

Ilona Autti-Rämö, Liisa Laajalahti, Hanna Koskinen,
Harri Sintonen, Marjukka Mäkelä
ja asiantuntijaryhmä

Vastasyntyneiden harvinaisten aineenvaihduntatautien seulonta

Vastasyntyneiden harvinaisten aineenvaihduntatautien seulonta

FinOHTAn raportti 22 • 2004

FinOHTAn raportti 22 • 2004

Tandem-massaspektrometria on melko uusi teknologia, jolla voidaan seuloa kymmeniä harvinaisia aineenvaihduntatauteja vastasyntyneeltä otetusta verinäytteestä. Aineenvaihduntatautien seulontojen tavoitteena on hoitaa taudit niin hyvin, etteivät ne aiheuta vammaisuutta tai varhaista kuolemaa. Suomessa seulotaan tällä hetkellä ainoastaan synnynnäistä kilpirauhasen vajaatoimintaa.

Raportti luo pohjaa keskustelulle, mitä seulontoja Suomessa tulisi harkita, kun huomioidaan suomalainen geeniperimä ja varhaisen hoidon tuloksellisuus. Raportissa on kuvattu seulontaorganisaation perustamisen, valittujen tautien seulonnan ja todellisten tautitapausten diagnosoinnin aiheuttamat kustannukset. Kustannuksia verrataan seulonnan vaikuttavuuteen. Seulon arvioidaan tunnistavan vuosittain 5-10 lasta, joiden elämän pituutta ja laatua voidaan hoidolla parantaa.

Raportti esittelee seulontojen haittoja, hyötyjä, kustannuksia sekä vaikuttavuutta kuvaavan mallin, jota voidaan käyttää myös verrattaessa eri seulontoja toisiinsa.

Raporttia voi tilata maksutta FinOHTAsta.

STAKES / FinOHTA
PL 220
00531 Helsinki
puh. (09) 3967 2297
faksi: (09) 3967 2278
s-posti: finohta@stakes.fi

Raportti on saatavilla FinOHTAn sivuilla:
<http://www.stakes.fi/finohta>



ISBN 951-33-1573-8
ISSN 1239-6273



Ilona Autti-Rämö, Liisa Laajalahti, Hanna Koskinen,
Harri Sintonen, Marjukka Mäkelä
ja asiantuntijaryhmä

Vastasyntyneiden harvinaisten aineenvaihduntatautien seulonta

FinOHTAn raportti 22 • 2004



Asiantuntijaryhmä:

Ritva Halila	LT, lastentautien ja perinnöllisyys- lääketieteen erikoislääkäri Etene/STM
Helena Kääriäinen	Professori, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri TYKS Lastenlinna Väestöliitto
Risto Lapatto	Dosentti, lastentautien ja lastenendokrinologian erikoislääkäri HUS Lasten ja Nuorten Sairaala
Kirsti Näntö-Salonen	Dosentti, lastentautien ja lastenendokrinologian erikoislääkäri TYKS Lastenlinna
Kari Pulkki lääkäri	Dosentti, kliinisen kemian erikois- lääkäri HYKS Laboratoriodiagnostiikka
Martin Renlund	Dosentti, lastentautien ja neonatologian erikoislääkäri HUS Lasten ja Nuorten sairaala
Matti Salo	Dosentti, lastentautien ja lastenendokrinologian erikoislääkäri TAYS Lastenlinna
Tiina Tyni	LKT, lastenneurologian erikoislääkäri, HUS Lasten ja Nuorten Sairaala

Tilaukset:

Stakes/FinOHTA
PL 220
00531 Helsinki
puhelin: (09) 3967 2297
faksi: (09) 3967 2278
s-posti: finohta@stakes.fi
e-mail: www.stakes.fi/finohta

Taitto: Christine Strid
Kansi: Harri Heikkilä

ISBN 951-33-1573-8
ISSN 1239-6273

Gummerus Kirjapaino Oy
Saarijärvi 2004

ESIPUHE

Väestön sairastumista voidaan ehkäistä kansanterveystoimin. Parhaimmillaan seulontaohjelmat ovat vaikuttava ja taloudellisesti perusteltu tapa edistää väestön terveyttä ja useita uusia seulontatutkimuksia on esitetty käyttöön otettavaksi.

Tavoitteeksi on asetettava, että Suomessa on käytössä kansalliset, sairastuvuuden ja terveydenhuollon resurssit huomioon ottavat, tarkoituksenmukaiset seulontaohjelmat, joihin kaikilla kohdeväestöön kuuluvilla asuinpaikasta ja varallisuudesta riippumatta on mahdollisuus osallistua. Arvioitaessa käynnissä olevia ja käyttöön ehdotettuja seulontaohjelmia ja niiden menetelmiä on otettava huomioon WHO:n yleisten seulontaperiaatteiden lisäksi muun muassa seulonnan tieteellinen perusta, seulontaohjelmien vaikuttavuus, tehokkuus, kustannustehokkuus ja vaikutukset terveyspalvelujärjestelmään. Päätökset seulontaohjelmien käyttöönotosta on siksi syytä tehdä kansallisella tasolla yhtenevien kriteerien pohjalta. Sosiaali- ja terveysministeriö asetti vastikään työryhmän arvioimaan käynnissä olevia seulontaohjelmia ja niiden menetelmiä sekä seulonnaksi ehdolla olevia seulontatutkimuksia ja niiden menetelmiä. Työryhmän kannanottojen on tarkoitus antaa pohjaa terveystieteelliselle harkinnalle ja päätöksenteolle sosiaali- ja terveysministeriössä.

1990-luvun lopulla kehitetty uusi laboratorioteknologia, tandem-massaspektrometria (MS/MS) antaa mahdollisuuden seuloa harvinaisia aineenvaihdunta-aineita vastasyntyneiltä. Seulonta auttaisi tunnistamaan tauteja, jotka hoitamattomina voivat aiheuttaa kuoleman tai vaikean vamman. Suomessa asiasta kiinnostuivat ensin vastasyntyneitä hoitavat lastenlääkärit, jotka osastonylilääkäri, dosentti Martin Renlundin koolle kutsumassa seminaarissa vuoden 2001 lopulla keskustelivat, pitäisikö maassamme käynnistää seulonta alueellisena kokeiluna. Aihetta kommentoimaan oli kutsuttu lastenlääkäreiden ja laboratoriomenetelmien asiantuntijoiden lisäksi mm. edustajat Stakesin terveydenhuollon menetelmien arviointiyksiköstä FinOHTAsta ja terveydenhuollon eettisestä neuvottelukunnasta ETENEstä.

Menetelmä näytti tarjoavan paljon etuja, mutta monista käytännön yksityiskohdista vallitsi epävarmuus. Ajatus selvittää tarkemmin tällaisen seulonnan kustannusvaikuttavuutta syntyi seminaarin loppukeskustelussa. Myös FinOHTAn tieteellinen toimikunta piti arviointia kansallisesti tärkeänä. Hankkeen toteuttajaksi FinOHTAan kutsuttiin lastenneurologian erikoislääkäri, LKT Ilona Autti-Rämö. Terveystaloustieteellisen ammattitaidon varmisti professori Harri Sintonen, ja käytännössä työtä tekivät terveystaloustieteen opiskelija Hanna Koskinen FinOHTAsta ja terveystaloustieteen opiskelija Liisa Laajalahti Kuopion yliopistosta. Seulontojen arviointiosaamista ryhmään toi tutkimusprofessori Marjukka Mäkelä. Työn tueksi kutsuttiin asiantuntijaryhmä, jossa oli seulottavien aineenvaihduntatautiin vahva tieteellinen ja kliininen asiantuntemus.

Kiitän kaikkia raportin tekemiseen osallistuneita ansiokkaasta työstä.

Sakari Lankinen
Lääkintöneuvos
Sosiaali- ja terveysministeriö

TIIVISTELMÄ

Ilona Autti-Rämö, Liisa Laajalahti, Hanna Koskinen, Harri Sintonen, Marjukka Mäkelä.
Vastasyntyneiden harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonta.

FinOHTA raportti 22/2004. Stakes/Terveystieteiden tutkimuskeskus (FinOHTA).
Helsinki 2004. ISBN 951-33-1573-8.

Raportti on luettavissa Internet-osoitteessa <http://www.stakes.fi/finohta/>

Hypotyreoosi on ainoa vastasyntyneiden aineenvaihduntatauti, jota seulotaan nykyään Suomessa napaverinäytteestä. Muiden harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonta edellyttää vastasyntyneen oman aineenvaihdunnan käynnistymistä, joten näyte voidaan ottaa aikaisintaan muutaman päivän iässä. Tandem-massaspektrometrian eli MS/MS-menettelyn kehittymisen myötä yhdestä näytteestä voidaan tutkia useita harvinaisia aineenvaihduntatauteja. Ehdotus tällaisen seulonnan kokeilusta Suomessa johti tarpeeseen selvittää, mikä vaikutus uudella seulonnalla olisi.

Selvitystyöhön osallistuneet asiantuntijat valitsivat kustannusvaikuttavuutta koskevaan arvioon viisi tautia: MS/MS-menettelmällä seulottavat MCAD-, LCHAD-, PKU- JA GA1 -taudit sekä perinteisin menetelmin seulottava CAH. Seulonnan kustannuksiin laskettiin uuden seulontaorganisaation rakentamis- ja ylläpitokulut. Vaikuttavuutta kuvattiin löydettävien tautitapausten määrällä. Lisäksi arvioitiin, millaisia muutoksia varhainen, tehokas hoito toisi näiden lasten elämän pituuteen ja elämänlaatuun. Arvioinneissa huomioitiin kustannuksiin, tautien ilmaantuvuuteen sekä hoidolla saavutettavaan elämänlaadun muutokseen liittyvät epävarmuustekijät.

Arvioimme, että seulomalla 56 000 vastasyntynyttä voidaan vuosittain löytää 5–10 harvinaista aineenvaihduntatautiin sairastavaa lasta. Näistä 1–3 välttää kuoleman ja 1–5 vaikean vammautumisen. Seulonnan kokonaiskustannukset (aloituskustannukset huomioitu) olisivat noin 2,5 miljoonaa euroa vuodessa eli noin 45 euroa vastasyntynyttä kohden. Seulonnan kustannusvaikuttavuudeksi arvioimme 5 500–25 500 euroa saavutettua laatuainotettua lisäelinvuotta kohti. Tässä ei otettu lukuun alentuneita hoitokustannuksia. Yhden vaikean vammautumisen estäminen alentaisi kokonaiskustannuksia siten, että laatuainotetun lisäelinvuoden hinta laskisi noin 3 900–18 000 euroon.

Raportissa on pyritty arvioimaan uuden vastasyntyneiden veriseulonnan vaikutusta huomioiden yksilön, perheen, terveydenhuollon ammattilaisten, yhteiskunnan ja terveyspoliittisten päättäjien näkökulmat ja arvotukset. Raportti tarjoaa pohjan yhteiskunnallisesti oikeudenmukaiseen päätöksentekoon seulonnan aloittamisesta.

Avainsanat: seulonta, vastasyntyneet, aineenvaihduntatauti, kustannusvaikuttavuus

SAMMANDRAG

Ilona Autti-Rämö, Liisa Laajalahti, Hanna Koskinen, Harri Sintonen, Marjukka Mäkelä.
Screening av sällsynta metaboliska sjukdomar hos nyfödda barn

FinOHTA rapport 22/2004. Stakes/Finska enhet för utvärdering av medicinsk metodik (FinOHTA).
Helsingfors 2004. ISBN 951-33-1573-8

Hypotyreos är för närvarande den enda metaboliska sjukdom som undersöks genom screening hos nyfödda barn i Finland. Blodprovet tas från navelsträngen. Screening av andra sällsynta metaboliska sjukdomar kräver att blodprovet tas när barnets egen ämnesomsättning har kommit igång, dvs. vid några dagars ålder. Tandem mass spectrometry (MS/MS) är en ny metod som kräver endast ett enda blodprov för screening av flera metaboliska sjukdomar. Förslaget att starta en pilotstudie med metoden MS/MS ledde till ett HTA-projekt för att undersöka vilka effekter sådan screening skulle ha i Finland.

En panel av experter valde ut fem sjukdomar för bedömningen av kostnadseffekten: MCAD, LCHAD, PKU och GA 1 (analyserade med MS/MS) samt CAH. Kostnaderna för att etablera och upprätthålla screeningsorganisationen inkluderades. Effekten beskrevs genom antalet upptäckta fall. Vi bedömde effekten av tidig diagnos och inledning av behandlingen på livslängden och livskvaliteten hos de barn som har en av de utvalda metaboliska sjukdomarna. Osäkerhetsfaktorer i fråga om kostnader, incidens samt behandlingseffekten togs i beaktande.

Vi uppskattade att fem till tio barn med en sällsynt metabolisk sjukdom upptäcks, om 56 000 nyfödda genomgår screening varje år. Av dessa barn kunde ett till tre undvika en för tidig död och ett till fem ett svårt funktionshinder. De totala screeningskostnaderna (etableringskostnaderna medräknade) skulle vara 2,5 miljoner euro, dvs. 45 euro per nyfött barn. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) skulle vara 5 500–25 500 euro. En minskning av vårdkostnaderna beaktades inte i beräkningen. Om man kan förhindra att ett barn per år blir svårt funktionshindrat, sjunker kostnaden per QALY till 3 900–18 000 euro.

I denna rapport har vi försökt att bedöma effekten av screening av nyfödda barn ur den enskilde individens, familjens, hälso- och sjukvårdspersonalens och samhällets perspektiv samt ur beslutsfattarnas inom hälso- och sjukvården. Hänsyn har också tagits till de värderingar som alla dessa har. Rapporten kan vara underlag till ett samhällsmässigt rättvis beslut om inledning av screening av metaboliska sjukdomar hos nyfödda barn.

Nyckelord: screening, nyfödda, metabolisk sjukdom, kostnadseffekt

ABSTRACT

Ilona Autti-Rämö, Liisa Laajalahti, Hanna Koskinen, Harri Sintonen, Marjukka Mäkelä.
Screening for rare metabolic disease in newborn infants

FinOHTA Report 22/2004. Finnish Office for Health Care Technology Assessment (FinOHTA)/ National Research and Development Center for Welfare and Health (STAKES). Helsinki 2004. ISBN 951-33-1573-8

In Finland, currently the only metabolic disease that is being screened in newborns is hypothyreosis from the naval cord blood. Screening for other metabolic disorders requires that the blood sample is taken after the infant's own metabolic processes have started – at the age of a few days. Tandem mass spectrometry (MS/MS) is a new method which enables screening for several rare metabolic disorders simultaneously from one blood sample. A proposal to start a pilot study using the MS/MS necessitated an HTA-project to resolve what would be the effects of such screening in Finland.

The expert panel selected five diseases for the cost-effectiveness evaluation: MCAD, LCHAD, PKU and GA1 (analyzed by MS/MS) and CAH. The costs for launching and maintaining a new screening organization were included. Efficacy was described by cases detected. We evaluated the effect of early detection and treatment on the length and quality of life of children with selected rare metabolic diseases. Uncertainties in cost and disease incidence and the effect of treatment on quality of life were taken into consideration.

We estimated that by screening 56,000 newborn per year, 5 to 10 children with a rare metabolic disease could be identified. Early death could be prevented in one to three of these cases and severe handicap in one to five. The total costs of the screening (starting costs included) would be 2.5 million euros per year, or 45 euros per newborn. The cost per gained quality-adjusted life year (QALY) would be 5,500–25,500 euros. The reduced treatment costs were not included in the estimation. The prevention of one child from being severely handicapped would decrease the costs to 3,900–18,000 euros per QALY.

This report aimed at evaluating the effect of newborn screening so that the perspectives and values of individuals, families, health care professionals, society and health policy decision makers are considered. The report offers a basis for a socially just decision about introducing screening for rare metabolic disorders in the newborn.

Key words: screening, neonatal, metabolic disease, cost-effectiveness

SISÄLLYS

Esipuhe	
Tiivistelmä	
Sammandrag	
Abstract	
Kuva- ja taulukkoluetelo	12
Termit ja lyhenteet	13
1 Johdanto	15
2 Selvityksen tarkoitus ja menetelmät	17
3 Imeväisiässä ilmenevät harvinaiset aineenvaihduntataudit	21
Harvinaisten aineenvaihduntatautiin periytyminen	23
Aineenvaihduntatautiin tunnistaminen seulonnalla	23
Aineenvaihduntatautiin tunnistaminen oireiden perusteella	24
4 Seulonnan periaatteet	25
Seulonnan herkkyys ja spesifisyys	26
Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulonnan erityispiirteet	28
Seulontanäytteen säilytys ja myöhempi käyttö	29
5 Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulonta: historiasta nykypäivään	30
Seulontamenetelmien kehitys	30
Tandem-massaspektrometria	32
Geeniteknologia	33
6 Vastasyntyneiden seulonnan erityispiirteet Suomessa	35
Suomen epidemiologia	35
Vastasyntyneiden veriseulonta Suomessa	35
7 Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulonnan epäsuorat vaikutukset	38
Seulonnan haitat	38
Seulontamenetelmästä aiheutuva haitta	38
Väärä positiivinen tulos	38
Väärä negatiivinen tulos	39
Oikea positiivisen tuloksen eli varhaisen diagnoosin epäsuorat vaikutukset	39
Seulonnan vaikutus perhesuunnitteluun	40
8 Sikiön terveyttä suojaavat raskaudenaikaiset seulonnat Suomessa	41
Tartuntataudit	41
Veriryhmävasta-aineet	42

9	Selvitykseen valittujen tautien esittely	44
	Synnynnäinen lisämunuaisen liikakasvu (CAH)	44
	Rasvahappojen mitokondrionaaliset beetahapettumisen häiriöt (MCAD ja LCHAD)	45
	Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MCAD), keskipitkäketjuisten rasvahappojen mitokondriaalinen beetahapettumishäiriö	46
	Long-chain 3-hydroxyacyl-CoaA dehydrogenase deficiency (LCHAD), pitkäketjuisten rasvahappojen mitokondriaalinen beetahapettumisen häiriö	46
	Glutaarihappovirtsaisuus tyyppi I (GA 1)	47
	Fenyyliketouria (PKU)	48
	Tyrosinemia tyyppi I	49
	Biotinidaasin vaje	50
10	Taloudellinen arviointi	51
	Ulkomaiset vastasyntyneiden aineenvaihduntaseulontojen taloudelliset arviot	51
11	Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulonnan kustannusvaikuttavuus Suomessa	54
	Aineenvaihduntatautiin seulonnan vaikuttavuus	55
	Seulonnan kustannusten arviointi	57
	Seulonnan aloituskustannukset	57
	Seulonnan toimintakustannukset	59
	Pelkän CAH-taudin seulonnan kustannukset	62
	Seulontalaboratorio toimii Suomessa	62
	Seulontalaboratorio ulkomailla, esimerkkinä Ruotsi	64
	Diagnostiset kustannukset nykytilanteessa	65
	Tautien hoitokustannukset: esimerkkinä LCHAD-tauti	65
	Seulonta	66
	Nykykäytäntö	66
	Elämänlaatu	68
	Kustannukset laatu painotettua lisäelinvuotta kohti	69
12	Pohdinta	72
	Raporttiin liittyvät epävarmuustekijät	72
	Vastasyntyneiden seulonnan vaikutukset lapsen ja perheen kannalta	74
	Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulonta ja yhteiskunta	74
	Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulonta ja terveydenhuoltojärjestelmä	75
	Geenitestien merkitys	75
	Seulonnan kustannukset ja vaikuttavuus	76
	Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulontaan liittyvät eettiset näkökulmat	78
13	Toimintavaihtoehdot ja niiden seuraukset	80
14	Johtopäätökset	83
	Lähteet	85
	Sidonnaisuudet	95

Liitteet:

Liite 1.	Seulonnan aloituskustannukset	96
Liite 2.	Vuosittaiset toimintakustannukset.....	98
Liite 3.	Kustannuslaskennassa käytetyt erityistiedot ja lähteet	100
Liite 4.	Diagnostisen vaiheen arvioidut keskimääräiset kustannukset nykyisin	102
Liite 5.	Apuvälinehankinnat ja niistä aiheutuvat kustannukset vaikea- vammaiselle lapselle ikävuosina 0-16	103

KUVA- JA TAULUKKOLUETTELO

Kuvat:

Kuva 1.	Harvinaisten aineenvaihduntatautiin luonnollinen kulku, diagnostiset vaihtoehdot ja tavoitteet taudin tunnistamisen eri vaiheissa	22
Kuva 2.	Vastasyntyneen veritäläseulonnan vaiheet	31
Kuva 3.	Vastasyntyneen veriseulon historia 1950-luvulta nykypäivään	34
Kuva 4.	LCHAD-tautia sairastavan lapsen elämänlaatu-profiili 16D:llä mitattuna parhaimman seulontatuloksen ja huonoimman nykykäytännön mukaan	69

Taulukot:

Taulukko 1.	Tauteja, joiden ennustetta varhainen diagnoosi ja varhain aloitettu hoito parantaa	18
Taulukko 2.	Selvitykseen valitut taudit, seulonnan tavoitteet ja seulontaan liittyvät ongelmat	19
Taulukko 3.	Seulontatestin ominaisuudet	27
Taulukko 4.	Hypotyreoosiseulonnan kustannukset seulontanäytteen otosta diagnoosin varmistamiseen	36
Taulukko 5.	PKU-seulonnan kustannukset	37
Taulukko 6.	Taloudelliseen arvioon valittujen tautien ilmaantuvuusarviot	56
Taulukko 7.	Seulonnan aloituskustannukset	58
Taulukko 8.	Seulonnan (CAH, MCAD, LCAHD, PKU ja GA 1) vuosittaiset toimintakustannukset; 56 000 vastasyntyntä/vuosi	59
Taulukko 9.	CAH-seulonnan aloituskustannukset	62
Taulukko 10.	CAH-seulonnan vuosittaiset kustannukset verrattaessa Suomessa tai Ruotsissa toimivan seulontalaboratorion käytöstä aiheutuvia kustannuksia	63
Taulukko 11.	Diagnostisen vaiheen arvioidut keskimääräiset vuosikustannukset nykyisin	65
Taulukko 12.	LCHAD-taudin hoidosta aiheutuvat kustannukset seulontatilanteessa, jolloin lapsi pysyy oireettomana, ja nykytilanteessa, kun lapsi on vaikeasti vammautunut	67
Taulukko 13.	Arvio yhden vuoden seulonnan vaikutuksesta laatu-painotettujen elinvuosien määrään verrattuna parhaimpaan ja huonoimpaan nykykäytäntöön	71
Taulukko 14.	Vastasyntyneiden harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulontaan liittyvät eettiset erityispiirteet	79

TERMIT JA LYHENTEET

CAH (Congenital Adrenal Hyperplasia)	Synnynnäinen lisämunuaisen liikakasvu
CAHSW (salt wasting, SW)	CAH-taudin vaikein muoto, johon liittyy suolanmenetys
CAHSV (simple virilizing, SV)	CAH-taudin klassinen muoto, johon liittyy tyttösiöiden sukuelinten virilisaatio
CF (Cystic Fibrosis)	Kystinen fibroosi -tauti
CP (Cerebral Palsy)	Liikuntavamma, joka on seuraus raskauden, syntymän tai ensimmäisen kahden elinvuoden aikana tapahtuneesta aivovauriosta
GA 1 (Glutaric aciduria tyyppi I)	Glutaarihappovirtsaisuus, tyyppi I
Geenimutaatio	Geenin DNA-ketjun virheellinen rakenne
Hepatiitti B	Maksatulehdus, aiheuttajana B-tyypin virus
Hepatiitti C	Maksatulehdus, aiheuttajana C-tyypin virus
Heterotsygootti	Yhden geenimutaation kantaja
Homotsygootti	Kaksi samanlaista geenimutaatiota omaava henkilö
HIV	Ihmisen immuunipuutosvirus
LCHAD (Long Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency)	Pitkäketjuisten rasvahappojen mitokondriaalisten hapettumishäiriöiden erä tautimuoto
MCAD (Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency)	Keskipitkäketjuisten rasvahappojen mitokondriaalisten hapettumishäiriöiden eräs tautimuoto
MS/MS	Tandem-massaspektrometria
Napaverinäyte	Syntymän jälkeen napaverestä otettava verinäyte
Negatiivinen seulontalöydös	Normaalitulos (etsittyä tautia ei esiinny)
PKU (Phenylketonuria)	Fenyyliketonuria
Positiivinen seulontalöydös	Seulontanäyte on poikkeava ja edellyttää jatkotutkimuksia
Riski	Tiettyyn tapahtumaan liittyvä epävarmuus, jonka suuruus voidaan ilmaista
Sensitiivisyys	Testin kyky tunnistaa taudit, testin herkkyys
Spesifisyys	Testin kyky tunnistaa terveet
Valtamutaatio	Tiettyä tautia aiheuttavista geenimutaatioista yleisin
Veritäplä	Kantapäästä otettava veripisara, joka imeytetään erityiseen suodatinpaperiin
Veritäpläkortti	Laboratorionäytekortti, jossa on henkilötietojen lisäksi yksi tai useampia veritäpliä
QALY (quality-adjusted life year)	Laatupainotettu elinvuosi

1

JOHDANTO

Synnynnäiset aineenvaihduntataudit ovat harvinaisia periytyviä sairauksia. Niissä entsyymivirhe johtaa häiriöön jossakin elintärkeässä toiminnossa, kuten aminohappojen, hiilihydraattien tai rasvahappojen käsittelyssä. Taudit ilmenevät yleensä varhaisessa imeväisiässä. Vaikeimmat näistä taudeista johtavat hoitamattomina vammautumiseen tai kuolemaan.

Suomessa ryhdyttiin 1980-luvulla seulomaan kilpirauhasen synnynnäistä vajaatoimintaa vastasyntyneiden napanuoraverestä. Seulonnan tuloksena tämän taudin aiheuttama kehitysvammaisuus on meiltä hävinnyt, sillä varhain aloitettu kilpirauhashormonilääkitys estää vauriot täysin.

Toinen vaikea aineenvaihduntatauti, fenyyliketonuria (PKU), on monissa maissa suhteellisen yleinen, mutta Suomessa harvinainen. Siinäkin varhainen hoito estää vammaisuuden. Hoitona on läpi elämän kestävä ja toteutukseltaan vaativa ruokavaliorajoitus. PKU:n voi tunnistaa vastasyntyneen verinäytteestä vasta, kun lapsen oma aineenvaihdunta on käynnistynyt, joten synnytyksen yhteydessä otettu napaverinäyte ei sovellu tarkoitukseen.

1990-luvun lopulla tuli käyttöön uusi laboratorioteknologia, tandem-massaspektrometria (MS/MS). Se antaa mahdollisuuden seuloa PKU:n tunnistukseen otetusta vastasyntyneen verinäytteestä myös muita harvinaisia aineenvaihduntatauteja, jotka hoitamattomana johtavat kuolemaan tai vaikeaan vammautumiseen. Tällaisia tauteja tunnetaan useita kymmeniä, mutta kaikkiin ei toistaiseksi ole hoitoa. Myös tautien yleisyys vaihtelee maasta toiseen. Päätös siitä, mitä tauteja seulonnalla etsitään, on tehtävä joka maassa erikseen. Kunkin taudin ilmaantuvuus, varhain aloitetun hoidon merkitys ja mahdollisuudet taudin hoitoon on otettava huomioon seulottavia tauteja valittaessa.

Tämä raportti pyrkii kokoamaan tiedot, joita tarvitaan arvioitaessa mahdollisen uuden seulontaohjelman käynnistämisen merkitystä. Työn aluksi arvioitiin, kuinka yleisiä MS/MS -seulonnalla etsittävät taudit olisivat Suomessa, ja miten tärkeää varhainen tunnistaminen on kussakin taudissa. Hanke rajattiin käsittelemään seitsemää harvinaista aineenvaihduntatauti, joita esiintyy väestössämme. Taloudelliseen arvioon otettiin taudeista viisi, joita seulomalla Suomessa tunnistettaisiin vuosittain 5–10 hoidettavaa lasta. Arvio on tehty mallintamalla ja malliin on valittu parhaat käytettävissä olleet Suomen tilanteeseen soveltuvat tiedot.

Arviossa on oletettu, että uusi seulonta ei aiheuttaisi muutoksia nykyisiin seulontakäytäntöihin. Myös kilpirauhasen vajaatoiminta jätettiin tämän arvion ulkopuolelle, sillä nykyinen seulonta on kattava ja tehokas. On erikseen arvioitava, halutaanko käytäntöä sen suhteen muuttaa, jos muiden aineenvaihduntatautiin seulonta meillä aloitetaan.

Vastasyntyneiden harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonta ei poista tautteja, vaan edellyttää useimpien potilaiden kohdalla jatkuvaa, usein melko vaativaa elinikäistä hoitoa. Tieto ei tarjoa valmista ratkaisua, vaan keskusteluun kuuluvat myös arvovalinnat. Rajallisten voimavarojen jako on yhteiskunnallinen päätös. FinOHTAn tehtävänä on tarjota riittävä, luotettava tietopohja kaikille, jotka osallistuvat tällaisen terveystieteellisen linjauksen tekoon.

Suuret kiitokset asiantuntijoille, jotka ovat lukeneet raportin luonnoksen ja antaneet siihen kommenttinsa. Työryhmä on ottanut heidän esittämänsä näkökohdat soveltuvin osin huomioon, mutta vastaa yksin raportin sisällöstä. Asiantuntijoina ovat toimineet professori Pertti Aula, LKT Juhani Jääskeläinen, yliopiston lehtori Pekka Louhiala, dosentti Riitta Luoto, dosentti Antti Malmivaara, ylilääkäri Leena Niinistö, professori Reijo Norio, ylilääkäri Matti Nuutinen, professori Jaakko Perheentupa, ma.professori Olli Pekka Ryytänen, dosentti Seppo Seitsalo, johtaja Martti Virtanen, professori Raimo Voutilainen ja professori Kristian Wahlbeck.

SELVITYKSEN TARKOITUS JA MENETELMÄT

Entistä useampien aineenvaihduntatautiin seuloa on tullut mahdolliseksi 1990-luvulla. Kun harvinaiset taudit tunnistetaan ensimmäisinä elinvuorokausina otettavasta veritäplänäytteestä, voidaan hoito aloittaa varhain ja estää taudin oireet, vakava vammautuminen tai kuolema. Tämä raportti arvioi vaikutuksia, joita on odotettavissa, jos Suomessa ryhdytään seuloimaan joitakin näistä taudeista. Suomen omalaatuisen geeniperimän vuoksi emme voi suoraan omaksua seuloitavaksi muiden maiden valitsemia tauteja (de la Chapelle 1993; Norio 2000; Pastinen et al. 2001; Norio 2003).

Aluksi valitsimme ne Suomessa esiintyvät taudit, joiden seuloa vastasyntyneillä tai varhaislapsuudessa on lääketieteellisesti perusteltua. Näissä taudeissa varhainen diagnoosi ja hoidon aloitus ennen kliinisiä oireita parantaisi nykyisyyden mukaan lapsen elämän laadun tai sen pituuden ennustetta (taulukko 1, s. 18). Seuraavaksi selvitimme menetelmät, joilla nämä taudit voidaan seuloa ja kunkin menetelmän herkkyyden ja spesifisyyden. Lopuksi valitsimme taudit, joita voidaan nykyisin seuloa kyllin luotettavasti jo 2–3 vuorokauden iässä ja joissa vastasyntyneenä tehty diagnoosi antaa merkittävästi suuremman terveyshyödyn kuin taudin tunnistus myöhemmällä iällä.

Näillä perusteilla selvitettäväksi taudeiksi valikoituivat 21-hydroksylaasivajeen aiheuttama synnynnäinen lisämunuaisen liikakasvu (CAH), rasvahappo-oksidaatiohäiriöistä MCAD- ja LCHAD-taudit, glutaarihappovirtsaisuus tyyppi I (GA 1), fenyyliketonia (PKU), perinnöllinen tyrosinemia tyyppi I ja biotiniinivaje (tautikuvaukset luku 9, s. 44–50). Muiden kuin CAH -taudin ilmaantuvuus Suomessa on niin alhainen, ettei seuloa kannata tehdä tautikohtaisella analyysilaitteistolla. Niinpä on käytettävä menetelmää, joka pystyy tunnistamaan useita tauteja samanaikaisesti, eli tandem-massaspektrometriaa (MS/MS).

Valitut taudit ovat keskenään erilaisia, myös seuloamalla tavoiteltava vaikutus on jokaisella erilainen (taulukko 2, s. 19). Useimpiin taudeista (MCAD, LCHAD, GA 1, CAH) liittyy melko nopeasti ilmenevä vaikean vammautumisen tai kuoleman riski. Seulonnan hyöty voi vaihdella myös saman taudin eri vaikeusasteiden välillä. CAH-taudin suolanmenettäjämuodossa puolestaan varhainen, ennen oireita tehtävä diagnoosi onnistuu ilman seuloa vain tyttölapsilla. Poikavauvoilla tauti tunnistetaan vasta äkillisen aineenvaihduntakriisin ilmaantuessa, jos perheessä ei ennestään ole esiintynyt tautia.

Raportin tautirajaus perustuu siis nykytilanteeseen. Viiden taudin (CAH, MCAD, LCHAD, GA 1 ja PKU) osalta tehtiin myös seulonnan kustannusvaikuttavuusarvio. Raportti on tehty läpinäkyvästi, jotta syntyviä kustannuksia voidaan tämän perusteella arvioida myös uusissa tilanteissa, kuten silloin, jos vastasyntyneiltä seuloitavia tauteja päädytään lisäämään tai muuttamaan.

Taulukko 1. Tauteja, joiden ennustetta varhainen diagnoosi ja varhain aloitettu hoito parantaa
Selvitykseen valitut taudit lihavoitu

Aminohappoaineenvaihdunnan häiriöt

Arginiinimeripihkahappouria: ASA-uria
 Argininemia
Fenyliketonuria: PKU
 Histidinemia
 Homokystinuria
 Hyperprolinemia
 Karbamyylifosfaattisyntetaasin puutos: CPS-puute
 Ornitiniin transkarbamyylaasin puutos: OTC-puute
 Sitrullinemia
Tyrosinemia tyyppi I
 Vaahterasirappitauti: MSUD

Rasvahappoaineenvaihdunnan häiriöt

Hyvin pitkäketjuisten rasvahappojen asyyli-CoA-dehydrogenaasin puute: VLCAD
 Karnitiinin kuljetushäiriö
Keskipitkäketjuisten rasvahappojen asyyli-CoA-dehydrogenaasin puute: MCAD
 Lyhytketjuisten rasvahappojen asyyli-CoA-dehydrogenaasin puute: SCAD
Pitkäketjuisten rasvahappojen 3-hydroksi-asyyli-CoA dehydrogenaasin puutos: LCHAD
 Useiden asyyli-CoA-dehydrogenaasien puute: MADD

Muut taudit

Biotinidaasin vaje
 Galaktosemia
Glutaarihappovirtsaisuus tyyppi I: GA I
 Familiaalinen hyperkolesterolemia
 Hemokromatoosi
 Hypotyreoosi
 Kystinen fibroosi: CF
 Lysinuurinen proteiini-intoleranssi: LPI
Synnynnäinen lisämunaishyperplasia: CAH
 Wilsonin tauti

Varhaisesta diagnoosista saattaa olla merkittävää hyötyä muidenkin kuin taulukossa 2 esitettyjen tautien osalta. Seulottavia tauteja voisivat olla myös karnitiinin kuljetushäiriö tai puutos (Carpenter ja Wiley 2002; Gempel et al. 2002) ja muut rasvahappo-oksidaatiohäiriöt (Wilcken et al. 2003; Wood et al. 2001). Taudit ovat kuitenkin niin harvinaisia, ettei niitä nyt arvioitu tarkemmin. Päädymme rajaamaan myös ureasyklin häiriöt selvityksen ulkopuolelle, koska näille taudeille ei ole vielä olemassa hyvää seulontamenetelmää (Hannon et al. 2001; Stadler et al. 2001; Roscher 2002).

Kirjallisuushaut tehtiin Medline-tietokannasta ja Cochrane-kirjastosta hakusanoilla "neonatal screening" and "metabolic disorder" or "inborn errors of metabolism". Hakua täydennettiin tauti- ja seulontamenetelmäkohtaisilla hauilla

Taulukko 2. Selvitykseen valitut taudit, seulonnan tavoitteet ja seulontaan liittyvät ongelmat

	Tavoitteet	Peruste seulonnalle	Seulontaan liittyvät ongelmat
Synnynäinen lisämunuaisen liikakasvu CAH	Poikien kuolleisuuden estäminen Suolanmenetyksikriisin estäminen Tytöjen oikean sukupuolen tunnistamisen nopeuttaminen	Varhaisemman diagnoosin vuoksi ei tehohoitoa edellyttäviä kriisitilanteita Aikaväli oikean sukupuolen tunnistamiseen oleellisesti lyhyempi Insidenssi noussut seulonnan myötä; pojat : tytöt sama, ennen seulontaa pojat < tytöt	Väärää positiivisia runsaasti, erityisesti ennenaikaisilla ja muista syistä sairailta vastasyntyneillä (stressireaktio)
MCAD	Imeväisikäisen kuoleman estäminen Paaston aiheuttaman äkki-kuoleman/vammautumisen estäminen	Taudin hoito helppo – paaston välttäminen Epäsuora näyttö insidenssin noususta MCAD-tautia seulovissa maissa	Taudin ilmiäsu osin tuntematon Kaikki eivät sairastu elin-aikanaan
LCHAD	Imeväisikäisen kuoleman estäminen Imeväisikäisen vaikean vammautumisen estäminen Sokeutumisen estäminen	Varhainen diagnoosi voi estää sekä vaikean vammautumisen että kuoleman	Pitkäaikaisseurannan puuttuminen, erityisesti sokeutumisen estämisen suhteen
GAI	Vaikeavammaisuuden estäminen	Vaurion synty liittyy metaboliiseen, usein infektion laukaisemaan kriisiin, joka estettävissä	Pitkäaikaisseurannan puuttuminen
PKU	Kehitysvammaisuuden estäminen	Useat pitkäaikaistutkimukset osoittavat, että varhain aloitetulla dieettihoidolla voidaan säilyttää normaali älyllinen suoriutuminen	Väärään positiiviseen seulontatulokseen liittyvä ns. "PKU"-syndrooma
Tyrosinemia I	Hoidon varhainen aloittaminen, joka mahdollistaa – maksavaurion kehittymisen estämisen – neurologisten kriisien estämisen – maksasyövän kehittymisen riskin vähentäminen	Maksavaurioiden ja neurologisten kriisien määrää voidaan vähentää	Seulontamenetelmissä ongelmia Riittävän pitkäaikaisseurannan puute
Biotinidaasin vaje	Keskushermostovaurion estäminen Ennenaikaisen kuoleman estäminen	Varhain aloitetun hoidon hyöty osoitettu useissa seulontatutkimuksissa	Hyvin vaihteleva taudinkuva sekä täydellisessä että osittaisessa entsyymipuutoksessa
	Yhteiset sekundaarihyödyt/ vaikutukset: Perhesuunnittelun mahdollistaminen Asiantuntemuksen (diagnoosiikka ja hoito) paraneminen Oireettomien sisarusten tunnistamisen mahdollisuus	Yhteiset ongelmat Suomessa: Tautien asiantuntemus hajanaisista ja osin puutteellista Tarkka insidenssi tuntematon (muut kuin CAH) Tautien ilmiäsu Suomessa ehkä erilaisia kuin muissa maissa	

ja löydettyjen artikkelien viitehauilla sekä olemalla yhteydessä kansainvälisiin metabolisiin seulontalaboratorioihin uusimpien tutkimustulosten saamiseksi. Aihepiiriä käsittelevien uusien tieteellisten julkaisujen ilmestymistä seurattiin säännöllisesti sekä käsihaulla että internetissä Journal Navigatorin avulla. Peruslähdeaineistona oli Scriver ym. toimittama aineenvaihduntatautiin kokoomateos (Scriver et al. 2001).

Kustannusvaikuttavuusarvio on tehty Suomen tilannetta varten mallintamalla. Mallissa on käytetty parhaita saatavilla olevia tietoja, jotka on hankittu kirjallisuudesta ja asiantuntijoilta. Kustannusvuodeksi valittiin 2002 ja hoitokustannuksien mallissa käytettiin viiden prosentin diskonttokorkoa. Tärkeimpien muuttujien (ilmaantuvuus, elämänlaatu) suhteen tehtiin myös herkkyyshanalyysi.

Projektivastaava osallistui vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin viidennen seulontakokoukseen Genovassa kesäkuussa 2002 sekä teki tutustumismatkan Ruotsin Huddingen sairaalassa toimivaan seulontalaboratorioon. Asiantuntijaryhmä kokoontui yhdeksän kertaa ja keskusteli sen lisäksi sähköpostitse. Raporttiluonnos lähetettiin keskeisille kotimaisille asiantuntijoille tutustuttavaksi ja raporttia muokattiin heidän lausuntojensa perusteella.

3

IMEVÄISIÄSSÄ ILMENEVÄT HARVINAISET AINEENVAIHDUNTATAUDIT

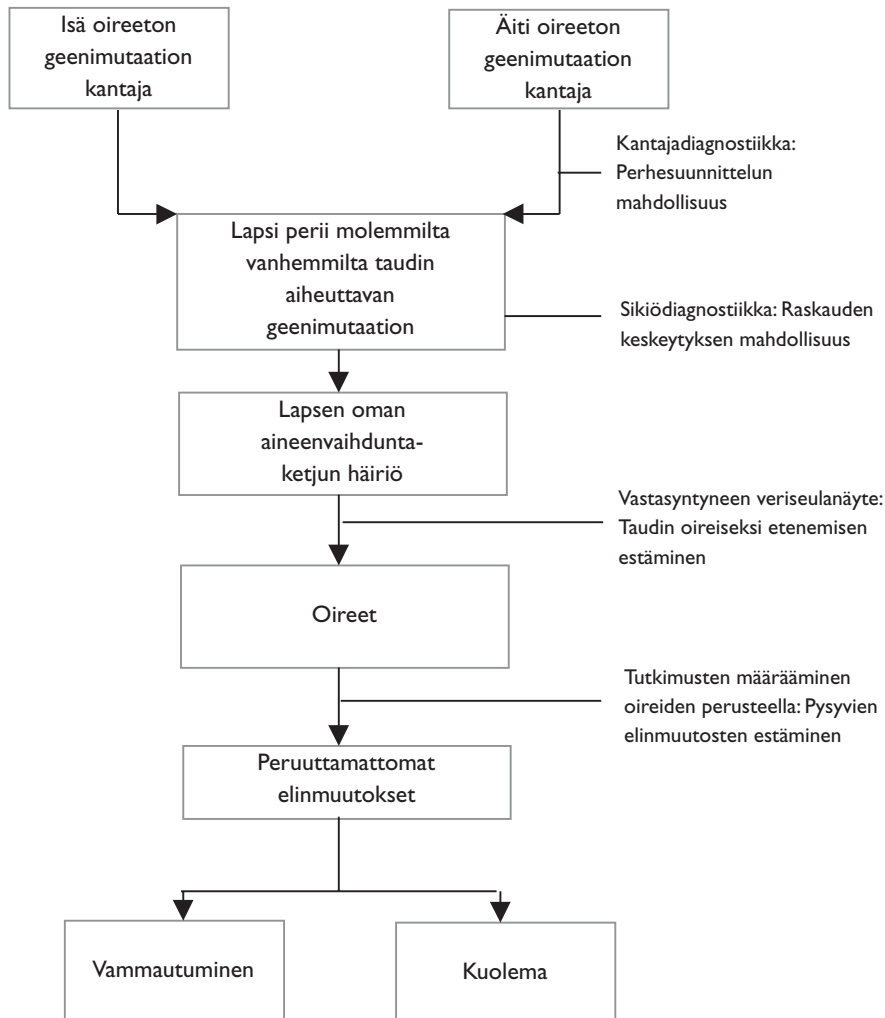
Euroopan parlamentin ja neuvoston päätöksen N:o 1295/1999/EY mukaan "harvinaisen taudin esiintymistiheys on niin alhainen, että tarvitaan yhteisiä erityistoimia ehkäisemään sairastuvuutta tai huomattavan ennen aikaista kuolleisuutta ja yksilön elämänlaadun tai sosioekonomisten mahdollisuuksien huomattavaa heikkenemistä. Alhaisena esiintymistiheytenä pidetään ohjeellisesti alle 1:2 000 koko väestöstä." Tällaisten tautien harvinaisuus ja niitä koskevien tietojen puute voivat johtaa siihen, että potilaat eivät saa tarvitsemiin terveydenhoidon palveluja. Vaikka harvinaisten tautien yhteiskunnallinen merkitys onkin pieni, ne voivat aiheuttaa vakavia seuraamuksia potilaille ja heidän perheilleen. Päätöksessä ehdotetaan harvinaisten tautien tuntemuksen edistämistä, jotta potilaiden terveyttä voidaan suojella. Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin osalta terveyttä voidaan suojella vain tunnistamalla tauti ennen ensimmäisiä kliinisiä oireita.

Varhaisessa imeväisiässä ilmenevät aineenvaihduntataudit johtuvat elimistön pysyvistä biokemiallisista häiriöistä. Geenimutaation tuottama virheellisesti toimiva valkuaisaine aiheuttaa tautikohtaisen oirekuvan, pysyviä elinmuutoksia ja mahdollisesti kuoleman. Tauti voi ilmetä äkillisesti tai vähitellen. Oireet voivat johtua aineenvaihduntatuotteen ylimäärästä, puutteesta, virheellisyydestä tai näiden kaikkien yhteisvaikutuksesta.

Aineenvaihduntataudin hoitona on taudista riippuen joko aineenvaihduntaketjun alkutuotteen rajoittaminen ravinnossa, puuttuvien entsyymien korvaaminen tai lopputuotteiden korvaaminen. Näiden tautien luonnollinen kulku ja diagnostiset vaihtoehdot sekä hoitotavoitteet eri taudin vaiheissa on esitetty yksinkertaistaen kuvassa 1 (s. 22). Tässä raportissa keskitytään tauteihin, joissa tauti voidaan diagnosoida ensimmäisten elinpäivien aikana ja varhain aloitettu hoito parantaa elämän ennustetta.

Kun aineenvaihduntahäiriöiden luonnollista kulkua on opittu tuntemaan ja varhainen tunnistaminen on tullut mahdolliseksi, on myös onnistuttu kehittämään täsmähoito joihinkin varhaisessa imeväisiässä tunnistettaviin tauteihin. Varhain aloitetun hoidon pitkäaikaisvaikutuksia elämän laatuun ja sen pituuteen ei toistaiseksi tunneta riittävästi kaikkien tautien osalta (Pandor et al. 2004). Silti seulottavaksi esitettyjen tautien määrä kasvaa jatkuvasti (Pollitt et al. 1997; Fu et al. 2000; Stadler et al. 2001; Zytovicz et al. 2001; Chace et al. 2002; Koizumi et al. 2003).

Monet yksittäiset aineenvaihduntataudit ovat niin harvinaisia, että niiden tunnistaminen ja hoito on äärimmäisen haasteellista. Nykytilanteessa on sattumanvaraista ja sairaalakohtaista, oivalletaanko lapsen äkillisesti sairastuessa



Kuva 1. Harvinaisten aineenvaihduntatautiin luonnollinen kulku, diagnostiset vaihtoehdot ja tavoitteet taudin tunnistamisen eri vaiheissa

harvinaisen aineenvaihduntatautiin mahdollisuus, tehdäänkö oikeat diagnostiset tutkimukset ja aloitetaanko oikea hoito viiveettä, jotta lapsen vammautuminen tai kuolema voidaan estää.

Harvinaisten tautien jatkohoidon järjestäminen Suomessa voi olla vaikeaa, sillä hoidon keskittämisestä ei ole sovittu. Asiantuntevan tiedon löytäminen voi edellyttää sairaanhoitopiirien rajojen ylittämistä ja yhteistyötä ulkomaisten asiantuntijoiden kanssa. Harvinaisten tautien tasokas hoito vaatii jatkuvaa kan-

sainvälisten tutkimustulosten seuraamista; se perustuu henkilökohtaiseen sitoutumiseen ja kiinnostukseen. Tasokkaan hoidon antaminen kaikille tautien eri vaiheissa edellyttää asiantuntevan hoidon järjestämistä vastuun selkeyttämistä ja asiantuntijaverkoston rakentamista.

Harvinaisten aineenvaihduntatautiin periytyminen

Harvinaiset aineenvaihduntataudit ovat yleensä perinnöllisiä. Geenit vastaavat perinnöllisistä ominaisuuksistamme, kuten valkuaisaineiden oikeasta rakenteesta. Jokaista geeniä on kaksi kappaletta, yksi kummaltakin vanhemmalta peritty. Ne sijaitsevat kromosomeihin pakatuissa nukleiinihappoketjuissa (DNA-ketjuissa). Geenin nukleiinihappojärjestys määrää valkuaisaineen aminohappojärjestyksen eli valkuaisaineen rakenteen. Pienikin virhe geenin DNA-ketjussa – geenimutaatio – voi siis johtaa virheellisesti toimivan valkuaisaineen syntymiseen ja edelleen aineenvaihduntaketjun häiriöön.

Yksittäisen periytyvän taudin voivat aiheuttaa useat eri geenimutaatiot. Esimerkiksi fenyyliketonuriassa (PKU) on todettu yli 200 erilaista mutaatiota (Scriver ja Kaufman 2001). Eri mutaatiot ja niiden yhdistelmät voivat aiheuttaa saman taudin erilaisia muotoja ja geenimutaation tutkiminen voi auttaa taudin vaikeusasteen ennustamista (Wedell et al. 1994; Nordenström et al. 1999).

Kaikki tässä raportissa käsiteltävät harvinaiset aineenvaihduntataudit periytyvät peittyvästi: tautiin sairastuvalla on siis kumpikin geeni virheellinen. Yksi oikein toimiva geeni riittää turvaamaan solun normaalin aineenvaihdunnan. Yhden tautigeenin kantaja eli heterotsygootti on siis oireeton. Jos molemmat vanhemmat kantavat yhtä tautigeeniä, on heidän lapsellaan 50 prosentin todennäköisyys olla samoin oireeton tautigeenin kantaja ja 25 prosentin todennäköisyys olla kokonaan ilman tautigeeniä. Viimeisellä neljäsosalla on molemmissa geneissa taudin aiheuttava geenimutaatio, jolloin lapsi on homotsygootti ja sairastaa tautia.

Aineenvaihduntatautiin tunnistaminen seulonnalla

Vastasyntyneen aineenvaihduntatautiin voidaan seuloa kahdella tavalla: tunnistamalla tautia aiheuttava geenimutaatio tai havaitsemalla aineenvaihdunnan muutos.

Kahden poikkeavan geenimutaation tunnistaminen kertoo, että lapselle kehittyvät kyseiseen tautiin liittyvät aineenvaihduntamuutokset, oireet ja muut seuraamukset. Geenimuutos voidaan todeta jo ennen syntymää esimerkiksi istukka- tai lapsivesinäytteestä tai napaverestä. Jos kaikki tautitapaukset halutaan löytää geeniseulonnalla, pitää taudin kaikki mutaatiot tuntea.

Aineenvaihdunnan muutos havaitaan joko toteamalla entsyymipuutos tai sen seurauksena syntyvä aineenvaihduntatuotteen kertymä tai puute. Aineenvaihduntahäiriön toteaminen edellyttää lapsen oman aineenvaihdunnan käynnistymistä, joten se voidaan tehdä vasta syntymän jälkeen, muutamien päivien iässä. Aineenvaihdunnan häiriöön perustuva seulonta tunnistaa taudin kaikki muodot taustalla olevasta mutaatiosta riippumatta. Tällainen seulonta voi myös havaita ohimeneviä biokemiallisia häiriöitä, joita ei tarvitse hoitaa.

Käytännössä aineenvaihduntatautiin seulonta perustuu nykyisin aineenvaihdunnan muutoksen tunnistamiseen. Tunnettuja geenimutaatioita voidaan etsiä jatkotutkimuksin.

Aineenvaihduntatautiin tunnistaminen oireiden perusteella

Entä ellei tautia tunnisteta vastasyntyneeltä? Harvinaisten aineenvaihduntatautiin luonnollinen kulku voi johtaa imeväisiällä nopeasti syvenevään metaboliseen kriisitilanteeseen. Kriisi voi muutamassa päivässä tai tunnissa aiheuttaa lapsen kuoleman tai vaikean vammautumisen. Vain harvojen tautien oireet ovat niin tyypillisiä, että ne johtavat ajoissa oikeisiin tutkimuksiin ja hoitoon. Oireet voivat johtaa myös harhapoluille: esimerkiksi rajun oksentelun syyksi voidaan epäillä ruokatorven ahtaamaa. Oikean aineenvaihduntatautiin tunnistaminen kriisitilanteessa edellyttää johdonmukaista muiden tautien pois sulkemista ja oikeiden tutkimusten määräämistä (Calvo et al. 2000; Chakrapani et al. 2001; Saudubray ja Charpentier 2001; Chakrapani ja Wraith 2002; Sim et al. 2002; Walter 2002). Laboratoriovastausten valmistumista odotellessa edetään hoitovaihtoehtoisissa tavallisista harvinaisempiin. Mitä vaikeampi äkillinen kriisitila on, sitä todennäköisemmin lapselle ehtii kehittyä vakavia, jopa kuolemaan johtavia elinmuutoksia ennen tautikohtaisen hoidon aloitusta.

4

SEULONNAN PERIAATTEET

Seulonnan tavoitteena on löytää oireettomat henkilöt, joilla on suuri riski sairastua tai jotka jo sairastavat seulottavaa tautia. Seulonnan ja hoidon pitää parantaa taudin luonnollista ennustetta ja seulonnalla löytyville potilaille pitää myös taata asiantunteva hoito. Seulonta eroaa siis oleellisesti tilanteesta, jossa potilas hakeutuu tutkimuksiin oireiden vuoksi. Silloin lääkäri tekee parhaansa syyn selvittämiseksi ja hoidon järjestämiseksi, mutta lääketieteellisen tietämyksen niukkuus voi kuitenkin estää tarkan diagnoosin tai parantavan hoidon löytymisen. Seulonnassa tällaista tilannetta ei tule hyväksyä (Cochrane ja Holland 1971).

Seulonnan yleiset edellytykset perustuvat WHO:n jo 1960-luvulla esittämiin kymmeneen kriteeriin (Wilson ja Jungner 1968). Tanskan lääkintöhallitus on sittemmin täydentänyt listaa ottamaan huomioon väestön entistä parempi terveystietoisuus, laadunohjauksen vaatimukset ja seulontaorganisaation rakentaminen (The Danish Council of Ethics 2001). Uuden taudin seulonta edellyttää kokonaan uuden organisaation perustamista tai seulonnan sovittamista olemassa olevaan terveydenhuoltojärjestelmään.

Sosiaali- ja terveysministeriön seulontatyöryhmä on pyrkinyt yhdistämään perinteiset ja uudet kriteerit loogisesti eteneväksi ja käsitteiltään yhteneväksi luetteloksi. Näiden seulontojen arviointikriteerien avulla voidaan tarkastella ehdotetun seulonnan hyötyjä ja haittoja seulontaohjelman yksityiskohtaisen kuvauksen perusteella. Luettelossa näkyvät WHO:n kriteerit (WHO) (Wilson ja Jungner 1968) sekä Tanskan lääkintöhallituksen kriteerit (D) (The Danish Council of Ethics 2001). Alkuperäisten kriteerien numerot ovat suluisissa.

1. Seulottavan taudin merkitys on suuri sekä yksilön että yhteiskunnan kannalta (WHO1).
2. Tauti voidaan havaita seulonnalla varhaisemmassa vaiheessa kuin se muuten ilmenisi (WHO4).
3. Taudin luonnollinen kulku tunnetaan hyvin (WHO7).
4. Taudille on olemassa tarkoituksenmukaisen seulontamenetelmä (WHO5), jonka osalta tunnetaan
 - soveltuvuus seulontaan (D11a),
 - herkkyys ja spesifisyys (D11b) ja
 - seulontatuloksen ennustearvo eli väärin positiivisten ja negatiivisten testitulosten merkitys (D11c).
5. Väestö hyväksyy sekä seulontaan että taudin varmistamiseen käytetyn menetelmän (WHO6).

6. Ennen seulonnan aloitusta on tehty arvio (D12)
 - seulonnan leimaavasta vaikutuksesta (D12b),
 - seulonnan psykologisesta ja eettisestä merkityksestä seulottavan kanalta (D12a) ja
 - väärän positiivisen ja väärän negatiivisen seulontalöydöksen merkityksestä.
7. Linjaukset siitä, keitä hoidetaan potilaina, ovat selkeät (WHO8).
8. Tautiin on vaikuttava, hyväksytty hoito (WHO2).
9. Taudin varmistamiseen tarvittavat tutkimukset ja hoitomahdollisuudet ovat saatavilla (WHO3).
10. Seulonnan organisaatio on selvitetty yksityiskohtaisesti (D14), erityisesti
 - seulonnan kansallinen ja alueellinen taso (D14a),
 - laadunohjaus ja tulosten rekisteröinti (D14b,c),
 - seulontaesite ja väestölle tiedottaminen (D14e),
 - potilaiden kulku organisaatiossa (triage) (D14d),
 - henkilökunnan koulutus (D14f) ja
 - testituloksista tiedottaminen ja neuvonta (D14g).
11. Seulonnan aiheuttamat tutkimus- ja hoitokustannukset tulee kuvata (WHO9).
12. Seulonnan vaikuttavuus on arvioitu (D13).
13. Seulonta on jatkuvaa (WHO10).
14. Seulonnan kokonaiskustannusten pitää olla kohtuulliset muihin terveydenhuoltopalveluihin verrattuna (WHO9).

Seulonnan tarve pitää arvioida kunkin maan oman tautikirjon ja voimavarojen perusteella. Muiden maiden seulontamalleja voidaan käyttää rajallisesti apuna. Ne antavat tietoa erityisesti teknisistä mahdollisuuksista, ongelmista ja tulosten tulkinnoista. Menetelmää on opeteltava käyttämään ja normaaliuden raja-arvot on asetettava ennen valtakunnallisen seulonnan aloitusta. Tämä edellyttää riittävän kattavaa ja pitkäkestoista ennakkotutkimusta (pilottia). Pilottitutkimuksessa voidaan arvioida myös seulontaorganisaation toimintaa, mm. vastauksien antoon ja jatkotutkimuksiin ohjaavaa prosessia. Hyvä seulonta edellyttää, että jokainen porras toimii moitteettomasti.

Seulonnan herkkyys ja spesifisyys

Seulonta tehdään tavallisesti kahdessa vaiheessa. Sen ensi vaihe ei anna suoraa diagnoosia, vaan valikoi osan seulotuista jatkotutkimuksiin. Seulonnan kutakin vaihetta varten on asetettu tietyt raja-arvot, joiden ulkopuolelle osuva tulos todetaan *poikkeavaksi eli positiiviseksi*. Arvojen sisällä oleva löydös tulkitaan *normaaliksi eli negatiiviseksi*. Seulontatutkimuksen *herkkyys* (sensitiivisyys) kuvaa, kuinka hyvin testi tunnistaa henkilöt, joilla todella on etsitty tauti – kuinka suuri osa kaikista tautitapauksista löytyy seulonnalla. *Spesifisyys* taas kuvaa, kuinka hyvin testi tunnistaa henkilöt, joilla ei ole etsittyä tautia.

Taulukko 3. Seulontatestin ominaisuudet

Perusmalli:

Testitulos	Tauti	Ei tautia = terve
Positiivinen	a	b
Negatiivinen	c	d

a = oikea positiivinen; seulonnan oikein havaitsema tauti

b = väärä positiivinen; seulonta tunnistaa virheellisesti sairaaksi

c = väärä negatiivinen; sairas henkilö, jota seulonta ei tunnistanut

d = oikea negatiivinen; seulonta tunnistaa oikein terveeksi

Testin herkkyys = $a/a+c$ (prosentteina)Testin spesifisyys = $d/b+d$ (prosentteina)

Esimerkki:

Testille oletetaan hyvä herkkyys (95 %) ja hyvä spesifisyys (99 %). Taudin ilmaantuvuus on 4:10 000, tutkitaan 50 000 näytettä.

Testitulos	Tauti	Ei tautia	Yhteensä
Positiivinen	19	500	519
Negatiivinen	1	49 480	49 482
Yhteensä	20	49 980	50 000

Testin herkkyys 95 %: testi tunnistaa 19 sairasta 20:stä

Testin spesifisyys 99 %: testi tunnistaa mahdollisesti sairaiksi 500 tervettä lasta 50 000:sta.

Sekä herkkyys että spesifisyys ilmoitetaan usein prosentteina (taulukko 3). Jos testi löytää 95 sadasta sairaasta, on sen herkkyys 95 %. Testin herkkyys ja spesifisyys riippuvat toisistaan. Hyvin herkkä testi, joka tunnistaa lähes kaikki sairast, antaa myös runsaasti vääriä tautiepäilyjä. Herkkyiden kasvaessa testin spesifisyys siis kärsii (Uhari 2002).

Ensi vaiheen seulonnassa poikkeavan tuloksen saaneet henkilöt tutkitaan tarkemmin. Koska etsittävää tautia on vain muutamilla tuhansista seulotuista, on valtaosa ensi seulaan jääneistä todellisuudessa terveitä (taulukko 3, esimerkki). Seulonnan toisessa vaiheessa käytetään erilaista, yleensä spesifisempää testiä kuin ensi vaiheessa, jotta terveet erottuisivat sairaista. Tutkittavia on nyt vähemmän, joten testi voi olla sekä kalliimpi että hankalampi kuin ensi vaiheen seulontamenetelmä.

Hyvä seulontamenetelmä on riittävän herkkä. Vapaaehtoisesti seulontaan osallistuvalla väestöllä on oikeus varmistua, että seulontatestillä yritetään löytää kaikki, joilla on etsitty tauti. Inhimillisten ja teknisten virheiden vuoksi ei mikään seulontatesti kuitenkaan tunnista kaikkia potilaita. Jos seulonnalla halu-

taan löytää mahdollisimman suuri osa tautitapauksista, on hyväksyttävä, että tautia tullaan aluksi epäilemään myös monilla täysin terveillä henkilöillä. Seulontaan osallistuvien onkin tärkeää ymmärtää, että positiivinen eli poikkeava seulontalöydös ei merkitse taudin toteamista, vaan aihetta jatkotutkimukseen.

Seulonnan pitää myös olla kyllin spesifinen kaikissa vaiheissaan. Jos seulaan jää paljon ihmisiä, jotka lopulta osoittautuvat terveiksi, se aiheuttaa paljon turhaa huolta ja kustannuksia. Sopivan tasapainon löytäminen seulontatestien herkkyyden ja spesifisyyden välillä edellyttää myös arvokeskustelua: paljonko virheellisiä tautiepäilyjä voidaan hyväksyä, jotta mahdollisimman moni todellisista potilaista tunnistetaan?

Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulonnan erityispiirteet

Kun seulonnan kohteena ovat lasten ensimmäisinä elinkuukausina ilmenevät, harvinaiset ja usein äkillisesti tehohoitoon johtavat taudit, nousee seulontojen yleisten periaatteiden ohella esiin useita erityiskysymyksiä. Näitä on käsitelty perusteellisesti mm. Yhdysvaltojen vastasyntyneiden seulontaohjelmassa (AAP Newborn screening task force 2000) ja Saksassa Baijerin osavaltion vastasyntyneiden seulonnan eettisissä periaatteissa (Liebl et al. 2001). Tärkeimmät sivuilla 25–26 esitetyistä yleisistä seulonnan kriteereistä puuttuvat näkökohdat ovat:

1. Vastasyntyneiden seulontojen tavoitteena on lasten terveyden suojeleminen. Seulonta vastasyntyneenä ei ole perusteltua, jos taudin haitat voi estää ikävaiheessa, jolloin lapsi itse pystyy antamaan suostumuksen seulontatutkimukseen.
2. Kaikkien syntyvien lasten tulee saada sama mahdollisuus seulontaan, tutkimuksiin, hoitoon ja seurantaan. Seulonnan yhdenmukainen saatavuus, seulontavastausten ilmoittaminen ja tarvittavien jatkotutkimusten järjestäminen tulee varmistaa. Valtakunnallisen, koko väestöön kohdistuvan seulonnan tulee olla käyttäjille maksuton.
3. Seulonta toteutuu poikkeuksellisen kapeassa ikäikkunassa, ensimmäisten elinpäivien aikana. Tavoitteena on varhainen hoito, mikä edellyttää nopeaa näytteiden kuljetusta laboratorioon, näytteiden tutkimista sekä vastauksista tiedottamista hoitavaan yksikköön mieluiten vuorokauden sisällä.
4. Positiivinen seulontavastaus edellyttää jatkotutkimuksien järjestämistä yleensä vuorokauden sisällä tuloksen valmistumisesta, koska tauteihin liittyy varhaisen kuoleman riski.
5. Useimmat seulottavat taudit ovat perinnöllisiä, mikä edellyttää perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuuden järjestämistä.
6. Seulottavien harvinaisten aineenvaihduntatautiin suhteen ei tunneta kertaaluonteista parantavaa hoitoa. Siksi varhaisen hoidon sekä elinikäisen seurannan ja hoidon edellyttämä asiantuntijaverkko pitää rakentaa ennen seulontaohjelman käynnistämistä.

7. Tutkittujen näytteiden säilytys on mietittävä huolellisesti, sillä se antaa mahdollisuuden
 - a) tunnistaa laaduntarkkailun kannalta tärkeät väärät negatiiviset seulontatulokset myöhään diagnosoitujen tapausten osalta;
 - b) varmistaa mahdollinen diagnoosi, jos lapsi kuolee epäiltyyn aineenvaihduntatautiin eikä diagnostisia näytteitä ole voitu muuten ottaa;
 - c) kokeilla uusien seulontaan harkittavien tautien seulontamenetelmien toimivuutta sekä selvittää tällaisten tautien ilmaantuvuutta ilman erillistä pilottitutkimusta.

Kun samasta näytteestä etsitään useita tauteja, on vielä otettava huomioon, että eri tautien ihanteellinen seulontaikä vaihtelee. Asiantuntijat ratkaisevat, minä hetkenä otettu näyte tarjoaa parhaan yhteisen lopputuloksen. Vastasyntyneiden aikaistunut kotiutus (Järvenpää 2002) vaikuttaa myös valintaan.

Seulontanäytteen säilytys ja myöhempi käyttö

Vastasyntyneeltä otettu verinäyte säilyy näytekortissa tarvittaessa vuosikausia. Näytekorttien säilytyskäytäntö on kansainvälisesti erittäin kirjava – kortteja säilytetään muutamasta kuukaudesta vuosikymmeniin, ja niiden käyttöoikeus erilaisiin tutkimuksiin vaihtelee maittain (Hannon 2002).

Veritäpläkorttien säilyttämisestä on monia hyötyjä. Se antaa tilaisuuden selvittää, mikä aiheutti väärän negatiivisen seulontatuloksen – inhimillinen vai tekninen virhe. Vastasyntyneenä otetun veritäplän tutkiminen voi joskus antaa diagnoosin, jos lapsi kuolee myöhemmin tuntemattomasta syystä. Varastoituja veritäpläkortteja voidaan myös käyttää aikaa ja rahaa säästävään ennakkoarviointiin, kun harkitaan seulottavien tautien kirjon muuttamista: niistä voi selvittää eri tautien yleisyyttä ja etsiä tai muuttaa seulontaan soveltuvia raja-arvoja. Korttien säilytys on kuitenkin myös tietosuojaongelma. Jos näytteenottoon on alun perin annettu lupa, jotta etsittäisiin sovitut taudit, ei näytettä voi käyttää muihin tarkoituksiin. Siksi on pidetty tärkeänä määrätä lainsäädännöllä veritäpläkorttien käyttöoikeus sekä niiden säilytysaika (Pelias ja Markward 2001).

Suomessa laki ihmisen elimien ja kudoksien lääketieteellisestä käytöstä (101/2001) sallii seulontanäytteiden myöhemmän käytön vain, jos Terveystieteiden tutkimuskeskus antaa siihen luvan. On tärkeää päättää etukäteen miten, missä ja kuinka kauan vastasyntyneiden veritäpläkortteja säilytetään, sekä kuka saa käyttää veritäpläkorttien tietoja ja mihin tarkoitukseen.

5

VASTASYNTYNEIDEN AINEENVAIHDUNTATAUTIEN SEULONTA: HISTORIASTA NYKYPÄIVÄÄN

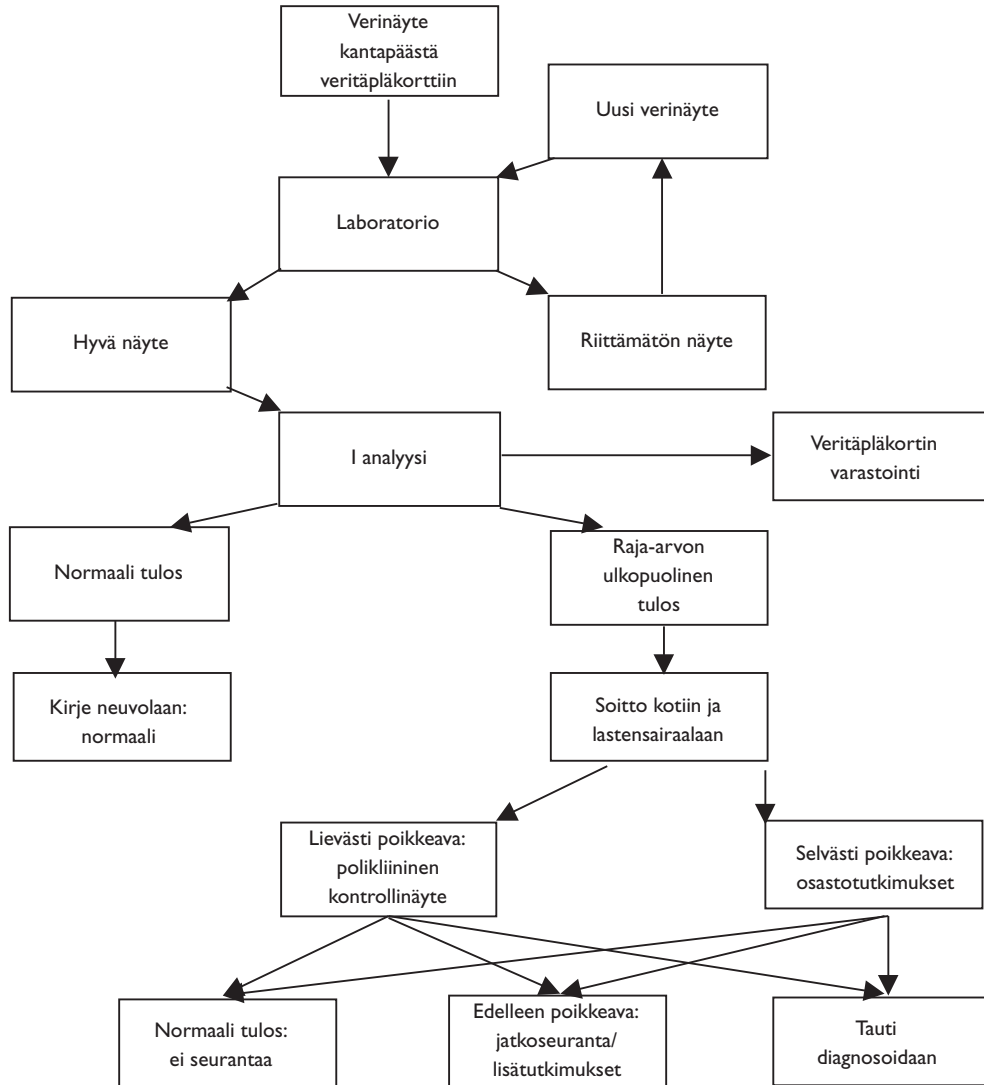
Seulontamenetelmien kehitys

Aineenvaihduntatautiin seulominen vastasyntyneiltä sai alkunsa havainnosta, että ruokavaliohoito voi estää fenyyliketonuriataudin (PKU) aiheuttaman kehitysvammaisuuden, kun fenyylialaniiniköyhän ravinnon antaminen aloitetaan ensimmäisten elinviikkojen aikana (Bickel et al. 1953; Bickel et al. 1954). Havainto vahvistettiin sittemmin useissa tutkimuksissa. Vastasyntyneen PKU-taudin biokemiallinen tunnistaminen edellyttää, että lapsi altistuu valkuaisaineille ja hänen oma aineenvaihduntansa on käynnistynyt. Tauti voitiin jo 1950-luvulla tunnistaa virtsan tai veren fenyylialaniinin lisääntyneen pitoisuuden perusteella. Tehtäväksi tuli löytää seulontaan soveltuva menetelmä, jolla fenyylialaniinin kohoaminen voitiin osoittaa luotettavasti mahdollisimman varhain.

PKU-tautia seulottiin virtsasta, kunnes fenyylialaniinia opittiin tutkimaan veritäplästä (Guthrie 1961; Guthrie ja Susi 1963). Näin syntyi melko nopeasti vastasyntyneiden veriseulontamalli, joka on edelleen kansainvälisesti käytössä. Vastasyntyneeltä otettu veripisara imeytetään erityiseen suodatinpaperiin, joka lähetetään keskitetysti analysoitavaksi. Eri maiden hoitokäytännöistä riippuen (vastasyntyneiden kotiuttamisikä, sairaanhoitajien kotikäyntien ajankohhta) PKU-seulonta tehtiin keskimäärin 4–6 vuorokauden iässä.

Veritäpläkortin suodatinpaperiin voidaan imeyttää useampi veripisara. Samasta kortista voidaan siis haluttaessa tutkia useita eri tauteja. Maissa, joissa seulottiin PKU-tautia veritäplästä, voitiin ilman suurta seulontaorganisaation muutosta lisätä uusia tauteja seulottavaksi vastasyntyneiltä. PKU-taudin seulontaan yhdistettiin yleensä ensiksi kilpirauhasen vajaatoiminnan eli hypotyreoosin seulonta. Tämä onkin luontevaa, sillä taudit ovat samankaltaisia (etenevä kehitysvammaisuus) ja varhainen hoito tehoaa hyvin. Kilpirauhasen vajaatoimintaa seulotaan kuitenkin eri analyysimenetelmällä kuin PKU-tautia. Seulonnan kustannusten hallitsemiseksi on yleensä ollut hyvä analysoida eri taudit samassa paikassa. Niinpä jotkut laboratoriot ovat erikoistuneet vastasyntyneiden veriseulontaan. Kuvassa 2 (s. 31) esitetään yksinkertaistettu malli veritäpläseulonnan eri vaiheista.

Tautien valitseminen seulontaohjelmaan on terveystaloudellinen päätös, johon vaikuttaa tautien alueellinen esiintyminen. Uuden taudin lisääminen seulontaohjelmaan on yleensä vaatinut uutta analyysimenetelmää, mutta tutkimukseen on edelleen riittänyt sama veritäplä. Jokaisen taudin seulonnassa tasapainoillaan mahdollisimman hyvän herkkyuden (kaikki tautitapaukset saadaan



Kuva 2. Vastasyntyneen veritäpläseulonnan vaiheet

kiinni) ja hyvän spesifisyyden (seulonta tunnistaa terveet terveiksi) välillä. Mitä useampia tauteja etsitään, sitä enemmän vääriä positiivisia tuloksia saadaan. Suuri osa seulontaan osallistuvien ammattilaisten ajasta on kulunut väärien positiivisten vastausten aiheuttamien ongelmien käsittelyyn (Levy 1998). Tämä pulma vauhditti luotettavampien analyysimenetelmien kehitystä.

Tandem-massaspektrometria

1990-luvun alussa tandem-massaspektrometria (MS/MS) toi uusia mahdollisuuksia vastasyntyneiden veriseulontaan (Levy 1998). Menetelmä oli PKU:n seulonnassa perinteisiä menetelmiä spesifimpi, joten varmentavia tutkimuksia tarvittiin vähemmän (Chace et al. 1998; Chace et al. 1999). Veritäplänäyte voitiin myös ottaa entistä varhaisemmin, kuten vastasyntyneiden aikaistunut kotiutus edellytti. Yhdestä suodatinpaperiin imeytetystä veritäplästä opittiin elektronisuihkuionisaation ja automaattisen analyysin avulla tutkimaan yli 20 eri aineenvaihduntatautia (Hannon et al. 2001).

Jos taudin ilmaantuvuus on pienempi kuin 1:100 000, sen seulontaa ei ole pidetty mielekkäänä (Machill 2001). Monet MS/MS:llä tunnistettavista aineenvaihduntataudeista ovat niin harvinaisia, että niiden seulonta yksittäisinä tauteina ei ole aikaisemmin ollut perusteltua. Veritäplästä seulottuna näiden siinänsä harvinaisten tautien yhteenlaskettu ilmaantuvuus voi olla suurempi kuin "vanhan" PKU-taudin. Harvinaisuus ei siis enää ole ehdoton este taudin seulonnalle.

MS/MS-laitteella pystytään tunnistamaan erittäin suuri joukko biologisia poikkeavuuksia (Chace et al. 2002). Alkuvaiheessa analysaattori asetettiin tunnistamaan lähes kaikki biokemialliset poikkeavuudet (Rinaldo ja Matern 2000; Hannon et al. 2001; Zytkovicz et al. 2001; Chace et al. 2002; Schoen et al. 2002; Wilcken et al. 2003). Se johti runsaasiin, kustannuksia ja ahdistusta aiheuttaviin jatkotutkimuksiin sekä eettisiin ongelmiin, kun kaikkiin löydettyihin tauteihin ei toistaiseksi ollut hoitoa (Schoen et al. 2002; Wilcken 2002).

Tandem-massaspektrometrialla tunnistettavat taudit voidaan myös rajata vain sellaisiin, joihin on olemassa ennustetta oleellisesti parantava hoito. Tämä vähentää väärin positiivisten määrää. Peruslähtökohtana laskelmissa voidaan pitää A. Roscherin ja B. Wilckenin esittämää arviota (Vastasyntyneiden 5. seulontakongressi, Genova 2002), että kokeneessa seulontalaboratoriossa yhtä todellista tautia kohti löytyy keskimäärin kaksi väärää positiivista. MS/MS-menetelmän jatkokehittämissä selvitetään nyt, miten uusintatutkimuksiin pyydettyjen lasten määrää voitaisiin edelleen vähentää. Mahdollisuutena on tutkia alkuperäistä positiivista näytettä edelleen (esim. tyrosinemia) tai asettaa raja-arvoja sovittujen aineenvaihduntatuotteiden välisille suhteille (esim. rasvahappo-oksidaatiohäiriö).

Ennen kuin vastasyntyneiden veriseulonta MS/MS-menetelmällä aloitetaan, on päätettävä, mitä tauteja väestössä seulotaan. Mallia, joka hyväksyy vain biokemiallisesti normaalin tuloksen, ei enää pidetä eettisesti eikä taloudellisesti kelvollisena. Jos taas poikkeavuuksien tunnistamisraajat asetetaan liian tiukoiksi, ei automaattinen analysaattori välttämättä ilmoita kaikkia hoidettavia tauteja. Myöskään seulottavien tautien varhain aloitetun hoidon pitkäaikais-
hyötyjä ei tunneta kyllin hyvin (Pandor et al. 2004). MS/MS-menetelmän käyt-

töönottoa hidastaa siis epätietoisuus seulottavien biokemiallisten poikkeavuuksien valinnasta. Metodi edellyttää myös korkeaa teknistä ja analyttistä osaamista. Laitteisto ja analyysikittit ovat huomattavan kalliita verrattuina muihin vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin analyysimenetelmiin.

MS/MS-menetelmän soveltaminen seulontaan on herättänyt tärkeitä kysymyksiä, joihin vilkkaasta keskustelusta huolimatta ei vielä ole yksiselitteisiä vastauksia. Näitä kysymyksiä ovat ainakin:

1. Mitkä eri menetelmin seulottavista taudeista ovat sellaisia, joiden kohdalla varhain aloitetun hoidon vaikutus lapsen elämänlaatuun ja elinennusteeseen on osoitettu kyllin hyvin?
2. Millainen hoitovaste voidaan katsoa riittäväksi, jotta taudin seulonta vastasyntyneeltä on perusteltua?
3. Kaikki vastasyntyneenä tunnistettavat aineenvaihdunnan poikkeamat eivät johda taudin ilmaantumiseen lapsuudessa tai myöhemmällä iällä. Erytisesti MCAD-tauti voi pysyä täysin oireettomanakin. Lisääkö seulonta itsensä sairaksi tuntevien henkilöiden määrää ja aiheuttaa turhaa lääketieteellistä seurantaa, hoitoa sekä psyykkistä stressiä, vai auttaako se kyseisiä henkilöitä turvaamaan terveytensä mahdollisten kriisitilanteiden varalta?
4. Osaan seulottavista taudeista (MCAD, LCHAD) liittyy erittäin varhaisen, jopa alle viikon iässä tapahtuvan äkkikuoleman riski. Tämä edellyttää seulonnalta äärimmäistä tehokkuutta: näyte pitää ottaa, analysoida ja vastaus antaa 3–4 elinvuorokauden sisällä. Inhimillisten tekijöiden merkitys tiedon kulun hidastumisessa voi koitua kohtalokkaaksi. Jos valtakunnallinen seulonta aloitetaan, on koko organisaation näytteenotosta elinikäisen hoidon järjestämiseen oltava valmis ja toimittava saumattomasti yhteen.

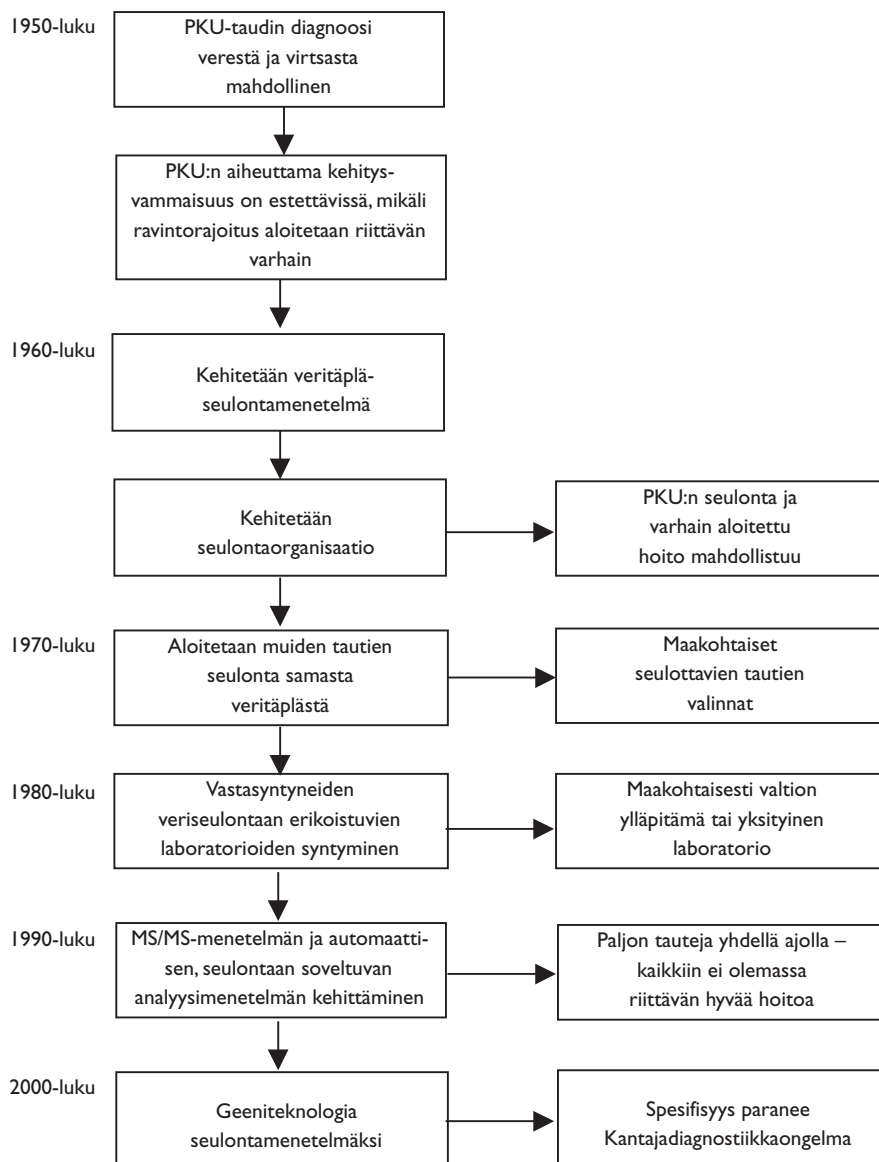
Geeniteknologia

Aineenvaihduntatautiin seulonnan spesifisyyden parantamiseksi on etsitty mahdollisuuksia myös geeniteknologiasta. Nykyisin geenitestiä käytetään kystisen fibroosin (CF) varhaisessa seulonnassa tarkentavana toiseen vaiheen tutkimuksena (Scotet et al. 2000; Wilcken 2002). Kaksivaiheisessa toiminnassa alkuperäisestä veritäpläkortista tutkitaan taudin tavallisimmat mutaatiot, jos biokemiallisessa testissä todetaan poikkeava löydös. Geenitesti on sitä herkeempi, mitä paremmin taudin aiheuttavat geenivirheet tunnetaan. Geenitesti tunnistaa sekä tavallisimman mutaation suhteen homotsygootit vastasyntyneet että heterotsygootit mutaation kantajat. Jos tutkittavia mutaatioita on useita, löydetään erilaisia geenikombinaatioita (yhdistelmäheterotsygootit) ja erilaisten tautimutaatioiden kantajia.

Taudin ilmiänsä vaikeus riippuu yleensä geenimutaatiosta. Siksi geenitestiä voidaan käyttää myös mutaatioiden tarkempaan tunnistamiseen, mikä voi parantaa taudin luonnollisen kulun ennustamista (Jääskeläinen et al. 1997;

Nordenström et al. 1999; Jääskeläinen 2000; Pons et al. 2000; Andresen et al. 2001; Carpenter et al. 2001).

Kuvassa 3 esitetään vastasyntyneiden veritipläseulonnan historia 50-luvulta nykypäivään.



Kuva 3. Vastasyntyneen veriseulonnan historia 1950-luvulta nykypäivään

6

VASTASYNTYNEIDEN SEULONNAN ERITYISPIIRTEET SUOMESSA

Suomen epidemiologia

Suomalainen väestö on geneettisesti suhteellisen yhtenäinen. Siksi meillä on usein vain pieni määrä erilaisia mutaatioita peittyvästi periytyvien tautien taustalla toisin kuin monissa muissa väestöissä. Myös eräät peittyvästi periytyvät taudit, erityisesti PKU, ovat muissa väestöissä huomattavasti yleisempiä kuin meillä. Toisaalta Suomessa esiintyy niin sanotun suomalaisen tautiperinnön tauteja, jotka ovat harvinaisia muualla maailmassa (Norio 2000). Suomalainen geeniperimä eroaa siten muista väestöistä sekä tautien esiintyvyyden että poikkeavien geenivirheiden rajallisuuden suhteen.

Suomen väestön geeniperimä on ollut 1980-luvulle asti varsin yhtenäinen, mutta tilanne on muuttumassa. Vuonna 1980 väestöstä 0,3 prosenttia oli muuttanut maahan muualta, mutta vuonna 2001 ulkomaalaisten osuus oli jo kaksi prosenttia (Tilastokeskus 2002). Synnyttävistä naisista on jo 5,4 prosenttia syntynyt Suomen ulkopuolella (Gissler 2002). Maahanmuuttajien lisääntyessä kasvaa myös joidenkin hyvin harvinaisten perinnöllisten tautien kantajien määrä maassamme.

Vastasyntyneiden veriseulonta Suomessa

Vastasyntyneiden veriseulonta alkoi Suomessa vuonna 1980 synnyttävien kilpirauhasen vajaatoiminnan (hypotyreoosin) seulonnalla. Käytännöksi valittiin muista maista poiketen napaverinäytteen tutkiminen. Menetelmän etuna oli täydellinen kattavuus, kontrollinäytteiden saanti ennen vastasyntyneen kotiuttamista sekä hoidon nopea aloitus (Virtanen et al. 1984). Alkuvuosina seulontanäytteet tutkittiin keskitetysti Kansanterveyslaitoksen laboratoriossa. Nykyisin noin 80 prosenttia seulontanäytteistä tutkitaan paikallisesti synnytys-sairaaloissa. Tämä nopeuttaa tulosten valmistumista ja laskee kustannuksia. Napaverinäytteen tulos valmistuu, kontrollinäyte otetaan, diagnoosi selviää ja hoito aloitetaan usein jo ennen vastasyntyneen normaalia kotiutumiskäytäntöä. Haittana seulontavastuun siirtymisestä synnytys-sairaaloille on, että tarkkaa tietoa seulonnan kattavuudesta, herkkydestä ja spesifisyydestä ei enää koota keskitetysti.

Hypotyreoosiseulonnan vuotuiset kulut ovat nykyisin vähintään 606 000 euroa eli noin 11 euroa vastasyntyntä kohti. Laskelmassa (taulukko 4, s. 36) on käytetty vuoden 2002 hintatasoa sekä testin alkuperäistä suoritustasoa (Virtanen et al. 1984). Laskelmassa ei ole otettu huomioon kustannuksia, jotka syn-

Taulukko 4. Hypotyreoosiseulonnan kustannukset (€) seulontanäytteen otosta diagnoosin antoon

	Määrä	Yksikköhinta	Yhteensä
Näytteenotto	56 000	4,47	250 320
TSH-analyysi paikallisesti	45 000	5,4	243 000
TSH-analyysi KTL	11 000	7,6	83 600
Postituskulut	3 855	5,2	20 046
Uusintanäyte			
tekninen syy	560		
lansetti	560	1,95	1 092
näytteenotto	560	4,47	2 503
TSH-analyysi	560	5,4	3 024
korkea/näyte	68		
erikoislääkärin aika, 15 min.	68	10,93	743
lansetti	68	1,95	133
näytteenotto	68	4,47	304
TSH-analyysi	68	5,4	367
t4v-analyysi	68	4,9	333
Todettu hypotyreoosi			
erikoislääkärin aika, 30 min.	21	21,86	230
Yhteensä			605 695
Vastasyntyntä kohden			10,82

tyvät kun positiivinen seulontavastaus saadaan lapsen kotiutumisen jälkeen (vrt. liite 2, s. 98–99). Seulonnan hajauttaminen on saattanut heikentää testin toimivuutta, mutta tietoja siitä ei ole saatavissa. Testin herkkyys vaikuttaa kuitenkin yhä riittävältä, sillä Suomessa syntyneillä lapsilla ei tietämämme mukaan ole seulonnan aloittamisen jälkeen todettu synnyntäisen kilpirauhasen vajaatoiminnan aiheuttamaa kehitysvammaisuutta. On myös huomioitava, että toistaiseksi hypotyreoosiseulonnasta ei tiedoteta väestölle, eikä kustannuksiin ole laskettu tiedotuskuluja. Seulontojen yleisten periaatteiden mukaan tulisi äitiysneuvolassa kertoa kilpirauhasen vajaatoiminnan seulonnasta ja positiivisen tuloksen merkityksestä.

PKU-tauti on suomalaisessa väestössä erittäin harvinainen. Sitä arvioidaan olevan vähemmän kuin yksi tapaus sataatuhatta vastasyntyntä kohti (Palo 1967; Visakorpi et al. 1971; Simell 1974). Koko väestöön kohdistuvaa PKU:n seulontaa ei siksi pidetä tarpeellisena. Suomen synnytysairaaloihin on viime vuosina levinnyt käytäntö, että vastasyntyneeltä otetaan ennen kotiutumista vertai virtsanäyte PKU-taudin poissulkemiseksi, jos molemmat vanhemmat ovat ulkomaalaisia. Tästä ei ole annettu ohjeita. Toistaiseksi ei ole erikseen arvioitu seulontanäytteen tarpeellisuutta suhteessa PKU-taudin ilmaantuvuuteen vanhempien kotimaassa, vaan sen on joka tapauksessa arvioitu olevan korkeam-

Taulukko 5. PKU-seulonnan kustannukset (€) (seulontanäytteen otto ja analyysi)

	Määrä	Yksikköhinta	Suomi	Ruotsi
Verinäytteen otto				
laboratoriohoitaja	1 120	4,47		5 006,40
lapsen valmistaminen: sairaanhoitaja	1 120	4,81		5 387,20
lansetti	1 120	1,95		2 184,00
veritäpläkortti	1 120	0,45		504,00
näytekortin tasku	1 120	0,04		43,68
Virtsanäytteen otto				
sairanhoitaja	1 120	4,81	5 387,20	
virtsanäytepussi	1 120	0,48	537,60	
näytepurkki	1 120	0,08	89,60	
Näytteiden postituskulut				
veritäpläkortti	1 120	5,74		6 428,80
virtsanäyte	1 120	5,20	5 824,00	
PKU-analyysi				
verinäyte, Ruotsi	1 120	15,0		16 800,00
virtsanäyte, Suomi	1 120	30,0	33 600,00	
Yhteensä			45 438,00	36 354,00

pi kuin Suomessa. Noin kahdelta prosentilta vastasyntyneistä (Gissler 2002) tulisi tällä perusteella ottaa PKU-seulontanäyte, ja määrä kasvaa maahanmuuttajien lisääntyessä. Vaihtoehtona on veritäplänäytteen lähettäminen tutkittavaksi Ruotsiin Huddingen sairaalaan tai virtsanäytteen lähettäminen HUS/LNS metaboliseen laboratorioon. Vuosittaiset kokonaiskustannukset tästä kohdistetusta seulonnasta ovat noin 37 000–46 000 euroa (taulukko 5). Toistaiseksi tällä kohdistetulla, oma-aloitteisesti aloitetulla PKU-seulonnalla ei ole löytynyt yhtään PKU-tapausta (Renlund 2004; Salo 2004).

7

VASTASYNTYNEIDEN AINEENVAIHDUNTATAUTIEN SEULONNAN EPÄSUORAT VAIKUTUKSET

Seulonnan haitat

Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin veriseulonnan haittoja on kolme eri tyyppiä:

- seulontamenetelmästä aiheutuva haitta,
- väärä positiivinen tulos ja
- väärä negatiivinen tulos.

Seulontamenetelmästä aiheutuva haitta

Seulontaa varten otetaan kaikilta vastasyntyneiltä verinäyte kantapäästä lansetilla (ihopistosväline), joka tekee viiltohaavan. Näytteenoton tuottamaa kipukokemusta voidaan lievittää antamalla vauvan juoda sokeriliuosta (Eriksson et al. 1999; Gradin et al. 2002). Varhainen kotiutuminen, laboratoriossa todettu näytteen analyysikelvottomuus tai väärät positiiviset johtavat uusintanäytteen ottoon noin neljällä prosentilla vastasyntyneistä. Toistuvista verinäytteistä voi jäädä vauvalle epämiellyttävä muistikuva (Goubet et al. 2001), jonka merkitys on epäselvä (Fitzgerald ja Beggs 2001).

Väärä positiivinen tulos

Väärä positiivinen tulos eli myöhemmin virheelliseksi osoittautuva taudin epäily voi aiheuttaa vanhemmille kauan kestävästä ahdistuksesta ja luulosta, että lapsi toistetuista tutkimuksista ja vakuutteluista huolimatta olisi sairas. Vanhemmat ennättävät joskus luoda mielessään lapselle "sairaana tulevaisuuden" ennen varmistavia tutkimuksia, ja tunteesta voi olla vaikea päästä eroon (Rothenberg ja Sills 1968; Bodegård et al. 1982; Sorensen et al. 1984). Väärä positiivinen tulos voi lisätä erityisesti äitien stressiä sekä vaurioittaa äidin ja lapsen välistä vuorovaikutusta (Waisbren et al. 2003). On tärkeää, että seulonnan tavoitteet ja positiivisen seulontalöydöksen merkitys selvitetään jo raskauden aikana, ennen seulontaan osallistumista. Nopea jatkotutkimusten järjestäminen seulontapositiivisille on tärkeää kahdesta syystä: todelliset tautitapaukset pitää varmistaa ja väärän positiivisen tuloksen aiheuttama pelko poistaa (Kwon ja Farrell 2000; Liebl et al. 2001; Waisbren et al. 2003).

Väärä negatiivinen tulos

Väärä negatiivinen tulos, jossa seulonta ei tunnista todellista tautia, voi viivästyttää taudin myöhempää toteamista. Tautia ei enää osata epäillä, jos se oletetaan poissuljetuksi vastasyntyneenä tehdyn seulonnan perusteella. Terveystieteidenhuollossa pitää olla selkeä käsitys seulonnan mahdollisuuksista ja sen ongelmista, jotta taudit osataan edelleen diagnosoida myös oireiden perusteella. Biologisen vaihtelun vuoksi paraskaan koko väestöön kohdistuva seulonta ei tunnista kaikkia sairaita (Pandor et al. 2004).

Erityisen pulmallista on, jos väärä negatiivinen tulos ei johdu biokemiallisesta vaihtelusta, vaan seulontaorganisaation teknisistä tai tiedonkulun ongelmista (Holtzman et al. 1986). Vanhemmat voivat katkeroitua, jos lapsi vammautuu vakavasti tai kuolee tautiin, joka olisi pitänyt havaita seulonnassa. Seulontaorganisaation laadun tuleekin olla kauttaaltaan huippuluokkaa.

Oikean positiivisen tuloksen eli varhaisen diagnoosin epäsuorat vaikutukset

Oikea positiivinen tulos tarkoittaa, että oireettomalla vastasyntyneellä havaitaan vakava, koko eliniän kestävä tauti. Tämä tieto aiheuttaa vanhemmille aina psyykkisen stressin (Tluczek et al. 1991). Seulontaan suostuvat vanhemmat eivät aina ymmärrä tautien luonnetta. Vanhemmilla voi olla virheellinen käsitys, että seulonta tehtiin, koska taudit voidaan parantaa. Vaatii aikaa hyväksyä elinikäisen erityishoidon tarve ja sitoutua siihen. Tilanteeseen voi varautua ennalta vain, jos tällaisen taudin mahdollisuus on etukäteen tiedossa – esimerkiksi jos perheessä tai lähisuvussa on kyseistä tautia sairastava lapsi.

Oireettomassa vaiheessa aloitetun hoidon tehosta vastasyntyneiden aineenvaihduntataudeissa on pitkäaikaisia ja jopa yli sukupolven ylittäviä tuloksia vain PKU-taudista (Platt et al. 2000; Waisbren et al. 2000; Huijbregts et al. 2002; Koch et al. 2002). Myös kilpirauhasen vajaatoiminnan hoidosta on julkaistu koko lapsuusiän kestäviä seurantoja (Rovet 1999). Uudempien seulontaohjelmiin otettujen tautien hoitokokeilut ovat alkaneet vasta 10–15 vuotta sitten. Varhaisen hoidon vaikutukset tunnetaan toistaiseksi vain ensimmäisten elinvuosien osalta (Waisbren et al. 2003). Arviot hoitojen pitkäaikaisvaikutuksista perustuvat asiantuntijoiden tämänhetkiseen kokemukseen ja ovat osaksi teoreettisia (Pandor et al. 2004). Emme vielä tiedä, miten varhain aloitettu hoito vaikuttaa myöhemmän aikuisiän taudin kulkuun tai elinikään (Berenbaum 1999; Scriver 2002). Vanhemmat ja asiantuntijat joutuvat täten sietämään epävarmuutta aloitetun hoidon pitkäaikaistehon suhteen. Potilaiden hyvän seurannan ja hoidon tarve jatkuu joka tapauksessa läpi aikuisiän. Se edellyttää lastentautien alueella kertyneen osaamisen siirtämistä aikuisten sairaanhoitoon ja hoitojärjestelmien hyvää yhteistyötä, jotta hoidon taso ja saatavuus säilyvät myös aikuisiällä (Lee 2002).

Eräisiin harvinaisiin aineenvaihduntatauteihin liittyy vammautumiseen tai kuolemaan johtavan kriisin mahdollisuus lievänkin tulehdustaudin seurauksena, riippumatta siitä, onko tauti todettu seulonnan vai oireiden perusteella. Tällaisten kriisitilanteiden pelko voi aiheuttaa lapsen oireiden kohtuutonta seuraamista, jos vanhemmat eivät ole varmoja taidoistaan ja tarvittavan avun saannista (Helton et al. 1991; Cederbaum et al. 2001).

Äkillisen sairastumisen jälkeen voi tieto lapsen vakavasta taudista kaikesta huolimatta olla vanhemmille helpotus, oireille on saatu selitys. Vastasyntyneen seulonnan antama tieto taudista sen sijaan ei poista ahdistusta, vaan lisää sitä. Tieto voi vaikuttaa kielteisesti vanhempien ja lapsen väliseen vuorovaikutukseen (AL-Jader et al. 1990; Baroni et al. 1997). Perinnöllisen taudin diagnoosi voi masentaa vanhempia ja aiheuttaa itsesyytöksiä sekä horjuttaa heidän uskoaan itseensä vanhempina. On myös esitetty, että perinnöllisen taudin tunnistaminen vastasyntyneellä voi johtaa fatalismiin – asialle ei voi tehdä mitään, tulevaisuus on ennalta määrätty (Senior et al. 1999).

Raportissa käsitellyt taudit peittyvät peittyvästi: sairas vastasyntynyt on saanut tautigeenin kummaltakin vanhemmaltaan. Peittyvästi peittyvissä taudeissa joillakin lapsen sisaruksista voi olla diagnosoimaton tauti, osa sisaruksista ja molemmat vanhemmat ovat oireettomia tautigeenin kantajia. Kaikkiin raportissa esitettyihin tauteihin ei kuitenkaan ole olemassa geenitestiä, jota voitaisiin käyttää kantajan tunnistamiseen. Tieto kantajuuden mahdollisuudesta herättää monia kysymyksiä, ja seulontaan onkin yhdistettävä asiantuntevan perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuus.

Seulonnan vaikutus perhesuunnitteluun

Jos seulonta käynnistetään, pitää vanhemmille kertoa näiden harvinaisten tautien perinnöllinen luonne jo raskauden aikana. Kaikille perheille, joissa todetaan perinnöllinen tauti, on tarjottava mahdollisuus perinnöllisyysneuvontaan. Seuraavien raskauksien kohdalla on muistettava, että kaikkia näistä taudeista ei vielä kyetä tunnistamaan sikiöaikana.

Diagnoosin ajankohta voi vaikuttaa siihen, miten vanhemmat suhtautuvat uuteen sairaaseen lapseen. Al-Jader ym. (AL-Jader et al. 1990) vertasivat kystistä fibroosia (CF) sairastavien lasten vanhempien suhtautumista seuraavan sikiön mahdolliseen CF-tautidiagnoosiin kahdessa ryhmässä. Noin puolet (52 %) pariskunnista, joiden edellisen lapsen CF-diagnoosi oli tehty seulonnassa, ilmoitti abortoivansa seuraavan CF-sikiön. Jos lapsen CF-diagnoosi oli varmistunut vasta leikki-iässä, halusi vain 36 prosenttia vanhemmista abortoida seuraavan sairaan sikiön. Seulonnan tarjoama varhainen diagnoosi voi siis aiheuttaa vanhemmille kielteisemmän kuvan taudin ennusteesta, tai he ehkä kokevat hoitoon sitoutumisen liian vaativaksi. Suhtautuminen tuleviin raskauksiin voi riippua myös diagnosoidun taudin ennusteesta ja hoidon vaatavuudesta (Waisbren et al. 2003).

8

SIKIÖN TERVEYTTÄ SUOJAAVAT RASKAUDENAIKAISET SEULONNAT SUOMESSA

Äitiyshuollon ydintehtävä on turvata odottavan äidin, sikiön ja vastasyntyneen paras mahdollinen terveys (Viisainen 1999). Raskauden ajan seulontatutkimusten tavoitteena on etsiä sairauksia, jotka uhkaavat äidin, sikiön tai kummankin terveyttä. Tutkimuksilla voidaan myös etsiä eräitä sikiön rakenne- tai kromosomipoikkeavuuksia. Sikiön terveyttä uhkaavien, hoitoa edellyttävien tautien yleisyys raskauden aikana vaihtelee. Suomessa havaitaan vuosittain poikkeava sokerirasitus noin neljälätuhannella raskaana olevista 56 000 naisesta, kun HIV-infektioita löytyy vain kymmenkunta.

Äidin korkea verenpaine, virtsatietulehdus, anemia tai diabetes voi hoitamattomana vahingoittaa sikiötä, mutta niiden vaikutus lapseen päättyy syntymään. Monet tartuntataudit sekä äidin ja lapsen veriryhmien erot voivat aiheuttaa lapselle pysyviäkin vaurioita, ja hoito kohdistuu usein myös lapseen. Tässä luvussa käsitellään lyhyesti Suomessa seulottavia raskausajan ongelmia, jotka harvinaisten aineenvaihduntatautiin tavoin vaikuttavat lapseen myös syntymän jälkeen. Kaikki tutkimukset tehdään raskaana olevan naisen suostumuksella, ja ne ovat hänelle maksuttomia.

Tartuntataudit

Raskauden alkuvaiheessa otetaan odottavalta äidiltä verinäyte kupan, hepatiitti B-infektion ja HIV-infektion toteamiseksi (Sosiaali- ja terveysministeriön ohje numero 1997:47). Viime vuosikymmenen aikana on kuppatapauksia löytynyt raskaana olevien naisten joukosta vuosittain 3–12 (Koskela 2002a). Hoitamaton kuppa tarttuu sikiöön lähes aina. Sairastuneista sikiöistä noin kolmannes kuolee, kolmannes oireilee vaikeasti jo syntymästä lähtien ja lopuille kupan oireet ilmaantuvat yleensä lapsuuden aikana. Synnyttäminen voidaan estää antamalla äidille bakteerilääkitys raskauden neljän ensimmäisen kuukauden aikana. Synnyttämisestä kuppaa ei ole meillä todettu vuoden 1981 jälkeen (Leinikki ja Eskola 2000; Kela et al. 2002).

Valtakunnallinen kupan seulontajärjestelmä on ollut perustana muidenkin raskausaikaisten tartuntatautiin seulonnalle. Kuppaseulontaa varten otetusta verinäytteestä selvitettiin äitien vihuriokkovasta-aineita rokotustarpeen arvioimiseksi vuosina 1983–1994. Raskauden aikana sairastettu vihurirokko voi vaurioittaa sikiötä, mutta nykyisin synnyttävät ikäluokat ovat saaneet rokotuksen kouluiässä. Kun vihuriokkoseulonta lopetettiin, tuli sijaan B-hepatiittiseulonta. Hepatiitti B-viruksen (HBV:n) kantajuus todetaan seulomalla äidin vasta-aineet. HBV voi tarttua virusta kantavalta äidiltä vastasyntyneeseen synnytyk-

sen aikana. Tartunnan saaneista vastasyntyneistä noin 90 prosenttia jää viruksen kantajiksi. He voivat levittää infektiota läheisiinsä ja noin neljännes heistä kuolee aikuisena HBV:n aiheuttamaan maksakirroosiin tai maksasyöpään. HBV-tartunta voidaan ehkäistä heti syntymän jälkeen annetulla hoidolla, joka estää yhdeksän tartuntaa kymmenestä (Stevens et al. 1987). Odottavilla äideillä on vuosittain todettu 50–80 HBV-tartuntaa (Leinikki ja Eskola 2000), mutta tarkkaa tietoa tämän seulonnan vaikuttavuudesta ei ole saatavissa. HBV-kantajien muut perheenjäsenet suositetaan myös testattavaksi ja negatiiviset rokotettavaksi, HBV-kantajilta suositellaan otettavaksi lisäksi hepatiitti C-viruksen vasta-aineet (Alanen 2002). Näistä toimenpiteistä aiheutuvia kustannuksia ei ole erikseen arvioitu.

Raskauden aikainen HIV-infektio on Suomessa toistaiseksi harvinainen. Seulonta aloitettiin 1998 ja raskaana olevien joukossa on vuosittain havaittu 5–13 HIV-positiivista (Heikinheimo et al. 2002; Koskela 2002a). Määrän arvioidaan kasvavan mm. huumeiden käytön lisääntyessä. Jos äidin HIV-tartuntaa ei hoideta, saa 15–40 prosenttia sikiöistä tartunnan. Tehokas raskausajan lääkitys sekä äidin ja lapsen verikontaktin vähentäminen synnytyksessä pienentävät tartuntavaaran jopa alle yhteen prosenttiin (McGowan ja Shah 2000).

Raskauden aikainen infektioseulonta kattaa siis kupan, B-hepatiitin sekä HIV-infektion. Näytteiden tutkiminen maksaa vuodessa noin 670 000 euroa eli noin 12 euroa äitiä kohden (Koskela 2002b). Lukuun eivät sisälly äitiyshuollon muut kustannukset (seulonnan kertominen, esittelylehdet, vastauksista kertominen), näytteenottokustannukset (laborantin aika, näytteenottovälineet), postituskulut tai positiivisten seulontavastausten aiheuttamat jatkotutkimusten kustannukset.

Suomessa on tehty 1990-luvulla kustannus-hyötynalyysi, jossa arvioitiin päätöspuumallin avulla raskauden aikaisen toksoplasmoosiseulonnan aloittamisen vaikuttavuutta Suomen olosuhteissa (Lappalainen et al. 1995). Synnyttäminen toksoplasmoosi on yleisinfektio, joka aiheuttaa näkö- ja keskushermostovaurioita. Tutkimukseen liitetty herkkyysanalyysi osoitti seulonnan kannattavuuden riippuvan raskauden aikaisen toksoplasmoosin ilmaantuvuudesta, sikiön infektoitumisriskistä sekä hoidon tehosta. Tutkijaryhmä arvioi, että toksoplasmoosiseulonnan aloittaminen Suomessa olisi kustannustehokasta mutta toksoplasmoosiseulonta ei ole Suomessa käytössä.

Veriryhmävasta-aineet

Jos sikiön veriryhmä on erilainen kuin äidin, on lapsella vaarana punasolujen hajoaminen syntymän jälkeen. Kun sikiöllä on äidiltä puuttuva veriryhmäantigeeni ja sikiön punasoluja pääsee äidin verenkiertoon raskauden ajan toimenpiteissä tai synnytyksessä, alkaa äiti muodostaa vasta-aineita (immunisoitua) sikiön punasoluille. Immunisaatio ei yleensä vaaranna ensimmäistä lasta, vaan vaara tulee esiin myöhemmissä raskauksissa. Vaikeimmissa tilanteissa joutu-

taan tekemään useita kohdunsisäisiä verensiirtoja raskauden aikana. Yleisin on Rh-negatiivisilla äideillä esiintyvä anti-D-vasta-aine. Vasta-aineita voi kuitenkin muodostua monia eri tekijöitä kohtaan, ja noin kaksi kolmasosaa vasta-aineista esiintyy Rh-positiivisilla äideillä (Kuosmanen 1996). Hoitamattomana vasta-aineiden muodostuminen voi pahimmillaan aiheuttaa lapsen menehtymisen syntymän jälkeen.

Nykyään veriryhmävasta-aineiden seulonnan hinta on 9,5 euroa näytettä kohden (Suomen Punainen Risti 2002). Vuosittaisista analyyseista aiheutuvat kokonaiskustannukset ovat noin 530 000 euroa. Tähän ei ole laskettu mukaan äitiyshuollon muita kustannuksia eikä tarvittavan ennaltaehkäisevän hoidon aiheuttamia kustannuksia. Vuosittain löytyy noin 250:ltä raskaana olevalta naiselta punasoluvasta-aine, joka voi aiheuttaa vastasyntyneen punasolujen hajoamista (Kuosmanen 2003). Tarkempaa tietoa siitä, monellako taudin riski on ilmeinen, ei ole saatavissa. Vaikka veriryhmävasta-ainetutkimuksen kustannusvaikuttavuutta ei ole selvitetty, esitetään sen hyödyllisyys ”jo historiallista taustaa varten selväksi” (Hiilesmaa ja Salonen 2000).

SELVITYKSEEN VALITTUJEN TAUTIEN ESITTELY

Tähän selvitykseen valitut aineenvaihduntataudit, niiden seulonnan tärkeimmät tavoitteet ja seulontaan liittyvät ongelmat on esitetty taulukossa 2 (s. 19). Näissä taudeissa vastasyntyneenä saadun diagnoosin hyöty on merkittävästi suurempi kuin jos tauti kulkisi luonnollista latuaan ja havaittaisiin vasta myöhemmällä iällä.

Synnynnäinen lisämunuaisen liikakasvu (CAH)

Synnynnäinen lisämunuaisen liikakasvu (kongenitaalinen adrenaalinen hyperplasia eli CAH) on ryhmä peittyvästi periytyviä tauteja. Kaikissa CAH:n eri muodoissa yhteisenä piirteenä on kortisolituotannon vaje, mikä lisää säätelyhormoni ACTH:n eritystä ja johtaa siten lisämunuaisen kuorikerroksen liikakasvuun. Kortisolivajaukseen liittyy usein lisääntynyt miessukupuolihormonieritys, mikä aiheuttaa molemmilla sukupuolilla kasvun nopeutumista, varhaisen puberteetin ja ennenaikaisen kasvun päättymisen sekä tytöillä genitaalisen poikkeavan kehityksen eli virilisaation.

Taudin luonnollinen kulku: Taudin tavallisin muoto on 21-hydroksylaasivaje, joita on noin 90 prosenttia CAH-taudeista. Seulonnalla voidaan löytää taudin kaksi erilaista muotoa:

- 1) Vaikea suolanmenettäjä -muoto (salt wasting, SW-muoto) on elämän ensi viikkoina ilmenevä tauti, jossa kortisolivajeen lisäksi esiintyy suolanpidätyshormonin, aldosteronin tuotannon vaje. Tämä johtaa suolan menetykseen, joka voi diagnosoimattomana johtaa kuolemaan 2–4 viikon ikään mennessä. Tyttövauvoilla epäselvä sukupuoli johtaa usein tutkimuksiin jo vastasyntyneenä; pahimmillaan sukuelinten muutokset voivat aiheuttaa, että vastasyntynyt tyttö tulkitaan virheellisesti pojaksi.
- 2) Yksinkertaisessa virilisoivassa muodossa (simple virilizing, SV-muoto) lisämunuaisandrogeenien eli mieshormonien liikatuotanto aiheuttaa tytön ulkoisten sukupuolielinten poikkeavan kehityksen eli virilisaation. Erona SW-muotoon lapsille ei kehity suolanmenetykskriisiä vastasyntyneisyyskaudella. Suolahormonivaje voi kuitenkin esiintyä lievänä ja aiheuttaa suolanmenetykskriisin tulehdustautien tai muiden sairauksien yhteydessä. Tunnistamattomana ja hoitamattomana tila aiheuttaa ennenaikaisen murrosiän. Koska luuston kehitys kiihtyy ja kasvulevyt sulkeutuvat ennen aikaan, jää pituuskasvu odotettua vähäisemmäksi.

Hoito: Hoidon perusta on puuttuvien hormonien, kortisolin ja joillakin potilailla aldosteronin korvaus yleensä tabletteina. Tyttöjen sukuelinten kirurginen korjaus tehdään joko imeväisiässä tai murrosiän jälkeen. Molemmat sukupuolet voivat myös tarvita psyykkistä tukea pitkään, tytöt erityisesti sukupuoli-

identiteetin muodostumisen ja pojat pituuskasvun pysähtymisen takia. Varhainen diagnoosi ja hoidon aloitus lisäävät aikuispituutta.

Seulontamahdollisuus: CAH-seulonnan menetelmä kehitettiin 1970-luvulla (Pang et al. 1977). 21-hydroksylaasivajeen aiheuttama aineenvaihduntamuutos voidaan mitata ensimmäisinä elinpäivinä (Allen et al. 1997; Pang ja Kahng Shook 1997; Therrell et al. 1998; Thilén et al. 1998; Van der Kamp et al. 2001). Euroopan lasten endokrinologiyhdistyksen konsensuslausumassa CAH-seulonnan tavoitteeksi asetetaan vaikean 21-hydroksylaasivajeen (CAHSW) löytäminen (Clayton et al. 2002). Siten voidaan estää suolanmenetyksriisejä ja kuolleisuutta erityisesti poikalapsilla sekä nopeuttaa oikeaa sukupuolen määrittystä tytöillä. Myös osa CAHSV-muodoista löytyy seulonnassa näytteenoton ajankohdasta riippuen. Vääriä positiivisia esiintyy erityisesti pienipainoisilla ja ennenaikaisilla vauvoilla (Al Saedi et al. 1996; Pang ja Kahng Shook 1997).

Seulonnan vaikutus: Kun 21-hydroksylaasivajeen seulonta on aloitettu, on taudin ilmaantuvuus lähes poikkeuksetta havaittu oletettua korkeammaksi. Suolanmenettäjiä on löydetty oletettua enemmän ja taudin esiintyvyysero sukupuolten välillä on tasaantunut (Pang ja Kahng Shook 1997). Seulonta vähentää tehohoidon tarvetta ja poikalasten kuolleisuutta sekä nopeuttaa alun perin pojaksi määriteltyjen tyttövauvojen oikean sukupuolen määrittymistä (Thilén et al. 1998; Nordenström 2001; Van der Kamp et al. 2001).

Rasvahappojen mitokondriaaliset beetahapettumisen häiriöt (MCAD ja LCHAD)

Rasvahapot ovat elimistön tärkein energiavaranto, ja niiden merkitys energian lähteenä korostuu paaston tai pitkäkestoisen rasituksen aikana. Rasvahappojen hapettumis- eli oksidaatiohäiriöissä rasvojen hyväksikäyttö energianlähteenä on vähäistä. Siksi sokerin käyttö lisääntyy, kunnes sen varastot ehtyvät. Kun verensokeri laskee, huononee solujen energiasaanti edelleen ja tilanteen jatkuessa syntyy pysyviä solutason vaurioita, ensimmäisenä aivoissa. Hapettumisen häiriö aiheuttaa myös rasvahappojen ja hapettumisen välituotteiden kertymistä elimistöön. Vapaiden rasvahappojen ylimäärä varastoituu eri elimiin, erityisesti maksaan. Taudin muoto on sitä vaikeampi, mitä pidempään rasvahappoketjuun hapetushäiriö kohdistuu.

Rasvahappojen mitokondriaaliset beetahapettumisen häiriöt, erityisesti MCAD, on viime vuosina yhdistetty kätkytkuolemaan (Boles et al. 1994; Brackett et al. 1994; Boles et al. 1996; Chace et al. 2001). Kätkytkuolemista 1–5 prosenttia saattaa johtua rasvahappojen hapetushäiriöistä (Boles et al. 1996; Wilcox et al. 2002). Näiden tautien luonnolliseen kulkuun liittyy merkittävä kuolleisuusriski myös myöhemmällä iällä.

Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MCAD), keskipitkäketjuisten rasvahappojen mitokondriaalinen beetahapettumishäiriö

MCAD-tauti periytyy peittyvästi. Tavallisimman mutaation ohella tunnetaan useita muitakin (Yokota et al. 1991; Tanaka et al. 1997). Eri geenivirheisiin liittyy luultavasti erilainen taudinkuva (Brackett et al. 1994; Ziadeh et al. 1995; Andresen et al. 2001; Waisbren et al. 2003; Wilcken et al. 2003). MCAD:ia pidetään yleisimpänä rasvahappojen hapettumishäiriönä (Pollitt ja Leonard 1998; Klose et al. 2002). Englannissa MCAD:n esiintyvyydeksi arvioidaan noin 1:10 000–1:25 000 (Pandor et al. 2004), Ruotsissa 1:50 000–1:100 000 (Johansson et al. 1999).

Taudin luonnollinen kulku: Oireilu on yleensä vaikeinta 0–15 kuukauden iässä. Tyypillisesti lapsi alkaa lievän tulehduksen jälkeen oksennella ja väsyy. Tauti etenee tajuttomuuteen ja usein jopa kuolemaan. MCAD-lapsi voi myös kuolla äkillisesti, jolloin tapaus voidaan tulkita kätkeytykuolemaksi eikä tautia tunnusteta. Pitkäaikaisongelmat ovat sitä hankalampia, mitä pitempi aika kuluu ensimmäisten oireiden ja oikean hoidon aloituksen välillä. Näillä potilailla on kuvattu muun muassa eriasteisia kehitysviiveitä (10–22 prosentilla potilaista), käytöshäiriöitä (15 %), keskittymisvaikeuksia (11 %), epilepsiaa (17 %) ja CP:tä (10 %) (Iafolla et al. 1994; Pollitt ja Leonard 1998; Wilson et al. 1999; Roe ja Ding 2001). MCAD-taudin kuolleisuus on huomattava myös maissa, joissa tautia on paljon ja sen varhainen kliininen tunnistaminen on parantunut (Pollitt ja Leonard 1998; Klose et al. 2002).

Seulontamahdollisuus: MS/MS-menetelmällä analysoitava asyylikarnitiini-profiili on herkkä ja spesifinen analyysimenetelmä, ja menetelmä soveltuu sekä seulontaan että taudin varmentaviin jatkotutkimuksiin. Jatkotutkimuksena voidaan etsiä tunnettuja mutaatioita geenitestillä.

Hoito: Hoidon kulmakivenä on paaston välttäminen, riittävän kalorimäärän saanti ja infektioiden aikana hiilihydraattipitoisen ravinnon nopea turvaaminen. Infektioiden aikana karnitiinilisä voi nopeuttaa haitallisten aineenvaihduntatuotteiden poistumista, mutta jatkuvaa karnitiinin antamista ei pidetä aiheellisena (Roe ja Ding 2001).

Seulonnan vaikutus: MCAD-taudin hoito on yksinkertainen, paaston välttäminen, joten taudin varhaisella tunnistamisella ja hoitoon sitoutumisella on odotettavissa normaali elämä.

Long-chain 3-hydroxyacyl-CoaA dehydrogenase deficiency (LCHAD), pitkäketjuisten rasvahappojen mitokondriaalinen beetahapettumisen häiriö

LCHAD periytyy peittyvästi. Taudin ilmaantuvuus maailmassa on toistaiseksi tarkemmin määrittelemättä, mutta se on selvästi harvinaisempi kuin MCAD (den Boer et al. 2000).

Taudin luonnollinen kulku: Ensioireena voi olla heti vastasyntyneenä ilmaantuva verensokerin lasku. Yleisimmin oireet alkavat ensimmäisen elinvuoden aikana paaston seurauksena. Ensimmäinen oire voi olla myös sydänlihassairaus (kardiomyopatia) tai lihasheikkous ja velttous. LCHAD-taudin vaikeissa muodoissa esiintyy nopeasti eteneviä, usein kuolemaan johtavia aineenvaihduntakriisejä. Tauti voi johtaa myös ilman selkeitä ennakoivia oireita suoraan kuolemaan, joka saatetaan virheellisesti määritellä kätkytkuolemaksi ja taudin perinnöllisyys jää huomaamatta (Tyni ja Pihko 2002). Myöhemmällä iällä esiintyy lihasten, silmien ja hermoratojen oireita (Tyni 1998). Potilaista osa kuolee jo ensimmäiseen tautikohtaukseen tai myöhemmin sydämen tai maksan vajaatoiminnan seurauksena (Tyni 1998; den Boer et al. 2002). Suomessa taudin ennuste on parantunut, kun se on opittu tunnistamaan paremmin. Kaikilla oireiden perusteella diagnosoiduilla potilailla on kuitenkin todettu silmänpohjamuutoksia jo alle vuoden iässä. Toistaiseksi ei tiedetä, pystytäänkö nykyhoidolla estämään tautiin liittyvä sokeutuminen.

Seulontamahdollisuus: Asyylikarnitiini-profiilin analyysi MS/MS-menetelmällä on herkkä ja spesifinen tutkimus. Se soveltuu sekä seulontaan että taudin varmentaviin jatkotutkimuksiin. Jatkotutkimuksena voidaan tehdä lisäksi geenitesti tavallisimman mutaation tunnistamiseksi.

Hoito: Hoidon kulmakivet ovat paaston välttäminen, runsaasti hiilihydraatteja ja vähän rasvaa sisältävä ruokavalio sekä riittävän hiilihydraattipitoisen ravinnon saannin turvaaminen infektioiden aikana. Paaston välttäminen edellyttää ruokailua 3–4 tunnin välein parin vuoden ikään asti, mikä öisin toteutetaan nenämahaletkun kautta. Ruokailut jatkuvat koko eliniän vuorokauden ympäri vähintään viiden tunnin välein. Välttämättömät rasvahapot ja rasvaliukoiset vitamiinit korvataan iän mukaisin annoksien (Roe ja Ding 2001; Paganus 2002). Muilta osin ravintosuosituksena on terveellinen vähärasvainen ruokavalio, joka käy koko perheelle. Lapsi on hyvä ottaa herkästi sairaalaseurantaan kuumeisen infektion tai suolistotulehduksen aikana.

Seulonnan vaikutus: Kriisitilanteet voidaan estää, kun tauti tunnistetaan ennen oireita ja onnistutaan välttämään paastotilanteita sekä huolehditaan ruokavaliosta. Pitkäaikainen seuranta puuttuu, joten vielä ei tiedetä, pystytäänkö tautiin liittyvät hermo- ja silmänpohjamuutokset sekä sokeutuminen estämään.

Glutaarihappovirtsaisuus tyyppi I (GA 1)

GA 1-tauti periytyy peittyvästi. Sitä aiheuttavia geenivirheitä tunnetaan yli 60, eikä mikään niistä ole selvästi muita yleisempi (Goodman ja Frerman 2001). Useimmilla potilailla on kaksi erilaista geenivirhettä. Taudin tarkka ilmaantuvuus on tuntematon.

Glutaarihappovirtsaisuudessa aminohappojen aineenvaihdunta on häiriintynyt. Sen seurauksena elimistöön syntyy myrkyllisiä aineenvaihduntatuotteita,

jotka toistaiseksi tuntemattomalla tavalla vaurioittavat erityisesti aivojen tyvitumakkeita.

Taudin luonnollinen kulku: Lapsi kehittyy yleensä ensimmäisen elinvuoden normaalisti, joskin pää todetaan usein isoksi (Haworth et al. 1991; Hoffmann et al. 1991; Brismar ja Ozand 1995) ja lievää yliärtyvyyttä voi esiintyä. Tauti ilmenee yleensä tulehduksen laukaisemana äkillisin aivoperäisin oirein: velttoutta, kouristeluja, tajuttomuutta ja pakkoliikkeitä (Goodman ja Frerman 2001). Toipuminen on hidasta ja lapselle voi jäädä vaikea liikuntavamma (Morton et al. 1991; Kyllerman et al. 1994). GA 1 voi ilmaantua myös hitaasti pahenevana tautina. Kriisitilanteet voivat johtaa kuolemaan lapsuusiässä. GA 1 voidaan virheellisesti diagnosoida CP-vammaksi, jonka syytä ei tunneta, tai infektiioon liittyneen Reyen syndrooman aiheuttamaksi aivovaurioksi (Goodman ja Frerman 2001).

Seulontamahdollisuus: GA 1:n voi tunnistaa vastasyntyneen veritäplästä MS/MS-menetelmällä, mutta toistaiseksi testin herkkyys ja spesifisyys ovat epäselviä (Goodman ja Frerman 2001; Roscher et al. 2001; Zytovicz et al. 2001).

Hoito: Hoitona on paaston välttäminen, tehokas suonensisäinen nesteytys ja energiatasapainosta huolehtiminen tulehdusten aikana sekä L-karnitiinin anto (Goodman ja Frerman 2001).

Seulonnan vaikutus: Seulonnan tarkoituksena on estää aineenvaihdunnassa tapahtuvat häiriöt, jotka johtavat keskushermoston pysyvään vaurioitumiseen. Potilasaineistot ovat olleet pieniä. Niinpä ei vielä tiedetä varmasti, pystytäänkö lapset pitämään täysin oireettomana varhaisen diagnoosin ja hoidon avulla.

Fenyyliketonuria (PKU)

Fenyyliketonuria on peittyvästi periytyvä tauti, jota aiheuttavia geenivirheitä tunnetaan yli 200 (Scriver ja Kaufman 2001). Sen ilmaantuvuus vaihtelee eri väestöryhmissä suuresti. PKU:n keskimääräinen ilmaantuvuus länsimaissa on 1:10 000–1:20 000 (Pollitt et al. 1997). Suomessa PKU:n ilmaantuvuus arvioidaan pienemmäksi kuin 1:100 000 (Palo 1967; Visakorpi et al. 1971; Simell 1974).

PKU-tauti johtuu siitä, että fenyylialaniinia maksassa pilkkova entsyymi puuttuu kokonaan tai osittain. Siksi elimistöön kertyy fenyylialaniinia, joka on myrkyllistä erityisesti keskushermostolle.

Taudin luonnollinen kulku: Lapsi syntyy oireettomana, mutta syvenevä kehitysvammaisuus todetaan jo 6–12 kuukauden iässä. Pitkään korkealla oleva veren fenyylialaniinipitoisuus on yhteydessä vaikeaan keskushermostovaurioon (Scriver ja Kaufman 2001).

Seulontamahdollisuus: PKU-tauti voidaan todeta kohonneen veren tai virtsan fenyyilalaniini-pitoisuuden perusteella testimenetelmästä riippuen 1–6 vuorokauden iässä (Pollitt et al. 1997). MS/MS-menetelmä on nykyään herkin ja spesifisin seulontamenetelmä, ja se onnistuu jo vuorokauden iässä otetusta verinäytteestä (Chace et al. 1998). Diagnoosin varmistus edellyttää usein toistuvia mittauksia, jotta itsestään ohimenevät tai ravintokuormaan liittyvät korkeat pitoisuudet voidaan sulkea pois.

Hoito: Älyllisen suoriutumisen laskun estäminen edellyttää, että fenyyilalaniniin määrää rajoitetaan ruokavaliossa jo ensimmäisistä elinviikoista alkaen (Howell et al. 2001; Scriver ja Kaufman 2001). Ruokavaliota pitää noudattaa tarkasti, ja ravintoterapeutin tuki sekä fenyyilalaniinipitoisuuden säännöllinen seuranta ovat tarpeen läpi elämän (Huijbregts et al. 2002). Ruokavalion ylläpitämisestä etenkin nuoruus- ja aikuisiässä hankaloittavat ruoan nautittavuuteen vaikuttava maku ja haju, mutta nykykäsityksen mukaan ruokavalio on tarkoitettu pysyväksi (Scriver ja Kaufman 2001). Erityisen tärkeää on tarkan ruokavalion ylläpitäminen raskautta suunniteltaessa ja sen aikana, sillä äidin veren korkea fenyyilalaniinipitoisuus voi aiheuttaa muuten terveelle sikiölle epämuodostumia (Platt et al. 2000; Waisbren et al. 2000).

Seulonnan vaikutus: Seulonta ja varhain aloitettu ruokavaliohoito antavat edellytykset normaaliin älylliseen kehitykseen.

Tyrosinemia I

Perinnöllinen tyypin I tyrosinemia (jota edempänä kutsutaan lyhyesti tyrosinemiaksi) on koko maailmassa harvinainen. Sen ilmaantuvuus on noin 1:100 000–1:200 000 ja aiheuttajina on useita eri geenimutaatioita (Mitchell et al. 2001). Poikkeuksellisen korkean ilmaantuvuus on Kanadan ranskankielisellä alueella, paikallisesti jopa 1:1 800.

Tyrosinemia on vaikea aineenvaihduntatauti, johon liittyvän maksa- ja munuaisvaurion tarkka mekanismi on toistaiseksi tuntematon (Mitchell et al. 2001).

Taudin luonnollinen kulku: Tyrosinemiaan liittyvä maksavaurio voi ilmetä äkillisenä maksakriisinä, jollaisen usein laukaisee tulehdustauti tai paasto. Ensi oire yleisestä maksan toiminnan häiriintymisestä voi myös olla esimerkiksi verenvuotohäiriö (Mitchell et al. 2001). Hoitamaton maksavaurio johtaa ilmeisesti aina kirroosiin ja osalle potilaita kehittyy maksasyöpä. Tautiin liittyy aina myös jonkinasteinen munuaisvaurio, ja toisinaan hermovauriot voivat aiheuttaa kipuaistimuksia (yleensä alaraajoissa). Äkilliset maksa- ja keskushermosto-oireet voivat johtaa kuolemaan.

Seulonta: Toistaiseksi tyrosinemiaa seulotaan järjestelmällisesti ainoastaan Quebecissa (Mitchell et al. 2001), jossa taudin ilmaantuvuus on poikkeuksellisen korkea. Seulonta perustuu joko korkean tyrosiinipitoisuuden tai aineen-

vaihduntaketjun häiriön aiheuttaman korkean sukkinyyliasetonin pitoisuuden osoittamiseen. Korkea tyrosiini voidaan osoittaa MS/MS-menetelmällä, joka ei yksinään sovi seulontamenetelmäksi heikon spesifisyytensä vuoksi.

Hoito: Tyrosinemian ennuste on merkittävästi muuttunut 1991 aloitetun NTBC-hoidon myötä (Mitchell et al. 2001). Ennen NTBC-hoitoa potilaille pyrittiin tekemään maksansiirto ennen kahden vuoden ikää. Maksansiirtoon liittyy 10–15 prosentin kuolleisuus sekä elinikäinen immunologiseen puolustukseen vaikuttava hoito. NTBC-hoidon aloittamisen jälkeen maksansiirto tehdään vain, jos epäillään maksasyöpää tai lapselle kehittyy vaikea maksan vajaatoiminta.

Seulonnan vaikutus: Seulonta parantaa kokonaisennustetta, sillä hoito vähentää merkittävästi sekä maksasyövän että maksansiirtoa edellyttävien maksamuutosten riskiä.

Biotinidaasin vaje

Biotinidaasin vaje on harvinainen perinnöllinen tauti. Taudin vaikean muodon ilmaantuvuudeksi maailmassa on arvioitu keskimäärin 1:110 000 ja osittaisen vajeen 1:130 000 (Wolf 1991).

Biotiini on elimistölle välttämätön valkuaisaineeseen sitoutunut vesiliukoinen B-ryhmän vitamiini. Biotinidaasientsyymiä tarvitaan biotiinin vapauttamiseen sijoaproteiinistaan, sillä vasta vapaa biotiini voi toimia elimistössä. Biotiinin puute aiheuttaa häiriöitä lähes kaikkien elinten toiminnassa.

Taudin luonnollinen kulku: Vaikean biotinidaasivajeen oireet vaihtelevat paljon. Ne voivat alkaa jo viikon tai vasta muutaman vuoden iässä, keskimäärin alle puolivuotiaana. Yleisimpiä oireita ovat ihottuma, hiustenlähtö, kehityksen viivästyminen, kouristukset tai aistivamma. Ensioireina voi olla tajuttomuuteen johtava metabolinen kriisi, syömisvaikeudet tai sieni-infektiot (Wolf 2001). Lievän biotinidaasivajeen merkitys on epäselvä (Suormala et al. 1995).

Seulonta: Biotinidaasivajeen seulonta vastasyntyneen veritäplästä tapahtuu yleensä semikvantitatiivisen kalorimetrisen analyysin avulla (Wolf 2001). Ruotsissa biotinidaasivajeen seulonnassa käytetään siellä kehitettyä fluorometristä sovellusta (Guthenberg 2002). MS/MS-menetelmä ei sovellu biotinidaasivajeen seulontaan.

Hoito: Hoitona on vapaan biotiinin antaminen lääkkeenä päivittäin. Korvaushoidon aikana valtaosa oireista häviää, mutta jo syntyneet pysyvät neurologiset vauriot, kuten näkö- ja kuulovammat, eivät korjaudu.

Seulonnan vaikutus: Varhain aloitetulla hoidolla pystytään estämään tautiin liittyvien oireiden ja elinmuutosten kehittyminen.

Kliinisessä työssä hoitopäätösten ensisijainen perusta on hoidon vaikuttavuus. Kliinikon kannalta seulonta on ihanteellista toimintaa, koska se estää taudin kliinisen ilmenemisen. Paras mahdollinen toiminta joka tilanteessa vaatii kuitenkin rajattomia resursseja. Terveystieteiden päätäjien tehtävänä on arvioida, miten käytettävissä olevilla voimavaroilla voidaan parhaiten edistää yhteistä terveyttä, jolloin saavutettava kokonaishyöty tulee päätöstä ohjaavaksi tekijäksi. Kustannus-hyötyanalyysissä sekä kustannukset että hyödyt arvioidaan rahamääräisinä, jolloin niitä voidaan suoraan verrata toisiinsa. Kustannus-vaikuttavuusanalyysissä hyöty arvioidaan muulla tavalla kuin rahana, yleensä terveydentilan muutoksena. Jos esimerkiksi seulonta lisää elinvuosia, kustannus-vaikuttavuussuhde ilmaisee lisäkustannukset saavutettua lisäelinvuotta kohden.

Harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonnan vaikutus voi taudista riippuen kohdistua lapsen tulevaan elämän laatuun, elämän pituuteen tai molempiin. Tällöin seulonnan kokonaisvaikutusta voidaan arvioida laatu-painotetuilla elinvuosilla (quality-adjusted life years, QALY). Tämä käsite yhdistää muutokset elämän laadussa ja pituudessa. Kustannus-vaikuttavuus ilmaistaan silloin lisäkustannuksina saavutettua QALYä kohti (Sintonen 2000). Toistaiseksi yhteiskuntamme ei ole ottanut yksiselitteistä kantaa siihen, paljonko lisäelinvuosi saa maksaa. Myös kansainvälisesti kustannusten ylärajan asettaminen on ollut vaikeaa. Erääksi ylärajaksi on esitetty noin 50 000 euroa QALYä kohden (Towse et al. 2002).

Ulkomaiset vastasyntyneiden aineenvaihduntaseulontojen taloudelliset arviot

Brittiläisessä teknologian arviointiraportissa (Pollitt et al. 1997) esitetään systemaattisen kirjallisuuskatsauksen perusteella päätelmiä vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulonnan kustannus-hyödyistä. Näiden tautien seulonta on lähes kaikissa maissa alkanut PKU-taudista, jonka seulomiseksi luotua organisaatiota on hyödynnetty muiden tautien seulonnassa. PKU-taudin luonnollinen kulku tunnetaan hyvin, joten kustannus-hyötyanalyysit on voitu tehdä. Näiden analyysien pohjalta raportissa todettiin seuraavien tekijöiden vaikuttavan harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonnan kustannus-hyötysuhteeseen:

1. Mitä harvinaisempi tauti, sitä huonompi on seulonnan kustannus-hyötysuhde.
2. Aineenvaihduntatautiin luonnollinen kulku aiheuttaa iän myötä kasvavia kustannuksia, ja mitä korkeampaa diskonttokorkoa käytetään, sitä huonompi on seulonnan kustannus-hyötysuhde.

3. Laitoshoidosta syntyviin kustannuksiin vaikuttaa kunkin väestön kulttuuri: hoidetaanko vaikeasti vammaiset lapset ja aikuiset kotona vai laitoksessa. Kustannus-hyötysuhdetta parantaa laitoshoidon tarpeen väheneminen.
4. Mitä kauemmin taudin luonnollisen kulun vammauttama henkilö elää, sitä parempi kustannus-hyötysuhde seulonnalla voidaan saavuttaa. Kääntäen on todettava, että jos taudin luonnollinen kulku johtaa varhaiseen kuolemaan, se heikentää seulonnan kustannus-hyötysuhdetta.
5. Mitä kattavampi seulonta, sitä todennäköisemmin tautitapaukset löydetään ja tavoiteltu hyöty saavutetaan.

Raportissa analysoitiin lisäksi valittujen tautien seulontaan soveltuvien menetelmien kustannus-vaikuttavuutta. Arviointia varten oli kerätty tietoja 14 englantilaisen seulontalaboratorion toiminnasta. Laboratoriosta riippuen seulotaviin tauteihin kuuluivat PKU, kilpirauhasen vajaatoiminta, kystinen fibroosi, galaktosemia, tyrosinemia, homokystinuria, vaahterasiirappitauti, talasemia tai sirppisoluanemia. Raportissa vertailtiin olemassa olevien analyysilaitteiden vaihtoa MS/MS-laitteiksi kustannus-vaikuttavuusnäkökulmasta ja ottaen huomioon, että kaikkien seulottavien tautien analysointi ei ole MS/MS-laitteella mahdollista.

Analyysikustannukset arvioitiin laitevalmistajien ilmoittamien kustannusten ja asiantuntijoiden kanssa käytyjen keskustelujen perusteella. Tautien ilmaantuvuusarviot perustuivat Institute of Child Healthin tietokantaan ja muihin julkaisuihin. Tautien hoitokustannukset rajattiin ruokavaliosta aiheutuviin. Hoidosta aiheutuvia muita terveydenhuollon kustannuksia (sairaalajaksot, terapiat ja apuvälineet) ei otettu huomioon. Vaikuttavuutta mitattiin seulonnalla saavutettavien lisäelinvuosien määrällä, mutta mahdollisia elämänlaadun muutoksia ei otettu huomioon. Kustannus-vaikuttavuusanalyysissa käytettiin päätöspuumallia. Raportissa osoitettiin, että jos halutaan seuloa ainoastaan aminohappotauteja, on kromatografia MS/MS-menetelmää edullisempi ja vaikuttavuudeltaan yhtä hyvä. Asyylikarnitiinitautien (esim. MCAD ja LCHAD) ja ureasyklin häiriöiden seulonta todettiin kustannus-vaikutuksiltaan parhaaksi, mutta ne edellyttivät kalliimman MS/MS-menetelmän käyttöä. Kustannus-vaikuttavuus riippuu siis sekä valituista taudeista että analyysimenetelmästä. Parasta on tunnistaa pienimmän kustannuksin taudit, joiden varhaisella hoidolla saadaan suurin terveystvaikutus väestössä.

Maaliskuussa 2004 ilmestyi uusi brittiläinen HTA-raportti MS/MS-menetelmän vaikuttavuudesta Englannin olosuhteissa (Pandor et al. 2004). Siinä todettiin myös, ettei nykyisen PKU-seulonnan vaihto MS/MS-menetelmällä tehtäväksi ole kustannustehokasta. Jos MS/MS-seulontaan valitaan sekä PKU että MCAD, oli yhdistelmä arvioitu kustannus-vaikuttavuudeltaan mahdolliseksi vaihtoehdoksi. Mallissa arvioitiin, että yksi MS/MS-yksikkö seuloisi 50 000–60 000 näyttävää vuodessa. PKU-MCAD seulontayhdistelmällä saavutettaisiin 59 lisäelinvuotta/100 000 seulottua vastasyntynyttä. Seulontamenetelmän muutoksen ja MCAD-taudin seulonnan aloittamisen aiheuttama inkrementaalinen kustan-

nus olisi noin 34 000 euroa. Raportissa todetaan, että seulontamenetelmän muutos ja MCAD-taudin seulonnan aloitus edellyttää muutoksia myös seulontaorganisaatiossa, näitä kustannuksia ei arvioitu.

Raportissa ei tässä vaiheessa suositeltu muiden MS/MS menetelmällä tunnistettavien tautien seulontaa, vaan edellytettiin näiden tautien osalta parempia tutkimuksia sekä nykyhoidon että seulonnan mahdollistaman varhaisen hoidon vaikuttavuudesta.

MS/MS-menetelmän kustannusvaikuttavuutta on Yhdysvalloissa selvitetty kahdessa tutkimuksessa (Insinga et al. 2002; Schoen et al. 2002). Pohjois-Kaliforniassa tehty tutkimus perustuu 32 000 vastasyntyneen näytteiden analysointiin, kokeneen metabolisen klinikan antamiin asiantuntija-arvioihin ja julkaisutuihin ilmaantuvuus-, herkkyys- sekä spesifisyysarvoihin (Schoen et al. 2002). Tutkimuksessa tehtiin parhaimman ja pahimman skenaarion mukaiset herkkyysanalyysit, joissa otettiin huomioon analyysikustannuksiin, väärin positiivisten määrään, elämän laatuun ja sen pituuteen vaikuttavat epävarmuustekijät. MS/MS-analyysin hinnaksi arvioitiin 15 dollaria seulottavaa kohden (herkkyysanalyysi 7–20 USD). Kustannus-vaikuttavuuslaskelmassa MS/MS-laitteisto oli asetettu tunnistamaan kaikki poikkeavat aineenvaihduntatulokset. Siksi vain 2,5 prosenttia positiivisista näytteistä arvioitiin todellisiksi tautitapauksiksi, PKU:n osalta kuitenkin 8 prosenttia. Sairaanhoidokulut ensidiagnoosivaiheessa ilman seulontaa oli arvioitu korkeiksi (25 000 dollaria lasta kohden) samoin kuin myöhemmällä iällä akuuttiin sairaalahoitoon liittyvät kustannukset. Arviossa käytettiin kolmen prosentin diskonttokorkoa. Hoitokustannuksissa ei huomioitu erityiskoulusta tai apuvälineistä aiheutuvia kuluja. Tulokseksi saatiin, että MS/MS-menetelmällä saatu laatupainotettu lisäelinvuosi maksaa parhaassa skenaariossa 736 dollaria ja huonoimmassa 11 419 dollaria. Tutkijat toteavat, että MS/MS-menetelmää voidaan tehostaa, jos analyysilaitteisto asetetaan tunnistamaan vain ennalta sovitut taudit ja sovitaan selkeät rajat poikkeavalle ja selvästi patologiselle arvolle, jolloin positiivisen tuloksen ennustearvo kasvaa ja väärin positiivisten tulosten aiheuttama jatkotutkimustarve vähenee.

Wisconsinin osavaltiossa seulotaan MS/MS-menetelmän avulla neljätoista aineenvaihduntatautia. Seulonnan kustannus-vaikuttavuutta selvittävä tutkimus rajattiin MCAD-tautiin (Insinga et al. 2002). Päätöspuumallin ja herkkyysanalyysin avulla työryhmä arvioi huonoimman vaihtoehdon inkrementaaliseksi kustannus-vaikuttavuudeksi noin 42 000 dollaria QALYä kohden, parhaassa vaihtoehdossa taas noin 6 000 dollaria/QALY. MCAD-seulontaa ei enää pidetty kustannusvaikuttavana, jos kustannukset nousivat yli 50 000 dollarin/QALY. Näin tapahtui, jos analyysikustannukset nousivat yli 13,8 dollarin testiä kohti, jos alle 36 prosenttia hyötyi varhaisesta hoidon aloituksesta, testin herkkyys oli alle 28 prosenttia tai jos taudin ilmaantuvuus oli pienempi kuin 1:72 000.

VASTASYNTYNEIDEN AINEENVAIHDUNTATAUTIEN SEULONNAN KUSTANNUSVAIKUTTAVUUS SUOMESSA

Ulkomaisia kustannusvaikuttavuustutkimuksia ei voida suoraan käyttää Suomen oloissa. Suomalainen geeniperimä, mahdollisesti seulottavat taudit, terveydenhuollon rakenne ja hoitokäytäntö sekä tutkimusten ja hoidon kustannukset ovat hyvin erilaisia kuin esimerkiksi Yhdysvalloissa. Siksi kokosimme Suomen tilannetta varten tiedot, joiden avulla voidaan arvioida aineenvaihduntatautiin seulonnan vaikutuksia Suomessa.

Suomalainen kustannusvaikuttavuusarviointi on tehty mallintamalla. Mallia varten on hankittu parhaat saatavilla olleet tiedot seuraavasti:

- Tautien ilmaantuvuus Suomessa on arvioitu asiantuntijaryhmässä kirjallisuuden ja kliinisten tietojen perusteella.
- Asiantuntijaryhmä valitsi taudit, joiden seulonta Suomessa olisi perusteltua sekä ilmaantuvuuden että seulontamenetelmän käyttökelpoisuuden osalta.
- Asiantuntijaryhmä arvioi eri tautien diagnoosin ja hoidon edellyttämät terveydenhuollon palvelut.
- Asiantuntijaryhmässä laadittiin malli kotimaiselle seulontaorganisaatiolle. Malli perustuu suomalaisen terveydenhuollonjärjestelmän tuntemukseen sekä muiden maiden kokemuksiin. Hankevastaava tutustui myös Ruotsin seulontakäytäntöön käymällä sikäläisessä seulontalaboratoriossa sekä keskusteli useiden muiden maiden seulonnasta vastaavien asiantuntijoiden kanssa kongresseissa ja sähköpostitse.
- Toiminnan aloituskustannusten rakenne ja koulutusmalli perustuvat kotija ulkomaisten asiantuntijoiden kanssa tehtyihin arvioihin. Tarkat kustannustiedot ovat liitteissä 1, 2 ja 3, joissa myös jokaisen kustannuksen lähde on yksilöity joko kirjallisuusviitteeksi (StatFin-tilastopalvelu; Hujanen 2003) tai muuksi lähteeksi.
- Kustannukset on pyritty hankkimaan vuodelta 2002. Jos kustannuksia ei ollut saatavissa vuodelta 2002, on vuoden 2001 kustannukset muutettu vuoden 2002 tasolle kunnallistalouden terveystoimen hintaindeksin avulla.
- Pidemmälle aikavälille sijoittuvat kustannukset muunnettiin nykyarvoon käyttämällä 5 prosentin diskonttokorkoa.
- Asiantuntijat arvioivat elämänlaatua eri taudeissa 16D-mittarilla (Apajaso et al. 1996a) ottaen huomioon nykykäytännön (paras ja huonoin tilanne) ja seulontatilanteen (paras mahdollisuus). Mallissa käytettiin keskiarvoja (3–4 asiantuntijaa/tauti arvioi taudin vaikutuksen elämänlaatuun).
- Hoitokustannusten kustannusarvioon valittiin LCHAD tauti, koska tämän taudin luonnolliseen kulkuun liittyvät hoitokustannukset pystyttiin arvioimaan parhaiten (arvioijina lastenneurologit Tiina Tyni ja Ilona Autti-Rämö sekä ravitsemusterapeutti Aila Paganus).
- Vaikeavammaisten elinikäarviot perustuvat Kristiina Patjan väitöskirjatutkimukseen (Patja 2001).

Aineenvaihduntatautiin seulonnan vaikuttavuus

Suomessa syntyy nykyisin noin 56 000 lasta vuodessa. Seulontaan valittujen tautien todennäköinen ilmaantuvuus Suomessa arvioitiin kirjallisuuden ja asiantuntijaryhmän avulla (taulukko 6, s. 56). Ilmaantuvuutta voidaan kuitenkin joutua tarkistamaan seulonnan käynnistyttyä, kuten on tapahtunut monissa maissa (Pang et al. 1982; Pang et al. 1988; Wilcken et al. 2003).

Taloudelliseen arviointiin ei otettu tyrosinemiaa, koska selvityksen aikana kävi ilmi, että MS/MS-menetelmä ei sovellu sen seulontaan (Genovan 5. vastasyntyneiden seulontakokous). Myös biotinidaasivajeen seulonta jätettiin taloudellisesta arvioinnista pois, sillä selvityksen aikana loppui sen kaupallisen analyysikitin valmistus, jolla tautia voitiin seuloa samalla laitteistolla kun CAH-tautia. Biotinidaasivaje on niin harvinainen, että yksinomaan sitä varten ei ole taloudellisesti järkevää hankkia analyysilaitteistoa (Machill 2001).

CAH-taudin ilmaantuvuudeksi Suomessa on arvioitu 1:15 000, ja todetuista tapauksista puolet sairastaa suolanmenettäjämuotoa; diagnosoiduista 60 prosenttia on tyttöjä (Jääskeläinen 2000). Näiden ja ulkomaisten tietojen perusteella CAH:in todellinen ilmaantuvuus Suomessa lienee noin 1:13 500. Seulonnalla voitaisiin Suomessa estää vuosittain yhden poikalapsen joutuminen tehohoitoon suolanmenetyskriisiin vuoksi ja 2–3 vuoden välein välttää yhden pojan kuolema. Yhden vastasyntyneenä poikalapseksi määritetyn tytön oikea sukupuoli pystyttäisiin tunnistamaan aikaisemmin kerran 8–9 vuodessa. Seulonnan tavoitteista ja hyväksytyjen väärin positiivisten määrästä riippuen voidaan seulonnalla löytää myös taudin lievempiä ei-suolanmenettäjämuotoja; yksi poika vuotta kohden ja 3–5 vuoden välein yksi tyttö, jonka sukuelimet eivät ole maskulinisoituneet. Heidän aikuisiän pituusennusteensa paransi varhaisen diagnoosin myötä.

MCAD-taudin ilmaantuvuus Suomessa on tuntematon. Taudin tavallisimman mutaation esiintyvyydeksi Suomessa on arvioitu 1:50–1:600 (Schwartz et al. 1995; Tyni 1998; Pastinen et al. 2001), mikä antaisi ilmaantuvuudeksi 1:10 000–1:1 440 000. Valtamutaation kantajafrekvenssiä on tutkittu pienillä aineistoilla (200 ja 2 151 henkilöä). Tämä valtamutaatio on löydetty kuitenkin vain osalta vastasyntyneiden seulonnan avulla diagnosoiduista MCAD-potilaista (Yokota et al. 1991; Ziadeh et al. 1995; Andresen et al. 2001; Carpenter et al. 2001). Seulonta paljastaa MCAD-taudille tyypillisen biokemiallisen poikkeavuuden myös muiden, aiemmin tunnistamattomien geenimutaatioiden seurauksena (Brackett et al. 1994; Ziadeh et al. 1995; Andresen et al. 2001), joiden esiintyvyyttä Suomessa ei ole tutkittu. Arvioimme, että seulonnalla voi löytyä enintään kolme MCAD-tautia vuodessa ja vähintään yksi kuudessa vuodessa. Seulonta voisi luultavasti estää varhaisen kuoleman 40 prosentilla, vaikean vammautumisen 30 prosentilla ja lievän vamman samoin 30 prosentilla näistä lapsista.

Taulukko 6. Taloudelliseen arviointiin valittujen tautien ilmaantuvuusarviot

Tauti	Matalin mahdollinen ilmaantuvuus	N/10 vuotta	Perusarvio	N/10 vuotta	Korkein mahdollinen ilmaantuvuus	N/10 vuotta
CAH	1:15 000	36	1:13 500	45	1:13 500	45
MCAD	1:360 000	1,5	1:84 000	6,5	1:18 500	30
LCAHD	1:84 000	6,5	1:84 000	6,5	1:56 000	10
PKU	1:200 000	2,5	1:112 000	5	1:100 000	6
GA I	1:200 000	2,5	1:84 000	6,5	1:56 000	10
Yhteensä/10 vuotta		13		24,5		56
Yhteensä/vuosi		5		7		10

LCHAD-taudin ilmaantuvuus on kliinisen kokemuksen perusteella noin 1:84 000. Tavallisimman mutaation kantajuudeksi on osoitettu 1:132–1:365 (Tyni 1998; Pastinen et al. 2001), jonka perusteella ilmaantuvuudeksi voidaan arvioida 1:70 000–1:500 000. Suomessa ei ole toistaiseksi diagnosoitu muiden kuin tämän mutaation aiheuttamia tautitapauksia, mutta muita mutaatioita voi olla olemassa. Arvioimme, että Suomessa seulonnalla löydettäisiin todennäköisesti kolme lasta kahta vuotta kohden, korkeintaan yksi lapsi vuodessa, ja että seulonta estäisi kuolemaa ja vammautumista samalla tavoin kuin MCAD-taudissa.

Glutaarihappovirtsaisuuden (GA I) ilmaantuvuus suomalaisessa väestössä on tuntematon, arviolta 1:56 000–1:200 000. Arvioimme, että Suomessa seulonnalla löydettäisiin vähintään yksi lapsi neljässä vuodessa ja korkeintaan yksi lapsi vuodessa. Seulonta voisi estää varhaisen kuoleman tai vaikean vammautumisen.

Fenyylketonurian (PKU) ilmaantuvuus suomalaisessa väestössä on todennäköisesti 1:100 000–1:200 000 (Palo 1967; Visakorpi et al. 1971; Simell 1974). Arvioimme, että Suomesta löytyisi yksi PKU:ta sairastava lapsi 2–4 vuoden välein. Ulkomaalaisten vanhempien lisääntyessä PKU:n ilmaantuvuus voi nousta. Seulonnalla voidaan estää näiden lasten etenevä kehitysvammaisuus eli säilyttää normaali älyllinen suoriutuminen.

Taulukossa 6 esitetään taloudelliseen arviointiin valittujen tautien ilmaantuvuuden oletetut vaihteluvälit. Suomessa löytyisi seulonnalla vuosittain yhteensä 5–10 lasta, joilla ilman varhaista diagnoosia ja hoitoa on huomattava kuoleman tai vakavan vammautumisen riski.

MS/MS-menetelmän avulla voidaan tunnistaa tarkempaan selvitykseen otettujen tautien lisäksi yli 20 muuta harvinaista aineenvaihduntatauti (Hannon et al. 2001). Tässä taloudellisessa arvioinnissa ei ole käsitelty tauteja, joiden ennustetta varhain aloitettu hoito muuttaa, mutta joita suomalaisessa väestös-

sä on diagnosoitu vain yksittäisiä tapauksia tai ei lainkaan. Näitä ovat mm. vaahterasiirappitauti, isovaleerihappoisuus, metyymalonihappovirtsasisuus, karnitiinin kuljetushäiriöt ja useat muut rasvahappojen hapetushäiriöt (Hannon et al. 2001; Chace et al. 2002; Insinga et al. 2002).

Kokemuksen kasvaessa voidaan ottaa käyttöön muita seulontamenetelmiä tai säätää MS/MS-menetelmä löytämään useampia aineenvaihduntatautien poikkeavuuksia. Esimerkiksi biotidinaasivajeen tai tyrosinemian seulonta saattaa piakkoin tulla teknisesti ja taloudellisesti mahdolliseksi. Suomen perinnöllisyystekijät huomioiden myös muiden harvinaisten tautien, kuten lysinurisen proteiini-intoleranssin, varhainen seulonta voi olla tulevaisuudessa mahdollista ja aiheellista. Tiettyä tautia voidaan päätyä seulomaan vain tietyltä alueelta, jolle tauti on selkeästi keskittynyt (Koizumi et al. 2003). Laajemmassa seulonnassa kokonaisvaikuttavuus kasvaa, mutta myös positiivisten tulosten aiheuttama jatkotutkimusten tarve suurenee. Jos seulottavaksi valitaan useampia tauteja kuin tässä taloudellisessa arvioinnissa, tulee voimavarojen lisätarve huomioida.

Seulonnan kustannusten arviointi

Raportissa käsitellyjä tauteja voi seuloa vasta 2–3 vuorokauden iässä, eikä hypotyreoosiseulontaa varten otettua napaverta voida käyttää. Seulontaa varten joudutaan siis rakentamaan uusi organisaatio. MS/MS-laitteiston käyttö edellyttää erityisasiantuntemusta, jota Suomessa ei vielä ole. MS/MS-laboratorion laatuvaatimukseksi on esitetty vähintään 50 000 näytteen analysointia vuodessa (Vastasyntyneiden 5. seulontakokous, Genova 2002), joten Suomessa vastasyntyneiden seulonta on keskitettävä yhteen laboratorioon riittävän kokemuksen ja laadun takaamiseksi. Myös juuri valmistuneessa HTA-raportissa arvioidaan, että Englannissa tarvitaan yksi MS/MS-tutkimusyksikkö 50 000–60 000 vuosittaista näytettä kohden (Pandor et al. 2004).

Seulonnan aloituskustannukset

Harvinaisten tautien seulonta edellyttää sekä keskitetyn että paikallisen asiantuntijaverkoston rakentamista. Toiminnan aloituskustannukset on esitetty taulukossa 7 (s. 58) ja tarkemmin liitteissä 1 ja 3. Kliinisestä diagnoosista ja alkuhoidon suunnittelusta vastaava lastenendokrinologian erikoislääkäri sekä laboratorion diagnostisen laatuvaatimusten kantava laboratoriolääkäri tai sairaalakemisti tarvitsevat vähintään kolmen kuukauden koulutuksen ulkomaisessa kokeneessa seulontalaboratoriossa, jossa vastaavat menetelmät ovat käytössä. Yhtä ravitsemusterapeuttia koulutetaan kuukauden ajan ulkomailla kokeneessa aineenvaihduntatautikeskuksessa.

Paikallista asiantuntijakoulutusta annetaan erikoissairaanhoidon synnytys- ja lastentautiyksiköissä sekä perusterveydenhuollon neuvolahenkilökunnalle. Vastaavaa koulutusta ei ole Suomessa toteutettu, joten koulutusmalli mietit-

Taulukko 7. Seulonnan aloituskustannukset (€) (tarkemmin liitteissä 1 ja 3)

Kustannukset	e
Koulutuksen perusinvestointi	
Neuvola- ja synnytyssairaalahenkilökunta	33 977
Asiantuntijaorganisaation koulutus	79 214
Materiaalikustannukset	14 409
Yhteensä	127 599
Laboratorion perustamiskustannukset 4kk:n ajalle	
Palkkakustannukset	93 642
Näytteen otto- ja reagenssikustannukset	108 023
Laitekustannukset	19 186
Tila- ja sisustuskustannukset	6 606
Yhteensä	227 458
Aloituskustannukset yhteensä	355 057

tiin yhdessä asiantuntijatyöryhmän kanssa. Koulutusmateriaalin laatimista varten tarvitaan vähintään erikoislääkärin ja terveydenhoitajan yhden kuukauden työpanos. Paikallinen koulutus aloitetaan erityisasiantuntijan avulla ja se jatkuu alueellisesti terveydenhuollon tavanomaisena toimintana. Erityisasiantuntija kiertää kolmen kuukauden aikana sairaanhoitopiirien synnytys- ja lastentautien yksiköt kouluttaen lääkärit sekä hoito- ja laboratoriohenkilökunnan. Vastuu voidaan myös jakaa useamman erikoislääkärin kesken, mutta se ei vaikuta kokonaiskuluihin oleellisesti. Laboratoriohenkilökuntaa varten on harjittu näytteenotto-opetusvideon tarpeellisuutta, mutta videon kustannuksia ei vielä määritely. Verkkosivun laatimista varten varataan erillinen määräraha.

Neuvolahenkilökunta koulutetaan sairaanhoitopiireissä siten, että joka neuvolasta osallistuu hoitaja ja lääkäri erikoissairaanhoidon koulutukseen. Kustannuksiin eivät sisälly sairaalan ulkopuolisen henkilökunnan matkat tai työajan menetykset.

Laboratorion perustamiskustannukset on arvioitu neljälle kuukaudelle, mikä on lyhin mahdollinen aika seulonnan laadun takaamiseksi. Suomalaisen väestön viitearvojen luomiseksi tarvitaan arviolta 4 000 näytettä. Tanskalaisen pilottitutkimuksen kokemusten perusteella on myös esitetty, että seulontalaboratorion käynnistämiseen tulee varata vuosi (Simonssen 2002), mikä kolminkertaistaisi laboratorion perustamiskustannukset.

Toiminnan aloituskustannukset ovat yhteensä vähintään 355 000 euroa, kokonaishinnan määrää seulontalaboratorion käynnistysajan pituus.

Taulukko 8. Seulonnan (CAH, MCAD, LCAHD, PKU ja GA 1) vuosittaiset toimintakustannukset; 56 000 vastasyntynyttä/vuosi (tarkemmin liitteissä 2 ja 3)

Kustannukset	e
Raskaudenaikainen neuvonta	303 184
Näytteen otto	796 700
Tilakustannukset	19 838
Laboratorionhenkilökunnan palkkakustannukset	359 793
Laitekustannukset, Annuiteetti 7v, 5%	115 118
Reagenssikustannukset	596 344
Vastausten ilmoitus	23 115
Diagnoosin varmistus	97 274
Laadunohjaus	105 542
Vuosittaiset kustannukset	2 416 908
Vastasyntynyttä kohti	43,16
Seulonnan aloituskustannukset	355 057
annuiteetti 5 vuotta, 5 %	78 103
Vuosittaiset kustannukset ensimmäiset 5 vuotta, 2 416 908 + 78 103	2 495 011
Vastasyntynyttä kohti ensimmäiset 5 vuotta	44,55

Seulonnan toimintakustannukset

Neuvonta

Väestön neuvonnan vuosittaiset toimintakustannukset ovat taulukossa 8 ja tarkemmin liitteissä 2 ja 3. Raskaudenaikaiseen seulontaa koskevaan neuvontaan kuluu 15 minuuttia terveydenhoitajan aikaa. Neuvonta ei saa rajoitettua esitteiden antamiseen, vaan keskustelulle varataan oma aikansa. Jos tieto vaikeaan vammautumiseen tai kuolemaan johtavista harvinaisista taudeista annetaan väärin tai puutteellisesti, se voi aiheuttaa ahdistusta ja huolta syntyneen lapsen terveydestä. Arvioimme, että yksi kymmenestä perheestä haluaa keskustella seulonnasta myös lääkärin kanssa. Arvioon ei ole laskettu mahdollisesti tarvittavan palvelevan puhelimen kustannuksia. Baijerissa, jossa syntyy noin 120 000 lasta vuodessa, tällaiseen arkipäivisin toimivaan palvelevaan puhelimeen tulee 20–30 kyselyä päivittäin (Liebl et al. 2001). Suomessa puheluita voidaan siis arvioida tulevan 10–15 päivässä, joten palveleva puhelin olisi hyvä liittää johonkin jo toimivaan organisaatioon.

Näytteiden otto

Synnyttäneiden osaston hoitohenkilökunta kertaa perheelle seulonnan tarkoituksen, pyytää heiltä suostumuksen ja täyttää seulontalomakkeet. Siihen ja näytteen ottoa edeltäviin toimiin tarvitaan 15 minuuttia perhettä kohti. Laboratoriohenkilökunnalle on varattu sama aika kunkin vastasyntyneen näytteen

ottoon, kuivatukseen ja postitukseen. Muita kustannuksia ovat näytekortti tas-kuineen, lansetti ja postikulut. Seulonnan alkuvuosina pari prosenttia näytteistä havaitaan teknisesti huonoiksi vasta seulontalaboratoriossa. Silloin tarvitaan uusi näyte, josta aiheutuu puhelin- ja matkakustannuksia. Vähintään kaksi prosenttia vastasyntyneistä kotiutuu ennen kahden vuorokauden ikää (Gissler 2002; Järvenpää 2002) ja myös heistä koituu uusintanäytekuluja, joskin näyteenottokäynnit sovitaan ennen kotiinlähtöä. Kun vielä lasketaan korttien kirjoittamiseen ja veritäplien imeyttämiseen liittyvät virheet, tarvitaan näytekortteja noin 60 000 vuodessa.

Seulontalaboratorion toimintakustannukset

Laboratoriotilaa tarvitaan vähintään 50 m² ja toimistotilaa 30 m². Tilojen vuok-
rakustannukset riippuvat laboratorion sijainnista ja siitä, onko laboratorio eril-
linen yksikkö vai osa jo olemassa olevaa laboratoriota. Näytteiden (veritäplä-
korttien) pitkäaikaista varastointitilaa ei ole laskelmassa huomioitu ja muuten-
kin tilojen kustannusarvio on varovainen.

Kuutena päivänä viikossa ympäri vuoden toimiva seulontalaboratorio tarvit-
see vähintään neljä laboratoriohoitajaa, 1,4 asiantuntijalääkärinä, sairaalakemistin
ja puolitoista sihteerinä. Jokaista analyysilaitetta on hankittava kaksi kappaletta,
jotta keskeytyksetön toiminta on mahdollista. Tässä kustannusarviossa CAH-
seulonta toteutetaan Autodelphia-laitteella fluoresenssimenetelmällä, muut tau-
dit MS/MS-laitteella.

Diagnostiset kustannukset

CAH-seulonnan positiivisten löydösten määrän arvioimme Allenin ym. (Allen
et al. 1997) julkaisun pohjalta, jossa seulontarajat oli asetettu neljälle syntymä-
painoryhmälle erikseen. Selvästi ja lievästi poikkeavia löydöksiä oli yhteensä
puoli prosenttia, mikä vastaa Genovassa 2002 esitettyjä kokeneiden seulon-
talaboratorioiden lukuja (0,14–0,69 %). Selvästi poikkeavia vastauksia löytyisi
CAH-seulonnassa vuosittain 20 vastasyntyneeltä. Näistä noin puolet on en-
nenaikaisina jo sairaalahoidossa ja loput on kutsuttava erikseen kotoa osasto-
tutkimuksiin vähintään kahden vuorokauden ajaksi. Lievästi poikkeavia arvoja
löytyisi toiminnan alkuvaiheessa 254 lapselta, jotka kutsuttaisiin poliklinikka-
käynnille kontrollinäytettä ja lääkärin arviota varten. Sekä polikliiniset että osas-
totutkimukset toteutettaisiin lähimmässä keskus- tai yliopistosairaalassa. Vas-
ta kokemuksen karttuessa voidaan arvioida, kuinka moni heistä on kutsuttava
polikliiniseen kontrolliin ja monenko tilanearvio seurantaohjeineen onnistuu
puhelimitse.

MS/MS-analyysin herkkyys- ja spesifisyys arvioitiin kahden kokeneen labora-
torion (München, Saksa ja Sydney, Australia) tulosten perusteella (Roscher
2002; Wilcken 2002). Arvioimme sisältyä epävarmuustekijöitä, jotka koske-

vat tautien ilmaantuvuutta ja poikkeavuuden raja-arvojen määrittämistä. Molemmat ulkomaiset laboratoriot seulovat useampia tauteja kuin Suomessa tul-taisiin seulomaan ja kummallakin on yli 300 000 MS/MS-analyysin kokemus. Münchenissä toimivan laboratorion raja-arvot ovat tiukemmat. Siellä sairaala-tutkimuksiin lähetetään kaikki vauvat, joilla on poikkeavat löydös, ja näistä noin 30 prosentilla on ollut tauti.

Koska MS/MS-tulosten tulkinta vaatii huomattavaa kokeneisuutta, asiantunti-jaryhmä arvioi, että Suomessa alkuvaiheessa vain noin 15 prosentilla todettaisiin jatkotutkimuksissa tauti. Perusoletuksemme mukaan (taulukko 6, s. 56) vuosittain löydettäisiin korkeintaan kolme lasta, joilla on MS/MS-seulonalla löydettävissä oleva tauti (MCAD, LCHAD, PKU tai GA 1). Täten Suomessa ohjattaisiin MS/MS-seulonnan käynnistyessä noin 21 lasta vuodessa 2 vuoro-kaudeksi yliopistosairaalaan osastotutkimuksiin poikkeavan seulontanäytteen vuoksi. Kokemuksen myötä MS/MS-seulonnan spesifisyys paranisi, jolloin myös positiivisten näytteiden aiheuttamat kustannukset pienenisivät (yhden seulon-taposiivisen jatkotutkimukset maksavat keskimäärin 1 550 euroa). Jos toi-saalta tautien ilmaantuvuus on luultua suurempi (taulukossa 6 esitetyt kor-keimmat arvot), lisääntyy myös väärin positiivisten määrä.

Normaalit eli negatiiviset seulontanäytetulokset ilmoitetaan kirjeitse toisen luokan postissa lapsen neuvolaan. Poikkeava eli positiivinen löydös edellyttää puhelinilmoitusta lapsen kotiin ja jatkotutkimuksista vastaavalle lääkärielle. Kus-tannusarvioon on laskettu 15 minuutin puhelinsoitto kotiin (tuloksesta tiedot-taminen, jatkohoitoon ohjaaminen, kysymyksiin vastaaminen) ja 15 minuutin puhelinsoitto hoitovastuun kantavaan lastentautien yksikköön (tuloksesta tie-dottaminen, jatkotutkimus- ja hoito-ohjeiden antaminen). Hoitavan lääkärin työaikakustannus on laskettu mukaan puhelinkeskustelun osalta.

Laadunohjaus

Laboratorion laadunohjaus edellyttää yhteistyötä ulkomaisten laboratorioden kanssa. Emme vielä pysty arvioimaan luotettavasti ulkomailta saatavien tai kaupallisten laadunvalvontanäytteiden kustannuksia. Laadunvalvontaa varten arvioidaan tarvittavan yksi kontrollinäyte 20 CAH-tutkimusta tai 50 MS/MS-analyysia varten. Seulontarajojen tarkistus, lievästi tai selvästi poikkeavien arvojen aiheuttamien jatkotutkimusten suunnittelu sekä seulontaorganisaation laadunvalvonta edellyttävät erillisen asiantuntijaryhmän perustamista. Siihen on ajateltu yhtä edustajaa joka yliopistosairaalaan ja neljää kokousta vuodes-sa. Laboratoriohenkilökunnan koulutukseen on varattu erillinen määräraha. Tiedonhallinta (positiivisten näytteiden jatkotutkimusten varmistaminen) tu-lee tarvitsemaan myös erillisen rekisteriohjelman, joka ihanteellisessa tilanteessa on yhteistoiminnallinen synnytyssairaaloiden ja lastensairaaloiden potilasre-kistereiden kanssa. Tässä arvioissa on käytetty esimerkkinä PerkinElmer OY:n tiedonhallintaohjelmaa. Laadunohjausta varten on varattu tässä arvioissa 100 000 euroa.

Taulukko 9. CAH-seulonnan aloituskustannukset (€) (tarkemmin liitteissä 1 ja 3)

Koulutuksen perusinvestoinnit	Suomi	Ruotsi
Neuvola- ja synnytyssairaalahenkilökunta	33 977	33 977
Asiantuntijaorganisaation koulutus	29 715	11 157
Materiaalikustannukset	10 955	10 955
Yhteensä	74 646	56 088
Laboratorion perustamiskustannukset 3 kk:n ajalle		
Palkkakustannukset	62 646	
Näytteen otto- ja reagenssikustannukset	65 032	
Laittekustannukset	2 925	
Tila- ja sisustuskustannukset	3 455	
Yhteensä	134 058	
Aloituskustannukset yhteensä	208 704	56 088

Kokonaiskustannukset

Kustannukset on arvioitu varovasti, joten todelliset kustannukset luultavamin ylittävät arvion. Epävarmoja ovat erityisesti laboratorion sijaintiin, tilojen vuokraan, toiminnan aloitukseen, raja-arvojen määrittelystä riippuvien positiivisten löydösten määrään sekä laadunvarmistukseen liittyvät kustannukset. Raportissa käytetyn mallin mukaisesti seulonnan vuosittaiset kokonaiskustannukset olisivat noin 2,4 miljoonaa euroa eli noin 43 euroa vastasyntyneeltä. Laboratorion toimintakustannusten osuus on noin 20 euroa vastasyntyntä kohden. Toiminnan aloituskustannusten jakaminen ensimmäiselle viidelle vuodelle lisää vuosittaiset toimintakustannukset 2,5 miljoonaan euroon eli noin 44,5 euroon vastasyntyneeltä.

Pelkän CAH-taudin seulonnan kustannukset

Asiantuntijaryhmän toivomuksesta arvioitiin myös kustannukset, jos ensi vaiheessa seulotaan vain taudeista yleisintä eli CAH-tautia. Syntyvät kustannukset arvioitiin sekä Suomessa toimivalle että ulkomaiselle laboratoriolle. Mallina oli Ruotsissa Huddingen sairaalassa toimiva kokenut seulontalaboratorio.

Seulontalaboratorio toimii Suomessa

Tämän vaihtoehdon aloituskustannukset ovat koulutuksen suhteen perusmallia pienemmät, yhteensä noin 210 000 euroa (taulukko 9, tarkemmin liitteissä 1 ja 3). Kliininen endokrinologi ja laboratoriolääkäri lähetetään ulkomaille kou-

Taulukko 10. CAH-seulonnan vuosittaiset kustannukset (€) verrattaessa Suomessa tai Ruotsissa toimivan seulontalaboratorion käytöstä aiheutuvia kustannuksia (tarkemmin liitteissä 2 ja 3)

	Suomi yhteensä	Ruotsi yhteensä
Raskaudenaikainen neuvonta	303 184	303 184
Näytteen otto ja postitus	796 700	1 212 694
Tilat	13 833	
Laboratoriohenkilökunnan palkkakustannukset	270 684	
Laitekustannukset (Annuiteetti 7 v. 5 %)	23 400	
Reagenssikustannukset	92 700	
Yhteiset analyysikustannukset (Ruotsi)		449 030
Vastausten ilmoitus ^{*)}	22 918	348
Diagnoosin varmistus ^{**)}	63 643	13 869
Laadunohjaus	50 618	8 146
Vuosittaiset kustannukset	1 637 679	1 987 271
Vastasyntyntä kohti	29,24	35,49
CAH-seulonnan aloituskustannukset	208 704	56 088
annuiteetti 5 vuotta, 5 %	45 909	12 338
Vuosittaiset kustannukset ensimmäiset 5 vuotta		
Suomi: 1 637 679 + 45 909	1 683 588	
Ruotsi: 1 987 271 + 12 338		1 999 609
Vastasyntyntä kohti ensimmäiset 5 vuotta	30,06	35,71

^{*)} Ruotsin mallissa analyysikustannukset sisältävät vastausten ilmoittamisen terveydenhuollon edustajalle.

^{**)} Suomen mallissa tavoitteena ensisijaiset CAHSW mutta myös CAHSV muotojen löytäminen, Ruotsin mallissa tavoitteena vain CAHSW muodon löytäminen.

lutukseen kuukaudeksi, ja laboratorion perustamiseen varataan kolme kuukautta. Laboratoriohoitajia tarvitaan vain kaksi, mutta he ovat mukana toiminnan perustamisessa alusta lähtien. Neuvola- ja synnytysairaalan koulutuksen sekä koulutus- ja esitemateriaalin kustannukset ovat samat kuin perusmallissa. Laaduntarkkailuun on varattu laboratoriohenkilökunnan koulutuksen lisäksi vain yksi asiantuntijakokous vuodessa.

CAH-seulan vuosikustannukset on esitetty taulukossa 10 (tarkemmin liitteissä 2 ja 3). Raskausajan neuvonnasta, näytteenotosta ja uusintanäytteistä aiheutuvat kulut ovat kuten vaihtoehdossa A. Perusmallia vähemmän maksavat erityisesti laitteet, henkilökunta ja analyysit. Ilman aloituskustannuksia kuluu vuosittain noin 1,64 miljoonaa euroa eli noin 29 euroa vastasyntyntä kohden. Laboratorion osuus tästä on noin seitsemän euroa vastasyntyntä kohti. Aloituskustannusten lisääminen viiden ensimmäisen vuoden vuosittaisiin toimintakuluihin lisää kustannukset 1,69 miljoonaan euroon, noin 30 euroon vastasyntyneeltä.

Seulontalaboratorio ulkomailla, esimerkkinä Ruotsi

Taulukkoon 9 (s. 62 ja tarkemmin liitteessä 1 ja 3) on laskettu aloituskustannukset, kun tutkimukset ostetaan ulkomailta. Suomessa pitää sopia seulonnan jatkotutkimusten toteutuksesta. Joka yliopistosairaalaista käy siksi myös vastaava endokrinologi kyseisessä seulontalaboratoriossa kahden päivän tutustumismatkalla. Koulutus ja esitemateriaalin painatus sujuvat kuten perusmallissa. Aloituskustannukset ovat yhteensä noin 56 000 euroa.

Näytteiden tutkiminen Ruotsissa edellyttää, että vastasyntynyt on vähintään 72 tunnin ikäinen (von Döbeln 2002). Arviolta neljäsosa vastasyntyneistä kotiutuu Suomessa ennen 72 tunnin ikää (Gissler 2002), joten heillä näytteenottoon on lisättävä matkakustannukset. Tämä lisää kustannuksia huomattavasti. Postituskulut on arvioitu ulkomaisen pikakirjeen mukaisesti, Huddingen sairaalassa kussakin kirjeessä voi olla korkeintaan 5 veritäpläkorttia. Positiivisen näytteen analyysikulut sisältävät puhelun hoitavalle lääkärille, negatiivisen taas kirjeen neuvolaan. Positiivisten näytteiden ja täten jatkotutkimusten määrät (0,042 %) on arvioitu Huddingen sairaalan seulontalaboratoriossa tutkittujen ruotsalaisten vastasyntyneiden tuloksien mukaisesti (von Döbeln 2002) ja luvut voivat olla alimitoitettuja Suomen erilaisen geeniperimän oloissa. Ruotsissa seulonnan tavoitteena on suolanmenettäjämuodon varhainen löytäminen. Ruotsissa toteutettavan CAH-seulonnan vuotuiset kustannukset olisivat noin 2 miljoonaa euroa, noin 35,5 euroa vastasyntyntä kohden, tässä on myös aloituskustannukset huomioitu (taulukko 10, s 63 ja tarkemmin liitetaulukossa 2 ja 3).

CAH-taudin seulonnan vuosittaiset kokonaiskustannukset ovat ulkomaiseen laboratorioon lähetettäessä samaa luokkaa kuin Suomessa tutkittujen näytteiden, jos näyte voidaan ottaa 48–72 tunnin iässä. Varsinaiset analyysikustannukset ovat samansuuruiset. Jos taas tukeudutaan Huddingen sairaalaan, voidaan näyte ottaa vasta 72 tunnin iässä ja kokonaiskustannukset nousevat suuremmiksi lisääntyvien matkakulujen vuoksi. Väärien positiivisten määrä on todennäköisesti alkuvuosina pienempi, jos tukeudutaan ulkomaiseen kokeeseen laboratorioon. Toiminnan aloituskustannuksissa on selvä ero ulkomaisen mallin hyväksi. Vaikutuksen eli löydettyjen tautitapausten määrä riippuu Suomen CAH-seulonnan tavoitteista: etsitäänkö vain vaikeita suolanmenettäjiä vai myös muita tautimuotoja. Ruotsin seulontalaboratorion tavoitteena on löytää vain vaikeat suolanmenettäjämuodot. Positiivisten vastausten ilmoittaminen tapahtuisi ulkomailta 1–2 vuorokauden aikaviiveellä verrattuna Suomessa toimivaan laboratorioon. Tällä ei CAH-taudissa todennäköisesti olisi kliinistä merkitystä.

Tukeutumista ulkomaiseen laboratorioon seulonnan alkuvaiheessa voidaan pitää harkittavana vaihtoehtona, vaikka kokonaiskustannukset eivät osoittautuneetkaan pienemmiksi. Seulonnan alkuvaiheessa voitaisiin silloin keskittyä muun seulontaorganisaation luomiseen sekä laaduntarkkailuun ja vasta myöhemmin siirtää analyysit Suomessa toimivaan laboratorioon. Siirtymävaihees-

Taulukko 11. Diagnostisen vaiheen arvioitua keskimääräiset vuosikustannukset nykyisin (€)

Tauti	Diagnoosi- jakson kustannus	Perusarvio, ilmaantuvuus	Arvioitu kustannus/ vuosi	Matalin mahdollinen ilmaantuvuus	Arvioitu kustannus/ vuosi	Korkein mahdollinen ilmaantuvuus	Arvioitu kustannus/ vuosi
CAHSW							
poika	10 746	1,13	12 089	0,90	9 671	1,13	12 089
tyttö	5 502	1,13	6 190	0,90	4 952	1,13	6 190
CAHSV							
poika	423	1,13	476	0,90	381	1,13	476
tyttö							
dgn vastasynt.	3 731	0,56	2099	0,45	1 679	0,56	2 099
dgn myöhemmin	423	0,56	238	0,45	190	0,56	238
PKU	4 257	0,50	2 129	0,25	1 064	0,60	2 554
MCAD	15 764	0,65	10 247	0,15	2 365	3,00	47 292
LCHAD	15 764	0,65	10 247	0,65	10 247	1,00	15 764
GAI	18 908	0,65	12 290	0,25	4 727	1,00	18 908
Yhteensä			56 003		35 276		105 610

sa voidaan myös tutkia samat näytteet sovitun ajan sekä ulkomaisessa että kotimaisessa laboratoriossa, jotta laatu varmistuu ja oikeat raja-arvot löytyvät.

Diagnostiset kustannukset nykytilanteessa

Arvioimme selvitykseen valittujen tautien keskimääräiset diagnostiset kustannukset nykytilanteessa. Lapsen sairastuessa oletettiin, että MCAD-, LCHAD- ja GA 1-lapset sekä CAHSW-pojat viedään ensin lähimpään keskussairaalaan ja sieltä ambulanssikuljetuksella lähimpään yliopistosairaalaan. Yksittäisen lapsen kohdalla teho- ja osastopäivät voivat vaihdella paljonkin riippuen diagnostisesta viiveestä, alkuvaiheen oireiden rajuudesta sekä syntyvän vamman asteesta. Taulukossa 6 (s. 56) esitettyjen ilmaantuvuusoletusten perusteella voidaan karkeasti arvioida, että tautien diagnoosivaiheen tutkimuksista aiheutuu tällä hetkellä 35 000–106 000 euron vuosittaiset kustannukset (taulukko 11, tarkemmin liitteessä 4). Tässä ei ole huomioitu kustannuksia, jotka syntyvät, kun diagnoosi varmistetaan kuoleman jälkeen. Kustannuksia, joita syntyy tutkittaessa vaikeasti sairaita vastasyntyneitä aineenvaihduntatautien poissulkemiseksi, ei ole huomioitu. Tällaisten lasten määrä on moninkertainen todellisiin tautitapauksiin verrattuna.

Tautien hoitokustannukset: Esimerkinä LCHAD-tauti

Kartoitimme hoidosta aiheutuvia välittömiä kustannuksia yhden esimerkkitaudin, LCHAD-taudin, avulla. Vertasimme tämän taudin suhteen vastasyntyneiden seulonnalla tavoiteltua tilannetta, jossa lapsi pysyy oireettomana, nykytilanteeseen, jossa diagnoosi selviää aineenvaihduntakriisin myötä ja lapsi vammautuu vaikeasti. Pyrimme ottamaan mukaan kaikki syntyvät terveydenhuol-

lon kustannukset; molemmissa vaihtoehdoissa samanlaisina pysyvät kustannukset jätimme huomiotta. Esimerkiksi valitsimme LCHAD-taudin, jonka ennuste, seurannan tarve ja hoito tunnetaan niin hyvin, että hoitokustannukset voidaan arvioida. Kustannukset laskettiin vain lapsuuden ajalta eli 16 vuoden ikään asti. Seulonnan hyötyvaikutukset kasvavat iän myötä, mutta taloudellisessa arvioinnissa on huomioitu yhteiskunnan aikapreferenssi. Sen mukaan useimpien ihmisten mielestä on parempi saada hyöty nyt kuin vuosien odotuksen päästä; jos tänään pannaan rahaa säästöön tulevaa tarvetta varten, pitää sillä tulevaisuudessa saada selvästi suurempi hyöty kuin nyt. Tämän vuoksi laskimme kustannukset myös käyttäen 5 prosentin diskonttokorkoa. Lääkitys ja ravintokorvaushoito on otettu mukaan vain siltä osin kuin seulonta ja nykykäytäntö eroavat: seulontatilanteessa spesifinen hoito alkaa ensimmäisen elinviikon aikana, nykyisin keskimäärin 6 kk:n iässä, kun diagnoosi tehdään. Kustannusten lähteet on esitetty liitteessä 3.

Seulonta

Seulontavaihtoehdossa oletetaan, että seulonnan tavoite toteutuu ja lapsi pysyy oireettomana. Kustannuksia syntyy siis ainoastaan spesifisestä ravinto- ja lääkkehoidosta, seurantakäynneistä ja hoitotuesta. Vastasyntyneen hoitoon kuuluu taulukossa 12 (s. 67) esitettyjen ravintovalmisteiden käyttö. Niistä syntyvät kustannukset on otettu mukaan vain ensimmäisen puolen vuoden käyttötarpeen osalta, koska nykyinen keskimääräinen diagnoosi-ikä on kuusi kuukautta. Lapsen yöruokailu tapahtuu vähintään 18 kuukauden ikään nenämahaletkun avulla. Letkun vaihtaa sairaanhoitaja neljän viikon välein.

Nykykäytäntö

LCHAD-taudin luonnollinen kulku johtaa varhaiseen kuolemaan, vaikeaan monivammaisuuteen tai sokeutumiseen nuoruusiällä. Ilman varhaista tunnistamista taudin arvioidaan aiheuttavan keskimäärin kuuden kuukauden iässä vakavat oireet, jotka voivat johtaa vaikeaan vammautumiseen: aivovaurion aiheuttama neliraajahalvaus, kommunikaatiovaikeus, näönkäytön vaikeus ja myöhemmin oppimisen erityisvaikeudet. Vaikeasta vammautumisesta aiheutuneet kustannukset on esitetty taulukossa 12 (s. 67, kustannusten lähdetiedot liitteessä 3).

Vaikeasti monivammaisen lapsen seurantakäynnit painottuvat lastenneurologisen työryhmän seurantaan, enimmäkseen osastolla. Lapselle arvioidaan tehtäväksi neljä kirurgista toimenpidettä 16 vuoden ikään mennessä. Yksilökuntoutuksen tarve on arvioitu seitsenvuotiaaksi asti ja se tapahtuu kotona tai päiväkodissa. Fysioterapiaa on arvioitu tarvittavan 2–3 kertaa viikossa seitsenvuotiaaksi asti, toimintaterapian ja puheterapian tarve on myös huomioitu. Lukuvuosien aikana terapiat sisältyvät tässä mallissa koulun palveluihin, loma-aikoina ne toteutuvat Kelan kustantamana. Apuväline-kustannukset on eritelty liitteessä 5.

Taulukko 12. LCHAD-taudin hoidosta aiheutuvat kustannukset (€) seulonlatilanteessa, jolloin lapsi pysyy oireettomana, ja nykytilanteessa, kun lapsi on vaikeasti vammautunut

Seulonlatilanne	Yksikkö	Yksikkö-hinta (€)	Elinvuodet															
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Ravinto																		
Monogen 60l/vrk	vrk-annos	1,78	1 957															
Fantomait 40g/vrk	vrk-annos	1,61	118															
Omega-3-öljy 0,8ml/vrk	vrk-annos	7,22	11															
Nemämalettu	kpl	6,0	36															
Sairaanhoitajan aika, 1 h	kpl	19,23	58															
Sairaalakäynnin, yliopistosairaala	kpl	200,50	1 604	802	802	802	401	401	401	401	401	401	401	401	401	401	401	401
Hoitotuki	kk	75,96																
alin	kk	177,24	2 127	2 127	2 127	2 127	2 127	2 127	2 127	2 127	2 127	2 127	2 127	2 127	2 127	2 127	2 127	2 127
korotettu	kk		9 115,2	9 115,2	9 115,2	9 115,2	9 115,2	9 115,2	9 115,2	9 115,2	9 115,2	9 115,2	9 115,2	9 115,2	9 115,2	9 115,2	9 115,2	9 115,2
Todelliset			5 910	2 929	2 929	2 929	2 528	1 313	1 313	1 313	1 313	1 313	1 313	1 313	1 313	1 313	1 313	1 313
5 % diskonttaus			5 910	2 789	2 657	2 530	2 080	1 028	979	933	888	846	806	767	696	663	631	631
			Todelliset kustannukset yhteensä															
			Nykyarvoon diskonttatut kustannukset yhteensä															
			31 662															
			24 836															
Nykytilanne																		
Nykytilanne	Yksikkö	Yksikkö-hinta (€)	Elinvuodet															
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Sairaalakäynnin, yliopistosairaala																		
avo	kpl	200,50	201	401	401	401	401	401	401	602	602	602	602	602	602	602	602	602
line osasto	vrk	525,92	4 207	5 259	5 259	5 259	5 259	5 259	2 630	2 630	2 630	2 630	2 630	2 630	2 630	2 630	2 630	2 630
kir osasto	vrk	740,66							2 963	2 963	2 963	2 963	2 963	2 963	2 963	2 963	2 963	2 963
Erityishuolto: läitoshoito	vrk	127,49																
Terapia																		
fysioterapia kotona	kpl	52,00	3 744	6 864	5 148	5 200	4 680	4 680	4 680	4 680	4 680	4 680	4 680	4 680	4 680	4 680	4 680	4 680
fysioterapia vastaanotto	kpl	35,00																
toimintaterapia	kpl	42,00																
puheterapia	kpl	51,00																
Hoitotuki																		
korotettu	kk	177,24	1 063															
eritys	kk	329,17	3 950	3 950	3 950	3 950	3 950	3 950	3 950	3 950	3 950	3 950	3 950	3 950	3 950	3 950	3 950	3 950
Apuvälinearve (Lite 5)	vuosi	2 874	4 299	5 894	5 025	5 025	5 025	5 025	5 507	6 296	6 296	5 920	5 642	5 692	5 692	5 692	5 692	5 692
Koulutus	vuosi								44 500	44 500	44 500	44 500	44 500	44 500	44 500	44 500	44 500	44 500
Henkilököhtäinen avustaja	kk	2 044,50	24 534	24 534	24 534	24 534	24 534	24 534	24 534	24 534	24 534	24 534	24 534	24 534	24 534	24 534	24 534	24 534
Ilmapäivähoito	kk	353,00							3 354	3 354	3 354	3 354	3 354	3 354	3 354	3 354	3 354	3 354
Todelliset			9 215	44 392	45 121	51 411	47 059	46 639	92 718	87 269	87 269	86 166	85 888	91 931	87 723	87 723	87 723	87 723
5 %:n diskonttaus			9 215	42 278	40 926	44 411	38 716	36 543	69 188	62 020	59 067	55 544	52 728	53 750	48 848	46 521	44 306	42 196
			Todelliset kustannukset yhteensä															
			Nykyarvoon diskonttatut kustannukset yhteensä															
			1 125 972															
			746 257															

Vaikean monivammaisuuden ja ravinto-ohjelman vuoksi lapsen on arvioitu saavan korkeinta hoitotukea; tämä osoittaa yhteiskunnan arvostusta vammaisen omaishoidolle. Lapsen arvioidaan menevän päivähoitoon kahden vuoden iässä, mutta tarvitsevan henkilökohtaisen, kokopäiväisen avustajan koko lapsuusiän. Koulunkäynti alkaa liikuntavammaisten erityiskoulussa, jolloin lukuvoosien aikainen kuntoutus sekä koulukuljetukset sisältyvät koulutuskustannuksiin. Lapsi tarvitsee koulupäivinä iltapäivähoitoa sekä lomien aikana kokopäivähoitoa. Erityiskoulun oppilaskustannuksissa on käytetty Ruskeasuon koulun ilmoittamaa kustannusta, josta on vähennetty normaali opetuksen vuosikustannus.

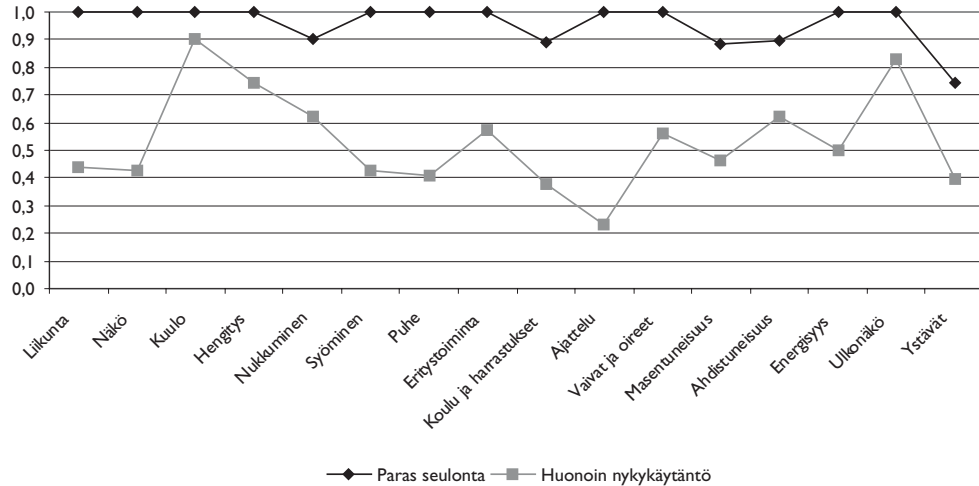
Kustannuksissa ei ole huomioitu sopeutumisvalmennuskursseja, toisen vanhemman mahdollista jäämistä omahoitajaksi tai mahdollisen vaikeahoitoisen epilepsian kehittymistä. Kustannuksiin on arvioitu lyhyitä sijaishoitajaksoja 12 vuoden iästä lähtien, ei pysyvää laitoshoidoa. Todelliset kustannukset tulevat todennäköisimmin ylittämään tässä arvioidut. Ylitykset painottuvat vaikeasti ennakoitavaan kotihoidon jatkumiseen eli sijais- tai laitoshoitajaksojen tarpeen määrään. Myös oppivelvollisuuden suorituspaikka vaikuttaa oleellisesti kokonaiskustannuksiin.

Ero hoitokustannuksissa nykykäytännön ja seulontatilanteen välillä on 16 vuoden ikään mennessä 5 prosentin diskonttauksella noin 720 000 euroa lasta kohti seulonnan hyväksi (taulukko 12, s. 67).

Elämänlaatu

Kun vaikea aineenvaihduntatauti havaitaan vastasyntyneenä, voidaan lapsi pitää oireettomana. Taudin vammauttaman lapsen elämänlaatua kuvaavia tutkimustuloksia, joita voisi soveltaa nykytilanteeseen tai mahdolliseen seulontatilanteeseen, ei ole käytettävissä. Elämänlaadun arviointi koettiin asiantuntijaryhmässäkin vaikeaksi, sillä kliininen kokemus on rajallinen ja tautien ennuste vaihtelee. Asiantuntijaryhmä arvioi eri tautien aiheuttamaa elämänlaadun muutosta sekä kuvitellussa seulontatilanteessa että nykytilanteessa käyttämällä 17D, 16D ja 15D-mittareita (Apajasalo et al. 1996; Apajasalo et al. 1996; Sintonen 2001). Elämänlaadun lopulliseen arviointiin valittiin 16D-mittari (kohdistettu 13–15-vuotiaille), jonka avulla voidaan arvioida elämänlaatua puberteettikehityksen jälkeen (esimerkkinä kuva 4, s. 69). Asiantuntijaryhmällä ei ole kokemusta näiden potilaiden aikuisiän elämänlaadusta (15D-mittari) joten arvioitiin, että tätä selvitystä varten 16D-mittari kuvaa luotettavimmin elämänlaadun mahdollisia muutoksia nykykäytännön ja seulontatilanteen välillä.

Elämänlaatua arvioitiin eri vaihtoehdoissa, ottaen huomioon myös sukupuolen tai taudin vaikeusasteen vaikutus. Arvioinnin ulkopuolelle jää taudin luonnollisen kulun aiheuttama muutos vanhempien ja sisarusten elämänlaadussa.



Kuva 4. LCHAD-tautia sairastavan lapsen elämälaatuoprofiili 16D:llä mitattuna parhaimman seulontatuloksen ja huonoimman nykykäytännön mukaan

Kustannukset laatu-painotettua lisäelinvuotta kohti

Harvinaisten aineenvaihduntatautiin seuloonasta aiheutuvat vuotuiset kustannukset ovat suuret, noin 2,4 miljoonaa euroa (taulukko 8, s. 59), mutta vuosittain löytyy vain 5–10 tautitapausta (taulukko 6, s. 56). Yksilön saama hyöty seuloonasta ja asiantuntevasta hoidosta voi kuitenkin olla erittäin suuri: kuoleman, vaikean monivammaisuuden tai kehitysvamman estäminen. Selvitimme vastasyntyneiden seuloonnan ja sitä seuraavan hoidon kustannusvaikuttavuutta mittaamalla vaikuttavuutta laatu-painotettujen lisäelinvuosien avulla. Otimme huomioon epävarmuustekijät tautien ilmaantuvuudessa ja luonnollisen kulun ennusteissa (kappale Aineenvaihduntatautiin seuloonnan vaikuttavuus, s. 55 ja taulukko 6, s. 56). Seuloonnan avulla löydettyjen ja asianmukaisesti hoidettujen sairaiden lasten arvioitiin saavuttavan normaali elämän pituus ja elämälaatu.

Taulukossa 13 (s. 70) esitetään laatu-painotettujen elinvuosien määrä tilanteissa, jossa tautien ilmaantuvuus on korkein ja matalin mahdollinen (vrt. taulukko 6, s. 56). Elämälaatu-profiilit perustuvat asiantuntijaryhmän arvioon. Taudin luonnollisen kulun ennuste perustuu sekä julkaistuihin tutkimuksiin että asiantuntijoiden arvioon suomalaisesta hoitokäytännöstä. Taulukko 13a kuvaa seuloonnan ja sitä seuraavalla hoidolla saavutettavia laatu-painotettuja lisäelinvuosia, kun henkilön elämälaatu vastaa väestön keskimääräistä elämälaatua 0,92 (Sintonen ja Arinen 1997). Miesten keskimääräinen elinikä on 74,6

vuotta, naisten 81,5 vuotta (Tilastokeskus 2002). Taudeissa, joiden ennuste riippuu sukupuolesta, käytimme sukupuolen mukaista eliniän odotetta ja muissa keskimääräistä 78 vuoden elinikää. Taulukossa 13b esitetään arvio parhaasta nykykäytännöstä ja taulukossa 13c huonoimmasta nykykäytännöstä. Vaikeasti vammaisen eliniäksi on parhaassa mallissa arvioitu noin 20 vuotta ja huonoimmassa tilanteessa noin 40 vuotta keskimääräistä elinikää vähemmän (Patja 2001). Parhaimpaan nykykäytäntöön seulonta ja varhain aloitettu hoito tuottaisivat 98–248 laatupainotettua lisäelinvuotta. Verrattuna huonoimpaan nykykäytäntöön, jossa eroa parhaaseen käytäntöön on sekä elämän laadussa että sen ennustepituudessa, seulonnalla ja varhain aloitetulla hoidolla voidaan saavuttaa 134–452 lisäQALYä.

Lisäkustannukset vastasyntyneiden seulonnasta verrattuna nykytilanteeseen ovat siten ensimmäisen viiden vuoden osalta 5 500–25 500 euroa lisäQALYä kohden, eli näin paljon maksaa yksi seulonnalla saavutettu laatupainotettu lisäelinvuosi. Tässä on otettu mukaan myös seulonnan perustamiskustannukset viiden vuoden ajalle jaettuina, viiden prosentin korolla annuiteettina, mistä aiheutuu 200–800 euron lisäkustannus QALYä kohti.

Kaikkien seulottavien tautien hoito tulee seulottaessa edullisemmaksi kuin nykytilanteessa; tämä merkitsee säästöä, joka laskee kustannuksia lisäQALYä kohden. Esimerkiksi tilanteessa, jossa seulonnalla voidaan estää vuosittain yhden lapsen vaikea vammautuminen LCHAD-taudin vuoksi ja otetaan huomioon siitä johtuva lapsuusiän hoitokulujen pieneneminen, saadaan laatupainotetun lisäelinvuoden kustannukseksi 3 900–18 000 euroa.

Taulukko 13. Arvio yhden vuoden seulonnan vaikutuksesta laatupainotettujen elinvuosien määrään verrattuna parhaimpaan ja huonoimpaan nykykäytäntöön. Arvio tehty korkeimman ja matalimman mahdollisen ilmaantuvuuden mukaan.

(Laskelmissa huomioitu kolmen desimaalin tarkkuus, taulukossa luvut pyöristetty kahden desimaalin tarkkuuteen.)

a) Paras seula	Eliniän odote	Laatupainotus	Korkein mahd. ilmaantuvuus/vuosi	QALY	Matalin mahd. ilmaantuvuus/vuosi	QALY
CAHSW tyttö	81,50	0,92	1,13	84,35	0,90	67,48
CAHSW poika	74,60	0,92	1,13	77,21	0,90	61,77
CAHSV tyttö	81,50	0,92	1,13	84,35	0,90	67,48
CAHSV poika	74,60	0,92	1,13	77,21	0,90	61,77
MCAD	78,00	0,92	3,00	215,28	0,15	10,76
LCHAD	78,00	0,92	1,00	71,76	0,65	46,64
PKU	78,00	0,92	0,50	35,88	0,25	17,94
GAI	78,00	0,92	1,00	71,76	0,25	17,94
Yhteensä			10,00	717,81	4,90	351,79
b) Paras nykykäytäntö						
CAHSW tyttö	81,60	0,92	1,13	84,46	0,90	67,56
CAHSW poika	74,60	0,92	0,63	42,90	0,50	34,32
CAHSW poika	0,04	0,88	0,50	0,02	0,40	0,01
CAHSV tyttö	81,50	0,88	1,13	80,78	0,90	64,62
CAHSV poika	74,60	0,88	1,13	73,94	0,90	59,15
MCAD kuolema	0,25	0,76	1,00	0,19	0,15	0,03
MCAD vaikea vamma	60,00	0,76	1,00	45,60	0,00	0,00
MCAD lievä vamma	78,00	0,89	1,00	69,73	0,00	0,00
LCADH kuolema	0,60	0,49	0,40	0,12	0,25	0,07
LCADH vaikea vamma	60,00	0,49	0,30	8,86	0,20	5,90
LCHAD lievä vamma	78,00	0,72	0,30	16,890	0,20	11,20
PKU	60,00	0,64	0,50	19,20	0,25	9,60
GAI kuolema	1,00	0,50	0,10	0,05	0,20	0,10
GAI vaikea vamma	60,00	0,50	0,90	26,95	0,05	1,50
Yhteensä			10,00	469,58	4,90	254,07
c) Huonoin nykykäytäntö						
CAHSW tyttö	81,50	0,83	1,13	75,87	0,90	60,70
CAHSW poika	78,00	0,83	0,50	32,27	0,40	25,82
CAHSW poika	0,04	0,83	0,63	0,02	0,50	0,02
CAHSV tyttö	81,50	0,78	1,13	71,52	0,90	57,21
CAHSV poika	74,60	0,78	1,13	65,46	0,90	52,37
MCAD kuolema	0,30	0,76	3,00	0,68	0,15	0,03
MCAD vaikea vamma	40,00	0,76	0,00	0,00	0,00	0,00
MCAD lievä vamma	78,00	0,89	0,00	0,00	0,00	0,00
LCADH kuolema	0,60	0,49	0,60	0,18	0,25	0,07
LCADH vaikea vamma	40,00	0,49	0,40	7,87	0,20	3,94
LCHAD lievä vamma	78,00	0,72	0,00	0,00	0,20	11,20
PKU	40,00	0,58	0,50	11,64	0,25	5,82
GAI kuolema	1,00	0,50	1,00	0,50	0,20	0,10
GAI vaikea vamma	40,00	0,50	0,00	0,00	0,05	1,00
Yhteensä			10,00	266,01	4,90	218,28

Terveydenhuollon tehtävänä on taata väestölle paras mahdollinen terveys annetuin voimavaroin, jotka ovat aina rajalliset. Ennen uuden terveydenhuollon ohjelman käyttöönottoa on tärkeää arvioida mahdollisimman hyvin sen käynnistämistä ja ylläpitämistä aiheuttavat kustannukset sekä sillä saata- vissa oleva terveyshyöty. Tulosta on tarkasteltava suhteessa muihin terveydenhuollon tehtäviin. Terveyttä lisäävä menetelmä voidaan ottaa käyttöön ilman tällaista arviota vain silloin, kun voimavarat ovat rajattomat.

Olemme arvioineet seulonnan terveysvaikutuksia suhteessa nykykäytäntöön parhaan mahdollisen tutkimustiedon ja käytännön kokemuksen perusteella. Kustannus-vaikuttavuusanalyysi on tekninen työkalu, joka antaa näkökulmas- ta ja mukaan otetuista tekijöistä riippuen hyvinkin erilaisia tuloksia (AAP New- born screening task force 2000). Harvinaisten tautien seulonta tuo eteen vai- keita eettisiä pohdintoja, eikä päätös seulonnasta voi perustua yksinomaan tietoon seulonnan taloudellisista vaikutuksista. Ratkaisuun vaikuttavat myös Euroopan parlamentin ja neuvoston päätös (1295/1999/EY) harvinaisten tau- tien tunnistamisen ja hoitomahdollisuuksien parantamisesta sekä väestön ar- vostukset.

Raporttiin liittyvät epävarmuustekijät

Useimpien tarkasteltujen tautien todellinen ilmaantuvuus Suomessa on tunte- maton, joten tukeuduimme asiantuntija-arvioon. Seulonnan vaikuttavuus on laskettu sekä matalimman että korkeimman oletetun ilmaantuvuusarvion mukaan (taulukko 6, s. 56). Eriyisen ongelmallinen on GA 1-tauti, jonka esiin- tyvyydestä Suomessa ei ole yhtään tutkimusta. Muiden maiden seulonnat ovat osoittaneet, että oirekuvan tai kantajatiheyden perusteella arvioitu tautien il- maantuvuus on usein matalampi kuin vastasyntyneiden seulonnalla todettu (Pang et al. 1988; Fromenty et al. 1996; Seddon et al. 1997; Carpenter et al. 2001; Wilcken et al. 2003). Tautien todellinen ilmaantuvuus voidaan selvittää vain riittävän pitkäaikaisella, koko väestön kattavalla pilottiseulonnalla.

Positiivisten löydösten aiheuttamien jatkotutkimusten kustannusarvio perus- tuu oletuksiimme tautien ilmaantuvuuksista ja arvioomme, että seulonnan al- kuvaiheessa seulontamenetelmän spesifisyys on huonompi kuin kokeneissa seulontalaboratorioissa. Siksi väärin positiivisten määrä on kustannusanalyy- sissä arvioitu korkeammaksi kuin ulkomaisten tutkimusten perusteella voitai- siin olettaa. Positiivisten löydösten jatkotutkimukset aiheuttavat vuodessa noin 100 000 euron kulut (noin 4 % kokonaiskustannuksista), jotka kokemuksen myötä todennäköisesti pienenevät. Positiivisten löydösten jatkotutkimusten

kustannukset voivat kuitenkin vastaavasti alkuvaiheessa suurentua, jos tautien todellinen ilmaantuvuus onkin korkein oletettu.

Selvitykseen valittujen tautien luonnollinen kulku vaihtelee kuolemasta oireetomuuteen. Tulos riippuu oleellisesti metabolisen kriisin vaikeudesta ja siitä, kuinka pian diagnoosi tehdään ja oikea hoito alkaa. Siihen vaikuttavat hoitoon hakeutumisen nopeus ja hoitohenkilökunnan valmiudet tunnistaa nämä erittäin harvinaiset taudit riittävän varhain. Erityisesti MCAD-taudin luonnollinen kulku riippuu paastoa aiheuttavien tekijöiden esiintymisestä potilaan elämän aikana. MCAD-taudin seulonnalla löytyvien potilaiden geenivirheet vaihtelevat ja epäillään, että paaston sietokyky ja sen myötä sairastumisriski ei ole kaikilla samanasteinen (Carpenter et al. 2001; Waisbren et al. 2003; Wilcken et al. 2003). Taudin varhainen tunnistaminen myös henkilöillä, joilla tauti on lievempi, saattaa kuitenkin auttaa myös heitä turvaamaan terveytensä elimistön stressitilanteissa (Boles et al. 1996; Raymond et al. 1999; Tanner et al. 2001).

Kustannusvaikuttavuutta arvioitiin myös suhteessa saavutettujen lisäelinvuosien määrään. Asiantuntijoidenkin kokemus näistä harvinaisista taudeista on vähäinen ja elämänlaadun arvottaminen koettiin vaikeaksi. Potilaan omaa näkemystä elämänlaadusta ei voitu näissä tilanteissa käyttää. Kustannukset laatu-painotettua elinvuotta kohti ovat suuntaa antavia.

Toistaiseksi ei ole yksimielisyyttä siitä, millainen näyttö ja hoitovaste voidaan katsoa riittäväksi, jotta yksittäisen taudin seulonta vastasyntyneeltä on eettisesti oikeutettua. Taloudelliseen arvioon valitsemiemme tautien osalta varhaisen hoidon hyöty on epävarmin GA 1-taudin kohdalla, jossa potilasaineistot ovat vielä liian pieniä osoittamaan elinikäisen hyödyn suuruutta (Goodman ja Frerman 2001). Muissa kohdetaudeissa varhaisen diagnoosin terveydellinen hyöty on osoitettu (Donohoue et al. 2001; Roe ja Ding 2001; Scriver ja Kaufman 2001; Clayton et al. 2002). Vastasyntyneiltä seulottavissa olevia tauteja, joissa varhainen hoito parantaa lapsen elinennustetta, on tulevaisuudessa luultavasti nykyistä enemmän. Jos Suomessa päädytään seulomaan useampia tauteja kuin tässä on arvioitu, on seulontaorganisaation toimintaedellytyksiä vastaavasti lisättävä.

Selvityksen alkaessa päätettiin, että Suomessa napaverestä tehtävään hypotyreoosiseulontaan ei puututa. Tämä seulontatapa on nopeampi, kattavampi ja mahdollisesti myös edullisempi kuin myöhemmällä iällä otettava näyte olisi. Tilanne tulee arvioida uudelleen, jos Suomessa päätetään aloittaa vastasyntyneiden harvinaisten aineenvaihduntatautien seulonta veritäplänäytteestä. Hypotyreoosiseulonnan yhdistäminen veritäpläseulontaan saattaa tulla halvemmaksi kuin kahden ajallisesti erillisen seulonnan ylläpitäminen. Hypotyreoosiseulonnan myöhentämisen aiheuttamat mahdolliset haitat ja lisäkustannukset on kuitenkin arvioitava erikseen.

Vastasyntyneiden seulonnan vaikutukset lapsen ja perheen kannalta

Harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonnan tavoite on säilyttää syntyvän lapsen terveys. Oireiden ilmaantuminen, vammautuminen tai kuolema voidaan nyt estää vain, kun perinnöllisen taudin riski perheessä tiedetään ennalta. Vastasyntyneiden seulonnan vaikutus kohdistuu lapsen ohella koko perheeseen, erityisesti vanhempiin. Vaikka pienen lapsen kuoleman tai vaikean vammautumisen vaikutus perheen ja lähisuvun hyvinvointiin jätettiin vaikuttavuusarvion ulkopuolelle, voi se olla yhteiskunnallisesti ja terveydenhuollon kannalta hyvinkin merkittävä. Kätkytkuolemia koskevat tutkimukset ovat osoittaneet, että vauvan kuolema aiheuttaa vanhemmille ja sisaruksille pitkäaikaisen surun, joka voi vaikuttaa jopa seuraavaan sukupolveen (Benfield et al. 1978; DeFrain ja Ernst 1978; Rowe et al. 1978; Dyregrov ja Matthiesen 1987; Mandell et al. 1988). Kun seulonta tuottaa hyötyjä, joiden vaikutusta ei voida mitata, sen kannattavuus yleensä aliarvioidaan (Sintonen 2000).

Vammaisen lapsen elämänlaadun arvottaminen tulkitaan joskus virheellisesti vammaisen elämän oikeutuksen arvottamiseksi. Vaikeasti vammaisen lapsen elämänlaadun arvottaminen laatupainotetuin elinvuosin on vaikeaa ja ainoastaan suuntaa antavaa. Ennen peruuttamattomia vaurioita tehty varhainen diagnoosi edellyttää sitoutumista elinikäiseen hoitoon. Hoitoa voi olla joissakin elämänvaiheissa raskasta hyväksyä. Kuitenkin esimerkiksi seulonnalla diagnosoitujen PKU-tautia sairastavien, oireettomana pysyneiden nuorten elämänlaatu on hankalasta dieetistä huolimatta todettu hyväksi (Landolt et al. 2002).

Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulonta ja yhteiskunta

WHO:n seulontaperiaatteet (Wilson ja Jungner 1968) korostavat terveyshyötyä yhteisön kannalta. Vastasyntyneiden harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonnassa löytyvien lasten määrä on pieni, mutta koko ikäryhmä altistuu seulonnalle ja sen haitoille. Väärät positiiviset seulontatulokset aiheuttavat huolta ja kustannuksia. Tautiepäilyjen määrä on yhteydessä seulonnan herkkyyteen. Jos halutaan löytää kaikki aineenvaihduntataudit, on hyväksyttävä paljon turhia epäilyjä. Erityisesti CAH-taudin osalta väärin positiivisten määrä pienenee, jos seulonnan tavoitteeksi rajoitetaan vain vaikean, kuolemaan tai vammautumiseen johtavan tautimuodon tunnistaminen (Nordenström 2001). Tämä vähentää myös kustannuksia (Brosnan et al. 1998). Testien herkkyytason valinta on terveyspoliittinen päätös, johon vaikuttavat myös eettiset ja taloudelliset tekijät.

Saksan Baijerissa vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulonta on maksutonta ja perustuu kirjalliseen suostumukseen. Siellä vain yksi perhe tuhannesta kieltäytyi ehdottomasti seulonnasta (Liebl et al. 2002). Ruotsissa, jossa seulonta on myös vapaaehtoista ja maksutonta, seulontanäyte saadaan yli 99 prosentilta vastasyntyneiltä (von Döbeln 2002). Molemmissa maissa aineenvaihduntatautiin seulonta vastasyntyneen verinäytteestä on jatkunut vuosi-

kymmeniä ja luultavasti myös väärän positiivisen tuloksen mahdollisuus on yleisessä tiedossa. Vanhemmat näyttävät siis suhtautuvan näytteen ottoon erittäin myönteisesti kun seulonnan tavoite ja ongelmat on selvitetty (Liebl et al. 2001). Hyvin toteutetun vastasyntyneiden seulonnan arvioidaan lisäävän vanhempien turvallisuuden tunnetta.

Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulonta ja terveydenhuoltojärjestelmä

Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulonta edellyttäisi täysin uuden seulontaorganisaation rakentamista. Nykyisin näiden harvinaisten tautien diagnoosi ja hoito Suomessa perustuu paljolti yksittäisten lastenlääkäreiden henkilökohtaiseen kiinnostukseen, sillä valtakunnallista asiantuntijaverkostoa ei ole. Jos harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonta Suomessa aloitetaan, joutuu jokainen terveydenhuollon porras ottamaan vastuulleen uusia tehtäviä. Tämä vaatii aikaa, koulutusta ja asialle omistautuvaa henkilökuntaa.

Seulonnan onnistuminen edellyttää, että lasta odottavat perheet ymmärtävät ja hyväksyvät sen tavoitteet. Äitiysneuvola vastaa tiedottamisesta, vaikka sen henkilökunnalla ei yleensä ole käytännön kokemusta näistä taudeista. Synnytyssairaala huolehtii, että verinäytteet ovat teknisesti hyviä ja että ne ajoitetaan oikein. Näytteidenoton kattavuus, analysoinnin luotettavuus, jatkotutkimukset, hoitoon ohjaus ja hyvä hoito toteutuvat parhaiten valtakunnallisessa seulontaorganisaatiossa. Siinä yksi laboratorio vastaa koko Suomen vastasyntyneiden näytteiden analysoinnista, varmistaa jatkotutkimusten toteutumisen ja arvioi säännöllisesti testien seulontarajoja. Seulontalaboratorion vastuuhenkilöt saavat koulutusta ulkomaisessa kokeneessa seulontalaboratoriossa. Käytännön työssä seulontalaboratorio tarvitsee tuekseen hyvin toimivan erikoissairaanhoidon, joka voi järjestää tarvittavat jatkotutkimukset päivystysluonteisesti. Erikoissairaanhoito joutuu valtakunnallisesti sopimaan, missä tautien edellyttämät hoidot ja seuranta järjestetään lapsuudesta läpi elämän. Asiantuntemuksen keskittäminen on suotavaa, jos yksittäistä, vaativaa hoitoa edellyttävää tautia sairastavia syntyy korkeintaan 1–4 vuodessa.

Geenitestien merkitys

Tulevaisuudessa aineenvaihduntatauteja voidaan etsiä myös geenitestein, mutta tämä ei ole ongelmatonta. Yhden taudin taustalla voi olla useita eri mutaatioita; kaikki tunnetut mutaatiot kattavan geeniseulonnan pystyttäminen on kallista. Valtamutaatioihin perustuva seulonta tulee halvemmaksi, mutta on myös vähemmän herkkä. Aineenvaihduntahäiriön tunnistamiseen perustuva seulonta tunnistaa kaikki aineenvaihdunnan häiriöt taustalla olevasta mutaatiosta riippumatta, mutta tämän seulontamenetelmän spesifisyys on geeniseulontaa huonompi: itsestään ohimenevät aineenvaihduntahäiriöt näkyvät myös seulonnassa ja osoittautuvat myöhemmin vääriksi positiivisiksi.

Geenitutkimukseen perustuva seulonta paljastaa myös heterotsygootit eli geenivirhettä kantavat vastasyntyneet, joita yksi terve geeni suojaa taudilta. Löydös kertoo, että perheen muut jäsenet voivat kantaa tautigeeniä. Jos molemmat vanhemmat ovat geenimutaation kantajia, voi seuraavista raskauksista syntyä sairas lapsi. Geeniseulonta paljastaa myös lähisukulaisten riskejä, joita he eivät ehkä halua tietää (Palotie et al. 1998). Seulottavien tautien luonteen vuoksi on toisaalta mietittävä, pitäisikö lähisukulaisille kertoa kantajuuden mahdollisuudesta. Geeniseulontaa suunniteltaessa onkin tärkeää sopia etukäteen, kuinka ja kenelle tiedotetaan siitä, että vastasyntynyt todetaan yhden geenin kantajaksi. Myös vastasyntyneiden veritäpläseulonta antaa tietoja, joiden antaminen perheelle ja edelleen suvulle on harkittava huolellisesti ja toteutettava hyvin.

Suomessa on 1990-luvulta asti keskusteltu raskauden aikaisesta vanhempien geeniseulonnasta. Sen tarkoituksena on tunnistaa saman taudin geenivirhettä kantavat pariskunnat. Kantajaparin jokaisessa raskaudessa sikiöllä on 25 prosentin sairastumisriski, ja vanhemmat voivat pyytää sikiön tutkimista varhaisessa raskaudessa. Vanhempien geeniseulonnassa etsittäisiin vaikeita tauteja, joihin ei ole parannuskeinoa, kuten AGU, INCL, fra-X, kongenitaalinen nefroosi, Sallan tauti, pohjoisen epilepsia, etenevä myoklonusepilepsia, Meckelin oireyhtymä ja hydrolethalus-oireyhtymä. Ainoa valinta, joka sairaan sikiön löytyessä on edessä, on sairaan lapsen synnyttäminen tai raskauden keskeytys. Suomessa raskaana olevien naisten halukkuus osallistua tämäntyyppiseen seulontaan on korkea, keskimäärin 90 prosenttia (Aula et al. 1996; Kallinen 2002). Korkea osallistumisprosentti ei kuitenkaan kerro vanhempien ymmärtäneen, että seulontaan osallistumiseen liittyy sikiön tarkemman tutkimisen ja raskauden keskeyttämisen mahdollisuus.

Seulonnan kustannukset ja vaikuttavuus

Seulontaa on tässä raportissa arvioitu kustannus-vaikuttavuuden näkökulmasta. Tiedon perusteella voidaan keskustella, onko seulonnalla saatava muutos sairaiden lasten elämän pituudessa ja laadussa niin suuri, että yhteiskuntamme on valmis sen kustantamaan ja hyväksymään seulonnasta aiheutuvat haitat. Jos katsotaan perustelluksi käyttää voimavaroja vastasyntyneiden seulontaan, on myös määriteltävä, mistä raha saadaan: supistamalla vähemmän vaikuttavaa terveydenhuollon toimintaa vai lisäämällä terveydenhuollon kokonaisresursseja.

Harvinaisten tautien seulonnan kustannus-vaikuttavuus riippuu sekä taudin ilmaantuvuudesta että seulonnan kattavuudesta. Erityisesti harvinaisten tautien kohdalla seulonnan kattavuus on tärkeää (Pollitt et al. 1997). Tähän raporttiin valittujen harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonta tulee toteuttaa valtakunnallisesti ja analyysit on keskitettävä yhteen laboratorioon. Valtakunnallinen vastasyntyneiden aineenvaihduntaseulonta maksaa arviolta 2,5 miljoonaa euroa vuodessa, noin 44,5 euroa vastasyntynyttä kohden (aloituskustannukset jaettu viidelle ensimmäiselle vuodelle käyttäen 5 prosentin kor-

koa) (taulukko 8, s. 59). Kustannus voi tuntua suurelta, kun vuodessa löydetään vain 5–10 vastasyntynyttä, joilla on harvinainen aineenvaihduntatauti (taulukko 6, s. 56), mutta seulonnan vaikutukset ulottuvat pitkälle tulevaisuuteen.

Taloudellisessa arvioinnissa käsiteltyjen tautien seulonnan kustannukset laatu-painotettua lisäelinvuotta kohti asettuivat 5 500 ja 25 500 euron välille. Tässä on otettu huomioon monia epävarmuustekijöitä (taulukko 13, s. 71), ei kuitenkaan alentuneita hoitokustannuksia (taulukko 12, s. 67) eikä seulonnan vaikutusta vastasyntyneen vanhempien ja sisarusten elämänlaatuun. Suomessa on käytössä hoitoja, joiden kustannukset laatu-painotettua lisäelinvuotta kohden ovat vastaavalla tasolla.

Seulonnan kustannuksia on paljon helpompi arvioida kuin vammautumisen aiheuttamia kustannuksia. Pienen lapsen vaikea vammautuminen voi edellyttää toisen vanhemman siirtymistä osapäivätyöhön tai pois työstä, asunnon vaihtamista tai sen muutostöitä. Vanhempien voimavarat ja sijaishoidon tarve ovat yksilöllisiä. Vaikeaan vammaan liittyvien muiden vakavien tautien, kuten vaikeahoitoisen epilepsian, toistuvien tulehdusten, ravitsemusongelmien jne. hoitaminen voi myös aiheuttaa suuria kustannuksia. Mitään edellä luetelluista lisäkuluista ei ole tässä raportissa otettu huomioon.

Arvioimme yhden esimerkkitaudin, LCHAD:in, aiheuttaman vaikean vammautumisen hoidon välittömät kustannukset. Kuudentoista vuoden ikään mennessä vaikeasta vammasta aiheutuvat hoitokustannukset olivat 5 prosentin diskonttauksella noin 720 000 euroa suuremmat kuin oireettomana pysyvän, vastasyntyneenä diagnosoidun potilaan seuranta- ja hoitokustannukset (taulukko 12, s. 67). Yksilöllisestä hoivan ja hoidon tarpeesta aiheutuvat kustannukset, joita emme ole ottaneet huomioon (esim. vanhempien työstä poisjääminen ja laitoshoidon tarve), voivat jopa kaksinkertaistaa kokonaiskustannukset.

Raporttimme kohdetautien osalta seulonnalla voidaan vuosittain löytää 5–10 lasta: näistä 1–3 lapsen vaikea vammautuminen ja 1–5 lapsen kuolema voidaan estää. Lopulliset luvut riippuvat tautien todellisesta ilmaantuvuudesta ja tautien luonnollisesta kulusta. Jos vammojen hoitokustannukset otettaisiin huomioon, muuttaisi jo yhden lapsen vaikean vamman estäminen laskelmia selvästi: kokonaiskustannukset vähenisivät 3 900–18 000 euroon laatu-painotettua lisäelinvuotta kohden.

Arvioimme myös seulontamallin, jossa verinäytteet lähetetään ulkomaille kokeneeseen seulontalaboratorioon. Ulkomailla tehtävä analyysi aiheuttaa lisäkuluja ja viivettä postituksessa, ja tutkimusten ja hoidon käynnistystä ohjataan vieraalla kielellä. Eräissä tandem-massaspektrometrialla etsittävisissä taudeista on varhaisen, 3–4 päivän iässä tapahtuvan kuoleman riski, joten viive voi vähentää seulonnan hyötyjä. Siksi rajasimme tämän mallin yksinomaan CAH-taudin seulontaan, jossa parin vuorokauden aikaviive ei ole taudin ennusteen kannalta merkittävä. CAH-taudin varhaisvaiheen diagnostiset tutkimukset ja hoito ovat osa nykyistä hoitokäytäntöä. Totesimme, että analyysien teko ulkomaisessa laboratorioissa ei tuottaisi kustannussäästöä verrattuna Suomessa tehtävään analyysiin.

Vastasyntyneiden harvinaisten tautien seulontaa on hyvä verrata Suomessa jo toteutettaviin raskaudenaikaisiin tautiseulontoihin. Veriseulonnoista on saatavissa vain analyysikustannukset: infektiöseulonta (kuppa, B-hepatiitti, HIV) maksaa 11,4 euroa näytteeltä ja veriryhmävasta-aineiden seulonta 9,5 euroa. Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin kokonaiseulonnassa vastaava analyysikustannus (laboratorion vuosittaiset toimintakulut) olisi noin 20 euroa näytteeltä; jos seulottaisiin vain CAH-tautia, olisi näytekustannus noin 7 euroa. Jos seulontalaboratorio olisi osa isompaa laboratoriota, saattaisivat laboratorion toimintakulut ja siten analyysikulut pienentyä.

Veriryhmävasta-aine- tai infektiöseulontojen todellisia kokonaiskustannuksia tai vaikuttavuutta ei ole analysoitu. Niistä keskusteltaessa on toisaalta esitetty, että "kuppaseulonta tarjoaa mahdollisuuden myös uusien raskauden aikaisen veriseulontojen tai epidemiologisen seurannan aloittamiselle ilman erillistä äitien tai perusterveydenhuollon rasiitusta" (Koskela 1996). Veriryhmävasta-aineseulan hyödyllisyys esitetään "jo historiallista taustaa vasten selväksi" (Hiilesmaa ja Salonen 2000). Vaikka toksoplasmoosiseulonnan kustannus-hyötyanalyysi esitti, että seulonta olisi Suomen olosuhteissa kannattavaa (Lappalainen et al. 1995), ei seulontaa ole aloitettu.

Meneillään olevista seulonnoista on tiedossa vain näytteiden analyysikustannukset. Tämä antaa virheellisen matalan arvion kokonaiskustannuksista. Useimpien käytössä olevien seulontojen hyötyjä ei ole arvioitu perusteellisesti. Olisi tärkeää, että seulontojen vaikuttavuutta arvioidaisiin aina kokonaiskustannukset huomioiden. Vain näytekustannuksiin pohjautuva arvio antaa virheellisen kuvan ja voi johtaa väärin terveystalouteen päätöksiin.

Raskaudenaikainen kupan seulonta näyttäisi meillä olevan samassa asemassa kuin vastasyntyneiden PKU-seulonta muissa väestöryhmissä, joissa PKU-taudin yleisyys on luonut taloudellisen pohjan muiden harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonnalle. PKU-taudin harvinaisuus Suomessa nostaa kynnystä muiden aineenvaihduntatautiin seulontaan. Monet hoidettavissa olevat aineenvaihduntataudit (esim. CAH) eivät kuitenkaan ole Suomessa sen harvinaisempia kuin muissa länsimaisissa väestöissä, joissa niitä seulotaan vastasyntyneiltä (Clayton et al. 2002).

Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulontaan liittyvät eettiset näkökulmat

Harvinaisten, vastasyntyneenä todettavien aineenvaihduntatautiin seulontaan liittyy moninaisia eettisiä erityispiirteitä. Nämä taudit voivat aiheuttaa varhaislapsuudessa korjaamattomia elinvaurioita tai kuoleman. Päätös seulonnan aloittamisesta edellyttää, että seulonnan mahdolliset vaikutukset sekä lapsen että perheeseen otetaan huomioon. Tärkeimmät eettiset näkökohdat on koottu taulukkoon 14.

Taulukko 14. Vastasyntyneiden harvinaisten aineenvaihduntautien seuloonnan liittyvät eettiset erityispiirteet

	Eettiset näkökohdat, kun seuloonnan ei tehdä	Seuloonnan aloittamisesta saatava hyöty	Muut eettiset näkökohdat, kun seuloonnan käytetään
Vastasyntynyt, jolla on aineenvaihduntauti	Riski varhaiseen kuolemaan, vakavaan vammautumiseen suuri jo imeväisiässä. Riski säilyä pillevänä läpi iän.	Aikainen diagnoosi antaa mahdollisuuden oireettomuuteen ja sairastumisriskin minimoimiseen.	Sitoutuminen elinikäiseen hoitoon; psyykkinen stressi. Sellaisen tautimuodon tunnistaminen, joka ei ehkä aiheuttaisi elinlängän oireita/psyviä elinmuutoksia.
Vastasyntynyt, jolla on taudin kantajuus	Kantajuus ei tule ilmi, mikä yksilön kannalta voi olla myönteinen tai kielteinen asia.	Tieto kantajuudesta ja mahdollisuus perinnöllisyysneuvontaan.	Tieto kantajuudesta, jolla on merkitystä vasta aikuisiällä, tulee todetuksi ilman asianomaisen suostumusta.
Vastasyntynyt, jolla ei ole aineenvaihduntautia	Ei turhia tutkimuksia.	Taudin poissulkeminen.	Verinäytteestä aiheutuva kipu.
Vanhemmat	Vanhempien katkeroituminen lapsen kuollessa tai vammautuuessa tautiin, johon olisi ollut hoitomahdollisuus, mikäli seuloonnamenetelmä olisi aloitettu Suomessa Vanhempien tunne epäoikeudenmukaisuudesta verrattaisa Suomessa käyrössä olevia muita kallita hoitoja tai seuloonnoja.	Mahdollisuus lapsen oireettomuuteen asiantuntevan hoidon ja hoitoon sitoutumisen avulla. Perinnöllisyysneuvonnan mahdollistuminen.	Väikeän aineenvaihduntautidin toteaminen oireettomalla vastaasyntyneellä. Sitoutuminen elinikäiseen hoitoon. Joihinkin tauteihin liittyy oireiden ilmaantumisen mahdollisuus mm. yleisen infektiotautien yhteydessä, mikä voi aiheuttaa jatkuvan pelon/stressin. Ne vanhemmat, joiden lapsella ei ole tautia, huoolestuvat turhaan taudin mahdollisuudesta.
Sisarukset	Tieto taudin mahdollisesta kantajuudesta tulee ilmi sisarukosen kuoleman/vammautumisen kautta, jos tauti diagnosoidaan, mikä voi olla pelottavaa. Pilevän tautimuodon riski ei tule ilmi.	Mahdollisen kantajuuden selvittäminen ja perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuus. Mahdollisen oireettomana pysyneen taudin tunnistaminen.	Pelko mahdollisesta kantajuudesta. Sellaisen oireettomana pysyneen taudin tunnistaminen, joka ei ehkä aiheuttaisikaan elinlängän oireita/psyviä elinmuutoksia/kuolemaa.
Sukulaiset	Tieto taudin mahdollisesta kantajuudesta tulee ilmi lähisukulaisen kuoleman/vammautumisen kautta, jos tauti diagnosoidaan, mikä voi olla pelottavaa. Pilevän tautimuodon tai toteamatta jäävän kantajuuden kohdalla riski ei tule ilmi.	Perinnöllisen taudin kantajuusriskin tunnistaminen, perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuus.	Pelko mahdollisesta kantajuudesta.
Terveydenhuolto	Terveydenhuollon tulee arvioida, onko kyseisten harvinaisten tautien varhainen diagnoosi ja asianmukainen hoito järjestetty. Viväsytystä diagnosoista aiheutuvien kuolemien ja vammautumisten hyväksyminen.	Taudin aiheuttamien pysyvien muutosten estämisen mahdollistuminen. Hoitovastuun selkityttämisen ja elinlängän seurantarjäjesteimän rakentaminen.	Perusterveydenhuolto joutuu kertomaan perheille seuloonnan tavoitteista tunteamatta tautia. Seuloonnan vaikuttavuus paraneee, mitä useampi osallistuu, mikä voi johtaa ohjailevaan tiedottamiseen. Väärien seulonnatulosten mahdollisuuden hyväksyminen (laboratoriovirhe ja inhimilliset tekijät).
Yhteiskunta	Arviotava oikeudenmukaisuutta ja tasapuolisuutta, erityisesti suhteessa harvinaisiin tauteihin, kallisiin hoitokustannuksiin sekä käyrössä oleviin seuloonnoihin.	Seulonalla löytyvien pienemmät vuotuiset ja elinlängän hoitokustannukset kuin jos tauti ennättää aiheuttaa psyviä elinmuutoksia. Harvinaisten tautien tunnettavuuden lisääntyminen.	Uudella toiminnalla suuret vuotuiset kustannukset Koko ikäryhmä alituu, mutta vain 5–10 tautitapausta löytyy vuosittain. Väikeämmäisyydestä aiheutuvien kustannusten taaton korostuminen.

TOIMINTAVAIHTOEHDOT JA NIIDEN SEURAUKSET

Suomessa seulotaan vastasyntyneiltä nykyisin kilpirauhasen toiminnanvajausta (hypotyreoosia). Tämä seulonta jatkuu meillä joka tapauksessa, mutta seulontatapaa voidaan tarvittaessa muuttaa. Muut tässä tarkastelluista taudeista havaitaan Suomessa nykyisin vasta oireiden ilmaantuessa.

Terveyspoliittisesti katsoen on vastasyntyneiden harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonnan osalta valittavana viisi eri toimintavaihtoehtoa:

- A) Ei aloiteta uusia seulontoja.
- B₁) Käynnistetään CAH-taudin seulonta kotimaisessa laboratoriossa.
- B₂) Käynnistetään CAH-taudin seulonta ulkomaisessa laboratoriossa.
- C₁) Käynnistetään CAH-, MCAD-, LCHAD-, PKU- JA GA 1-tautien seulonta kotimaisessa laboratoriossa.
- C₂) Käynnistetään CAH-, MCAD-, LCHAD-, PKU- JA GA 1-tautien seulonta ulkomaisessa laboratoriossa.

Kaikki vaihtoehdot on arvioitu olettaen, että seulontajärjestelmä ulotetaan yhtenäisenä koko maahan ja että tutkimukset keskitetään yhteen paikkaan. Laskelmissa on vuotuisiksi syntyvyydeksi oletettu noin 56 000 lasta. Kustannustaso on laskettu vuoden 2002 hintojen mukaan.

Toimintavaihtoehtojen seuraukset:

A) *Ei aloiteta uusia seulontoja*

Vaikutukset terveydenhuoltojärjestelmään:

Hypotyreoosiseulonta jatkuu entisellään. Jotkin perheet (esim. korkeamman PKU-riskin väestöön kuuluvat maahanmuuttajat) haluavat vastasyntyneistään näyttöä, joiden ottaminen ja vastausten antaminen on tarpeen järjestää. Testimenetelmien markkinointi jatkuu.

Vaikutukset terveyteen:

Lapsia, joilla on muita harvinaisia aineenvaihduntatauteja, syntyy 5-10 vuodessa ja heidän tautinsa havaitaan useimmiten vasta, kun se aiheuttaa oireita. Tällöin osalle lapsista syntyy pysyvä vaurio, joka aiheuttaa hoidon ja kuntoutuksen tarvetta. Osa lapsista kuolee.

Kustannusvaikutukset:

Ei muutoksia nykytilaan.

Terveyspoliittisen keskustelun painopisteet:

Harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonnan käynnistämisen tarve, hyödyt ja haitat käsitellään muutaman vuoden välein.

- B₁) Käynnistetään CAH-taudin seulonta kotimaisessa laboratoriossa*
- Vaikutukset terveydenhuoltojärjestelmään:*
Uuden seulontaorganisaation käynnistäminen, henkilöstön koulutus ja tiedotus väestölle.
- Vaikutukset terveyteen:*
Imeväisten kuolleisuus vähenee yhdellä tapauksella 2–3 vuodessa, ja vuosittain voidaan estää yhden poikalapsen joutuminen suolanmenetykskriisiin vuoksi tehohoitoon. 8–9 vuoden välein yhden vastasyntyneenä poikalapseksi määritetyn tytön oikea sukupuoli pystytään tunnistamaan aikaisemmin.
- Kustannusvaikutukset:*
Seulontaohjelman vuotuiset kokonaiskustannukset noin 1,7 miljoonaa euroa.
- Terveyspoliittisen keskustelun painopisteet:*
Kustannusvaikuttavuuden vertailu muihin terveydenhuollon toimiin. Muiden harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonnan käynnistämisen tarve, hyödyt ja haitat käsitellään muutaman vuoden välein. Veritäpläkorttien säilöntä ja käyttöoikeus.
- B₂) Käynnistetään CAH-taudin seulonta ulkomaisessa laboratoriossa*
- Vaikutukset terveydenhuoltojärjestelmään:*
Kuten B₁. Suunnitelma ulkomaisesta laboratorion saatavan tiedon välittämiseksi viiveettä ja virheettä.
- Vaikutukset terveyteen:*
Kuten B₁, jos seulonnan tavoitteet ovat samat. Jos seulonnan tavoite on vain suolanmenettäjä -muoto, ei seulonta nopeuta oikean sukupuolen tunnistamista yksinkertaisessa virilisoivassa tautimuodossa.
- Kustannusvaikutukset:*
Seulontaohjelman vuotuiset kokonaiskustannukset ovat vähintään yhtä suuret kuin Suomessa toteutettavan seulontaohjelman. Kokonaiskustannuksiin vaikuttaa seulonnan tavoite (rajaus suolanmenettäjämuotoon vai kaikki 21-hydroksylaasidefektin muodot) ja se, missä iässä näyte tulee ottaa.
- Terveyspoliittisen keskustelun painopisteet:*
Kuten B₁. Keskustelu toiminnan siirtämisestä kotimaahan.
- C₁) Käynnistetään CAH-, MCAD-, LCHAD-, PKU- JA GA 1-tautien seulonta kotimaisessa laboratoriossa*
- Vaikutukset terveydenhuoltojärjestelmään:*
Uuden seulontaorganisaation käynnistäminen, henkilöstön koulutus ja tiedotus väestölle. Havaittavia tapauksia hoitavien tahojen koulutus.
- Vaikutukset terveyteen:*
Vuosittain löydetään 5–10 harvinaista aineenvaihduntatautiin sairastavaa lasta, näistä 1–3 lapsen varhainen kuolema, 1–5 lapsen vaikea vammautuminen ja yhden lapsen tehohoito voidaan estää. Lisäksi yhden vastasyntyneenä poikalapseksi määritetyn tytön oikea sukupuoli tunnistetaan aikaisemmin kerran 8–9 vuodessa.

Kustannusvaikutukset:

Seulonnan kokonaiskustannukset ovat noin 2,5 miljoonaa euroa vuodessa, 5 500–25 500 euroa lisäQALYä kohden. Säästöä syntyy vammaisuuden aiheuttamien kustannusten välttämistä, yhden lapsen vaikean vammautumisen estäminen vuosittain alentaa laatupainotetun elinvuoden kustannukset 3 900–18 000 euroon.

Terveyspoliittisen keskustelun painopisteet:

Kustannus-vaikuttavuuden vertailu muihin terveydenhuollon toimiin. Keskustelu mahdollisista viiveistä diagnoosissa ja hoidon aloittamisessa. Harvinaisten tautien hoidon keskittäminen ja hoitoketjun perustaminen vauvasta vanhuuteen. Sukulaisten informointi geenimutaatiosta. Veritäpläkorttien säilytys ja käyttöoikeus. Arvioitava hypotyreoosiseulonnan yhdistäminen tähän seulontaan.

C₂) Käynnistetään CAH-, MCAD-, LCHAD-, PKU- JA GA 1-tautien seulonta ulkomaisessa laboratoriossa

Vaikutukset terveydenhuoltojärjestelmään:

Kuten C₁. Suunnitelma ulkomaisesta laboratorion saatavan tiedon välittämisiksi viiveettä ja virheettä.

Vaikutukset terveyteen:

Kuten C₁, mutta diagnoosiviiveen takia on odotettavissa yksittäisiä ensimmäisen elinviikon aikana tapahtuvia kuolemia tai vammautumisia.

Kustannusvaikutukset:

Kustannukset ovat luultavasti vähintään samat kuin Suomessa toteutettavan seulonnan. Tämän vaihtoehdon taloudellista arviota ei ole tehty.

Terveyspoliittisen keskustelun painopisteet:

Kuten C₁, paitsi että hypotyreoosiseulonta säilyy vanhassa muodossa. Keskustelu toiminnan siirtämisestä kotimaahan.

1. Jos seulonta aloitetaan, on sille rakennettava uusi organisaatio. Harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonnan aloittaminen edellyttää täysin uuden seulontaorganisaation perustamista. Olemassa olevien terveydenhuollon rakenteiden varassa ei voida käynnistää toimivaa, laadullisesti hyvää vastasyntyneiden harvinaisten tautien veriseulontaa, varhaisdiagnoosia ja hyvää elinikäistä hoitoa. Positiivinen seulontalöydös edellyttää välittömiä diagnostisia tutkimuksia ja tarvittaessa hoidon aloitusta, sillä vain varhain aloitettuun ja hyvään hoitoon sitoutumalla voidaan parantaa tautia sairastavien lasten elämän laatua ja sen pituutta. Parantavaa hoitoa näihin tauteihin ei toistaiseksi ole, joten vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulonta edellyttää harvinaisten tautien hoitojen keskittämistä ja hoitovastuusta sopimista sekä lapsuus- että aikuisiällä.

2. Seulonnan kustannukset ovat odotettua suuremmat. Vastasyntyneiden harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonnan järjestämisen kokonaiskustannukset osoittautuivat oleellisesti suuremmiksi kuin asiantuntijoiden alkuperäinen arvio (1–3 euroa vastasyntyntä kohden), jonka pohjalta arviointi FinOHTAssa käynnistettiin. Kustannuksiksi arvioitiin noin 44,5 euroa vastasyntyntä kohden. Kokonaiskustannukset voivat todellisuudessa olla korkeammat kuin arvioitu 2,5 miljoonaa euroa vuodessa (aloituskustannukset huomioitu). Jos seulonta rajoitetaan CAH-tautiin, ovat vuotuiset kustannukset noin 1,7 miljoonaa, noin 30 euroa vastasyntyntä kohden. Kustannusarvioihin liittyy paljon epävarmuustekijöitä, joista valtaosa vaikuttaa siihen suuntaan, että kustannukset nousevat korkeammiksi.

3. Vuosittain löytyy 5–10 lasta, joilla on tauti. Raportissa esitettävien tautien seulonnalla on arviomme mukaan mahdollista löytää vuosittain 5–10 lasta, joiden varhainen diagnoosi voi merkittävästi parantaa syntyneen lapsen elämän pituuden ja sen laadun ennustetta. Näistä 1–3 välttää kuoleman ja 1–5 vaikean vammautumisen. Parhaassakin seulonnassa todellisia tauteja voi jäädä havaitsematta, sillä mikään seulonta ei ole sataprosenttisen varma.

4. Laatupainotetun lisäelinvuoden hinnaksi arvioidaan enintään 25 500 euroa.

Seulonnan kustannukset laatupainotettua lisäelinvuotta (lisäQALY) kohden ovat epävarmuustekijät huomioiden 5 500–25 500 euroa kun alentuneita hoitokustannuksia ei ole huomioitu. Jos seulonnalla voidaan estää yhden lapsen vaikea vammautuminen/vuosi ja alentuneet hoitokustannukset huomioidaan, ovat kustannukset 3 900–18 000 euroa lisäQALYä kohden. Suomessa on terveydenhuollon käytössä monia toimenpiteitä, joiden kustannus laatupainotettua lisäelinvuotta kohti on samaa tasoa tai suuremmat. Raskauden ajan muita seulontoja ei ole arvioitu tästä näkökulmasta.

5. Esiselvitys on tarpeen.

Ennen kansallisen seulonnan aloituspäätöstä tulee yhteistyössä kokeneen ulkomaisen seulontalaboratorion kanssa tehdä riittävän laaja pilottitutkimus, jolla saadaan varmistettua menetelmän ja organisaation toimivuus sekä tarkempi arvio eri tautien ilmaantuvuudesta.

Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulonnan aloittamista arvioitaessa on mietittävä, mitkä tavoitteet asetetaan tärkeimmiksi ja pyritäänkö yhteisesti hyväksytyyn ratkaisuun. Yksilön, perheen, terveydenhuollon ammattilaisten ja terveyspoliittisten päättäjien näkökulmat ja arvotukset ovat erilaisia. Tässä raportissa on pyritty arvioimaan uuden seulonnan aloitusta yhteiskunnan näkökulmasta mahdollisimman läpinäkyvästi ja laaja-alaisesti, jotta tieto tarjoaa mahdollisuuden yhteiskunnallisesti oikeudenmukaiseen päätöksentekoon.

LÄHTEET

- AAP Newborn screening task force. Serving the family from birth to the medical home. Newborn screening: A blueprint for the future. A call for national agenda on state newborn screening programs. *Pediatrics* 2000;106:389–427.
- Al Saedi S, Dean H, Dent W, Stockl E ja Cronin C. Screening for congenital adrenal hyperplasia: The delfia screening test overestimates serum 17-hydroxyprogesterone in preterm infants. *Pediatrics* 1996;97:100–102.
- Alanen A. Virusinfektiot raskauden aikana. *Suomen Lääkärilehti* 2002;57:2187–2191.
- AL-Jader LN, Goodchild MC, Ryley HC ja Harper PS. Attitudes of parents of cystic fibrosis children towards neonatal screening and antenatal diagnosis. *Clinical Genetics* 1990;38:460–465.
- Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S ja Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *The Journal of Pediatrics* 1997;130:128–133.
- Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, Muenzer J, McCandless SE, Frazier DM, Udvari S, Bross P, Knudsen I, Banas R, Chace DH, Engel P, Naylor EW ja Gregersen N. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *American Journal of Human Genetics* 2001;68:1408–1418.
- Apajasalo M, Sintonen H, Holmberg C, Sinkkonen J, Aalberg V, Pihko H, Siimes MA, Kaitila I, Mäkelä A, Rantakari K, Anttila R ja Rautonen J. Quality of life in early adolescence: A sixteen-dimensional health-related measure (16D). *Quality of Life Research* 1996a;5:205–211.
- Apajasalo M, Rautonen J, Holmberg C, Sinkkonen J, Aalberg V, Pihko H, Siimes MA, Kaitila I, Mäkelä A, Erkkilä K ja Sintonen H. Quality of life in pre-adolescence: A seventeen-dimensional health-related measure (17D). *Quality of Life Research* 1996b;5:532–538.
- Aula P, Hietala M, Niemelä P, Aro AR, Hakonen A ja Peltonen L. Miten suomalaiset suhtautuvat geenitesteihin. *Duodecim* 1996;112:95–102.
- Baroni MA, Anderson YE ja Mischler E. Cystic fibrosis newborn screening: impact of early screening results on parenting stress. *Pediatric Nursing* 1997;23:143–151.
- Benfield DG, Leib SA ja Vollman JH. Grief response of parents to neonatal death and parent participation in deciding care. *Pediatrics* 1978;62:171–177.
- Berenbaum SA. Neuropsychological follow-up in neonatal screening: issues, methods and findings. *Acta Paediatrica Supplement* 1999;432:83–87.
- Bickel H, Gerrard J ja Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953;2:812–813.
- Bickel H, Gerrard J ja Hickmans EM. The Influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuric child. *Acta Paediatrica* 1954;43:64–77.
- Bodegård G, Fyrö K ja Larsson A. Psychological reactions in 102 families with a newborn who has a falsely positive screening test for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatrica Scandinavica Supplement* 1982;304:2–21.
- Boles RG, Martin SK, Blitzer MG ja Rinaldo P. Biochemical diagnosis of fatty acid oxidation disorders by metabolite analysis of postmortem liver. *Human Pathology* 1994;25:735–741.
- Boles RG, Boesel C ja Rinaldo P. Sudden death beyond SIDS (letter to editor). *Pediatric Pathology and Laboratory Medicine* 1996;16.

- Brackett JC, Sims HF, Steiner RD, Nunge M, Zimmerman EM, deMartinville B, Rinaldo P, Slaugh R ja Strauss AW. A novel mutation in medium chain acyl-CoA dehydrogenase causes sudden neonatal death. *Journal of Clinical Investigations* 1994;94:1477–1483.
- Brismar J ja Ozand PT. CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: A review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *American Journal of Neuroradiology* 1995;16:675–683.
- Brosnan CA, Brosnan P, Therrell BL, Slater CH, Swint JM, Annegers JF ja Riley WJ. A comparative cost analysis of newborn screening for classic congenital adrenal hyperplasia in Texas. *Public Health Report* 1998;113:170–178.
- Calvo M, Artuch R, Macià E, Luaces C, Vilaseca MA, Pou J ja Pineda M. Diagnostic approach to inborn errors of metabolism in an emergency unit. *Pediatric Emergency Care* 2000;16:405–408.
- Carpenter K, Wiley V, Sim KG, Heath D ja Wilcken B. Evaluation of newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in 275 000 babies. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2001;85:F105–109.
- Carpenter KH ja Wiley V. Application of tandem mass spectrometry to biochemical genetics and newborn screening. *Clinica Chimica Acta* 2002;322:1–10.
- Cederbaum JA, LeMons C, Rosen M, Ahrens M, Vonachen S ja Cederbaum SD. Psychosocial issues and coping strategies in families affected by urea cycle disorders. *The Journal of Pediatrics* 2001;138:S72–S80.
- Chace DH, Sherwin JE, Hillman SL, Lorey F ja Cunningham GC. Use of phenylalanine-to-tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry to improve newborn screening for phenylketonuria of early discharge specimens collected in the first 24 hours. *Clinical Chemistry* 1998;44:2405–2409.
- Chace DH, Adam BW, Smith SJ, Alexander JR, Hillman SL ja Hannon WH. Validation of accuracy-based amino acid reference materials in dried-blood spots by tandem mass spectrometry for newborn screening assays. *Clinical Chemistry* 1999;45:1269–1277.
- Chace DH, DiPerna JC, Mitchell BL, Sgroi B, Hofman LF ja Naylor EW. Electrospray tandem mass spectrometry for analysis of acylcarnitines in dried postmortem blood specimens collected at autopsy from infants with unexplained cause of death. *Clinical Chemistry* 2001;47:1166–1182.
- Chace DH, Kalas TA ja Naylor EW. The application of tandem mass spectrometry to neonatal screening for inherited disorders of intermediary metabolism. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2002;3:17–45.
- Chakrapani A, Cleary MA ja Wraith JE. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2001;84:F205–F210.
- Chakrapani A ja Wraith JE. Principles of management of the more common metabolic disorders. *Current Paediatrics* 2002;12:117–124.
- Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG ja Speiser PW. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Hormone Research* 2002;58:188–195.
- Cochrane AL ja Holland WW. Validation of screening procedures. *British Medical Bulletin* 1971;27:3–8.
- de la Chapelle A. Disease gene mapping in isolated human populations: the example of Finland. *Journal of Medical Genetics* 1993;30:857–865.
- DeFraim JD ja Ernst L. The psychological effects of sudden infant death syndrome on surviving family members. *Journal of Family Practice* 1978;6:985–989.

- den Boer MEJ, Ijlst L, Wijburg FA, Oostheim W, van Werkhoven MA, van Pampus MG, Heymans HSA ja Wanders RJA. Heterozygosity for the common LCHAD mutation (1528G>C) is not a major cause of HELLP syndrome and the prevalence of the mutation in the dutch population is low. *Pediatric Research* 2000;48:151–154.
- den Boer MEJ, Wanders RJA, Morris AAM, Ijlst L, Heymans HSA ja Wijburg FA. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: Clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics* 2002;109:99–104.
- Donohoue PA, Parker KL ja Migeon CJ. Congenital adrenal hyperplasia. Teoksessa: CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly ja D Valle. (toim.): *The metabolic & molecular basis of inherited disease. III: 4077–4115.* Medical Publishing Division of The McGraw-Hill Companies. The United States of America 2001.
- Dyregrov A ja Matthiesen SB. Anxiety and vulnerability in parents following the death of an infant. *Scandinavian Journal of Psychology* 1987;28:16–25.
- Eriksson M, Gradin M ja Schollin J. Oral glucose and venepuncture reduce blood sampling pain in newborns. *Early Human Development* 1999;55:211–218.
- Fitzgerald M ja Beggs S. The neurobiology of pain: developmental aspects. *The Neuroscientist* 2001;7:246–257.
- Fromenty B, Mansouri A, Bonnefont J-P, Courtois F, Munnich A, Rabier D ja Pessayre D. Most cases of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency escape detection in France. *Human Genetics* 1996;97:367–368.
- Fu X, Iga M, Kimura M ja Yamaguchi S. Simplified screening for organic acidemia using GC/MS and dried urine filter paper: a study on neonatal mass screening. *Early Human Development* 2000;58:41–55.
- Gempel K, Kiechl S, Hofmann S, Lochmueller H, Kiechl-Kohlendorfer U, Willeit J, Sperl W, Rettinger A, Bieger I, Pongratz D, Gerbitz KD ja Bauer MF. Screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency by tandem mass spectrometry. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2002;25:17–27.
- Gissler M. Henkilökohtainen tiedonanto. Stakes rekisterit. 2002.
- Goodman SI ja Frerman FE. Organic acidemias due to defects in lysine oxidation: 2-ketoadipic acidemia and glutaric acidemia. Teoksessa: CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly ja D Valle. (toim.): *The metabolic & molecular bases of inherited disease. II: 2195–2204.* Medical Publishing Division of The McGraw-Hill Companies. The United States of America 2001.
- Goubet N, Clifton RK ja Shah B. Learning about pain in preterm newborns. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 2001;22:418–424.
- Gradin M, Eriksson M, Holmqvist G, Holstein Å ja Schollin J. Pain reduction at venipuncture in newborns: oral glucose compared with local anesthetic cream. *Pediatrics* 2002;110:1053–1057.
- Guthenberg C. Henkilökohtainen tiedonanto. Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautien seulonta-kongressi, Genova 2002.
- Guthrie R. Blood screening for phenylketonuria. *JAMA* 1961;178:863.
- Guthrie R ja Susi A. A simple method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:318–343.
- Hannon WH. Henkilökohtainen tiedonanto. Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautien seulonta-kongressi, Genova 2002.
- Hannon WH, Grosse SD, Therrell BL, Becker WJ, Chace DH, Cunningham GC, Grady GF, Hoffman GL, Mann MY, Muenzer J, Mulvihill JJ ja Panny SR. Using tandem mass spectrometry for metabolic disease screening among newborns. *Morbidity and Mortality Weekly Report*.50(RR03): 1–22. 2001.

- Haworth JC, Booth FA, Chudley AE, deGroot GW, Dilling LA, Goodman SI, Greenberg CR, Mallory CJ, McClarty BM, Seshia SS ja Seargeant LE. Phenotypic variability in glutaric aciduria type I: Report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. *The Journal of Pediatrics* 1991;118:52–58.
- Heikinheimo O, Lehtovirta P, Skogberg K, Salo E, Ristola M ja Ämmälä P. HIV-positiivinen synnyttäjä. *Duodecim* 2002;118:1405–1409.
- Helton JL, Harmon RJ, Robinson N ja Accurso FJ. Parental attitudes toward newborn screening for cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology Supplement* 1991;7:23–28.
- Hiilesmaa V ja Salonen R. Äitiyshuollon seulonnan mahdollisuudet ja ongelmat. *Duodecim* 2000;116:880–886.
- Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG, Böhles H-J, Biggemann B, Bremer HJ, Christensen E, Frosch M, Hanefeld F, Hunneman DH, Jacobi H, Kurlemann G, Lawrenz-Wolf B, Rating D, Roe CR, Schutgens RBH, Ullrich K, Weisser J, Wendel U ja Lehnert W. Glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency: A distinct encephalopathy. *Pediatrics* 1991;88:1194–1203.
- Holtzman C, Slazyk WE, Cordero JF ja Hannon WH. Descriptive Epidemiology of missed cases of phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 1986;78:553–558.
- Howell RR, Chakravarti A, Dawson G, Clairbourne ID, Fletcher JM, Jackson D, Kamlet MS, Lashley FR, LeRoy BS, Moore MC, Patterson PJ, Rizzo WB, Spence MA ja Stremer S. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001;108:972–982.
- Huijbregts SCJ, De Sonnevile LMJ, Licht R, van Spronsen FJ ja Sergeant JA. Short-term dietary interventions in children and adolescents with treated phenylketonuria: Effects on neuropsychological outcome of a well-controlled population. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2002;25:419–430.
- Hujanen T. Terveysthuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2001. *Stakes Aiheita* 2003;1–87.
- Iafolla AK, Thompson RJ ja Roe CR. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children. *The Journal of Pediatrics* 1994;124:409–415.
- Insinga RP, Laessig RH ja Hoffman GL. Newborn screening with tandem mass spectrometry: Examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel. *The Journal of Pediatrics* 2002;141:524–531.
- Johansson A, Guthenberg C, Åhlman H, von Döbeln U ja Hagenfeldt L. Prevalence of the 985A>G mutation in the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) gene in Sweden. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1999;59:289–292.
- Järvenpää A-L. Onko vastasyntyneen varhainen kotiuttaminen vaaratonta? *Suomen Lääkärilehti* 2002;57:757–759.
- Jääskeläinen, Levo A, Voutilainen R ja Partanen J. Population-wide evaluation of disease manifestation in relation to molecular genotype in steroid 21-hydroxylase (CYP21) deficiency: good correlation in a well defined population. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:3293–3297.
- Jääskeläinen J. 21-Hydroxylase deficiency. Long-term outcome and correlation of CYP21 genotype with phenotype (väitöskirja). University of Kuopio, Kuopio 2000.
- Kallinen J. Towards genetic testing in antenatal care (väitöskirja). University of Kuopio, Kuopio 2002.
- Kela E, Holmström P, Heino J ja Linnanvirta I. Tartuntataudit Suomessa 2001. *Kansanterveyslaitoksen julkaisuja KTL B7/2002* 2002;42.

- Klose DA, Kölker S, Heinrich B, Prietsch V, Mayatepek E, von Kries R ja Hoffmann GF. Incidence and short-term outcome of children with symptomatic presentation of organic acid and fatty acid oxidation disorders in Germany. *Pediatrics* 2002;110:1204–1211.
- Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, Scott R, Wolff J, Stern AM, Guttler F, Nelson M, de la Gruz F, Coldwell J, Erbe R, Geraghty MT, Shear C, Thomas J ja Azen C. Phenylketonuria in adulthood: A collaborative study. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2002;25:333–346.
- Koizumi A, Matsuura N, Inoue S, Utsunomiya M, Nozaki J-I, Inoue K ja Takasago Y. Evaluation of a mass screening program for lysinuric protein intolerance in the northern part of Japan. *Genetic Testing* 2003;7:29–35.
- Koskela P. Raskaudenaikainen kuppaseulonta mahdollistaa paljon muutakin. *Kansanterveys* 1996;2.
- Koskela P. HIV-raskaudet lisääntyneet. *Kansanterveys* 2002a;2–4.
- Koskela P. Henkilökohtainen tiedonanto. *Sähköpostiyhteys*. 2002b.
- Kuosmanen M. Raskaudenaikaiset veriryhmä-vasta-aineseulonnat tärkeitä jokaisessa raskaudessa. *Kansanterveys* 1996;4:8–9.
- Kuosmanen M. Henkilökohtainen tiedonanto. *Sähköpostiyhteys*. 2003.
- Kwon C ja Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2000;154:714–718.
- Kyllerman M, Skjeldal OH, Lundberg M, Holme I, E J, von Döbeln U, Fossen A ja Carlsson G. Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: Clinical heterogeneity and therapeutic considerations. *Movement Disorders* 1994;9:22–30.
- Landolt MA, Nuoffer J-M, Steinmann B ja Superti-Furga A. Quality of life and psychologic adjustment in children and adolescents with early treated phenylketonuria can be normal. *The Journal of Pediatrics* 2002;140:516–521.
- Lappalainen M, Sintonen H, Koskiniemi M-L, Hedman K, Hiilesmaa V, Ämmälä P, Teramo K ja Koskela P. Cost-benefit analysis of screening for toxoplasmosis during pregnancy. *Scandinavian Journal of Infectious Disease* 1995;27:265–272.
- Lee PJ. Growing older: The adult metabolic clinic. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2002;25:252–260.
- Leinikki P ja Eskola J. Infektioautien seulonta. *Duodecim* 2000;116:887–892.
- Levy HL. Newborn screening by tandem mass spectrometry: A new era. *Clinical Chemistry* 1998;44:2401–2402.
- Liebl B, von Kries R, Nennstiel-Ratzel U, Muntau AC, Röschinger W, Olgemöller B, Zapf A ja Roscher AA. Ethisch-rechtliche aspekte des neugeborenen-screensings. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001;149:1326–1335.
- Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemöller B, Zapf A ja Roscher AA. Very high compliance in an expanded MS-MS-based newborn screening program despite written parental consent. *Preventive Medicine* 2002;34:127–131.
- Machill G. Kriterien fuer das Neugeborenen-Screening auf hereditäre Stoffwechseldefekte und Endokrinopathien. Teoksessa: S Zabransky. (toim.): Screening auf angeborene endokrine und metabole Störungen. 6–8. Springer Verlag. Wien 2001.
- Mandell F, Dirks-Smith T ja Smith MF. The surviving child in the SIDS family. *Pediatrician* 1988;15:217–221.
- McGowan JP ja Shah SS. Management of HIV infection during pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2000;12:357–367.
- Mitchell GA, Grompe M, Lambert M ja Tanguay RM. Hypertyrosinemia. Teoksessa: CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly ja D Valle. (toim.): The metabolic & molecular bases of inherited dise-

- ase. II: 1777–1805. Medical Publishing Division of The McGraw-Hill Companies. The United States of America 2001.
- Morton DH, Bennett MJ, Seargeant LE, Nichter CA ja Kelley RI. Glutaric aciduria type I: A common cause of episodic encephalopathy and spastic paralysis in the amish of Lancaster County, Pennsylvania. *American Journal of Medical Genetics* 1991;41:89–95.
- Nordenström A. Congenital adrenal hyperplasia, CYP21 deficiency, screening and clinical aspects (väitöskirja). Karolinska Institutet, Stockholm 2001.
- Nordenström A, Thilén A, Hagenfeldt L, Larsson A ja Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84:1505–1509.
- Norio R. Suomi-neidon geenit. Otava, Helsinki 2000.
- Norio R. Finnish disease heritage I: characteristics, causes, background. *Human Genetics* 2003;112:441–456.
- Paganus A. Henkilökohtainen tiedonanto. Tapaaminen Lasten ja Nuorten sairaala, HUS. 2002.
- Palo J. Prevalence of phenylketonuria and some other metabolic disorders among mentally retarded patients in Finland. *Acta Neurologica Scandinavica* 1967;43:573–579.
- Palotie L, Kattelus M ja Järvelä I. Geeniseulontatyöryhmän muistio. Työryhmämuistiota: 35, Sosiaali- ja terveysministeriö. Helsinki 1998.
- Pandor A, Eastham J, Beverly C, Chilcott J ja Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technology Assessment*: 311, NHS. 2004.
- Pang S, Hotchkiss J, Drash AL, Levine LS ja New MI. Microfilter paper method for 17 alfa-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: Its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1977;45:1003–1008.
- Pang S, Murphey W, Levine L, Spence D, Leon A, Lafranchi S, Surve A ja New M. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1982;55:413–420.
- Pang S, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon ICT, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K ja Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988;81:866–874.
- Pang S ja Kahng Shook M. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Current Opinion in Pediatrics* 1997;9:419–423.
- Pastinen T, Perola M, Ignatius J, Sabatti C, Tainola P, Levander M, Syvänen A-C ja Peltonen L. Dissecting a population genome for targeted screening of disease mutations. *Human Molecular Genetics* 2001;10:2961–2972.
- Patja K. Life expectancy and mortality in intellectual disability, (väitöskirja). University of Helsinki, Helsinki 2001.
- Pelias MK ja Markward NJ. Newborn screening, informed consent, and future use of archived tissue samples. *Genetic Testing* 2001;5:179–185.
- Platt LD, Koch R, Hanley WB, Levy HL, Matalon R, Rouse B, Trefz F, de la Cruz F, Güttler F, Azen C ja Friedman EG. The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria: report of a 12-year study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;182:326–333.

- Pollitt RJ, Green A, McGabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, Nicholl J, Nicholson P, Tunaley JR ja Virdi NK. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technology Assessment* 1997;1:1-202.
- Pollitt RJ ja Leonard JV. Prospective surveillance study of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the UK. *Archives of Disease in Childhood* 1998;79:116-119.
- Pons R, Cavadini P, Baratta S, Invernizzi F, Lamantea E, Garavaglia B ja Taroni F. Clinical and molecular heterogeneity in very-long-chain Acyl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatric Neurology* 2000;22:98-105.
- Raymond K, Bale AE, Barnes CA ja Rinaldo P. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: Sudden and unexpected death of a 45 year old woman. *Genetics in Medicine* 1999;1:293-294.
- Renlund M. Henkilökohtainen tiedonanto. Sähköpostiyhteys. 2004.
- Rinaldo P ja Matern D. Disorders of fatty acid transport and mitochondrial oxidation: Challenges and dilemmas of metabolic evaluation. *Genetics in medicine* 2000;2:338-344.
- Roe CR ja Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. Teoksessa: CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly ja D Valle. (toim.): *The metabolic & molecular bases of inherited disease. II: 2297-2326.* Medical Publishing Division of The McGraw-Hill Companies. The United States of America 2001.
- Roscher AA. Henkilökohtainen tiedonanto. Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautien seulonta-kongressi, Genova 2002.
- Roscher AA, Fingerhut R, Liebl B ja Olgemöller B. Erweiterung des neugeborenen-screening durch tandemmassenspektrometrie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001;149:1297-1303.
- Rothenberg MB ja Sills EM. Iatrogenesis: the PKU anxiety syndrome. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 1968;7:689-692.
- Rowe J, Clyman R, Green C, Mikkelsen C, Haight J ja Ataide L. Follow-up of families who experience a perinatal death. *Pediatrics* 1978;62:166-170.
- Rovet JF. Long-term neuropsychological sequelae of early-treated congenital hypothyroidism: effects in adolescence. *Acta Paediatrica* 1999;Suppl 432:88-95.
- Salo M. Henkilökohtainen tiedonanto. Sähköpostiyhteys. 2004.
- Saudubray J-M ja Charpentier C. Clinical phenotypes: Diagnosis/Algorithms. Teoksessa: CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly ja D Valle. (toim.): *The metabolic & molecular bases of inherited disease. I: 1327-1403.* Medical Publishing Division of The McGraw-Hill Companies. The United States of America 2001.
- Schoen EJ, Baker JC, Colby CJ ja To TT. Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening. *Pediatrics* 2002;110:781-786.
- Schwartz EI, Ilonen J, Skobeleva NA ja Åkerblom HK. The frequency of MCAD mutation [K329E] in the Finnish population. *European Journal of Pediatrics* 1995;154:501.
- Scotet V, de Braejeleer M, Roussey M, Rault G, Parent P, Dagonne M, Journel H, Lemoigne A, Codet J-P, Catheline M, David V, Chaventre A, Dugueperoux I, Verlingue C, Quere I, Mercier B, Audrezet M-P ja Ferec C. Neonatal screening for cystic fibrosis in Brittany, France: assessment of 10 year's experience and impact on prenatal diagnosis. *Lancet* 2000;356:789-794.
- Scriver CR, Beaudet A, Sly W ja Valle D. *The metabolic & molecular bases of inherited disease.* Medical Publishing Division of The McGraw-Hill Companies, The United States of America 2001.
- Scriver CR ja Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. Teoksessa: CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly ja D Valle. (toim.): *The metabolic & molecular bases*

- of inherited disease. II: 1667–1724. Medical Publishing Division of The McGraw-Hill Companies. The United States of America 2001.
- Scriver CR. Does hereditary metabolic disease modulate senescence and ageing? *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2002;25:235–251.
- Seddon HR, Gray G, Pollitt RJ, Iitiä A ja Green A. Population screening for the common G985 mutation causing medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency with Eu-labeled oligonucleotides and the DELFIA system. *Clinical Chemistry* 1997;43:436–442.
- Senior V, Marteau TM ja Peters TJ. Will genetic testing for predisposition for disease result in fatalism? A qualitative study of parents responses to neonatal screening for familial hypercholesterolaemia. *Social Science and Medicine* 1999;48:1857–1860.
- Sim KG, Hammond J ja Wilcken B. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders. *Clinica Chimica Acta* 2002;323:37–58.
- Simell O. PKU-sjukdomen i Finland – en populationsgenetisk kuriositet. *Läkartidningen* 1974;71:1170.
- Simonssen H. Henkilökohtainen tiedonanto. Sähköpostiyhteys. 2002.
- Sintonen H. Milloin seulonta kannattaa taloudellisesti? *Duodecim* 2000;116:902–908.
- Sintonen H. The 15D instrument of health related quality of life: Properties and applications. *Ann Med* 2001;33:328–336.
- Sintonen H ja Arinen S-S. Suomalaisten terveydentila mitattuna elinajan odotteella 15SD:llä ja QALYilla vuosina 1992 ja 1995. *Sosiaalilääketieteen aikakauslehti* 1997;34:182–188.
- Sorensen JR, Levy HL, Mangione TW ja Sepe SJ. Parental response to repeat testing of infants with “false-positive” results in a newborn screening program. *Pediatrics* 1984;73:183–187.
- Stadler S, Gempel K, Bieger I, Pontz BF, Gerbitz K-D, Bauer MF ja Hofmann S. Detection of neonatal argininosuccinate lyase deficiency by serum tandem mass spectrometry. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2001;24:370–378.
- StatFin-tilastopalvelu. Palkat. <http://statfin.stat.fi/statweb/start.asp?LA=fi&DM=SLFI&lp=catalog&cig=palkat> (viitattu 4.–23.2.2004). Saatavissa: Tilastokeskus. Helsinki.
- Stevens C, Taylor P ja Tong M. Yest-recombinant hepatitis B vaccins: Efficacy with hepatitis B immunoglobulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *JAMA* 1987;257:2612–2616.
- Suomen Punainen Risti. Veripalvelu. <http://www.veripalvelu.redcross.fi/>. 2002.
- Suomala T, Ramaekers VT, Schweitzer S, Fowler B, Laub MC, Schwermer C, Bachmann J ja Baumgartner ER. Biotinidase Km-variants: detection and detailed biochemical investigations. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1995;18:689–700.
- Tanaka K, Gregersen N, Ribes A, Kim J, Kolvraa S, Winter V, Eiberg H, Martinez G, Deufel T, Leifert B, Santer R, Francois B, Pronicka E, Laszlo A, Kmoch S, Kremensky I, Kalaydjicva L, Ozalp I ja Ito M. A survey of the newborn populations in Belgium, Germany, Poland, Czech Republic, Hungary, Bulgaria, Spain, Turkey, and Japan for the G985 variant allele with haplotype analysis at the medium chain acyl-CoA. *Pediatric Research* 1997;41:201–209.
- Tanner S, Sharrard M, Cleary M, Walter J, Wraith E, Lee P, Leonard J, Morris A ja McIntosh N. Screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency has still not been evaluated. *British Medical Journal* 2001;322:112.
- The Danish Council of Ethics. Screening - a report: 1-118. Copenhagen 2001. <http://www.etiskraad.dk/sw307.asp>.
- Therrell BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, Gonzalez J ja Gunn S. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1998;101:583–590.

- Thilén A, Nordenström A, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C ja Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics* 1998;101:E11.
- Tilastokeskus. Suomen tilastollinen vuosikirja 2002. Karisto Oy, Hämeenlinna 2002.
- Tluczek A, Mischler EH, Bowers B, Peterson NM, Morris ME, Farrell PM, Bruns WT, Colby H, McCarthy C, Fost N ja Carey P. Psychological impact of false-positive results when screening for cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology Supplement* 1991;7:29–37.
- Towse A, Pritchard C ja Devlin N. Cost-effectiveness thresholds: Economic and ethical issues. King's Fund and Office of Health Economics, London 2002.
- Tyni T. Clinicopathological and ophthalmic features of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency, (väitöskirja). University of Helsinki, Helsinki 1998.
- Tyni T ja Pihko H. Imeväisen metabolinen kriisi – mitokondrioissako vika? *Duodecim* 2002;118:1331–1339.
- Uhari M. Diagnostisen testin arviointi II: ROC-käyrä diagnostisen testin arvioinnissa. *Suomen Lääkärilehti* 2002;3384–3385.
- Van der Kamp HJ, Noordam K, Elvers B, Van Baarle M, Otten BJ ja Verkerk PH. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics* 2001;108:1320–1324.
- Viisainen K. Seulontatutkimukset ja yhteistyö äitiyshuollossa. Suositukset 1999. *Stakes, Oppaita* 34. K Viisainen: 153, Stakes. 1999.
- Virtanen M, Perheentupa J, Mäenpää J, Pitkänen L ja Pikkarainen J. Finnish national screening for hypothyroidism. *European Journal of Pediatrics* 1984;143:2–5.
- Visakorpi JK, Palo J ja Renkonen O-V. The incidence of PKU in Finland. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1971;60:666–668.
- von Döbeln U. Henkilökohtainen tiedonanto. Vierailu Huddingen sairaalan seulontalaboratoriossa. 2002.
- Waisbren SE, Hanley W, Levy HL, Shifrin H, Allred E, Azen C, Chang P-N, Cipic-Schmidt S, de la Cruz F, Hall R, Matalon R, Nanson J, Rouse B, Trefz F ja Koch R. Outcome at age 4 years in offspring of women with maternal phenylketonuria. The maternal PKU collaborative study. *JAMA* 2000;283:756–762.
- Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, Eaton RB, Greenstein R, Korson M, Larson C, Marsden D, Msall M, Naylor EW, Pueschel S, Seashore M, Shih VE ja Levy HL. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 2003;290:2564–2572.
- Walter JH. Investigation and initial management of suspected metabolic disease. *Current Paediatrics* 2002;12:110–116.
- Wedell A, Thilén A, Ritzen EM, Stengler B ja Luthman H. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: Implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994;78:1145–1152.
- Wilcken B. Henkilökohtainen tiedonanto. Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautien seulontakongressi, Genova 2002.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J ja Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:2304–2312.
- Wilcox RL, Nelson CC, Stenzel P ja Steiner RD. Postmortem screening for fatty acid oxidation disorders by analysis of Guthrie cards with tandem mass spectrometry in sudden unexpected death in infancy. *The Journal of Pediatrics* 2002;141:833–836.

- Wilson CJ, Champion MP, Collins JE, Clayton PT ja Leonard JV. Outcome of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency after diagnosis. *Archives of Disease in Childhood* 1999;80:459-462.
- Wilson JMG ja Jungner G. Principles and practice of screening for disease. WHO, Geneve 1968.
- Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1991;14:923-927.
- Wolf B. Disorders of biotin metabolism. Teoksessa: CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly ja D Valle. (toim.): *The metabolic & molecular bases of inherited disease. III*: 3935-3962. Medical Publishing Division of The McGraw-Hill Companies. The United States of America 2001.
- Wood JC, Magera MJ, Rinaldo P, Seashore M, Strauss AW ja Friedman A. Diagnosis of very long chain acyl-dehydrogenase deficiency from an infant's newborn screening card. *Pediatrics* 2001;107:E19.
- Yokota I, Coates PM, Hale DE, Rinaldo P ja Tanaka K. Molecular survey of a prevalent mutation, 985A-to-G transition, and identification of five infrequent mutations in the medium-chain acyl-CoaA dehydrogenase (MCAD) gene in 55 patients with MCAD deficiency. *American Journal of Human Genetics* 1991;49:1280-1291.
- Ziadeh R, Hoffman EP, Finegold DN, Hoop RC, Brackett JC, Strauss AW ja Naylor EW. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Pennsylvania: Neonatal screening shows high incidence and unexpected mutation frequencies. *Pediatric Research* 1995;37:675-678.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, Strauss AW, Comeau AM, Eaton RB ja Grady GF. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: A two- year summary from the New England newborn screening program. *Clinical Chemistry* 2001;47:1945-1955.

SIDONNAISUUDET

Ilona Autti-Rämö

Pitänyt esitelmän kolmessa ulkomaisessa kongressissa vuonna 2002, kustannukset maksanut Allergan.

Hanna Koskinen

Ei sidonnaisuuksia.

Helena Kääriäinen

Yksityisen laboratorion (Yhtyneet laboratoriot) kromosomilaboratorion konsultti.

Liisa Laajalahti

Ei sidonnaisuuksia

Risto Lapatto

Kongressimatkoja ulkomaille eri lääkeyhtiöiden rahoittamana.

Marjukka Mäkelä

Ei sidonnaisuuksia.

Kirsti Näntö-Salonen

Osallistunut Perkin-Elmer-Wallac-yhtiön rahoittamana yhteen kansainväliseen vastasyntyneiden seulontaa käsittelevään kokoukseen, vuonna 2001 työskennellyt kaksi kuukautta ja vuonna 2002 neljä kuukautta TYKS:n lastenklinikan ja keskuslaboratorion projektissa, joka tähtää vastasyntyneiden seulonnan alueellisen pilottitutkimuksen suunnitteluun. Wallac-yhtiö on tehnyt TYKS:n kanssa tutkimussopimuksen, jolla se on luovuttanut TYKS:lle rahoituksen projektin suunnitteluun ilman mitään muita vaatimuksia tai taloudellisia sidonnaisuuksia. Osallistunut kahteen lääkeyhtiöön Novon ja Seronon kustantamaan lastenendokrinologian alan kokoukseen. Isän nykyinen puoliso työskentelee Perkin-Elmer-Wallac-yhtiön palveluksessa.

Kari Pulkki

Ei sidonnaisuuksia.

Martin Renlund

Kongressimatkoja ulkomaille eri lääkeyhtiöiden rahoittamana (Genzyme, Perkin-Elmer-Wallac).

Matti Salo

Kongressimatkoja ulkomaille eri lääkeyhtiöiden rahoittamana.

Harri Sintonen

30 % yliopiston palkasta lahjoituksena Lääketeollisuudelta. Toimii useiden lääkeyritysten ja lääkeyritysten järjestöjen (Lääketeollisuus ry ja Lääketietokeskus) koulutuksissa ja symposiumeissa luennoitsijana. Osallistunut yhdelle OY Eli Lilly Finland Ab:n rahoittamalle kongressimatkalle. Mukana useiden eri lääkeyhtiöiden tutkimushankkeissa. Suomen MSD OY:n tieteellisen neuvottelukunnan jäsen. HERCO Ltd:n osakas ja hallituksen puheenjohtaja.

Tytär työskentelee hinta- ja korvattavuusasioissa Pfizer OY:ssä.

Tiina Tyni

Ei sidonnaisuuksia.

Liite 1

Seulonnan aloituskustannukset (€)

Koulutuksen perusinvestoinnit	Laaja seulonta			CAH seulonta			Analyysit Ruotsissa			Kustannustiedon lähde ^{f)}	
	Yksikkö	Yksikkö-hinta (€)	Määrä	Yht. (€)	Määrä	Yht. (€)	Määrä	Yht. (€)	Määrä		Yht. (€)
a. Neuvo- ja synnytyssairaalahenkilökunta											
matkat	kpl, edestak.	300,00	38	11 400	38	11 400	38	11 400		11 400	1
erikoislääkäri ^{g)}	kk	6 937,50	3	20 813	3	20 813	3	20 813		20 813	2
päiväraha: kotimaa	vrk	28,00	63	1 764	63	1 764	63	1 764		1 764	3
yhteensä				33 977		33 977		33 977		33 977	
b. Seulontalaboratorion henkilökunta											
erikoislääkäri ^{g)}	kk	6 937,50	6	41 625	2	13 875	0,45 ^{b)}	3 122		3 122	2
päiväraha: Saksa/Ruotsi ^{f)}	vrk	59,55	176	10 384	60	3 540	10	550		550	3
lentomatkat: Saksa/Ruotsi ^{f)}	kpl, edestak.	600/627	4	2 400	2	1 200	5	3 135		3 135	4
muut matkakustannukset:											
Saksa/Ruotsi ^{f)}	kpl, edestak.	150/400	4	600			5	2 000		2 000	1
majoitus:											
Saksa: huoneistohotelli	kk	1 575	6	9 450							5
hotelli	vrk	185			60	11 100					3
Ruotsi: hotelli	vrk	235									3
ravitsemusterapeutit ^{g)}	kk	3 364,50	1	3 365			10	2 350		2 350	2
lentomatkat	kpl, edestak.	650,00	1	650							4
muut matkakustannukset	kpl, edestak.	150,00	1	150							1
päiväraha: Englanti	vrk	67,00	30	2 010							3
majoitus: hotelli	vrk	286,00	30	8 580							3
yhteensä				79 214		29 715		11 157		11 157	
c. Materiaalikustannukset											
erikoislääkäri: suunnitteluaika ^{g)}	kk	6 937,50	1	6 938	1	6 938	1	6 938		6 938	2
terveydenhoitaja: suunnitteluaika ^{g)}	kk	2 817,00	1	2 817	1	2 817	1	2 817		2 817	2
esite ammattihenkilöille	kpl	0,60	2 000	1 200	2 000	1 200	2 000	1 200		1 200	6
ATK-suunnittelija: verkkosivut ^{g)}	kk	3 454,50	1	3 455							2
yhteensä				14 409		10 955		10 955		10 955	
Yhteensä				127 599		74 646		56 088		56 088	

Yläviitteet selitety liitteessä 3.

Laboratorion perustamiskustannukset	Yksikkö	Yksikkö- hinta ()	Laaja seulon- laboratorio, 4kk		CAH- laboratorio, 3 kk		Kustannustiedon lähde ^{f)}
			Määrä	Yht. ()	Määrä	Yht. ()	
d. Palkat							
erikoislääkäri ^{a)}	kk	6 937,50	1	6 938	0,6	4 163	2
laboratoriolääkäri ^{b)}	kk	6 937,50	4	27 750	3	20 813	2
kemisti ^{d)}	kk	6 937,50	4	27 750	3	20 813	1
laborantti ^{c)}	kk	2 391,00	12	28 692	6	14 346	2
osastonsihteerit ^{a)}	kk	2 512,50	1	2 513	1	2 513	2
yhteensä				93 642		62 646	
e. Näyteenotto ja reagenssikustannukset							
näytteet/CAH kitti	kpl	1 236,00	5	6 180	2	2 472	7
näytteet/AC kitti	kpl	13 094,40	3	39 283			7
perheiden informaatio ^{a),e)}	kpl	4,81	4 000	19 240	4 000	19 240	2
näyteenotto ^{b),c)}	kpl	4,47	4 000	17 880	4 000	17 880	2
lansetti	kpl	1,95	4 000	7 800	4 000	7 800	8
veritapiläkortti	kpl	0,45	4 000	1 800	4 000	1 800	7
postitusasku	kpl	0,04	4 000	160	4 000	160	9
postituskulut	kpl	3,92	4 000	15 680	4 000	15 680	10
yhteensä				108 023		65 032	
f. Laitekustannukset							
MS/MS (annuiteetti 7v, 5 %)	kk	3 821,60	4	15 286			7
Autodelfa (annuiteetti 7v, 5 %)	kk	678,00	4	2 712	3	2 034	7
Puncher (annuiteetti 7v, 5 %)	kk	297,00	4	1 188	3	891	7
yhteensä				19 186		2 925	
g. Tilat							
sisustus (annuiteetti 15v, 5 %)	kk	91,75	4	367	3	275	11
tietotekniikka (annuiteetti 3v, 5 %)	kk	192,00	4	768	3	576	11
tulostimet (annuiteetti 3v, 5 %)	kk	35,00	4	140	3	105	11
tilavuokra	m ² /kk	8,33	80	2 666	50	1 250	12
siivouskulut	m ² /kk	8,33	80	2 666	50	1 250	12
yhteensä				6 606		3 455	
Yhteensä				227 458		134 058	
Aloituskustannukset yhteensä							
				355 057		208 704	56 088

Yläviitteet selitetyt liitteessä 3.

Liite 2

Vuosittaiset toimintakustannukset (€)

	Yksikkö	Laaja seulonta 12.kk		CAH seulonta 12.kk		Analyysit Suomessa		Analyysit Ruotsissa		Kustannustiedon lähde ^{d)}
		Yksikkö-hinta (€)	Määrä	Yht. (€)	Määrä	Yht. (€)	Määrä	Yht. (€)	Määrä	
Raskaudenaikainen neuvonta										
estite vanhemmille	kpl	0,10	56 000	5 600	56 000	5 600	56 000	5 600	5 600	6
neuvolalääkärin antama neuvonta ^{a)}	kpl	10,24	5 600	57 344	5 600	57 344	5 600	57 344	57 344	2
terveydenhoitajan antama neuvonta ^{b)}	kpl	4,29	56 000	240 240	56 000	240 240	56 000	240 240	240 240	2
Yhteensä				303 184		303 184		303 184		303 184
Näytteen otto										
laboratoriohoitaja ^{a),b)}	kpl	4,47	58 240	260 333	58 240	260 333	58 240	260 333	260 333	2
lapsen valmistaminen: sairaanhoitaja ^{b)}	kpl	4,81	56 000	269 360	56 000	269 360	56 000	269 360	269 360	2
veritapialkorta	kpl	0,45	60 000	27 000	60 000	27 000	60 000	27 000	27 000	7
postitustasku	kpl	0,04	58 240	2 330	58 240	2 330	58 240	2 330	2 330	9
lansetti	kpl	1,95	60 000	117 000	60 000	117 000	60 000	117 000	117 000	8
näytteiden postituskulut										
Suomi	kpl	3,92	12 085	47 373	12 085	47 373	12 085	47 373	47 373	10
Ruotsi	kpl	5,74							69 368	10
puhelimkulut uusintanäytteistä	kpl	0,42	1 120	470	1 120	470	1 120	470	470	13
kursu uusintanäytteeseen ^{b)}	kpl	3,85	1 120	4 312	1 120	4 312	1 120	4 312	4 312	2
postilaan matkakustannukset:										
varhain kotiutuneet	kpl, edestak.	30,59	1 120	34 261	1 120	34 261	14 000	428 260	428 260	14
uusintanäytteeseen	kpl, edestak.	30,59	1 120	34 261	1 120	34 261	1 120	34 261	34 261	14
Yhteensä				796 700		796 700		1 212 694		
Tilat										
sisustus (annuiteetti 15v, 5 %)	kk	91,75	12	1 101	12	1 101				11
tietokonekoneisto (annuiteetti 3v, 5 %)	kk	192,00	12	2 304	12	2 304				11
tulostimet (annuiteetti 3v, 5 %)	kk	35,00	12	420	12	420				11
tilavuokra:										
laboratoriotilat	m ² /kk	8,34	50	5 004	30	3 002				12
muut tilat	m ² /kk	8,34	30	3 002	20	2 002				12
siivous ja ylläpitokulut	m ² /kk	8,34	80	8 006	50	5 004				12
Yhteensä				19 838		13 833				
Laboratorionkivikunnan palkat										
laborantti	kk	2 391,00	4	11 476,8	2	5 738,4				2
sairaläkemisti/laboratoriolääkäri	kk	6 937,50	2	16 650,0	2	16 650,0				2
klininen erikoislääkäri	kk	6 937,50	0,4	33 300,0	0,2	16 650,0				2
osastonsihtööri	kk	2 512,50	1,5	45 225,0	1	30 150,0				2
Yhteensä				359 793		270 684				
Laboratoriolaitteet										
AutoDELFA (annuiteetti 7v, 5 %)	kpl/kk	678,00	2	16 272,0	2	16 272,0				7
Puncher (annuiteetti 7v, 5 %)	kpl/kk	297,00	2	7 128,0	2	7 128,0				7
MS-MS System (annuiteetti 7v, 5 %)	kpl/kk	3 821,60	2	91 718,4	2	91 718,4				7
Yhteensä				115 118		23 400				

Yläviitteet selitetyssä liitteessä 3.

Analyysi									
Suomessa									
Neo 17-a-OHP	kpl	1 236,00	75	92 700	75	92 700			7
Neogram Interpretation software	kpl	1,00	58 240	58 240					7
Neo AA/AC Kit	kpl	13 094,40	32	419 021					7
huolto	kpl	26 383,00	1	26 383					7
Ruotsissa	kpl	7,71		596 344	58 240	449 030			15
Yhteensä				92 700		449 030			
Vastausten ilmoittaminen¹⁾									
negatiiviset/kirje 2.luokassa	kpl	0,35	57 955	20 284	57 965	20 288			10
positiiviset/soitto:									
ammatihenkilöille ²⁾ (k)	kpl	8,74	296	2 587	275	2 404		38	2
kotiin ³⁾ (k)	kpl	-	285		264			38	2
puhelinlukulut	kpl	0,42	581	244	539	226		38	13
Yhteensä				23 115		22 918		348	
Diagnoosin varmistus⁴⁾									
CAH									
polikliininen arvio	kpl	176,80	254	44 907	254	44 907		14	14
2 vrk:n osastoarvio	kpl	1 066,00	10	10 660	10	10 660		10	14
on jo sairaalassa	kpl		10		10				14
potilaan matkakustannukset sairaalaan	kpl, edestak.	30,59	264	8 076	264	8 076		24	14
muut taudit									
2 vrk:n osastoarvio	kpl	1 570,90	21	32 989					14
potilaan matkakustannukset sairaalaan	kpl	30,59	21	642					14
Yhteensä				97 274		63 643			
Laadunohjaus									
1. Varmistusanalyysit									
CAH kitti (1:20) = 2 800 analyysia	kpl	1 236,00	4	4 944	4	4 944			7
MS/MS kitti (1:50) = 1 120 analyysia	kpl	13 094,00	1	13 094					7
Neogram intepretation software	kpl	1,00	4 000	4 000					7
2. Asiantuntijaorganisaation kokoukset⁵⁾									
päiväraha	kpl	28,00	20	560	5	140			3
matkakustannukset	kpl, edestak.	300,00	20	6 000	5	1 500			1
erikoisääkäri	kk	6 937,50	0,9	6 244	0,25	1 734			2
3. Koulutus⁶⁾									
erikoisääkäri/biokemisti		3 300,00							1
analyysit Suomessa	hlö	3 300,00	3	9 900	3	9 900			
analyysit Ruotsissa	hlö	1 629,20					5		
laborantti	hlö	1 200,00	4	4 800	2	2 400			1
		30 000,00			1	30 000,00			
4. Tiedonhallintarekisteri	kpl	56 000,00	1	56 000					7
Yhteensä				105 542		50 618			
Yhteensä e				2 416 908		1 637 679			1 987 271

Yläviitteet selitetyt liitteessä 3.

Liite 3

Kustannuslaskennan erityistiedot ja lähteet

Kustannuslaskennassa käytetyt erityistiedot

- a) Palkkakustannukset laskettu vuoden 2002 kuntien ammattiryhmittäisten keskimääräisten bruttokuukausiansioiden mukaan, johon on lisätty lomarahaa 5 %, sosiaaliturvamaksuja 30 % ja työnantajan muita välillisiä kustannuksia 15 %.
- b) Viiden yliopistosairaalan edustajat käyvät 2 vrk:n opintomatalla ruotsalaisessa seulontalaboratoriossa.
- c) Matkakustannuksissa Saksaan otettu huomioon kummallekin osallistujalle yksi edestakainen matka kotimaahan kolmen kuukauden koulutuksen aikana. Näiltä päiviltä vähennetty päiväraha.
- d) Kemistin palkkakustannukseksi arvioitu erikoislääkärin palkkakustannuksia vastaavat kustannukset työn vaatiman jatkokoulutustason vuoksi.
- e) Perheiden informaatioon/näytteenottoon sairaanhoitajan/laboratoriohoitajan työaika 15 min/lapsi.
- f) Kustannustietojen lähteet liitteessä III.
- g) Vanhempien neuvontaan neuvolalääkärin (10 %) ja terveydenhoitajan (100 %) työaika 15 min/perhe.
- h) Näytteen ottoon laboratoriohoitajan ja/tai sairaanhoitajan työaika 15 min/lapsi.
- i) Uusintänäytteeseen kutsumiseen sairaanhoitajan työaika 10 min/lapsi.
- j) CAH seulonta analyysit Ruotsissa sisältyy analyysin hintaa negatiivisten vastausten ilmoittaminen kirjeitse kotiin ja positiivisten vastausten ilmoittaminen puhelimitse seulontalaboratorion erikoislääkärille.
- k) Positiivisen vastauksen ilmoittamiseen tiedon vastaanottavassa päässä erikoislääkärin työaika 10 min/lapsi. Kotiin ilmoittaa seulontalaboratorion lääkäri, kustannus huomioitu kk-palkassa.
- l) CAH-potilaiden kohdalla tapahtuu sekä polikliininen arvio että osastoarvio keskussairaaloissa, muiden tautien osalta tapahtuu osastoarvio yliopistosairaaloissa.
- m) Viiden yliopistosto sairaalan edustajat (erikoislääkärit) tapaavat neljä kertaa vuodessa vuorokauden pituisissa kokouksissa.
- n) Erikoislääkärin/biokemistin ja laborantin vuosittainen koulutusmaksukustannus perustuu arvioon yhdestä 3–5 päivän mittaisesta kansainvälisestä konferenssista vuosittain/hlö. Ruotissa toteutettavien CAH-analyysien suhteen on koulutuksessa otettu huomioon viiden yliopistosairaalan edustajien osallistuminen kerran vuodessa Ruotsissa järjestettävään yhden päivän pituiseen konferenssiin. Arvioissa on pyritty huomioimaan matka- ja asumiskustannukset, konferenssimaksut ja palkkakulut.

Kustannustietojen lähteet: seulonnan aloitus- ja vuosittainen toimintakustannus

- 1 Arvio
- 2 StatFin-tilastopalvelu, Tilastokeskus
- 3 Valtion matkustussääntö 2002
- 4 Finnair 2002
- 5 Area 2002 (arvio)
- 6 Vammalan kirjapaino 2002
- 7 Wallac Finland OY ja PerkinElmer OY 2002
- 8 Tamro 2002
- 9 TYKS materiaalikeskus 2002
- 10 Suomen Posti 2002
- 11 Stakes Kiinteistökeskus 2002
- 12 VTT/Tuomainen Tarja 2002
- 13 Sonera 2002
- 14 Hujanen 2003. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2001⁹⁾
- 15 Huddingen sairaala/U von Döbeln 2002

Kustannustietojen lähteet: tautien hoitokulut

Erityiskoulut	Ruskeasuon erityiskoulu/ Erikoislääkäri Hilve Nenonen 2002
Fantomalt	Yliopistoapteekki 2002
Henkilökohtaiset apuvälineet	Respekta. Soleus ja LNS/oh Sinikka Jäntti 2002
Hoitotuki	KELA 2002
Iltapäivähoito	Ruskeasuon erityiskoulu/ Erikoislääkäri Hilve Nenonen 2002
Kierrätettävät apuvälineet	HUS/LNS/Apuvälineyksikkö
MCT öljy	Yliopistoapteekki 2002
Monogen	Yliopistoapteekki 2002
Nenämahaletku	HUS materiaalikeskus 2002
Omega-3-öljy	Luontaistuotekauppa Ikkivihreä 2002
Palkkakulut	StatFin-tilastopalvelu, Tilastokeskus
Sairaalakäynnit	Hujanen 2003. Terveystieteiden yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2001 ^{*)}
Terapiakustannukset	KELA:n vuoden 2002 keskimääräiset korvaukset, Tuulikka Karhu 2002
Tilapäinen laitoshoido	Kehitysvammahuollon kustannustyöryhmän raportti 2002

^{*)} Lähteen ilmoittamat yksikkökustannukset vuodelle 2001 on muunnettu vuoden 2002 arvoon Tilastokeskuksen ilmoittaman julkisten menojen kunnallistalouden terveystoimen hintaindeksin avulla.

Liite 4

Diagnostisen vaiheen arvioidut keskimääräiset kustannukset (€) nykyisin

CAHSW-diagnosijakso	yksikköhinta	poika		tyttö	
		määrä	yhteensä	määrä	yhteensä
päivystyskäynti/KS	177	1	177		
ambulanssikuljetus	232	1	232		
tehohoitopäiviä/YO	1 874	3	5 621		
osastopäiviä/YO	786	6	4 716	7	5 502
Yhteensä			10 746		5 502

CAHSV-diagnosijakso	yksikköhinta	poika		tyttö/dgn vastasyntyneenä		tyttö/dgn myöhemmin	
		määrä	yhteensä	määrä	yhteensä	määrä	yhteensä
avokäyntejä/PTH	56	2	112				
avokäyntejä/KS	155	2	311			2	311
osastopäiviä/KS	533			7	3 731		
Yhteensä			423		3 731		311

PKU-diagnosijakso	yksikköhinta	määrä	yhteensä
avokäyntejä/PTH	56	2	112
avokäyntejä/YO	201	5	1 003
osastopäiviä/YO	786	4	3 142
Yhteensä			4 257

MCAD-diagnosijakso	yksikköhinta	määrä	yhteensä
päivystyskäynti/KS	177	1	177
ambulanssikuljetus	232	1	232
tehohoitopäiviä/YO	1 874	4	7 495
osastopäiviä/YO	786	10	7 860
Yhteensä			15 764

LCHAD-diagnosijakso	yksikköhinta	määrä	yhteensä
päivystyskäynti/KS	177	1	177
ambulanssikuljetus	232	1	232
tehohoitopäiviä/YO	1 874	4	7 495
osastopäiviä/YO	786	10	7 860
Yhteensä			15 764

GAI-diagnosijakso	yksikköhinta	määrä	yhteensä
päivystyskäynti/KS	177	1	177
ambulanssikuljetus	232	1	232
tehohoitopäiviä/YO	1 874	4	7 495
osastopäiviä/YO	786	14	11 004
Yhteensä			18 908

KS = keskussairaala

PTH = perusterveydenhuolto

YO = yliopistosairaala

