

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Palveluvalikoimaneuvoston valmistelumuistio

**Vaikean sekamuotoisen immuunivajeen (SCID) seulonta
vastasyntyneiden kantapääverinäytteestä**

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Sisällysluettelo

Termit ja lyhenteet	4
1. Suosituksen tausta ja rajaukset	5
2. Vaikea sekamuotoinen immuunivaje	6
2.1. Taudin luonnollinen kulku	6
2.2. Diagnostiikka	7
2.3. Hoito	7
2.4. SCID-seulonta vastasyntyneeltä	8
3. Jaoston tekemät selvitykset	13
3.1. Kysely vastasyntyneiden veritäpläseulonnan toteutumisesta	13
3.2. Terveystoimien toteuttaminen	14
3.3. SCID-seulonnan kustannusvaikuttavuus	15
3.4. BCG-rokotuksen ajankohdan siirtäminen	21
4. Vastasyntyneiden aineenvaihduntasairauksien nykytilanteen selvitys	25
5. Seulontaohjelmien yleiset eettiset näkökulmat	26
6. Seulontaohjelman arviointikriteerien täyttyminen	27
6.1. Seulottavan taudin merkitys on suuri (WHO1)	28
6.2. Tauti voidaan havaita seulonnalla varhain (WHO4)	28
6.3. Taudin luonnollinen kulku tunnetaan (WHO7)	29
6.4. Tarkoituksenmukainen seulontamenetelmä (WHO5)	29
6.5. Väestö hyväksyy seulonta- ja diagnoosimenetelmät (WHO6)	32
6.6. Ennen seulonnan aloitusta on tehty arvio (T12)	33
6.7. Linjaukset siitä, keitä hoidetaan potilaina, ovat selkeät (WHO8)	35
6.8. Tautiin on vaikuttava, hyväksytty hoito (WHO2)	35
6.9. Taudin jatkotutkimus- ja hoitomahdollisuudet ovat saatavilla (WHO3)	36
6.10. Seulonnan organisaatio on selvitetty yksityiskohtaisesti (T14)	36
6.11. Seulonnan ja hoidon kustannukset on kuvattu (WHO9)	41

STM051:00/2020
VN/21679/2020

6. 12. Seulonnan vaikuttavuus on arvioitu (T13).....	42
6.13. Seulonta on jatkuvaa (WHO10)	42
6.14. Seulonnan kokonaiskustannukset ovat kohtuulliset (WHO9)	42
7. Kotimaiset ja kansainväliset suositukset	43
7.1. Kotimaiset suositukset	43
7.2. Kansainväliset suositukset.....	43
8. Suosituksen valmistelu	43
9. Suosituksen valmisteluun osallistuneet	44
10. Viitteet	45

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Termit ja lyhenteet

BCG-rokote	Tuberkuloosirokote (bacillus Calmette-Guerin)
FinCCHTA	Kansallinen HTA-koordinaatioyksikkö
GVHD	Käänteishyljintä (graft vs. host disease)
HUS	Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri
HSCT	Verta muodostavien kantasolujen siirto (hematopoietic stem cell transplantation)
Lymfopenia	Veren imusolujen (lymfosyyttien) niukkuus
MPR-rokote	Tuhkarokko- sikotauti- ja vihuriokkorokote (morbilli, parotiitti, rubella)
PID	Primaari immuunivaje (primary immunodeficiency)
PPV	Seulontatestin positiivinen ennustearvo (Positive predictive value)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life-year)
SASKE	Synnynnäisten aineenvaihduntasairauksien seulontakeskus, sijaitsee TYKS:n yhteydessä
SCID	Vaikea sekamuotoinen immuunivajavuus (severe combined immunodeficiency), alkaa vastasyntyneenä
TCR	T-solu reseptori (T-cell receptor)
TREC -määritys	T-solureseptorimääritys (T-cell receptor excision circle assay)
TYKS	Turun yliopistollinen keskussairaala
WHO	Maailman terveysjärjestö (World Health Organisation)

STM051:00/2020
VN/21679/2020

1. Suosituksen tausta ja rajaukset

Turun Yliopistollisen keskussairaalan Lasten ja nuorten klinikka ja Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin Uusi lastensairaala ehdottivat FinCCHTA:lle arvioitavaksi vaikean sekamuotoisen immuunivajeen (severe combined immunodeficiency eli SCID) seulonnan lisäämisen käynnissä olevaan vastasyntyneiden kantapääverinäytteestä tehtävään aineenvaihduntatautiin seulontaohjelmaan (veritäpläseulonta). FinCCHTA tarjosi aihetta Palkon tehtäväksi. Palko päätti kokouksessaan 1.11.2018 aloittaa suositusvalmistelun aiheesta ”Vaikean sekamuotoisen immuunivajeen (SCID) seulonta vastasyntyneiden kantapääverinäytteestä”. Jaosto nimitettiin 18.12.2019. Palko päätti 5.2.2019, että SCID-seulonnan arvioinnissa käytetään WHO:n ja Tanskan eettisen neuvoston kriteereihin perustuvia, STM:n seulontatyöryhmän hyväksymiä seulontakriteerejä (Autti-Rämö ym. 2006).

Seulonnassa tutkitaan sovittu ryhmä oireettomia henkilöitä, joista pyritään tunnistamaan sairastumisriskissä tai taudin varhaisvaiheessa olevat. Tautiepäilyssä diagnoosin varmistava jatkotutkimus järjestetään viiveettä ja jatkotutkimuksella on mahdollista tunnistaa sairastavat luotettavasti. Diagnostiikkaan tarkoitetun jatkotutkimuksen tulos ei ole aina yksiselitteinen, se voi esimerkiksi sisältää myös muiden kuin seulonnan kohteena olevan taudin varhaisen tunnistamisen. Tämän merkitys kunkin seulontaohjelman toteuttamisen kannalta on otettava erikseen huomioon. Seulontaohjelman tavoitteena on ennusteen parantaminen, joten ennustetta parantavan hoidon on aina oltava saatavilla. Suomessa tarjottavien kansallisten seulontojen suunnittelua ja toteutusta ohjataan Valtioneuvoston asettamalla seulonta-asetuksella (399/2011).

Seulontaan liittyy myös haittavaikutuksia. Psykkistä stressiä ja muita haittoja voivat aiheuttaa kutsu seulontaan, oikea positiivinen seulontatulokset, väärä positiivinen seulontatulokset, väärä negatiivinen seulontatulokset ja mahdollinen diagnostiseen tutkimukseen liittyvä haitan riski. Seulottavat taudit ovat erilaisia ja niiden merkitys ihmisille vaihtelee. Periytyvien tautien seulonta voi aiheuttaa hyötyjä ja haittoja myös seulottavien sukulaisille.

Tässä valmistelumuistiossa arvioidaan SCID-seulonnan vaikuttavuutta, haittoja ja kustannuksia sekä sen seulontaan liittyviä sosiaalisia, organisatorisia, eettisiä ja juridisia vaikutuksia STM:n seulontatyöryhmän hyväksymien seulontakriteereiden mukaan, parhaaseen saatavilla olevaan tietoon perustuen.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

2. Vaikea sekamuotoinen immuunivaje

Immuunipuolustussolut syntyvät luuytimessä. Synnynnäinen vaikea sekamuotoinen immuunivaje (SCID, severe combined immunodeficiency) on tauti, jossa vastasyntyneeltä puuttuu kyky tuottaa yhtä immuunipuolustussolulinjaa, T-lymfosyyttejä, geneettisen poikkeaman vuoksi. T-lymfosyytit ovat kriittinen osa soluvälitteistä immunitaattia. SCID on vakavin lapsilla todettu synnynnäinen immuunivaje. SCIDin esiintyvyys on noin 1:58 000 vastasyntyntä kohti (Gennery ja Gant 2001). Tauti johtaa vakavaan infektiotilanteeseen, jossa virusten, bakteerien ja alkueläinten aiheuttamat vaikeat tulehdukset aiheuttavat pysyviä elinvarioita etenkin keuhkoissa. Hoitamattomana SCID johtaa lapsen kuolemaan imeväisiässä tai varhaislapsuudessa (Gennery ja Gant 2001). Terveeltä luovuttajalta saatu nopea kantasolusiirto on tehokas hoito, ellei lapselle ole kehittynyt merkittäviä infektiotilanteita ennen toimenpidettä.

SCID on harvinaissairaus, joka todettiin ensimmäisen kerran vuonna 1950 (Glanzmann ja Riniker 1950). Sitä aiheuttavia geenivirheitä tunnetaan yli 10, useat ovat peittyvästi periytyviä (Buckley 2004). Vanhemmat ovat tällöin terveitä, mutta lapsi saa taudin, jos hän perii virheellisen geenialleelin molemmilta vanhemmiltaan. Sukalaisavioliittoja suosivissa kulttuureissa SCIDin esiintyvyys voi olla jopa 1:5000 (Suliaman ym. 2006).

2.1. Taudin luonnollinen kulku

SCID johtaa immuunivajeen ja vaikeiden infektioiden vuoksi suolen, keuhkojen ja ihon toiminnan pettämiseen ja lapsen menehtymiseen kahteen ikävuoteen mennessä, ellei potilaan immunitaattia korjata kantasolusiirrolla tai erityistilanteissa geeniterapialla.

Syntyessään lapset ovat oireettomia eikä vastasyntyneen lääkärintarkastuksessa todeta poikkeavia löydöksiä. SCIDin oireet alkavat noin 2 kuukauden iässä äidiltä sikiöaikana siirtyneiden ja syntymän jälkeen rintamaidosta saatujen puolustuskykyyn vaikuttavien tekijöiden vähenemisen myötä. SCID-diagnoosiin päästään vaikeiden infektioiden perusteella yleensä yli 4 kk iässä, ellei tautia osata epäillä suvun aiemman tapauksen tai vastasyntyneenä tehdyn seulonnan perusteella. Ilman allogeenistä kantasolusiirtoa T-solujen puute johtaa kuolemaan, vaikka potilaalle annettaisiin laajakirjoista antimikrobilääkehoitoa, nykyaikaista tehohoitoa ja vasta-aineita. Nämä tukihoidot ovat kuitenkin tärkeitä siltahoitoja ennen kantasolusiirtoa (Dorsey ym. 2017).

Tyypilliset oireet muistuttavat aluksi tavallisia hengitystieinfektioita, jotka eivät kuitenkaan parane ja oire kroonistuu. Tavallisten hengitystievirusten ja bakteerien lisäksi taudinaiheuttajina ovat sytomegalovirus

STM051:00/2020
VN/21679/2020

(CMV), ympäristön mykobakteerit, Pneumocystis jirovecii ja Candida (Gennery ja Gant 2001). Lapsille kehittyy yleensä myös vakava kasvuhäiriö, sillä heillä on suolessa krooninen infektio.

Imeväisiässä annettavat elävät heikennetyt rokotteet, kuten BCG-rokote ja rotarokote, voivat aiheuttaa SCID-potilaille vakavan yleistyneen taudin, joka voi johtaa kuolemaan (Bakare ym. 2010, Marciano ym. 2015). Tämän vuoksi eläviä rokotteita ei suositella SCID-potilaille. Jos SCIDiä seulotaan vastasyntyneiltä, onkin suositeltu siirtämään perinteisesti synnytyssairaalassa annettu BCG-rokotus ajankohtaan, jolloin vastasyntyneeltä otetun seulontanäytteen vastaus on käytettävissä eli noin 2 viikon ikään.

2.2. Diagnostiikka

Epäiltäessä SCIDiä vaikean kliinisen oireilun vuoksi, otetaan lapsilta täydellinen verenkuva ja immunofenotyyppitys, jolla tutkitaan lymfosyyttien alaluokat. Suurella osalla potilaista lopullinen diagnoosi varmistuu nopeasti SCID-epäilyn herättyä, sillä taudin aiheuttava geenivirhe voidaan tunnistaa noin kahden viikon sisällä geenipaneelin, koko eksomin tai koko genomin sekvensoinnin avulla.

Taudin tarkempi diagnostiikka ja ennen kantasolusiirtoa annettava hoito on keskitetty yliopistollisiin lastenkliniikkiin. HUS:n Lastensairaalan hematologian yksikkö vastaa kaikista lapsille tehtävistä kantasolusiirroista Suomessa ja kykenee hoitamaan lasten vaikeiden immuunivajeiden kantasolusiirrot (Ryhänen ym. 2017).

2.3. Hoito

Toiselta henkilöltä saatu (allogeeninen) kantasolusiirto on vaikean sekamuotoisen immuunivajeen parantava hoito. Siinä viallisia soluja tuottava luuydin vaihdetaan terveeltä henkilöltä saatuihin, jotka rakentavat uuden immuunijärjestelmän. Kantasoluja voi luovuttaa kudostyyppiltään sopiva sisarus, rekisteriluovuttaja tai terve vanhempi (haploidittainen kantasolusiirto).

Kantasolusiirteen tarttuminen ja pitkäaikainen toiminta edellyttää usein siirteen saajan esihoitoa solunsalpaajilla, tähän hoitoon voi liittyä pitkäaikaiskomplikaatioita. Esihoito valitaan immuunivajeen geneettisen taustan, potilaan iän ja käytettävissä olevan luovuttajan mukaan. Esihoito on kevein alle 3 kk ikäisillä lapsilla, jotka eivät ole sairastaneet infektioita ja joilla on sisarusluovuttaja. Rekisteriluovuttajan identifiointiin voi kulua aikaa 3-4 kk. Sisarusluovuttajan kohdalla hoidon toteutus sujuu yleensä nopeammin, mutta sisarusluovuttaja löytyy vain neljäsosalle kantasolusiirron tarvitsevista lapsista.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Vanhemman luovuttama kantasolusiirre on nopeasti käytettävissä, mutta sen käyttökelpoiseksi saattaminen on laboratorioteknisesti vaativa ja erityisosaamista edellyttävä prosessi, joka on kuitenkin Suomen osalta saatavilla.

Mitä nuoremmalle kantasolusiirto tehdään, sitä paremmat ovat mahdollisuudet parantaa potilas pysyvästi. Jos vaikeaa immuunivajetta sairastava potilas saa kantasolusiirron alle 3 kk ikäisenä eikä hänellä ole ollut vakavia infektiota, onnistuu siirto 90 %:lla potilaista. Tämän iän jälkeen kantasolusiirron onnistumiseen ja lapsen selviytymisen mahdollisuuksiin vaikuttaa oleellisesti se, sairastuuko hän infektiotauteihin ja saadaanko infektiot hoidettua. Erityisesti pneumocystis jirovecii, CMV tai RSV -virukset voivat vaurioittaa SCID-potilaan keuhkojen toimintaa pysyvästi. Jos infektiota ei saada rauhoittumaan ennen kantasolusiirtoa, liittyy siirtoon lisääntynyt sairastavuus erityisesti keuhkojen, maksan ja munuaisten toiminnassa, lyhyempi elinajanennuste ja suurempi kuolleisuus. Infektion riski kasvaa mitä myöhempään tauti todetaan ja kantasolusiirto tehdään (Gennery ja Gant 2010, Pai ym. 2014). Oireiden jälkeen diagnosoiduista ja kantasolusiirrolla hoidetuista SCID-potilaista oli 10 vuoden kuluttua elossa 31/43 (72%) ja siirteeseen liittyvä kuolleisuus oli 23% (Hamid ym. 2017).

Tunnistettuja perussairaudesta riippumattomia kantasolusiirron onnistumiseen vaikuttavia tekijöitä ovat mm. tarkat sopivuustestit, hyvä tukihoido ennen ja jälkeen kantasolusiirron (infektioiden profylaktinen hoito, immunoglobuliini korvaushoito), käänteishyljintäreaktion ennaltaehkäisy ja mahdollisuus kimerismin seurantaan (saajan verenkierrosta mitataan luovuttajan ja saajan alkuperää olevien solujen suhteellista osuutta. Saajan omien solujen suhteellisen osuuden lisääntyminen ennakoii siirteen hyljintää).

Immuunivajeen hoitomuotona kehitetään myös geeniterapiaa, jota ei ole vielä tarjolla kaikkien vaikeiden kombinoitujen immuunivajeiden hoitoon. Sitä antavat vain harvat keskukset maailmassa, eikä tämä hoito ole Suomessa vielä käytettävissä. Hoidon toteutus edellyttäisi potilaan lähettämistä hoitoja antavaan ulkomaiseen keskukseseen.

2.4. SCID-seulonta vastasyntyneeltä

SCID-seulonnan lääketieteellinen peruste on ennusteen merkittävä paraneminen, jos taudin hoito eli allogeninen kantasolusiirto voidaan toteuttaa ennen kuin lapsi saa vaikeita infektiota.

Suomessa seulotaan useita synnynnäisiä ja harvinaisia aineenvaihduntatauteja vastasyntyneen kantapäästä erityiselle imupaperille otetusta veritäplästä. Aineenvaihduntatautien seulontaa varten otettava näyte otetaan, kun lapsi on vähintään 48 h ikäinen, jolloin hänen oma aineenvaihduntansa on jo käynnistynyt. 1990-luvulla käyttöön otettu tandem-massaspektrometria on mahdollistanut usean eri

STM051:00/2020
VN/21679/2020

aineenvaihduntataudin seulonnan samalla laitteella, samasta veritäplänäytteestä (Autti-Rämö ym 2004). SCID-seulonta voidaan tehdä samasta veritäplänäytteestä, mutta näytteen jatkotutkimuksia varten tarvitaan oma menetelmä, laitteet sekä jatkotutkimusten suunnitelma.

SCID-seulonnassa vastasyntyneen kantapäästä imupaperille otetusta veritäplänäytteestä määritetään PCR-menetelmällä T-lymfosyyttien T-solureseptorin kypsymisessä vapautuvia DNA-kappaleita (T-cell receptor excision circles eli TREC). Näitä muodostuu, kun T-solut kulkevat kateenkorvan läpi, jossa T-solujen TCR-geenit muokkautuvat. Niiden esiintyminen veressä on merkki T-solujen normaalista kypsymisestä (Kong F-K ym. 1999, Hazenberg ym. 2001). SCID-potilailla TREC-kappaleiden määrä on hyvin pieni tai olematon.

Jos TREC-kopioiden määrä on alle viitearvon, on mahdollista, että vastasyntynyt sairastaa vaikeaa sekamuotoista immuunivajetta. Seulonnassa käytetty TREC-kappaleiden raja-arvo vaikuttaa merkittävästi lisätutkimuksiin kutsuttavien lasten määrään (Adams ym. 2014, Kwan ym. 2014). Hollantilaisessa aineistossa 1,6% lapsista lähetettiin lisätutkimuksiin raja-arvolla 40 kopiota/ μ l, kun raja-arvolla 22 kopiota/ μ l ainoastaan 0,08% lapsista sai lähetteen (Blom ym. 2017). Britteinsaarilla (Adams ym. 2014) ja Yhdysvalloissa (Kwan ym. 2014) on samoin havaittu moninkertaisia eroja lisätutkimusten määrässä valitusta raja-arvosta riippuen. Suomalaisessa 6000 lapsen aineistossa hälytysraja 30 kopiota/ μ l näytti liian korkealta. Jopa 0,5% näytteistä jäisi rajan alle ja hälytyksiä tulisi 250 vuodessa koko Suomessa, vaikka todellisia tapauksia olisi vain 1-2 (Muhonen 2019). Kansallista seulaa varten hyväksyttävä raja-arvo vakavien, kliinisesti merkittävien lymfopenioiden ja SCID-tapausten löytämiseksi ilman merkittävää terveille lapsille aiheutuvaa lisätutkimusten määrää voisi olla korkeintaan 18, joka Suomessa tietäisi lisätutkimuksia noin 10 lapselle vuodessa (1:5690) (Amatuni ym. 2019, Adams ym. 2014). Tällöin seulonnan positiivinen ennustearvo olisi samaa suuruusluokkaa kuin nykyinen veritäpläseulonnan PPV (positive predictive value) arvo aineenvaihduntatautien osalta, joka sekin on kansainvälisessä vertailussa matala.

On tärkeää määrittää sekä kansallinen viitearvo että toimintamalli kun seulontaraja alittuu. Esimerkiksi Kaliforniassa näiltä lapsilta otetaan välittömästi täydellinen verenkuvaa ja virtausytometriatutkimus, jotta tunnistetaan ne lapset (noin 40%), joilla on todellinen lymfosyyttivaje (alle 1500). Jos todetaan lapsen itsensä muodostamia (naiveja) T-lymfosyyttejä, ei lisätutkimuksia tehdä. Ne lapset, joilla lymfosyyttien määrä on alle 300 tai lapsen itsensä tuottamien uusien (antigeeneja kohtaamattomien eli naiivien) CD4-lymfosyyttien määrä on alle 200, otetaan välittömästi sairaalaan (noin 16% seulaposiitivisista). Näissä tilanteissa lääkärit antavat vanhemmille tiedon todennäköisestä SCID-taudista, lapsi asetetaan suojaeristykseen ja ryhdytään suunnittelemaan kantasolusiirron toteuttamista (Dorsey ym. 2017).

STM051:00/2020
VN/21679/2020

2.4.1. Suomessa toteuttu pilottivaihe

Turun yliopistollisen keskussairaalan yhteydessä toimiva vastasyntyneiden seulontakeskus SASKE on aloittanut pilottitutkimuksen, johon on kansainvälisen kirjallisuuden perusteella valittu yleisesti maailmalla käytetty menetelmä. Menetelmä sopii jo käytössä olevien muiden tautien seulontamenetelmien rinnalle ja hyödyntää olemassa olevia tietojärjestelmiä sekä samaa veritäplänäytettä. Mikäli tulos on poikkeava, analyysi uusitaan.

Kirjallisuuden, pakastetuista tuntemattomista näytteistä tehdyn esiselvityksen perusteella sekä pilottivaiheen kokemuksen perusteella seulontarajaksi nykyiselle seulontatestille on valikoitunut 20 kopiota/ μ l. Menetelmälle julkaistu seulontaraja perustuu yli 3 miljoonan vastasyntyneen aineistoon (Amatuni ym. 2019). Mikäli seulontanäyte on positiivinen keskosella, otetaan uusi näyte ennen kotiutumista tai viimeistään lasketussa ajassa. Kun näytteitä on analysoitu 12 609, olisi seulontapositiivisia yhteensä yhteensä 12 kpl (0,095 %) seulontarajan ollessa 20 TREC-kopiota (Riikka Kurkijärvi, henkilökohtainen tiedonanto 23.3.2020).

Seulontaan osallistuvien yksiköiden kanssa on sovittu, keihin lääkäreihin SASKE:n asiantuntijalääkäri on yhteydessä seulontatuloksen ollessa positiivinen. Kun seulontatulos on positiivinen, SASKE:n asiantuntijalääkäri ottaa yhteyttä asiantuntijaverkoston lääkäriin. Tämä lääkäri on yhteydessä perheeseen ja käynnistää tarvittavat diagnostiset jatkotutkimukset. Diagnostisina jatkotutkimuksina ovat uudesta verinäytteestä tehtävät lymfosyyttien virtausytometrinen analyysi sekä lymfosyyttien stimulaatiotesti. Laboratoriomenetelmät on harmonisoitu suorittavien laboratorioden kesken. Lopullinen diagnoosi saadaan geenitestillä. Yksityiskohtaiset ohjeet diagnostisista jatkotutkimuksista ja hoitoprosessista on lähetetty seulontaan osallistuviin yksiköihin.

Mikäli tulos on ≥ 5 kopiota/ μ l, jatkotutkimukset suoritetaan arkipäivänä. Lapselta otetaan tarkentavat näytteet lymfosyyttien ja niiden alaluokkien sekä T-solujen alaluokkien määrittämiseksi. Samalla käynnillä selvitetään äidin sytomegaloviruksen vasta-aineet. Osa äideistä erittää sytomegalovirusta (CMV) rintamaitoon, jolloin virus voi välittyä vastasyntyneeseen ja vaikeassa immuunivajeessa aiheuttaa hankalan infektion. Äiti saa imettää, kunnes sytomegaloviruskantajuus ja lapsen lymfosyyttimääritysten tulos on selvillä. Jos lapsella on SCID ja äiti on viruksen kantaja, lopetetaan imetys.

Mikäli seulontatulos on hyvin matala, alle 5 kopiota/ μ l, järjestetään lapselle jatkotutkimukset päivystyksenä. Lapsesta ja äidistä tutkitaan samat näytteet kuin yllä. Näin matalalla TREC-tasolla SCIDin todennäköisyys on suuri, joten tavoite on estää infektiokontaktit. Lapsi otetaan sairaalaan suojaeristykseen Hepa-filteroituun huoneeseen. Lapselle aloitetaan suojaeristys infektoiden estämiseksi (IgG korvaushoito, sienilääkkeet, sulfatrimetopriimi P.jiroveciin ehkäisyyn). Äidiltä otetaan sytomegalovirus (CMV) infektion

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Mikäli seulontanäyte on positiivinen raskausviikolla 32 tai sen alle syntyneellä keskosella, näyte uusitaan ennen kotiutumista tai viimeistään lasketussa ajassa. Vääristä positiivisista SCID-seulontanäytteistä iso osa on ennen 33. raskausviikkoa syntyneiltä. Suomessa ensimmäisen pilottivuoden aikana seulontapositiivisista 6/18 (30%) oli syntynyt ennen 33. raskausviikkoa (seulontaraja oli alkuvaiheessa 25 TREC kopiota) (Riikka Kurkijärvi, henkilökohtainen tiedonanto 23.3.2020). Suomessa vv. 2014-18 pikkukeskosia oli yhteensä noin 1900 /265 000 syntynyttä eli 0,7 % (Mika Gissler, henkilökohtainen tiedonanto 2019).

2.4.2. SCID-seulonnassa tunnistetut muut taudit

SCID-seulonnassa todetaan myös muita lymfopenioita, jotka eivät vaadi välitöntä kantasolusiirtoa, mutta voivat myöhemmin tarvita kantasolusiirron. Tämän vuoksi nämä potilaat hyötyvät immunologisen seurannan aloittamisesta, jotta mahdollinen kantasolusiirto voidaan tehdä ennen ensimmäisiä vakavia infektioita (Amatuni ym. 2019). Jaosto arvioi, että Suomessa seulan avulla voitaisiin tunnistaa vuosittain arviolta 2-3 lasta, joilla on muu vaikea lymfopenia.

1. Noin 1-1,5 lasta/vuosi, joilla on immunitettiin selvästi vaikuttava syndrooma (DiGeorge eli CATCH22, Down, rustohiushypoplasia); he kuuluvat immunologiseen seurantaan myös ilman SCID-seulontaa.
2. Noin 0,5 lasta/vuosi, joilla on sekundaarinen vaikea lymfopenia lymfaattisen järjestelmän poikkeavuuden tai suoliongelman vuoksi; nämä potilaat on usein vaikea tunnistaa ja potilaat tulevat huonon kasvun ja suolioireiden vuoksi lastenklินิกoiden hoitoon ensimmäisten elinkuukausien aikana ilman SCID-seulontaa.
3. Noin 0,5 lasta/vuosi, joiden lymfopenian syy liittyy keskosuuteen ja korjautuu kasvun myötä.
4. Noin 0,5 lasta/vuosi, joilla on todellinen lymfopenia, jonka täsmällinen syy jää epäselväksi, mutta jotka voivat saada vakavan infektion ja hyötyvät immunologisen poliklinikan seurannasta.

Aikavälillä 1.1.2019-31.1.2020 Suomessa oli seulottu yhteensä 12 609 lasta. Yhdellä seulontapositiivisista oli todettu rustohiushypoplasia (TREC 9/ μ l) ja yhdellä DiGeorgen (CATHC22) oireyhtymä (TREC 3/ μ l) (Riikka Kurkijärvi henkilökohtainen tiedonanto 23.3.2020)

STM051:00/2020
VN/21679/2020

3. Jaoston tekemät selvitykset

3.1. Kysely vastasyntyneiden veritäpläseulonnan toteutumisesta

Palveluvalikoimaneuvoston SCID-seulontajaosto lähetti keväällä 2019 kaikille Suomen synnytyssairaaloille kyselyn synnynnäisten aineenvaihduntasairauksien seulontakäytännöistä. Vastaukset saatiin 19 sairaalasta, joista 10 lähetti seulontaan liittyviä potilasinformaatio- tai muita aineistojaan. Vastaukset koottiin Excel- taulukkoon, josta tarkasteltiin luokiteltujen vastausten jakaumia ja poimittiin esimerkkejä hyvistä käytännöistä. Kyselyn tulosten perusteella Palveluvalikoimaneuvosto totesi, että seulontaohjelma ei kokonaisuudessaan noudata kansallisia seulontaohjelman kriteereitä (katso tarkemmin kappale 6). STM päätyi hankkimaan 1.1.-31.3.2020 toteutetun erillisselvityksen veritäpläseulonnan kansallisesti yhdenmukaisen laadukkaan seulonnan toteutumisen edellytyksistä ja kehittämisen tarpeista.

Tässä kappaleessa on kooste jaoston suorittaman kyselytytkimuksen keskeisistä löydöksistä. Tärkeimmät havainnot olivat käytäntöjen suuri vaihtelu ja toivomus kansallisen ohjeistuksen ja tiedotusaineiston saamisesta.

Henkilökunnan koulutuksen kuvaus vaihteli yleisestä toteamuksesta ("kaikki asianosaiset koulutettu") laajaan selvitykseen eri ammattiryhmien ja yksiköiden koulutuksesta. Neljä sairaalaa koulutti myös neuvolat. Koulutusvastuu vaihteli ja vastuutahoja saattoi olla useita.

Vanhempien informoinnin ajateltiin tapahtuvan neuvolassa. Vastauksista ei ilmennyt, kysyttiinkö näytteenottotilanteissa erikseen suostumusta. Seulonnoista kieltäytyttiin harvoin, arviot vaihtelivat 0.5 ja 5 prosentin välillä.

Tautia epäiltäessä oli muissa paitsi yhdessä sairaalassa sovittu, kenelle SASKE välittää tiedot aineenvaihduntataudin epäilystä. Sairaalassa tieto tautiepäilystä annettiin vanhemmille suullisesti. Uusintanäytteen tai muiden jatkotutkimusten järjestäminen onnistui nopeasti, useimmiten välittömästi. Lapsi otettiin sairaalaan odottamaan uusintanäytteen tai jatkotutkimusten vastausta, jos epäilty tauti oli vaikea tai vakavia oireita saattoi ilmetä nopeasti. Taudin poissulku onnistui 1-2 päivässä ja toteaminen varmistui muutaman päivän aikana. Varmistuneesta aineenvaihduntataudista kerrottiin vanhemmille aina kasvokkain, mutta normaali jatkotutkimusten tulos tiedotettiin yleensä puhelimitse ja vahvistettiin kirjeellä.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Tiedotus perusterveydenhuoltoon vaihteli. Tiedonkulkua yhteisen sairauskertomusjärjestelmän tai Kanta-arkiston kautta pidettiin monin paikoin riittävänä. Todetun taudin kohdalla varmistettiin tiedonkulkua usein antamalla vanhemmille paperikopio sairaskertomuksesta vietäväksi terveyskeskukseen. Taudin tultua poissuljetuksi tiedon luotettiin kulkevan riittävän hyvin potilaskertomusmerkinnän avulla.

Aineenvaihduntatautien seulonnan prosessin laatua arvioitiin järjestelmällisesti vain yhdessä sairaalassa. Muutama oletti sen tapahtuvan osana normaalia laboratorion laaduntarkkailua. Ongelmista, useimmiten tiedonkulun katkoista, raportoi vain viisi sairaalaa.

Kehittämisehdotukset koskivat pääosin seulontaprosessin yksityiskohtien selkiyttämistä ja tiedotusta. Kansallista ohjeistusta, koulutusta ja yhteistä tiedotusaineistoa pidettiin tarpeellisina. Nopea kotiutuminen synnytyksen jälkeen johtaa erilliseen näytteenottokäyntiin, jota on hankala järjestää, jos etäisyydet ovat pitkät. Tarve kutsua lapset vielä erikseen BCG-rokotusta varten voi vaatia lisäresurssointia.

3.2. Terveystenhoitajien tapaaminen

Jaosto tunnisti, että seulontaohjelman toteutumisen kannalta tarvitaan lisää tietoa siitä, miten tietoa seulonnoista annetaan ja miten varsinkin väärin positiivisten tulosten vaikutukset vanhempiin näkyvät terveydenhoitajien työssä. Jaosto järjesti tämän vuoksi 19.11.2019 yhden suuren kaupungin terveydenhoitajien ryhmähaastattelun.

Terveydenhoitajien mukaan heidän työnsä on tällä hetkellä paljolti eri sairauksien ja tilojen seulomista. Neuvolan tehtävät laajenevat koko ajan ja on vaikea muistaa kaikkia asioita, mitä asiakkailta on kysyttävä ja mitä heille on kerrottava. Terveydenhoitajat kertoivat myös, että he ovat saaneet niukasti tietoa eri seulonnoista eikä neuvoloiden sisäisillä verkkosivuilla ole niistä tietoa.

Veritäpläseulonnasta kertomisen ajankohta vaihtelee neuvolan ensikäynnistä 30. raskausviikkoon. Terveydenhoitajat kokivat hankalaksi sen, että tieto informaation antamisesta ja suostumuksesta pitää kirjata kahteen paikkaan.

Terveydenhoitajat kertoivat, että he eivät tunne vastasyntyneiden veritäplästä seulottavia aineenvaihduntatauteja, mikä vaikeuttaa informaation antoa. Yleensä kerrotaan perusasiat - taudit ovat hyvin harvinaisia, piileviä mutta hoidettavissa olevia silloin, kun seulonta mahdollistaa ”ajoissa kiinni saamisen”. Osa terveydenhoitajista ei kerro tarkemmin seulontojen sisällöstä, vaan vastuuttaa vanhemmat

STM051:00/2020
VN/21679/2020

hankkimaan tietoa itsenäisesti SASKEn nettisivuilta. Vanhempien tausta vaikuttaa myös heidän tekemiensä kysymysten määrään.

Terveystenhoitajat kertovat harvoin väärän positiivisen mahdollisuudesta, väärän negatiivisen mahdollisuudesta ei lainkaan. Raskaana oleville tarjotaan useita erilaisia seuloja, joissa väärän positiivisen mahdollisuus vaihtelee. Kun terveystenhoitaja kertoo väärän positiivisen mahdollisuudesta, hän päättää asiakkaan reagoinnista, miten yksityiskohtaista kuvausta asiakas tarvitsee. Terveystenhoitajilla ei ollut tietoa siitä, kuinka monta väärää positiivista heidän vastuullaan olevien perheiden kohdalla oli löytynyt ja miten väärä positiivinen on mahdollisesti vaikuttanut perheeseen.

Terveystenhoitajat tunnistivat, että ne perheet, jotka kotiutuvat synnytyssairaalasta ennen veritaplanäytteen ottamista, eivät aina mene erilliseen näytteenottoon.

Terveystenhoitajat tunnistivat myös, että seulontoihin liittyy paljon eettisiä kysymyksiä. Koska seulontoihin osallistuminen on vapaaehtoista, oli terveystenhoitajilla kokemus, että tulevat vanhemmat eivät ole aina niistä kovin kiinnostuneita eivätkä pysty erottamaan erilaisten seulontojen tavoitteita. Keskustelussa tuli myös esille se, että ihmiset eivät aina tee kovin tietoista päätöstä seulontoihin osallistumisesta tai haluavat vain osia erilaisista seulontakokonaisuuksista. Myös piikkikammoisuus voi vaikuttaa osallistumishalukkuuteen ja yhdellä alueella olikin käytettävissä psykologin konsultaatiomahdollisuus, jotta piikkikammoisuus ei olisi syy seulonnoista tai esim. rokotuksista kieltäytymiselle.

Yhteenvetona terveystenhoitajien tapaamisesta voidaan todeta, että se vahvisti sairaaloihin lähetetyn kyselytutkimuksen tuloksia. Erot seulonnoista tiedottamisesta vaihtelevat jopa yhden kaupungin sisällä ja tieto seulonnan tuloksista ei välity neuvolaan.

3.3. SCID-seulonnan kustannusvaikuttavuus

Hollantilaisen kustannusvaikuttavuusarvion mukaan (Van der Ploeg ym. 2018) vastasyntyneiden SCID-seulonta saattaa olla kustannusvaikuttavaa, mutta arvioon liittyy edelleen paljon epävarmuutta.

Aikaisemman havaitsemisen vuoksi SCIDista johtuvien kuolemien lukumäärän arvioitiin vähenevän 0,57:sta 0,23:een ja laatupainotettujen elinvuosien (QALY) lisääntyvän 11,7:llä 100 000 lasta kohti.

Terveystenhoitajan vuosittaiset kokonaiskustannukset, mukaan lukien seulonnan, diagnostiikan ja hoidon kustannukset, olivat seulontatilanteessa 390 800 euroa korkeammat kuin ilman seulontaa, joten kustannusvaikuttavuussuhde oli 33 400 € / QALY.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Jaosto teki kustannusvaikuttavuusarvion terveydenhuollon näkökulmasta Suomessa, hyödyntäen amerikkalaisten ja hollantilaisten tutkijoiden aikaisemmin kehittämää mallia. SCID-seulonnan lisäämistä olemassa olevaan vastasyntyneiden aineenvaihduntatautien seulontaan verrattiin nykykäytäntöön, jossa SCID tunnistetaan vasta taudin luonnollisen kulun myötä. Analyysi tehtiin terveydenhuollon näkökulmasta, eli siinä ei huomioitu potilaille itselleen, heidän omaisilleen tai yhteiskunnan muille sektoreille -aiheutuvia kustannuksia (esim. matka- ja aikakustannuksia tai vaikutuksia tuottavuuteen). Seulonnan käynnistämiseen liittyvistä terveydenhuollon kustannuksista mallissa ei huomioitu terveydenhuoltohenkilökunnan koulutusta, vanhempien tiedotusmateriaalia, tai BCG-rokotuksen ajankohdan siirrosta aiheutuvia kustannuksia.

Mallissa käytetyt muuttujat ja niiden lähteet on esitetty taulukossa 1. Käytetyt arvot perustuvat kirjallisuuteen ja asiantuntija-arvioihin suomalaisista hoitokäytännöistä. Kustannustiedot on poimittu kirjallisuuden lisäksi terveydenhuollon yksikkökustannuksista (Mäklin ja Kokko, 2020), sekä sairaanhoitopiirien ja laboratorioiden hinnastoista.

Kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyy epävarmuutta, joka voi aiheutua mallista, sen rakenteesta, valituista muuttujista tai muuttujien arvoista. Epävarmuutta tarkasteltiin yksisuuntaisilla herkkyysanalyysillä, joissa vaihdeltiin yhden muuttujan arvoja kerrallaan.

Taulukko 1. Kustannusvaikuttavuusarviossa käytetyt muuttujat ja niiden lähteet

Muuttuja	Arvo	Herkkyysanalyysissa käytetty vaihteluväli	Lähde
Epidemiologiset muuttujat			
syntyvyys	56 241	47 577 – 60 980	Tilastokeskus. Keskiarvo vuosilta 2009-2018 (vaihteluvälinä pienin ja suurin arvo)
SCIDin ilmaantuvuus	1:58 000	1:80 000 – 1:46 000	Kwan ym. 2014; Amatuni ym. 2019
% SCID-potilaista, joiden perheessä ennestään SCID	13,3%	5% - 20%	Chan ym. 2011
Muiden lymfopenioiden kuin SCIDin ilmaantuvuus	1:14 000	1:16 400 – 1:8 200	Kwan ym. 2014

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Muuttuja	Arvo	Herkkyyssanalyysissa käytetty vaihteluväli	Lähde
% muista lymfopenioista, jotka todetaan ilman seulontaa	50%	0-100%	Asiantuntija-arvio perustuen Amatuni ym. 2019 (Down todetaan aina, diGeorgeista noin puolet)
Todennäköisyys olla elossa hoidon aloittamiseen, jos SCID todetaan ajoissa	98%	maksimi 99%	Kwan ym. 2014, Brown ym. 2011, Ding ym. 2016, Pai ym. 2014
Todennäköisyys olla elossa hoidon jälkeen, jos SCID todetaan ajoissa	92%	maksimi 95%	
Todennäköisyys olla elossa hoidon aloittamiseen, jos SCIDiä ei todeta ajoissa	65%	maksimi 73%	
Todennäköisyys olla elossa hoidon jälkeen, jos SCIDiä ei todeta ajoissa	61%	maksimi 68%	
Terveystila kantasolusiirron jälkeen. todettu ajoissa / todettu myöhään	hyvä: 80% / 50% keskinkertainen: 15% / 30% heikko: 5% / 20%		Asiantuntija-arvio perustuen Van der Ploeg ym. 2019
Elinajanodote kantasolusiirron jälkeen (riippuen terveydentilasta)	hyvä: 65 vuotta keskinkertainen: 40 vuotta heikko: 25 vuotta		Van der Ploeg ym. 2019
Ylimääräisten virtausytometrioiden määrä yhtä SCIDiä kohti (ilman seulontaa)	25	10-100	Asiantuntija-arvio
Seulonta			
Ensimmäisen seulontatestin % < TREC-raja-arvo	0,08%	0,02 – 0,23%	Van der Spek ym. 2015; Amatuni ym. 2019; Blom ym. 2019
% toinen kantapääverinäyte	0,25%		Kwan ym. 2013;

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Muuttuja	Arvo	Herkkyysanalyysissa käytetty vaihteluväli	Lähde
			Verbsky ym. 2012, Vogel ym. 2014
Seulonnan herkkyys	100%		Van der Spek ym. 2015, Kwan ym. 2014
Muiden kuin SCIDin osuudet: % transient % idiopathic % muut ei-SCIDit	15% transient 19% idiopathic 66% muut		Asiantuntija-arvio
Kustannukset			
Seulontatesti (osana vastasyntyneiden aineenvaihduntatautien seulontaa)	4 €	0 -6 €	Saske
Uusintatesti	4 €	0 -6 €	Saske
Uusintanäyte	18,21 €		sis. uusi näytteenotto, postitus, analysointi
Lähetteen saaneiden lasten diagnostiset kustannukset	1 043€		sis. käynti pediatrialla, virtaussytometria, uusintavirtaussytometria kahdelle kolmasosalle ja geenitesti yhdelle kolmasosalle positiivisen testituloksen saaneista
Diagnostiset kustannukset, kun käytössä ei ole SCID-seulontaa (pediatrikäynti, virtaussytometria, geenitesti)	1 565€		sis. käynti pediatrialla, virtaussytometria, geenitesti
Kantasolusiirron kustannus, kun SCID todettu ajoissa	88 961 €		Clement ym. 2015 (muunnettu vuoden 2018 tasoon)
Kantasolusiirron kustannus, kun SCID todettu myöhään	202 096 €		
Hoitokustannukset, muut kuin SCID	transient: 744 €		Asiantuntija-arvio soveltaen kotimaisia tutkimus- ja hoitokäytäntöjä sekä

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Muuttuja	Arvo	Herkkyysanalyysissa käytetty vaihteluväli	Lähde
	idiopathic: 1 325 € muut: 1 325 €		yksikkökustannuksia (Mäklin ja Kokko 2020) ja sairaanhoitopiirien hinnastoja
Hoitokustannukset SCID-potilaalle, joka kuolee ennen siirtoa	177 922 €		Asiantuntija-arvio: kaksinkertaiset kustannukset suhteessa siihen, että kantasolusiirto tehty aikaisin todetussa taudissa; alin arvio 1,5x (Van der Ploeg ym. 2019) ja ylin arvio 3x (Ding ym. 2016)
Hoitokustannukset / vuosi elinaikana, riippuen terveydentilasta	hyvä: 26,5€ keskinkertainen: 17 649€ heikko: 9 453€		Asiantuntija-arvio soveltaen yksikkökustannuksia (Mäklin ja Kokko 2020) ja sairaanhoitopiirien sekä laboratoriodien hinnastoja
Viimeisten viiden elinvuoden kustannukset / vuosi	1 762€		Syövän (Torkki ym. 2018) ja COPD:n (Herse ym. 2005) keskimääräinen kustannus per vuosi

Nykytilanteeseen verrattuna SCID-seulonta aiheuttaisi arviolta 180 000 euron lisäkustannukset vuodessa. Varhaisemman diagnoosin ja SCID-potilaiden hoidon myötä saavutettaisiin samalla 12,2 lisäelinvuotta. Kustannusvaikuttavuussuhde on tällöin 14 826€ saavutettua lisäelinvuotta kohti (Taulukko 2). Luotettavia arvoja elämänlaadusta ei tässä analyysissa ollut käytettävissä, mutta herkkyysanalyysissa käytettiin vastaavia elämänlaatu-arvoja kuin van der Ploeg ym. (2018) julkaisemassa tutkimuksessa. Tällöin kustannusvaikuttavuussuhde oli 15 377€ laatu-painotettua lisäelinvuotta kohti.

Herkkyysanalyysissa todettiin lisäksi, että tuloksiin vaikuttaa eniten seulontatestin hinta sekä SCIDin ilmaantuvuus. SCIDin ilmaantuvuuteen Suomessa liittyy epävarmuutta, mutta herkkyysanalyysin mukaan seulonnan kustannus olisi kohtuullinen myös pienimmän ilmaantuvuuden kohdalla. Kustannusvaikuttavuussuhde olisi 23 301€ saavutettua lisäelinvuotta kohti, mikäli ilmaantuvuus olisi 1:80 000.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Taulukko 2. Kustannusvaikuttavuusmallin tulokset

Todetut tapaukset Suomessa / vuosi	Seulonta	Ei seulontaa
SCID	0,97	0,97
alkainen diagnoosi	0,97	0,13
myöhäinen diagnoosi	0,00	0,84
Muut lymfopeniat kuin SCID	4,02	N/A
Seulonnan ja diagnostiikan kustannukset		
Keskimääräinen kustannus / vastasyntynyt	€ 4,88	€ 0,18
Testi ja tarvittaessa uusintatesti	€ 4,01	N/A
Uusintanäytteen ottaminen ja analysointi	€ 0,04	N/A
Virtaussytometria ja geenitesti	€ 0,83	€ 0,18
Seulonnan ja diagnostiikan kokonaiskustannukset	€ 274 531	€ 10 115
Testi ja tarvittaessa uusintatesti	€ 225 324	N/A
Uusintanäytteen ottaminen ja analysointi	€ 2 280	N/A
Virtaussytometria ja geenitesti	€ 46 927	€ 10 115
SCID:n hoitokustannukset		
Näiden SCID-potilaiden kustannukset, jotka kuolevat ennen diagnoosin varmistumista	€ 3 105	€ 52 766
Hoitokustannukset	€ 84 710	€ 121 709
Pitkäaikaishoidon kustannukset	€ 63 011	€ 60 787
SCID:n hoidon kokonaiskustannukset	€ 150 827	€ 235 256
Non-SCID:n hoitokustannukset		
Non-SCID:n hoitokustannukset	€ 4 972	€ 4 748
Terveydenhuollon kustannukset		
Seulonnan ja diagnostiikan kustannukset	€ 274 531	€ 10 115
SCID:n hoitokustannukset	€ 150 827	€ 235 256
Muiden lymfopenioiden kuin SCID:n hoitokustannukset	€ 4 972	€ 4 748
Terveydenhuollon kustannukset yhteensä	€ 430 330	€ 250 119
Vaikuttavuus		
Kuolleet	0,10	0,52
Saavutetut elinvuodet	23,5	11,4
Laatupainotetut elinvuodet	21,4	9,7
Seulonnan lisäkustannukset	€ 180 211	
Seulonalla saavutetut elinvuodet	12,2	
Seulonalla saavutetut QALYt	11,7	
Kustannus / elinvuosi	€ 14 826	
Kustannus / QALY	€ 15 377	

Arvio SCID-taudin lisäämisen kustannusvaikuttavuudesta olemassa olevaan veritäpläseulontaan on pätevä vain, jos riskiryhmän BCG-rokotuksen siirtäminen 2 viikon ikään ei aiheuta lisäkustannuksia eikä johda mahdollisen tuberkuloositautiltaakaan lisääntymiseen (katso kappale 3.4.). Lisäksi koko seulontaprosessin laatu kaikkien seulontaohjelman kriteereiden osalta on varmistettava (katso kappale 6), mikä voi johtaa veritäpläseulonnan kokonaiskustannusten kasvuun.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

3.4. BCG-rokotuksen ajankohdan siirtäminen

SCID-seulontaan liittyy tuberkuloosin suhteen riskiryhmään kuuluvien lasten BCG-rokotuksen siirtäminen synnytyssairaalasta noin kahden viikon iässä tapahtuvaksi, jolloin seulontanäytteen vastaus on käytettävissä. BCG-rokottaminen edellyttää täten erillistä vastaanottokäyntiä. SCID-seulontapilotti aloitettiin Varsinais-Suomen Sairaanhoidopiirin alueella tammikuussa 2019 ja se laajennettiin koskemaan HUS:n synnytyssairaaloita heinäkuussa 2019.

Terveiden ja hyvinvointilaitoksen (THL) viranomaistehtävänä on määrittää [tuberkuloosin riskiryhmään kuuluvat henkilöt](#). Tuberkuloosin riskiryhmään kuuluvien vastasyntyneiden osuus vaihtelee sairaanhoidopiireittäin ja vain riskiryhmään kuuluvat rokotetaan. BCG-rokotukset on perinteisesti annettu synnytyssairaaloiden, joista tieto ei ole välittynyt valtakunnalliseen rokotusrekisteriin käytettyjen potilasjärjestelmä-Avohilmo-Rokotus Rekisteri yhdyspintojen puutteellisuuksien vuoksi. Tieto siitä, mikä on riskiryhmään kuuluvien suuruus ja BCG-rokotuskattavuus pitäisi täten selvittää kultakin paikkakunnalta erikseen. HUS:n alueella riskiryhmään kuuluvia on arvioitu olevan noin 20% vastasyntyneistä (Tea Nieminen, henkilökohtainen tiedonanto), koko Suomen alueella noin 10%.

Lasten tuberkuloositapauksia on todettu Suomessa viime vuosina 2-12/vuosi (vuonna 2019 todettu 9 tapausta, Taneli Puumalainen, henkilökohtainen tiedonanto 15.1.2020). Määrä on noin kaksinkertainen verrattuna aikaan, jolloin riskiryhmien sijaan jokainen vastasyntynyt sai BCG-rokotuksen. Suomessa tuberkuloosin suhteen korkean riskin maista tulevien maahanmuuttajien määrä on noussut ja lasten tuberkuloositapauksia esiintyy nykyisin lähes yksinomaan maahanmuuttajataustaisilla lapsilla. Riskiryhmäperusteinen rokotusstrategia on siis edelleen pätevä, mutta riskiryhmän hyvä rokotuskattavuus on välttämätön tuberkuloositartuntojen leviämisen ehkäisemiseksi. THL on arvioinut, että rokotuskattavuuden merkittävä heikkeneminen voisi johtaa yhden lapsuusiän tuberkuloositapauksen ilmaantumiseen 2 vuoden välein.

Suomessa oli vuosina 2005–2018 alle 5-vuotiailla yhteensä 25 tuberkuloositapausta eli keskimäärin 1,8 tapausta vuotta kohden (Tartuntatautirekisteri). Tartuntatautirekisteriin ilmoitetuille 25 tapaukselle haettiin THL:ssä (Heini Salo) kaikki tuberkuloosiin liittyvät erikoissairaanhoidon vuodeosastohoitajaksot ja avohoitokäynnit (Tartuntatautirekisteri ja Hilmo 2005–2018). Tuberkuloosin takia erikoissairaanhoidon palveluja käyttivät yhtä lukuun ottamatta kaikki tapaukset (24 tapausta). Erikoissairaanhoidon palveluja käyttäneillä oli keskimäärin 2 vuodeosastohoitajaksoa (mediaani 1) (10,5 hoitopäivää) ja 18 avohoitokäyntiä (mediaani 8) tapausta kohden kahden vuoden aikana sairastumisesta. Avohoitokäyntien keskiarvoon vaikutti merkittävästi kaksi tapausta, joilla oli avohoitokäyntejä huomattavasti muita enemmän.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Tuberkuloositapausten erikoissairaanhoidon kustannukset arvioitiin kertomalla tapausten vuodeosastohoitojaksojen hoitopäivät ja avohoitokäynnit vastaavilla yksikkökustannuksilla. Yksikkökustannukset (keski- ja mediaanikustannukset) arvioitiin vertailun vuoksi sekä Hilmon kustannustiedoista että Yksikkökustannukset Suomessa -julkaisun DRG ryhmittäisistä yksikkökustannuksista (julkaisematon tieto). Hilmon kustannustiedoista arvioidut yksikkökustannukset perustuvat pienempään aineistoon kuin Yksikkökustannukset Suomessa -julkaisun tiedot.

Erikoissairaanhoidon päätyneen tuberkuloositapauksen (alle 5v) keskimääräiset sairaalakustannukset olivat kahden vuoden ajalta 13 900 - 21 400 euroa tapausta kohti. Valtaosa kustannuksista aiheutui ensimmäisenä sairastumisvuonna vuodeosastohoidosta (Taulukko 3, Heini Salo, THL, sähköposti 20.3.2020). Avohoidon lääkekustannukset 6kk:n ajalta ovat 160-400€. Lääkehoidon kustannuksia voi lisätä lääkehoidon valvottu toteuttaminen, jota lasten kohdalla ei juuri tarvita. Valvottu lääkehoidon toteuttaminen hoitajan kotikäyntinä lisäisi kustannuksia maksimissaan 10 000 eurolla (hoitajan kotikäynti 5 x viikossa 6 kk:n ajan).

Taulukko 3. Tuberkuloositapausten erikoissairaanhoidon kustannukset (euroa)

Erikoissairaanhoidon kustannukset / tapaus / 2 vuotta			
	Skenaario 1*	Skenaario 2**	Skenaario 3***
Vuodeosastohoitojaksot (€)	16 379	11 349	8 821
Avohoitokäynnit (€)	5 012	3 894	5 041
Yhteensä (€)	21 391	15 243	13 862
Vuositteisten uusien tapausten erikoissairaanhoidon kustannukset			
Vuodeosastohoitojaksot (€)	28 078	19 456	15 122
Avohoitokäynnit (€)	8 592	6 675	8 642
Yhteensä (€)	36 670	26 131	23 764

*Yksikkökustannuksena tuberkuloositapausten Hilmo-kustannustietojen keskiarvo: 1 554 € / hoitopäivä, 272 € / avohoitokäynti.

** Yksikkökustannuksena tuberkuloositapausten Hilmo-kustannustietojen mediaani: 1 077 € / hoitopäivä, 211 € / avohoitokäynti.

** Yksikkökustannuksena Yksikkökustannukset Suomessa -julkaisun DRG ryhmittäiset yksikkökustannukset (julkaisematon tieto): 837 € / hoitopäivä (9040 Keuhkosairaus, lyhyt hoito ilman merkittävää toimenpidettä), 274 e (081 Alahengitystieinfektio tai inflammaatio, lapsi).

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Vastasyntyneen tuberkuloosi on erittäin vakava tauti, joka voi johtaa kuolemaan. Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa selvitettiin vuosina 1985-1992 alle 12 kuukauden iässä diagnosoituneiden tuberkuloosi-infektion saaneiden lasten ennustetta (Vallejo ym 1994). Lapsia oli yhteensä 47 ja heistä 79% diagnosoitiin oireselvittelyssä, 19% aikuisen tuberkuloositapauksen lähikontaktien selvittelyssä ja yhden lapsen tuberkuloosi tuli ilmi Mantoux tekniikalla tehdyssä ihotuberkuliinitestissä. 33:lla (70%) tuberkuloosi rajoittui keuhkokudoksiin, 11:llä se oli levinnyt keskushermostoon, kahdella laajasti elimistöön ja yhdellä tauti rajoittui kaulan imusolmukkeeseen. Yksi lapsista kuoli tuberkuloosiin ja yksi lapsi kuoli keskushermostotuberkuloosin vuoksi kehittyneen hydrokefaluksen takia operoidussa ventrikuloperitoneaalishuntissa ilmaantuneeseen infektiin. Lapset sietivät hyvin tuberkuloosilääkityksen, vain yhdelle kehittyi maksahaitta. Tuberkuloosilääkkeiden säännölliseen ottoon sitoutuminen vaihteli.

Ruotsalaisessa vuodet 2000-2009 kattaneessa tutkimuksessa oli diagnosoitu tuberkuloosi yhteensä 147:llä alle 18-vuotiaalla lapsella (Nejat ym. 2013). Heistä 90 oli syntynyt ulkomailla. Ruotsissa syntyneistä tuberkuloosiin sairastuneista lapsista 38:n vanhemmat olivat maahanmuuttajia ja 19:stä vanhemmat olivat syntyjään ruotsalaisia. Ruotsalaistaustaisten lasten infektiio oli yhtä lukuunottamatta seurausta altistumisesta yhdessä päiväkodissa. Ulkomaalaistaustaisten lasten tartunnan lähde oli pääsääntöisesti perheenjäsen, muu lähisukulainen tai samassa asunnossa asuva. Tuberkuloosi diagnosoitiin 67:llä lapsella (46%) oireiden vuoksi, 46 (31%) tunnistettiin tuberkuloosi potilaan kanssa kontaktissa olemisen kautta ja 34 (23%) maahanmuuton yhteydessä tehdyn seulonnan johdosta. Myös ruotsalainen tutkimus osoittaa, että tuberkuloosin riski on suurempi maahanmuuttajaperheissä. Vain noin puolella lapsista oli hoitoon hakeutumiseen johtavia oireita. Tämäkin tutkimus osoittaa tuberkuloosin riskiryhmässä olevien BCG-rokotuskattavuuden tärkeyttä.

BCG-rokotuksen ajankohta on jo osassa sairaanhoitopiireissä siirretty annettavaksi erillisellä avohoitokäynnillä vuonna 2014-2015 esiintyneen rokotteen saatavuusongelman johdosta. Yhdestä ampullasta saa 10 rokotetta ja rokottamisia keskitettiin joko synnytysosastolla tietyille päiville tai erilliselle avokäynnille. Osassa sairaanhoitopiireistä tämä jäi vakiintuneeksi toimintamuodoksi.

Asiantuntija-arvion mukaan noin 10 prosenttia vastasyntyneistä kuuluu Suomessa riskiryhmään ja BCG-rokotuksen piiriin. Tämä tarkoittaisi keskimäärin 5 600 vastasyntyntä vuosittain, joiden BCG-rokotus edellyttäisi erillistä vastaanottokäyntiä noin kahden viikon iässä. SCID-seulonnan kustannuksiin vaikuttaa siten myös se, miten rokotus käytännössä järjestettäisiin jatkossa: Mikäli 10 prosenttia vastasyntyneistä kutsutaan erilliselle avokäynnille erikoissairaanhoitoon, se tarkoittaisi 5 600 lisäkäyntiä vuosittain. Tästä aiheutuisi koko maan tasolla yhteensä 448 000 euron lisäkustannukset vuodessa, jos yhden käynnin kustannukseksi arvioidaan 80 euroa. Tämä vastaisi lyhyen hoitajakäynnin kustannusta. Mikäli rokotus edellyttäisi lääkärin vastaanottokäyntiä erikoissairaanhoidossa, olisi yhden käynnin kustannus keskimäärin

STM051:00/2020
VN/21679/2020

310 euroa ja kokonaiskustannukset koko maan tasolla siten 1 736 000 euroa vuodessa. Monissa sairaaloissa BCG-rokotus toteutetaan koulutetun hoitajan toteuttamana ja käynti on sisällytetty synnytyskustannuksiin, eikä siitä lähde erillistä kuntalaskua. Käyntikustannuksia voisi lisätä myös niihin mahdollisesti liittyvät peruuttamatta jääneet ajanvaraukset, tarvittavat tulkkipalvelut sekä rokotteisiin liittyvä hävikki. Lisäksi on mahdollista, että rokotuskattavuuden ylläpitäminen vaatii muita lisätoimia ylimääräisten rokotuskäyntien lisäksi.

THL:n arvion mukaan rokotuskattavuuden heikkeneminen SCID-seulonnan myötä lisäisi tuberkuloositapauksia keskimäärin yhdellä joka toinen vuosi. Tuberkuloosin hoidosta aiheutuvat lisäkustannukset olisivat tällöin maltilliset, 10 000 – 20 000 euroa vuodessa. Avohoidon lääkekustannukset ovat alhaiset (160-400€), jos ne voidaan toteuttaa ilman ohjattua valvontaa. Hoitokustannusten lisäksi kustannuksia aiheutuu myös altistuneiden jäljittämisestä ja testaamisesta.

3.4.1. TYKS

Lastenlääkäri Kalle Korhonen antoi 21.2.2020 tiedot TYKS:in BCG-rokotuskäytännöistä. TYKS vastaa kaikista VSSHP:n BCG-rokotuksista. Riskiryhmien rokotuksiin siirtymisestä lähtien (2006) rokotuksen on antanut lapsivuodeosaston työpaikkakoulutettu kättilö. Riskiryhmän koko on ollut usean vuoden ajan noin 10% vastasyntyneistä. Kun rokotteen saatavuus huononi, päädyttiin rokotteen säästämiseksi rokottamisia keskittämään niin, että rokote annettiin erillisenä rokotuspäivänä 1-3 viikkoa kotiutumisen jälkeen. Rokotukset antaa lapsivuodeosaston työpaikkakoulutettu kättilö, joita on tällä hetkellä kymmenen. SCID-seulonnan alettua vuoden 2019 alussa rokotuspäivien (kerran viikossa, 8-12 rokotettavaa kerrallaan) ohjeistusta täsmennettiin niin, että rokotus annetaan aikaisintaan 2 viikon iässä, ja että ennen rokottamista rokottajan tulee vielä aina varmistaa, että aineenvaihduntasairauksien seula (sisältäen SCID-seulonnan) on vastattu negatiiviseksi (jos veritäplänäyte otettu). Tarvittaessa rokotukseen liittyvät asiat käydään tulkin välityksellä läpi jo vuodeosastolla, erillisellä rokotekäynnillä on mahdollista käyttää Tulka-puhelintulkkaukspalvelua. Rokotuskäynti sisältyy synnytyspakettiin eli siitä ei lähde erillistä kuntalaskua.

Potilastietojärjestelmän iPanaan on neuvolan toimesta kirjattu tunnistettu riskiryhmä ja rokotussuositus. THL:n kriteerien mukainen rokotetarve arvioidaan lisäksi aina myös lapsivuodevuodeosastolla kättilöiden ja kotiinlähtötarkastuksen tekevän lastenlääkärin toimesta. Annettu rokote merkitään iPanaan, joka on Kanta-yhteensopiva. Tämä mahdollistaa riskiryhmän rokotuskattavuuden varmistamisen. Rokotuskattavuus on ollut hyvä, vain yksittäiset perheet eivät ole saapuneet rokotuskäynnille, jolloin perheeseen otetaan yhteys puhelimitse.

3.4.2. HUS

STM051:00/2020
VN/21679/2020

THL:n BCG-rokotusten tilauksissa nähtiin laskua sen jälkeen, kun HUS päätyi siirtämään heinäkuussa 2019 BCG-rokotuksen annon synnytyssairaalasta 2 viikon iässä erillisellä rokotuspoliklinikalla annettavaan. STM pyysi 13.1.2020 HUS:lta selvitystä siitä, miten toimien riskiryhmän rokotekattavuus voidaan HUS alueella varmistaa. HUS vastasi 14.2.2020 seuraavasti. Alkuvaiheessa BCG-rokotukset annettiin keskitetysti Lasten sote-yhteistyökeskuksessa, jolloin rokotuskattavuus tilapäisesti heikkeni. Sittemmin BCG-rokotteiden anto siirrettiin Uuden lastensairaalan sekä Jorvin, Lohjan ja Hyvinkään sairaaloiden lasten vastaanotoilla annettavaksi. Rokotuskäynnille saapumatta jättäminen ilman peruuttamista ja toistuvasti rokotusaikaa siirtäneet ovat aiheuttaneet paljon lisätyötä.

HUS on sittemmin laatinut ohjeistuksen BCG-rokotuksesta tiedottamisesta synnytyssairaalassa sekä toimintamallin, jos perhe ei saavu rokotusajalle. Rokotteen antaa lastenlääkäri mutta jatkossa siirryttäneen ainakin Uudessa lastensairaalassa työpaikkakoulutetun kättilön antamaan rokotukseen. Vastaushetkellä riskiryhmien rokotuskattavuus oli HUS:n eri sairaaloiden alueella 97-99%, keskeinen syy rokottamattomuuteen on tietoinen rokotteesta kieltäytyminen. HUS:n siirtyessä Apotti-tietojärjestelmään kaikki lasta koskeva tieto kirjautuu samaan tietojärjestelmään, jolloin riskiryhmän rokotuksien seuranta on luotettavaa. Toistaiseksi rokotekäynnistä ei ole lähetetty erillistä kuntalaskutusta.

3.4.3. Kansallinen ohjeistus

Tartuntatautilain 1227/2016 mukaan kunnat vastaavat rokotusten käytännön järjestelyistä. THL antaa terveydenhuoltohenkilöstölle ohjeet rokotusohjelman toteuttamisesta. THL on luvannut antaa kansallisen ohjeen siitä, mitä BCG-rokotusten kattavuuden varmistamiseksi tulee tehdä, jos se siirretään synnytyssairaalasta erillisellä avohoidon käynnillä toteutettavaksi.

Sairaanhoitopiirien täytyy ennen SCID-seulonnan aloitusta laatia vastuualueellaan toimiva malli, jolla varmistetaan, että riskiryhmien BCG-rokotukset pystytään toteuttamaan kattavasti eri puolilla Suomea. Tämä tarkoittaa BCG-rokotusten piiriin kuuluvien identifioimista jo odotusaikana sekä heidän seurantaan ja aktiivisia toimenpiteitä, joilla varmistetaan, että riskiryhmään kuuluvat vastasyntyneet rokotetaan heti SCID-seulontanäytteen tulosten varmistuttua.

4. Vastasyntyneiden aineenvaihduntasairauksien nykytilanteen selvitys

SCID-taudin seulonta perustuu vastasyntyneiltä noin kahden vuorokauden iässä otetun veritäplänäytteen ja seulontaprosessin hyödyntämiseen. Samasta veritäplänäytteestä seulotaan tällä hetkellä 22 erilaista hyvin harvinaista sairautta. Keskittämisasietus (582/2017) velvoittaa viiden yliopistosairaalan huolehtivan

STM051:00/2020
VN/21679/2020

aineenvaihduntatautien seulonnasta vastasyntyneiltä, niiden suunnittelusta ja yhteen sovittamisesta alueellisesti käsittäen jatkotutkimukset ja seulontaprosessin laadunvarmistuksen. Synnytys- ja lastensairaaloille osoitetussa kyselyssä (kappale 3.1.) ja terveydenhoitajien haastattelussa (kappale 3.2.) kävi ilmi, että koko seulontaprosessissa alkaen vanhempien neuvonnasta jatkotutkimuksista tiedottamiseen oli huomattavia alueellisia eroja.

Jotta veritäpläseulontaan olisi mahdollista lisätä uusia tauteja, oli ensin tarkemmin selvitettävä seulontaprosessin mahdolliset korjaustarpeet (katso kuva 1, sivu 11). Tätä varten STM käynnisti erillisen selvitystyön. Dosentti Matti Salonen tekemä selvitysraportti julkaistiin kesäkuussa 2020 (Salonen 2020).

Selvityshenkilö esitti yhteensä 16 ehdotusta kansallisen seulontaohjelman laadun parantamiseksi. Nämä ehdotukset on huomioitu SCID-seulontaohjelman arviointikriteerien arvioimisessa (katso kappale 6). STM vastaa selvityshenkilön ehdotusten pohjalta kansallisen ohjaukseen liittyvien tehtävien toimenpiteiden käytännön toteutuksesta ja ohjauksesta.

5. Seulontaohjelmien yleiset eettiset näkökulmat

Seulontaohjelmiin liittyy sekä yleisiä, että seulontakohtaisia eettisiä haasteita. Tässä kappaleessa esitetään seulontoihin liittyviä yleisiä eettisiä näkökulmia.

Seulontaohjelmat kohdentuvat yleensä oireettomaan väestöryhmään ja niiden tavoitteena on ennusteen parantaminen. Tämä edellyttää, että ennustetta parantava hoito on olemassa ja saatavilla. Jos näyttöä ennustetta parantavasta hoidosta tai varmuutta sen järjestämisen mahdollisuuksista ei ole, ei seulontaa voida pitää eettisesti hyväksyttävänä.

Seulonnat ovat vapaaehtoisia ja ne perustuvat tietoihin päätöksiin osallistua seulonnan jokaiseen vaiheeseen seulontanäytteen otosta jatkotutkimuksiin asti. Jotta osallistuminen voi olla tietoisia, tulee seulottavan saada riittävästi tietoa seulonnan tavoitteista (etsittävä tauti, varhaisen hoidon sisältö ja sen kesto), seulontaprosessista (missä ja miten seulontanäytteet otetaan, milloin vastaus saadaan, missä ja miten jatkotutkimukset tehdään ja mitä ne sisältävät, milloin lopulliset vastaukset saadaan) ja seulonnan ominaisuuksista (seulonnan herkkyys eli kyky tunnistaa sairaudet ja seulonnan spesifisyys eli kyky tunnistaa terveen). Lisäksi osallistujan tulee saada tietoa seulontaan liittyvistä mahdollisista haitoista ja erityispiirteistä (näytteen ottoon liittyvät, geneettisten sairauksien merkitys) ja mitä ne edellyttävät. Vastasyntyneiden kohdalla vanhemmat tekevät päätöksen seulontaan osallistumisesta ja on tärkeää varmistaa, että heidän tietoon perustuva suostumuksensa seulontaan osallistumisesta on kirjattu potilasasiakirjoihin.

Väärä positiivinen tulos eli myöhemmin virheelliseksi osoittautuva taudin epäily voi aiheuttaa kauan kestävästi ahdistuksen ja epäilyn, että toistetuista tutkimuksista huolimatta kyseinen henkilö on sairas.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Lasten kohdalla vanhemmat voivat ennättää jo luoda mielessään lapselle ”sairaana tulevaisuuden” ennen varmistavia tutkimuksia ja tästä tunteesta voi olla vaikea päästä eroon. On tärkeää, että seulonnan tavoitteet ja väärän positiivisen seulontalöydöksen mahdollisuus ja sen merkitys selvitetään vanhemmille ennen seulontaan osallistumista. Vastasyntyneiden veritäpläseulonnassa nopea jatkotutkimusten järjestäminen on tärkeää kahdesta syystä: todelliset tautitapaukset pitää varmistaa ja väärän positiivisen seulontatuloksen aiheuttama pelko poistaa.

Väärä negatiivinen tulos, jossa seulonta ei tunnista etsittyä tautia, voi viivästyttää taudin myöhempää toteamista. Tauteja, joita seulotaan väestöstä, ei osata aina epäillä, kun tauti alkaa oireilla taudin luonnollisen kulun mukaisesti. Biologisen vaihtelun, inhimillisten ja teknisten virheiden mutta myös tiedonkulun ongelmien vuoksi paraskaan seulonta ei aina löydä kaikkia tautitapauksia. Tämäkin on tärkeä tieto, joka seulontaan osallistuville tulee kertoa.

Etsityn taudin löytäminen eli oikea positiivinen tulos on aina psyykkinen stressitilanne, on kyseessä lapsi tai aikuinen. Seulontaan osallistuvat eivät yleensä pysty hahmottamaan taudin löytymisen merkitystä. Taudin löytäminen voi johtaa raskaisiin tai jopa elinikäisiin hoitoihin. Vanhemmat eivät seulontaan osallistuessaan pysty esimerkiksi kuvittelemaan, mitä parantava hoito käytännössä tarkoittaa ja mitä se heiltä edellyttää. Mitä harvinaisempi etsittävä tauti on, sitä epätodennäköisempänä vanhemmat pitävät sen ilmenemistä omalla lapsella.

Seulonnassa voi löytyä myös tauteja tai poikkeavuuksia, jotka eivät ole seulonnan tavoite. Usein näiden tautien tai poikkeavuuksien osalta ei ole näyttöä siitä, että varhainen tunnistaminen parantaisi ennustetta. Tällöin kyseinen henkilö (tai hänen vanhempansa) käänteisesti menettää aikaa, jolloin hän on voinut elää ilman tietoa kyseisestä taudista tai poikkeavuudesta. Erityisen haasteellisia nämä löydökset ovat sikiöihin ja vastasyntyneisiin kohdistuvissa seulunnoissa.

Osa seulottavista taudeista on perinnöllisiä ja tällä tiedolla voi olla vaikutusta sekä perheen muihin jäseniin että sukulaisiin. Peittyvästi periytyvässä taudissa molemmat vanhemmat ovat kantajia ja sisarukset voivat olla oireettomia tautigeenin kantajia tai heillä voi olla vielä oireeton tauti. Vastasyntyneiden veritäpläseulonnassa etsittävät taudit ovat yleensä erittäin vaikeita, varhain oireita aiheuttavia ja perinnöllisyyden mahdollisuus heijastuu erityisesti tulevien raskauksien suunnitteluun. Periytyviin tauteihin liittyvän perinnöllisyysneuvonnan tarve ja mahdollisuus on tärkeä kertoa jo ennen seulontaan osallistumista.

6. Seulontaohjelman arviointikriteerien täyttyminen

Suomessa käytetyt seulontaohjelman arviointikriteerit perustuvat WHO:n 1968 julkaisemiin kymmeneen arviointikriteeriin ja Tanskan eettisen neuvoston vuonna 2001 julkaisemiin lisäkriteereihin, jotka on

STM051:00/2020
VN/21679/2020

yhdistetty loogisesti eteneväksi 14 kriteerin kokonaisuudeksi (Autti-Rämö ym. 2006). WHO:n ja Tanskan eettisen neuvoston (T) alkuperäisten kriteerien numerot ovat suluissa.

SCID-tauti tullessiin lisäämään jo olemassa olevaan seulontaohjelmaan, jossa vastasyntyneiltä otetusta veritäplänäytteestä seulotaan 22:ta erilaista harvinaista sairautta. Kunkin kriteerin kohdalle on kirjattu, miten kyseinen seulontakriteeri toteutuu SCID-taudin osalta silloin, kun kriteeri koskee SCID-tautia. Kun kriteerissä arvioidaan koko seulontaprosessia tai sen yksittäisestä taudista riippumatonta vaihetta, on huomioita erillisen seulontaraportin (Salo M, 2020) ja jaoston tekemän kyselyn tulokset. Näissä kohdissa käytetään termiä veritäpläseulonta. Kriteerikohtaiset arvioinnin taustatiedot ovat aiemmissa luvuissa, ellei muuta mainita.

Seulontaohjelman kriteereitä arvioitaessa on huomioitu jaoston erillisselvitysten tulokset, selvityshenkilön ehdotukset vastasyntyneiden veritäpläseulonnan laadun parantamiseksi sekä BCG-rokotuksen siirtämisestä mahdollisesti aiheutuvien kielteisten seurauksien hallinta. Lisäksi on arvioitu vanhempien yksilöllisen neuvonnan tarvetta ja väärän positiivisen merkitystä laajemmin (Ulph ym. 2017).

6.1. Seulottavan taudin merkitys on suuri (WHO1)

Seulottavan taudin merkitys on suuri sekä yksilön että yhteiskunnan kannalta

Kyllä yksilön kannalta.

Yksilön ja perheen kannalta tauti on merkittävä, sillä varhainen diagnoosi ja varhain aloitettu hoito vähentää merkittävästi lapsen kroonisen sairauden sekä kuoleman riskiä. SCIDin ilmaantuvuuden on Suomessa arvioitu olevan yksi noin 58 000 vastasyntyntä kohti.

Epävarma yhteiskunnan kannalta

Yhteiskunnan kannalta harvinaisen taudin varhaisen löytämisen merkitys tulee suhteuttaa resurssien käytön näkökulmasta toisaalta kansantautien varhaiseen hoitoon, toisaalta muiden harvinaistautien varhaisen hoidon mahdollistamiseen. Lisäksi on varmistettava, että SCIDin seulontaohjelmaan liittyvä BCG-rokotuksen ajankohdan siirto ei laske tuberkuloosin riskiryhmän rokotekattavuutta ja johda yleisvaarallisen tartuntataudin, tuberkuloosin esiintymisen lisääntymiseen varhaislapsuudessa.

6.2. Tauti voidaan havaita seulonnalla varhain (WHO4)

Tauti voidaan havaita seulonnalla varhaisemmassa vaiheessa kuin se muuten ilmenisi.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Kyllä.

Vastasyntyneen veritäplästä otetun näytteen tutkiminen mahdollistaa SCIDin tunnistamisen muutamia kuukausia ennen diagnoosiin johtavien oireiden ilmaantumista.

6.3. Taudin luonnollinen kulku tunnetaan (WH07)

Taudin luonnollinen kulku tunnetaan hyvin.

Kyllä.

Luonnollinen kulku hoidotta on varhainen, vaikeiden infektioiden ja elinvaurioiden aiheuttama kuolema. Taudin kulku myös silloin kun diagnoosi ja hoito toteutuu vasta taudin kliinisten oireiden myötä, tunnetaan hyvin. Oireiden jälkeen diagnosoiduista ja kantasolusiirrolla hoidetuista SCID-potilaista oli 10 vuoden kuluttua elossa 31/42 (72%) ja siirteeseen liittyvä kuolleisuus oli 23% (Hamid ym. 2017).

6.4. Tarkoituksenmukainen seulontamenetelmä (WH05)

Tautiin on tarkoituksenmukainen seulontamenetelmä, jonka osalta tunnetaan:

6.4.1. Soveltuvuus seulontaan (T11a)

Kyllä.

Veritäplänäytteeseen perustuva vastasyntyneen aineenvaihduntasairauksien seulonta on jo Suomessa käytössä. SCIDin tunnistamiseksi käytetty analyysimenetelmä on käytössä monissa maissa vastaavalla laitteella kuin Suomessa tultaisiin käyttämään.

6.4.2. Herkkyys ja spesifisyys (T11b)

Kyllä, mutta nykyisellä raja-arvolla väärin positiivisten määrä on liian korkea

SCID-taudissa TREC arvo on erittäin matala, alle 5 ja toistaiseksi ei ole raportoitu tilannetta, että seulonta ei olisi löytänyt tautitapausta.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

SCID-seulonnan pilottivaiheen ongelma on spesifisyys eli kuinka paljon seulonta tunnistaa terveitä vastasyntyneitä sairaksi (väärä positiivinen). Seulonnassa löydetään myös muita lymfopenioita, joiden välitön hoito ei ole tarpeen, ja pienillä keskosilla se tuottaa herkemmin vääriä positiivisia. Seulonnan tavoitteena on vain SCID-taudin löytäminen, jolloin väärin positiivisten määrää voidaan rajoittaa. Nykyinen raja-arvo (TREC-luku 20) johtaisi siihen, että 0.095%:lla vastasyntyneistä seulontalöydös olisi positiivinen. Jos syntyvyys on 50 000, olisi seulontapositiivisia 47. Heistä arviolta 15 olisi alle 33 raskausviikolla syntyneitä, jotka usein ovat sairaalahoidossa seulontanäytteen valmistuessa.

Seulonnassa löydettävät muut immuunivajeet ovat sattumalöydöksiä, eivät seulonnan tavoitteita. Näitä tauteja voi yhden etsityn SCIDin lisäksi löytyä 2-3 vuosittain. Todennäköisesti kansallisessa seulassa riittävän herkkä raja-arvo vakavien, kliinisesti merkittävien lymfopenioiden ja SCID-tapausten löytämiseksi ilman merkittävää terveille lapsille aiheutuvaa lisätutkimusten määrää on korkeintaan 18 (Amatuni ym. 2019, Adams ym. 2014). Perustuen Kalifornian seulan kokemuksiin esimerkiksi raja-arvolla < 18 virtausytometria tehtäisiin lisätutkimuksena vuosittain arviolta vain noin 10 lapselle (1:5690) (Taulukko 1, Amatuni 2019). Tällöin seulonnan PPV arvo (positive predictive value eli positiivinen ennustearvo) olisi samaa luokkaa kuin nykyisen veritäpläseulonnan tautipaneelin osalta, joka on kansainvälisessä vertailussa matala mutta toistaiseksi väestön hyväksymä.

Väärin positiivisten määrää voidaan vähentää tekemällä seulontalaboratoriossa ns. second tier lisätutkimus silloin kun tällainen veritäplänäytteeseen perustuva analyysi on mahdollista. Näiden lisätutkimusten järjestäminen on toinen mahdollisuus vähentää jatkotutkimuksiin kutsuttavien määrää, jos seulontarajaa ei voida perustellusta syystä alentaa.

6.4.3. Seulontatuloksen ennustearvo eli väärin positiivisten ja negatiivisten testitulosten osuus ja merkitys (T11c)

Kyllä, mutta hyväksyttävyyys riippuu asetetusta raja-arvosta.

Seulonnalla etsitään vakavaa sairautta ja riskejä sisältävään hoitoon ohjattavia vastasyntyneitä, mikä voi herättää pitkäkestoista huolta. Väärin positiivisten määrän on oltava mahdollisimman pieni ja siksi seulonta on kohdistettava vain SCID-tautiin.

Samasta veritäplänäytteestä tutkitaan kuitenkin 22 sairautta, jotka kaikki ovat harvinaisia ja jokaisen seulottavan taudin kohdalla esiintyy myös vääriä positiivisia. Tässä yhteydessä onkin tärkeää tarkastella väärin positiivisten osuutta myös kaikkien nykyisten seulottavien tautien osalta.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Selvityshenkilön raportissa todetaan, että seulontanäytteen positiivinen ennustearvo PPV (kuinka monta positiivisista seulontanäytteistä on todellisia etsittyjä tautitapauksia) on huomattavan matala, aineenvaihduntatautien osalta 10.1% ja kaikkien tautien osalta 6.6%. SCID-seulonnan PPV arvo on erittäin matala, vain 2%. Kuinka monta vastasyntynyttä voidaan kutsua kiireellisesti tai seuraavana arkipäivänä jatkotutkimuksiin mahdollisen etenevän tai vakavan harvinaisen taudin vuoksi? Nykyisin jokaista todellista tautitapausta kohden joudutaan jatkotutkimuksia tekemään yhdeksälle myöhemmin terveeksi osoittautuvalle lapselle. Jos SCID lisätään seulottavien tautien paneeliin nykyisellä raja-arvolla, nousisi jatkotutkimuksiin ohjattavien lasten määrä lähes puolella. Mikä pitäisi olla todellisten tautitapausten ja väärien positiivisten välinen suhde, jotta seulonta voidaan pitää väestötasolla hyväksyttävänä? Nykyinen aineenvaihduntatautien seulonnan PPV arvo on selvästi heikompi kuin useimmissa muissa maissa, esimerkiksi Tanskassa PPV arvo on peräti 62% (Lund ym. 2020). On kuitenkin huomioitava, että Tanskan seulontaluvut eivät sisällä synnynnäistä lisämunuaishyperplasiaa (CAH), jonka seulontaan liittyy erityisesti ennenaikaisesti syntyneillä runsaasti väärä positiivisia.

Positiivisen löydöksen merkitys on erilainen, jos lapsi on sairaalassa, kuin jos hän on jo kotiutunut. Sairaalassa uusintanäyte voidaan ottaa tarvittaessa välittömästi ja toisaalta tiedetään ennakolta, että esim. ennenaikaisuuteen tai tiettyihin lääkkeisiin liittyy väärän positiivisen tuloksen riski. Tilanteessa, jossa terveeksi määritetty lapsi kutsutaan kotoa uusintanäytteeseen, olisi positiivisen löydöksen ennustearvon hyvä olla merkittävästi nykyistä korkeampi. Olisikin tärkeää, että kansallisesta seulontoja koskevasta tietojärjestelmästä olisi saatavilla tieto toteutuneista positiivisista ennustearvoista, erikseen kotiutuneiden lasten osalta.

Väärien negatiivisten riski on todennäköisesti erittäin vähäinen, mutta inhimilliset virheet ja tekniset virheet ovat aina mahdollisia. Seulontanäytteet tutkitaan laatusertifioidussa laboratoriossa.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

6.5. Väestö hyväksyy seulonta- ja diagnoosimenetelmät (WH06)

Kyllä, mutta päätös osallistumisesta ei ole välttämättä aina tietoinen ja tietoon perustuva.

Sairaalakyselyn mukaan aineenvaihduntatautien seulonnasta kieltäytytään harvoin (alueellisesti arviot vaihtelivat 0.5-5%), jos näyte otetaan lapsivuodeosastolla. Varhain kotiutuvista osa ei palaa näyttötoimenottoa varten, vaikka he eivät ole siitä selvästi kieltäytyneet. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen mukaan vanhempien haluttomuus antaa pistää lasta voi myös vaikuttaa osallistumishalukkuuteen. SASKE:n tilastojen mukaan seulontanäyte saadaan kuitenkin noin 99%:lta vastasyntyneistä, mikä vastaa kansainvälisiä osallistumisprosenttilukuja.

Raskaana oleville tarjotaan monia eri seulontoja ja on mahdollista, että vanhemmat eivät ymmärrä kaikkien sikiöön ja syntyvään lapseen kohdistuvien seulontojen tavoitteiden ja toteutuksen eroja. Myös terveydenhoitajien on vaikea tiedottaa yksilöllisesti erilaisista raskauden aikaisista ja synnytyksen jälkeisistä seulunnoista, positiivisen seulontalöydöksen aiheuttamista jatkotutkimuksista eri sairauksissa sekä eri sairauksien varhaisen hoidon merkityksestä. Keskeistä seulonnan hyväksyttävyyden kannalta on myös se, miten väärän positiivisen mahdollisuus kerrotaan sekä miten näissä tilanteissa toimitaan. Kansainvälinen tutkimus on osoittanut, että tietoa tulee antaa eri tavoin huomioiden vanhempien tarpeet ja edellytykset tiedon tulkintaan (Ulph ym. 2017). Terveystieteiden tutkimuskeskuksen tulee saada lisäkoulutusta seulontojen erityispiirteistä kertomiseen.

Yhtenäistä vanhemmille ja ammattilaisille tarkoitettua tietoa ei ole tällä hetkellä saatavilla kaikista seulottavista taudeista ja seulonnan eri vaiheista sairaanhoitopiirien sivustoilla. Raskauden aikaisista ja sen jälkeisistä vastasyntyneisiin kohdentuvista seulunnoista tarvitaan yksi yhtenäinen tietoportaali, josta niin vanhemmat kuin terveydenhuollon ammattilaiset saavat tarvitsemaansa tietoa ja opetusmateriaalia. Tällainen tietopaketti on saatavissa vain [sikiön kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulonnasta](#) STM:n sivuilta. Seulontanäytteen analysoivan laboratorion SASKE:n nettisivustolla on tietoa veritälänäytteen seulonnasta 16 kielellä. Tiedottamista ei voida kuitenkaan ulkoistaa laboratoriolle ja edellyttää, että tämä tieto vastaa kaikkien vanhempien ja terveydenhuollon ammattilaisten tarpeisiin.

Keskeistä seulonnan hyväksyttävyyden kannalta on, että vanhemmat saavat yksilöllisesti räätälöityä tietoa (Ulph ym. 2017), väärin positiivisten määrä on mahdollisimman matala ja että vanhemmat saavat tarvittaessa tietoa ja tukea erilaisten seulontavastausten käsittelyyn.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

6.6. Ennen seulonnan aloitusta on tehty arvio (T12)

6.6.1. Seulonnan leimaavasta vaikutuksesta (T12b)

Ei toistaiseksi.

SCID-seulonta antaa tietoa taudista, joka ei ole erityisen leimaava, mutta asiaa ei ole selvitetty. Kyseessä on peittyvästi tai X-kromosomaalisesti periytyvä sairaus, joka on huomiotava mahdollisessa seuraavassa raskaudessa; sikiödiagnostiikkaa ei toistaiseksi tehdä. X-kromosomaalinen resessiivinen tautimuoto periytyy vain poikalapselle ja tytär on kantaja. Autosomaalisesti resessiivisesti periytyvissä tautimuodoissa syntyvän lapsen todennäköisyys olla täysin terve on 25%, kantaja 50% ja sairastaa SCIDiä vastaavasti 25%.

Kantasolusiirron myötä SCIDistä parantuneen potilaan geenivirhe säilyy, mikä on huomiotava hänen tulevassa perinnöllisyysneuvonnassaan. Autosomaalisesti resessiivisesti periytyvässä tautimuodossa hänelle syntyvä lapsi on aina vähintään kantaja.

6.6.2. Seulonnan psykologisesta ja eettisestä merkityksestä seulottavalle ja perheelle (T12a)

Ei toistaiseksi itsenäisesti SCIDin osalta

Raskauden aikaisen sikiön kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulonnan sekä aineenvaihduntatautien seulonnan psykologiset vaikutukset on arvioitu aikaisemmissa kotimaisissa arviointiraporteissa (Autti-Rämö ym. 2004, 2005). Psykologiseen kuormaan vaikuttaa keskeisesti se, miten informaatiota seulonnan eri vaiheissa annetaan ja vastaako seulonnan tavoite perheen arvoja. Koska kyseessä on verinäyte, on myös huomiotava se, että osa perheistä ei halua lasta pistettävän. Psykologin konsultaatio voi olla tällöin tarpeellinen.

Koska samasta näytteestä seulotaan useita tauteja, on erittäin tärkeää, että perhe saa jo ennen näytteen ottoa asiantuntevaa tietoa kaikista seulottavista taudeista sekä mahdollisista toimenpiteistä, jos seulontalöydös on positiivinen ja jatkotutkimukset ovat tarpeellisia. Koska maahanmuuttajien määrä synnyttäneiden ryhmässä on merkittävästi kasvanut, on paitsi informaatiota annettaessa myös seulontatuloksista ilmoitettaessa varmistettava, että positiivisesta löydöksestä ja jatkotutkimusten tarpeesta tiedotettaessa perheellä on mahdollisuus tulkin käyttöön. Väärä positiivinen löydös aiheuttaa yleensä aina huolta vaikka kontrollinäytteen vastaus tulisi parissa päivässä. Tilanteessa, jossa terveeksi määritetty lapsi kutsutaan kotoa uusintänäytteeseen, on positiivisen löydökseen liittyvä psykologinen

STM051:00/2020

VN/21679/2020

stressi korkeampi. On ratkaisevaa, miten uusintavastausta odottaessa toimitaan ja miten perhettä tarvittaessa tuetaan, jos huoli lapsen terveydestä ei normaalin tuloksen saamisen jälkeen poistu. Englantilaisessa selvityksessä on kattavasti kuvattu yksilöllisen neuvonnan keinoja, jotka parantavat tietoista ja tietoon perustuvaa osallistumista sekä voivat vähentää psykologisia kuormitustekijöitä (Ulph ym. 2017).

Kun seulontanäyte on vahvasti SCIDiin viittaava, otetaan lapsi yliopistosairaalaan suojaeristykseen ja aloitetaan infektiolta suojaava lääkitys. Äiti voi hoitaa lastaan suojavaatteet päällä, mutta CMV-virusta kantava äiti ei saa imettää. Lapselta otetaan myös näytteet mahdollista kantasolusiirtoa varten. Suojaeristyksen psykologisesti kuormittavia vaikutuksia sekä lapsen että perheeseen voidaan pitää merkittävinä.

Syntymä on itsessään vastasyntyneelle ensimmäinen suuri stressi, jota lievittävät ihokontakti äidin kanssa, äidin tuoksu ja äidin ääni (Abrams ym. 2016, Ardiel ja Rankin 2010, Moore ym. 2012, Sullivan ja Toubas 1998). Vanhemman ja vauvan välisen varhaisen vuorovaikutuksen ja kiintymyssuhteen muodostumisen kannalta vauvan koskettaminen ja sylissäpitäminen, vauvan ja vanhemman välinen katsekontakti, ääntelyt, käsien ja pään liikkeet, jotka välittävät jaettua kokemusta, tunteita ja ymmärtämistä ovat tärkeitä (Trevvarthen ja Aitken 2001). Tässä ns. protokonversaatioissa vauva saa paljon kognitiivista ja sosiaalista informaatiota, joka ohjaa hänen aivojensa kehitystä (Schorre 2001).

Vastasyntyneisyyskaudella vauva tarvitsee vanhemman läsnäoloa myös voidakseen säädellä jatkuvien uusien ärsykkeiden ja omien tarpeidensa aiheuttamaa stressiä (Hofer 2005). Toisinaan tavanomainen vanhemman ja vastasyntyneen vuorovaikutus on mahdotonta infektioriskin tai muun vauvan terveyttä tai henkeä uhkaavan tekijän vuoksi. Näissä tilanteissa on kuitenkin tärkeää mahdollistaa niin paljon vanhempien ja vauvan välistä vuorovaikutusta kuin mahdollista. Esimerkiksi jos ihokontakti ei ole mahdollinen, voivat vanhemmat pitää vauvaa sylissä suojapukujen turvin ja jutella vauvan kanssa. Katsekontakti on vanhemman ja vauvan välisessä vuorovaikutuksessa voimakas ärsyke (Leong ym. 2017) ja äänensävy välittää tehokkaasti tunnetta, vaikka vanhempien suun seutu olisi suojattuna. Lyhytkestoisten eristystilanteiden mahdollinen kielteinen vaikutus on todennäköisesti vähäinen, jos vauva ja vanhemmat voivat koko ajan olla vuorovaikutuksessa edes jollain tavalla.

Väärä negatiivinen seulontalöydös voi aiheuttaa pettymyksen terveydenhuoltoon kohtaan, kun tauti havaitaan vasta oireiden jälkeen.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Seulontatuloksen on oltava saatavilla ja negatiivinen, ennen kuin vauvalle voi antaa BCG-rokotuksen. Tämä tarkoittaa, että tuberkuloosin suhteen riskiryhmään kuuluvan lapsen on tultava kotiutumisen jälkeen erikseen saamaan BCG-rokotus. Osa rokotuksista saattaa silloin jäädä antamatta, mikä voi johtaa tuberkuloosin suhteen riskiryhmään kuuluvan lapsen tuberkuloosiin sairastumiseen riskin merkittävään lisääntymiseen. On erityisesti huolehdittava siitä, että vanhemmat ymmärtävät sekä rokotuksen suojaavan vaikutuksen että rokottamatta jättämiseen liittyvät riskit, jotta lapsen rokottamatta jättäminen ei liittyisi puutteelliseen tietoon vaan olisi tietoinen päätös.

6.7. Linjaukset siitä, keitä hoidetaan potilaina, ovat selkeät (WH08)

Kyllä.

Suomessa käytetään yhtenäisiä diagnostisia kriteerejä, jotka perustuvat todettuun soluvälitteisen immunitetin vajeeseen. Soluvälitteisen immunitetin toimimattomuus osoitetaan, kun potilaalla todetaan hyvin matalat ja riittämättömästi toimivat T-lymfosyytit (Ryhänen ym. 2017). Lisäksi potilaalla voi olla häiriöitä B-solujen ja NK-solujen toiminnassa. Hoito on kaikille potilaille sama, mutta tautiin johtavia geenimuutoksia tunnetaan useita ja tarkka geneettinen syy voidaan osoittaa nykyisin noin 95% potilaista (Dvorak ym. 2019). Erilaiset geenimuutokset johtavat samaan lopputulokseen, jossa soluvälitteinen immunitetti ei toimi.

6.8. Tautiin on vaikuttava, hyväksytty hoito (WH02)

Kyllä.

Allogeeninen kantasolusiirto esi- ja jälkihoitoineen voi parantaa taudin, ja toivottu vaikutus immuunijärjestelmän toimintaan voidaan saada melko pienelläkin määrällä luovuttajan soluja (30% luovuttajan osuus eli kimerismi). Uusi kantasolusiirto tarvitaan, mikäli ensimmäinen siirre hylkiytyy kokonaan. Kantasolusiirron jälkeen seuranta jatkuu vuosittaisin kontrollein aikuisikään asti ja sen jälkeen erikoislääkärin seurannassa noin 5 vuoden välein, ellei ole erityisiä syitä tiuhempiin kontrolleihin. Jos on hoidettava käänteishyljintää tai ilmaantuu muita tarkemmin seurattavia terveyteen vaikuttavia tekijöitä, ohjataan potilas asianomaiselle aikuiserikoisalalle seurantaan ja kontrollit suunnitellaan tarpeen mukaan.

Kantasolusiirto voi olla verensiirtoon rinnastettava toimenpide joidenkin uskonnollisten näkemysten mukaan. Tilanteen hoidossa sovelletaan samanlaisia toimintamalleja.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

6.9. Taudin jatkotutkimus- ja hoitomahdollisuudet ovat saatavilla (WHO3)

Kyllä.

Suomessa diagnostiset tutkimukset onnistuvat kaikissa yliopistosairaaloissa ja hoito on keskitetty HUS:in Uuteen lastensairaalaan.

6. 10. Seulonnan organisaatio on selvitetty yksityiskohtaisesti (T14)

Kyllä.

Vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiin seulonnan prosessia tiedottamisesta hoidon aloittamiseen kartoitettiin synnytys- ja lastensairaaloille lähetetyn kyselyn sekä terveydenhoitajien haastattelun avulla (katso kappale 3). Kyselytutkimuksessa esiintulleiden ongelmien vuoksi päädyttiin erilliseen selvitystyöhön (Salo M 2020), jossa seulontaprosessiin liittyvät ongelmakohdat selkiintyivät ja varmistuivat. Selvitysraportissa on esitetty 16 ehdotusta keinoista, joilla kansallisesti yhtenäinen ja laadukas seulontaprosessi voidaan varmistaa. Raportissa on myös esitetty yksityiskohtainen ehdotus seulonnan organisoimisesta.

Keskittämisasietus (582/2017) velvoittaa viisi yliopistosairaala huolehtimaan aineenvaihduntatautiin seulonnasta vastasyntyneiltä, sen suunnittelusta ja yhteen sovittamisesta alueellisesti käsittäen jatkotutkimukset ja koko prosessin laadunvarmistuksen. Yliopistosairaaloiden tulee yhdessä varmistaa, että vastasyntyneiden veritäpläseulontaan perustuvien harvinaisten tautien seulontaprosessissa todetut ongelmakohdat korjataan terveydenhuollon ammattilaisten toiminnan (koulutus, vanhemmille tiedottaminen ja kirjaaminen sekä tiedon välittäminen) osalta.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

6. 10.1. Seulonnan kansallinen ja alueellinen taso (T14a)

Kyllä, mutta kansallisesta ohjauksesta on sovittava.

Suomessa seulontanäytteiden analyysi on keskittynyt yhdelle toimijalle (SASKE), joka antaa ohjeet näytteenotosta ja positiivisten näytteiden perusteella tehtävistä jatkotutkimuksista. Yliopistosairaalat tukevat alueensa muita sairaaloita ja synnytyssairaalat alueensa neuvoloita. Selvityshenkilön raportissa on annettu ehdotus kansallisesta ja alueellisesta ohjauksesta. Kansallisesta ohjauksesta on sovittava ennen uusien tautien lisäämistä veritäpläseulontaan.

6.10.2. Laadunohjaus ja tulosten rekisteröinti (T14b,c)

Kyllä, mutta nykyisen veritäpläseulonnan osalta vaihtelua on paljon eikä kaikkea tarvittavaa tietoa ole saatavilla.

Seulontatutkimukset tehdään keskitetysti (ISO15189-standardin mukaisesti) akkreditoidussa laboratoriossa. Akkreditoitu laboratorio on sitoutunut noudattamaan akkreditointistandardin asettamia vaatimuksia ja toimimaan näiden edellyttämällä tavalla (sisältäen mm. tulosten luotettavuuden edellyttämät laadunvarmistustoimet, toiminnan dokumentoinnin, henkilökunnan pätevyyden varmistamisen jne.) FINAS (Suomen akkreditointipalvelu) tekee kerran vuodessa arviointikäynnin, jossa ulkoiset asiantuntijat arvioivat täyttääkö laboratorion toiminta standardin vaatimukset ja voidaanko akkreditointitunnusta jatkaa. Tällä tavalla pyritään mm. varmistamaan tulosten oikeellisuutta.

Koko seulontaprosessin laatu sen sijaan vaihtelee eikä seulontaohjelman eri vaiheiden tuloksia ole saatettu järjestelmällisesti keskeisten toimijoiden tietoon. Selvityshenkilö on antanut raportissa ehdotuksia koko seulontaprosessin laadun, tiedon keruun ja seulonnan tulosten seuraamiseksi sekä raportoimiseksi. Tämän kokonaisuuden toimintamalli ja tietojen kirjaaminen on sovittava.

6.10.3. Seulontaesite ja väestölle tiedottaminen (T14e)

Kyllä, mutta nykyisen veritäpläseulonnan osalta vaihtelua on paljon.

Neuvoloiden ja sairaaloiden aineistot ja käytännöt tiedottamisessa vaihtelevat. Tieto seulontaohjelmasta, seulottavista taudeista ja niiden diagnosoinnin edellyttämistä jatkotutkimuksista tulee koota kansalliseen

STM051:00/2020
VN/21679/2020

tietokantaan, jossa se on niin väestön kuin terveydenhuollon toimijoiden käytettävissä. Tiedon on oltava helposti saavutettavissa ja ymmärrettävässä muodossa. STM:n sivustoilla oleva [sikiöseulontaa koskeva informaatio](#) on tähän hyvä malli. Aiheesta on saatavilla myös kirjallinen opas (Leipälä ym. 2009) Selvityshenkilön raportissa on annettu myös muita kehittämisehdotuksia.

Vastasyntyneen seulonnasta tulee kertoa vanhemmille jo raskausaikana. Oikean tiedon antaminen oikeaan aikaan oikealla tavalla mahdollistaa tietoon perustuvan päätöksenteon, säästää vanhempia tarpeettomalta ahdistukselta ja terveydenhuollon ylimääräisiltä kustannuksilta. Raskauden aikana tarjotaan hyvin erilaisia seulontoja, joihin kaikkiin liittyy tiedon anto seulottavasta taudista, eri seulontatulosten merkityksestä sekä jatkotutkimuksiin liittyvistä vaihtoehtoista. Tiedon antamiseen ei ole olemassa yhtä näyttöön perustuvaa, tehokasta tai standardoitua mallia. Tärkeää on yksilöllinen sekä oikeaa ja luotettavaa tietoa sisältävä neuvonta, jonka antaa terveydenhuollon ammattilainen (Ulph ym. 2017).

Perustieto vastasyntyneen veritäplänäytteen perustuvasta seulontakokonaisuudesta annetaan kaikille vanhemmille raskauden viimeisellä kolmanneksella. On tärkeä huomioida, että myös lapsen toinen vanhempi saa tiedon seulonnasta eikä ainoastaan raskaana oleva. On myös tärkeä muistuttaa vanhempia eri tietolähteistä, joihin he voivat omassa rauhassa tutustua ja etsiä sieltä halutessaan yksityiskohtaisempaa tietoa. Terveydenhoitajan tulee varmistaa, että vanhemmat ovat ymmärtäneet saadun neuvonnan, jotta he voivat antaa tietoon perustuvan suostumuksensa seulontaan osallistumisesta.

Kun seulonta otetaan ensimmäisen kerran puheeksi, olisi se hyvä tehdä kasvotusten. Keskustelussa tulee ottaa huomioon vanhempien tiedontarpeet, oppimistyyli ja toiveet tiedon laadun ja määrän suhteen. Vanhempia ei tule kohdella tiedon passiivisina vastaanottajina vaan osallistuvina ja aktiivisina tiedon käyttäjinä. Neuvonnan sisältö tulee yksilöidä vanhempien toiveiden ja tarpeiden mukaan. Toiset kaipaavat yksityiskohtaista tietoa, kun taas toiset haluavat tietää vain perusasiat. Neuvonnassa tulee myös ottaa huomioon vanhempien äidinkieli. Tarvittaessa tulee järjestää tulkki neuvontaa varten. Lisätiedon äärelle ohjaaminen on tärkeä osa neuvontaa. Seulontoja koskevan neuvonnan tulee sisältää alla esitetyt kohdat (Taulukko 4) (Ulph ym 2017).

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Taulukko 4. Vastasyntyneiden veritäpläseulontaa koskevan neuvonnan sisältö

Neuvonnan sisältö
• Perustelut seulonnalle • Seulonnan vapaaehtoisuus • Näytteenotto (näytteenottotekniikka, ajankohta, vastasyntyneelle aiheutunut kipu, kivunlievitys, infektioriski) • Tiedonantaminen seulottavista sairauksista (seulottavat sairaudet, sairauksien esiintyvyys väestössä, periytyvyys, sairauksien seuraukset, hoito) • Tuloksista tiedottaminen (tulosten valmistuminen ja tiedottamistapa) • Positiivinen tulos (väärän positiivisen tuloksen todennäköisyys, nopean reagoimisen tärkeys, uusintanäytteenotto, hoidon eteneminen) • Seulontakäytäntöjen muuttuminen, jos kyseessä uudelleensynnyttäjä • Lisätiedon äärelle ohjaaminen

Synnytyssairaalassa synnytyksen jälkeen kättilön tulee muistuttaa seulonnasta ja varmistaa, että perhe on saanut seulontaan liittyvän tiedon raskausaikana, ymmärtänyt saadun neuvonnan sekä antanut suostumuksensa seulontaan osallistumisesta (Ulph ym. 2017).

6.10.4. Potilaiden kulku organisaatiossa(T14 d)

Kyllä, mutta nykyisen veritäpläseulonnan osalta vaihtelua on paljon.

Perustuen vastasyntyneiden aineenvaihduntatautien seulontaa koskeviin selvityksiimme, veritäplänäytteen seulontatuloksen jälkeinen prosessi vaihtelee eri sairaaloiden välillä. Kaikista sairaaloista ei saatu selkeää

STM051:00/2020
VN/21679/2020

kuvausta erityisesti niiden lasten osalta, joilla seulontanäyte on positiivinen, mutta joilla ei todeta jotain seulottavista taudeista.

Kansainväliset tutkimukset viittaavat siihen, että väärä positiivinen tulos lisää ainakin ensimmäisen elinvuoden aikana terveydenhuollon kontaktien määrää jopa kolminkertaiseksi (Karaceper ym. 2016, Tu ym. 2012). Huolen määrä on yhteydessä alkuperäisen informoinnin ja tulosten ilmoittamisen toteutukseen ja laatuun (Vernooij-Langen ym. 2014). Suomessa ei ole tutkittu, miten väärä positiivinen vaikuttaa perheeseen. Koska SCID-seulonassa etsitään vaikeaa immunivajetta on kuitenkin mahdollista, että väärin positiivisten kohdalla mikä tahansa infektiosairaus imeväis tai leikki-iässä lisää terveydenhuollon käyntejä.

Jatkossa on varmistettava, että niiden perheiden, joiden lapsella on todettu väärä positiivinen tulos minkä tahansa seulottavan taudin suhteen, yksilölliset tarpeet tulevat huomioituksi mahdollisesti pitkittyvän huolen poistamiseksi.

6.10.5. Henkilökunnan koulutus (T14f)

Kyllä, mutta nykyisen veritäpläseulonnan osalta vaihtelua on paljon.

Koulutuksen kohderyhmät, määrä ja menetelmät vaihtelevat sairaalasta toiseen. Henkilökunnan säännöllinen koulutus on osa laadunvarmistusta ja jatkuva henkilökunnan koulutus täytyy varmistaa ennen SCID-seulonnan lisäämistä veritäpläseulontaan. Terveystenhoitajille, jotka antavat vanhemmille tietoa raskauden aikaisista ja syntymän jälkeisistä seulonnoista tulee järjestää koulutusta, jotta he pystyvät antamaan vanhemmille ajantasaista ja oikeaa tietoa. Seulontatulosten antamiseen osallistuvan henkilökunnan hyvät vuorovaikutustaidot ja seulontatulosten kertomisen koulutus ovat tärkeä osa seulonnan laadun varmistusta. Väärin positiivisten mahdollisiin seurauksiin tulee kiinnittää huomiota. Selvityshenkilön raportissa esitetään täydennyskoulutusta koskevia ehdotuksia.

6.10.6. Testituloksista tiedottaminen ja neuvonta (T14 g)

Kyllä, mutta nykyisen veritäpläseulonnan osalta vaihtelua on paljon.

Tiedotuskäytännöt niin ennakkotiedon kuin negatiivisten ja positiivisten tulosten osalta ovat eri puolilla maata varsin erilaisia sekä vanhempien että perusterveydenhuollon suuntaan. Kansallista ohjausta kaivataan niin kyselytutkimuksen kuin terveydenhoitajien tapaamisen perusteella. Seulontatulosten

STM051:00/2020
VN/21679/2020

antamiseen osallistuvan henkilökunnan hyvät vuorovaikutustaidot ja seulontatulosten kertomisen koulutus ovat tärkeä osa seulonnan laadun varmistusta. Väärien positiivisten mahdollisiin seurauksiin tulee kiinnittää huomiota.

Selvityshenkilön raportissa on tuotu esiin tiedonvälityksen tärkeys eri toimijoiden välillä.

6.11. Seulonnan ja hoidon kustannukset on kuvattu (WHO9)

Kyllä.

Kustannusvaikuttavuuden mallintaminen on tehty Suomen oloihin. Arvion mukaan SCID-seulonnan kustannukset yhtä lisäelinvuotta kohti olisivat 14 826 euroa. Seulonnan ja diagnostiikan aiheuttamat lisäkustannukset tulisivat olemaan vuositasolla noin 265 000 euroa, mutta aikaisempien diagnoosien ansiosta hoitokustannukset olisivat seulonnan myötä noin 84 000 euroa alhaisemmat kuin ilman seulontaa. On huomattava, että kustannusvaikuttavuusarvion tulos riippuu merkittävästi siitä, mikä hinta seulontanäytteelle asetetaan ja kuinka tehokkaaksi hoito arvioidaan. Lisäksi on huomioitava selvityshenkilön esittämien seulontaohjelman laadun varmistamisen edellyttämien toimenpiteiden kustannukset sekä riskiryhmien kattavan BCG-rokotuksen toteutumisen aiheuttamat lisäkustannukset, kun rokotus siirretään synnytyssairaalasta kahden viikon iässä toteutettavaksi.

Asiantuntija-arvion mukaan noin 10 prosenttia vastasyntyneistä kuuluu Suomessa riskiryhmään ja näiden, keskimäärin 5 600 vastasyntyneen, BCG-rokotus edellyttäisi erillistä vastaanottokäyntiä noin kahden viikon iässä. Koko maan tasolla tästä aiheutuisi 448 000 - 1 736 000 euron kustannus vuosittain, riippuen siitä toteutetaanko lisäkäynti lääkärin vai hoitajan vastaanotolla. Monissa sairaaloissa 2 viikon ikään siirretty BCG-rokotus toteutetaan koulutetun hoitajan toteuttamana ja käynti on sisällytetty synnytyskustannuksiin, eikä siitä lähde erillistä kantalaskua. Käyntikustannuksia voisi lisätä myös niihin mahdollisesti liittyvät peruuttamatta jääneet ajanvaraukset, tarvittavat tulkkipalvelut sekä rokotteisiin liittyvä hävikki. Lisäksi on mahdollista, että rokotuskattavuuden ylläpitäminen vaatii muita lisätoimia ylimääräisten rokotuskäyntien lisäksi.

THL:n arvion mukaan rokotuskattavuuden heikkeneminen SCID-seulonnan myötä lisäisi tuberkuloositapauksia keskimäärin yhdellä joka toinen vuosi. Tuberkuloosin hoitokustannukset yhtä vuotta kohti olisivat tällöin maltilliset, alle 20 000 euroa vuodessa, mikäli lääkitys avohoidossa voidaan toteuttaa ilman valvontaa. Hoitokustannusten lisäksi kustannuksia aiheutuu myös altistuneiden jäljittämisestä ja testaamisesta.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

6.12. Seulonnan vaikuttavuus on arvioitu (T13)

Kyllä.

Kustannusvaikuttavuusanalyysi Suomen oloihin on tehty ja sitä varten on selvitetty Suomen kustannustasot. Mallinnuksen mukaan ilman seulontaa kuolisi keskimäärin 1 lapsi kahdessa vuodessa, kun taas SCID-seulonnan myötä kuolemia olisi yksi kymmenessä vuodessa. Kyseessä on hyvin harvinainen sairaus ja yhtä syntymäkohorttia kohti seulonnalla saavutettaisiin keskimäärin 12,2 lisäelinvuotta.

Vaikuttavuutta arvioitaessa on huomioitava, että SCID-tauti olisi lisäys jo nyt seulottavien 22 harvinaisen taudin kokonaisuuteen, jossa osa seulottavista taudeista on vielä SCID-tautiakin harvinaisempi.

Seulonnan haittana on mahdollinen BCG-rokotuksen siirtämiseen liittyvä tuberkuloosiriskin lisääntyminen, jos riskiryhmän rokotekattavuudesta ei pystytä huolehtimaan.

6.13. Seulonta on jatkuvaa (WHO10)

Kyllä, jos se päädytään Suomessa aloittamaan.

Turussa ja Helsingissä on pilotoitu SCID-seulontaan soveltuvaa menetelmää jo jonkin aikaa. Koko seulontaprosessin laadun varmistaminen edellyttää kansallista ohjausta ja ratkaisuja selvitysraportissa esitettyjen korjaavien toimenpiteiden toteutuksesta.

6.14. Seulonnan kokonaiskustannukset ovat kohtuulliset (WHO9)

Seulonnan kokonaiskustannukset ovat kohtuulliset muihin terveydenhuoltopalveluihin verrattuna.

Kyllä edellyttäen, että seulontaprosessi on yhdenmukainen, laadukas ja tuberkuloosin riskiryhmän rokotekattavuus ei heikkene eikä sen varmistaminen aiheuta kohtuuttomia lisäkustannuksia

Palveluvalikoimaneuvosto arvioi SCID-seulonnan ja siihen liittyvien lisäkustannusten kohtuullisuutta suhteessa terveydenhuollon muihin toimiin. Kustannusten kohtuullisuuteen vaikuttaa oleellisesti se, miten veritäpläseulonnan laatu varmistetaan, millaiseksi seulontanäytteen analyysin hinta muodostuu sekä miten BCG-rokotuskattavuus varmistetaan ja mitä se maksaa.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

7. Kotimaiset ja kansainväliset suositukset

7.1. Kotimaiset suositukset

Virallista suositusta ei ole.

7.2. Kansainväliset suositukset

Uusimman katsauksen mukaan (Quinn ym. 2020) SCID on lisätty vastasyntyneiden seulontaohjelmiin seuraavissa 10 maassa: Saksa, Islanti, Israel, Libanon, Uusi Seelanti, Norja, Ruotsi, Sveitsi, Taiwan ja Yhdysvallat. Lisäksi seuraavissa 10 maassa on menossa pilottivaihe tai seulonta toteutetaan vain osassa maata: Brasilia, Kanada, Suomi, Italia, Japani, Hollanti, Puola, Saudi Arabia, Espanja ja Turkki.

8. Suosituksen valmistelu

1.11.2018	Palveluvalikoimaneuvosto päätti perustaa Seulontajaosto:SCID-jaoston
12.12.2018	Palveluvalikoimaneuvosto nimesi jaoston jäsenet
16.1.2019	Sihteeristön ja puheenjohtajan 1. kokous
5.2.2019	Palveluvalikoimaneuvosto hyväksyi seulontaohjelman arvioinnissa käytettävät kriteerit
20.2.2019	Sihteeristön ja puheenjohtajan 2. kokous
11.3.2019	Jaoston 1. kokous, sovittiin kyselytutkimuksen tekemisestä
17.4.2019	Kysely sairaanhoitopiirien kirjaamoihin
21.5.2019	Jaoston 2. kokous
13.8.2019	Sihteeristön ja puheenjohtajan 3. kokous
22.8.2019	Jaoston 3. kokous
30.9.2019	Jaoston 4. kokous
29.10.2019	Palveluvalikoimaneuvoston kokous, ohjeistusta jatkotyöskentelyyn
19.11.2019	Terveystieteiden haastattelu
22.11.2019	Jaoston 5. kokous
12.12.2019	Palveluvalikoimaneuvoston kokous, tiedotetaan selvitystyön käynnistymisestä (aikaväli 1.1.-30.3.2020)
15.1.2020	Jaoston 6. kokous
19.3.2020	Palveluvalikoimaneuvoston kokous, tiedotetaan valmistelutyön vaiheesta
25.3.2020	Jaoston 7. kokous

STM051:00/2020
VN/21679/2020

23.4.2020	Palveluvalikoimaneuvoston kokous, esitetään selvityshenkilön raportti ja ohjeistettiin suosituksen viimeistelyä
13.5.2020	Jaoston 8. kokous
11.6.2020	Palveluvalikoimaneuvoston kokous, hyväksytään luonnokset otakantaa.fi palveluun
8.9.2020	Jaoston 9. kokous
25.9.2020	Palveluvalikoimaneuvoston kokous, hyväksytään suositus, valmistelumuistio ja tiivistelmä

9. Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Palko perusti SCID-seulontaa varten jaoston toimikaudeksi 12.12.2018-30.6.2020. Jaoston toimikautta jatkettiin Palkon 14.8.2020 tekemällä päätöksellä suosituksen valmistumiseen asti. Sen jäsenet ovat

Puheenjohtaja Minna Kaila, terveydenhuollon hallinnon professori, Helsingin yliopisto

Jäsenet

Lasten infektiosairauksien erikoislääkäri, emeritusprofessori Matti Korppi, Tampereen yliopistollinen sairaala

Vastuualuejohtaja, ylilääkäri Marja-Leena Lähdeaho, Tampereen yliopistollinen sairaala

Emeritaprofessori Marjukka Mäkelä, Kööpenhaminan yliopisto, 14.8.2020 alkaen

Erikoistutkija Suvi Mäklin, Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, terveystaloustiede

Neuvotteleva virkamies Arja Ruponen, Sosiaali- ja terveysministeriö, 14.1.2019 alkaen

Lasten hematologian erikoislääkäri Mervi Taskinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri

Lasten infektiosairauksien erikoislääkäri Terhi Tapiainen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Asiantuntija

Marjukka Mäkelä, emeritaprofessori, 1.1.2020- 30.6.2020

Sihteeristö

Ilona Autti-Rämö, dos, Palkon pääsihteeri, STM

Sari Koskinen, Palkon sihteeri, STM

Marjukka Mäkelä, emeritaprofessori, Palkon sivutoiminen sihteeri, STM 31.12.2019 asti

Laura Sandström, korkeakouluharjoittelija, STM, 23.3-22.6.2020

STM051:00/2020
VN/21679/2020

10. Viitteet

- Abd Hamid IJ, Slatter MA, McKendrick F, Pearce MS, Gennery AR. Long-term outcome of hematopoietic stem cell transplantation for IL2RG/JAK3 SCID: a cohort report. *Blood* 2017;129:2198-201.
- Abrams DA, Chen T, Odriozola P, Cheng KM, Baker AE, Padmanabhan A, Ryali S, Kochalka J, Feinstein C, Adams SP, Rashid S, Premachandra T, Harvey K, Ifederu A, Wilson MC ym. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay. *J Clin Immunol* 2014;34:323-30.
- Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, Bishop T, Grimbacher E, Nguyen AA ym. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics* 2019;143(2). pii: e20182300.
- Argudo-Ramirez A, Martin-Nalda A, Marin-Soria J et al. First universal newborn screening program for severe combined immunodeficiency in Europe. Two-year's experience in Spain (Catalonia) *Front. Immunol* 2019. Article 2406).
- Ardiel EL, Rankin CH. The importance of touch in development. *Paediatr. Child Health* 2010;15:153-156.
- Autti-Rämö I, Malila N, Mäkelä M, Leppo K. Lisääkö seulonta terveyttä? *Suom Lääkäril* 2006;61: 2997-3001.
- Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W, Martin D. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2010; 28:6609-12.
- Blom M, Pico-Knijnenburg I, Sijne-van Veen M, Boelen A, Bredius RGM, van der Burg M ym. An evaluation of the TREC assay with regard to the integration of SCID screening into the Dutch screening program. *Clin Immunol* 2017;180:106-110.
- Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG ym. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood* 2011;117: 3243-6.
- Buckely RH. The multiple causes of human SCID. *J Clin Invest* 2004;114:1409-11.
- Chan K, Davis J, Pai SY, Bonilla FA, Puck JM, Apkon M. A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Mol Genet Metab.* 2011;104(3):383-389. doi:10.1016/j.ymgme.2011.07.007

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Ding Y, Thompson JD, Kobrynski L, Ojodu J, Zarbalian G, Grosse SD. Cost-effectiveness/cost-benefit analysis of newborn screening for severe combined immune deficiency in Washington State. *J Pediatr* 2016;172:127-35.

Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, Puck JM. Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:733-42.

Dvorak CC, Haddad CC, Buckley RH: The genetic landscape of severe combined immunodeficiency in the United States and Canada in the current era (2010-2018). *J Allerg Clin Immunol* 2019;143:405-406.

Gennery AR, Cant AJ. Diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Clin Pathol* 2001;54:191-5.

Glanzmann E, Riniker P. Essentielle Lymphocytophthise; ein neues Krankheitsbild aus der Säuglingspathologie [Essential lymphocytophthisis; new clinical aspect of infant pathology]. *Ann Paediatr*. 1950;175(1-2):1-32.

Hamid IJ, Slatter MA, McKendrick F, Pearce MS, Gennery AR. Long-term outcome of hematopoietic stem cell transplantation for IL2RG/JAK3 SCID: a cohort report. *Blood*. 2017;129(15):2198-2201. doi:10.1182/blood-2016-11-748616

Hazenber MD, Verschuren MC, Hamann D, Miedema F, van Dongen JJ. T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation. *J Mol Med* 2001;79:631-40.

Heimall J, Cowan MJ. Long term outcomes of severe combined immunodeficiency: therapy implications. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:1029-40.

Herse F, Kiljander T, Lehtimäki L. Annual costs of chronic obstructive pulmonary disease in Finland during 1996-2006 and a prediction model for 2007-2030. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:15015. Published 2015 Mar 26. doi:10.1038/npjpcrm.2015.15

Hofer MA. The psychobiology of early attachment. *Clin Neurosci Res* 20015: 4;291-300.

Karaceper MD, Chakraborty P, Coyle D, Wilson K, Kronick JB, Hawken S, Davies C, Brownell M, Dodds L, Feigenbaum A, Fell DB, Grosse SD, Guttman A, Laberge AM, Mhanni A, Miller FA, Mitchell JJ, Nakhla M, Prasad C, Rockman-Greenberg C, Sparkes R, Wilson BJ, Potter BK. The health system impact of false positive newborn screening results for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016; 11:12 DOI 10.1186/s13023-016-0391-5

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Kong FK, Chen CL, Six A, Hockett RD, Cooper MD. T cell receptor gene deletion circles identify recent thymic emigrants in the peripheral T cell pool. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1536-40.

Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK ym. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014;312:729-38.

Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:140-50.

Leipälä J, Ignatius J, Autti-Rämö I, Mäkelä M: Sikiöseulonnat. Opas raskaana oleville. THL, Yliopistopaino 2009

Leong V, Byrne E, Clackson K, Georgieva S, Lam S, Wass S. (2017). Speaker gaze increases information coupling between infant and adult brains. *Proc Natl Acad Sci USA*, 114(50), 13290-13295.

Lund A, Wibrand F, Skogstrand K, Cohen A, Christensen M, Bak Jäpelt R, Dunø M, Skovby F, Nørgaard-Pedersen B, Gregersen N, Storstein Andresen B, Jentoft Olsen RK, Hougaard D. Danish expanded newborn screening is a successful preventive public health programme. *Dan Med J* 2020; 67:1-8

Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z ym. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1134-41.

Menon V. Neural circuits underlying mother's voice perception predict social communication abilities in children. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:6295-6300.

Moore ER, Bergman N, Anderson GC, Medley N. (2016) Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* (2016), 11

Muhonen M. Vastasyntyneiden SCID-seulonta TREC-analyysin avulla. Pro gradu-tutkielma, Turun yliopisto 13.8.2019. Saatavilla osoitteessa: <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2019081924623>, noudettu 22.12.2019.

Mäklin, S., Kokko, P. (2020) Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. THL työpaperi 21/2020. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos, Helsinki

Nejat S, Buxbaum C, Eriksson M, Pergert M, Bennet R. Pediatric tuberculosis in Stockholm: a mirror to the world. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(3):224-227. doi:10.1097/INF.0b013e31823d923c

Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC ym. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014;371: 434-46.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Quinn J, Orange JS, Modell V, Modell F: The case for severe combined immunodeficiency (SCID) and T cell lymphopenia newborn screening: saving lives...one at a time. *Immunol Res*, published on line 04 march 2020.

Ryhänen S, Huttunen P, Heiskanen K, Seppänen M, Kainulainen L, Tapiainen T ym. Lasten vaikean synnynnäisen immuunivajeen hoito kantasolusiirron avulla. *Suom Lääkäril* 2017;34:1776-81.

Schore AN. Effects of a secure attachment relationship on right brain development, affect regulation, and infant mental health. *Infant Mental Health Journal* 2001;22:7-66.

Suliaman F, Al-Ghonaum A, Harfi H. High incidence of severe combined immune deficiency in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Pediatric Asthma Allergy Immunol* 2006;9:14-8.

Sullivan RM, Toubas P. Clinical usefulness of maternal odor in newborns: soothing and feeding preparatory responses. *Biol Neonate* 1998;74:402-408.

Torkki P, Leskelä RL, Linna M, et al. Cancer costs and outcomes in the Finnish population 2004-2014. *Acta Oncol*. 2018;57(2):297-303. doi:10.1080/0284186X.2017.1343495

Trevarthen C, Aitken KJ. Infant intersubjectivity: research, theory and clinical application. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42:3-48.

Tu W-J, He J, Chen H, Shi X-D, Li Y. Psychological Effects of False-Positive Results in Expanded Newborn Screening in China. *PLoS ONE* 2012; 7(4): e36235. doi:10.1371/journal.pone.0036235

Ulph F, Wright S, Dharni N, Payne K, Bennett R, Roberts S, Walshe K ja Lavender T: Provision of information about newborn screening antenatally: a sequential exploratory mixed-methods project. *Helath Technol Assess* 2017;21:(55)

Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics*. 1994;94(1):1-7

Van der Ploeg CPB, Blom M, Bredius RGM, van der Burg, Schielen PCJ, Verkerk PH. Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2019;178:721-9.

van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J Clin Immunol*. 2015;35(4):416-430. doi:10.1007/s10875-015-0152-6

Verbsky J, Thakar M, Routes J. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:622-7.

STM051:00/2020
VN/21679/2020

Vernooij-van Langen AMM, van der Pal SM, Reijntjens AJT, Loeber JG, Dompeling E, Dankert-Roelse JE. Parental knowledge reduces long term anxiety induced by false-positive test results after newborn screening for cystic fibrosis. *Molec Gen Metab Reports* 2014; 1: 334–344

Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, Ballow M, Isabelle J, DiAntonio L. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. *J Clin Immunol* 2014;34:289-303.