tennessee Department of Health. Tennessee newborn screening program: guide for practitioners. Nashville; 2017. (https://www.tn.gov/content/dam/tn/health/program-areas/newborn-screening/Tennessee_Newborn_Screening_Program_Information_Toolkit.pdf)
30. Yusuf C, Sontag M, Miller J, et al. Development of national newborn screening quality indicators in the United States. *Int J Neonatal Screen* 2019;5(3):34.
31. Hatam N, Askarian M, Shirvani S, et al. Neonatal screening: cost-utility analysis for galactosemia. *Iran J Public Health* 2017;46(1):112–9.

32. Camelo JS, Jr., Fernandes MI, Maciel LM, et al. Galactosaemia in a Brazilian population: high incidence and cost-benefit analysis. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(Suppl 1):S141–9.
33. Reinson K, Ilo U, Künnapas K, et al. Vastsündinute laiendatud sõeluurimise juurutamine Eestis 19 kaasasündinud ainevahetushaiguse suhtes: esimese 1,5 aasta tulemuste kokkuvõte. *Eesti Arst* 2016;95(8):506–14.

Newborn screening for galactosemia

Summary

Objectives: To evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of newborn screening for galactosemia in order to improve the nationwide newborn screening programme in Estonia.

Methodology: To describe the newborn screening programmes elsewhere in the world and gather evidence on their effectiveness and cost-effectiveness a literature review was conducted. The current situation in Estonia was described using unpublished data from the laboratory that organises existing newborn metabolic screening programme. Budget impact analysis was carried out to determine the effect of adding galactosemia screening to the present nationwide screening programme on healthcare payers' budget.

Results: There is an existing nationwide newborn metabolic screening programme in Estonia. Newborns are already screened for 19 inborn metabolic diseases and congenital hypothyroidism. Since 2015 there has also been a pilot screening programme for galactosemia. For all of the screened diseases, including galactosemia, the samples are gathered with dried bloodspots and analysed from the same testcard. The screening laboratory has already made arrangements in its job management to improve 2nd tier testing and rearrange the testing procedure so that galactosemia tests could be analysed first. In current analysis, the additional cost of screening an annual birth cohort of 14,000 newborns was estimated at €50,000 – 60,000 per year.

Conclusions: Since galactosemia is a rare disease, there are only a few publications on the effectiveness and cost-effectiveness of the disease. Based on the information gathered and analysed, newborn screening would be the best possible approach to early detection of galactosemia. There is an existing nationwide newborn metabolic screening programme in Estonia and adding the galactosemia screening to that programme should be considered.

Citation: Kiisk E, Joost K, Kiivet R-A. *Galaktoseemia sõeluuring Eestis*. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.

