

Palveluvalikoimaneuvoston suositusluonnos

Yhteenveto suosituksesta

Palko katsoo, että käynnissä olevaan vastasyntyneiltä otettavaan veritählynäytteeseen perustuvaan seulontaohjelmaan voidaan lisätä uutena tautina SCID edellyttäen, että

1. Yliopistosairaalat vastaavat keskittämisesetuksen mukaisesti yhdessä siitä, että vastasyntyneiden veritählynäytteeseen perustuvassa seulontaprosessissa todetut seulontaprosessin laatuongelmat sekä tiedonkeruun heikkoudet korjataan terveydenhuollon ammattilaisten toiminnan (koulutus, vanhemmille tiedottaminen ja tiedon välittäminen sekä kirjaaminen) osalta.
2. Tuberkuloosin riskiryhmän BCG-rokotusten siirto noin kahden viikon iässä erillisellä rokotekäynnillä toteutettavaksi voidaan kansallisesti varmistaa siten, että rokotuskattavuus ei heikkene. Tämä edellyttää yhtenäistä tiedonkulkua riskiryhmän tunnistamisesta rokotuksen toteutumisen varmistamiseen. THL antaa BCG-rokotuksen toteuttamisesta kansallisen ohjeen.
3. SCID-seulonnan kansallista seulontarajaa lasketaan niin, että seulontanäytteen positiivinen ennustearvo on vähintään 10%, mikä edellyttäisi TREC raja-arvon laskemista vähintään 18:aan. Mahdollisuuksia edelleen tarkentaa jatkotutkimuksiin kutsuttavia tulee selvittää.

Lisäksi Palko kiinnittää huomioita selvitysraportissa todettuun ongelmaan, että nykyisin seulottavista taudeista 17/22 osalta ei ole tehty seulontakriteerien mukaista kansallista arviota ennen niiden lisäämistä seulontaohjelmaan. Nämä tulisi jatkossa arvioida.

Kansallisesta seulontojen ohjauksesta, laadunvalvonnasta ja raportoinnista sekä veritählynäytteestä tällä hetkellä seulottavien tautien arviointitarpeesta ja uusien tautien lisäämisen edellytyksistä tehdään erillinen STM:n päätös.



STM038:00/2017

Termit ja lyhenteet

BCG-rokote	Tuberkuloosirokote (bacillus Calmette-Guerin)
FinCCHTA	Kansallinen HTA-koordinaatioyksikkö
GVHD	Käänteishyljintä (graft vs. host disease)
HUS	Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri
SASKE	Synnynäisten aineenvaihduntasairauksien seulontakeskus, sijaitsee TYKSin yhteydessä
SCID	Vaikea sekamuotoinen immuunivajavuus (severe combined immunodeficiency), alkaa vastasyntyneenä
TREC -määritys	T-solureseptorimääritys (T-cell receptor excision circle assay)
TYKS	Turun yliopistollinen keskussairaala
WHO	Maailman terveysjärjestö (World Health Organisation)



STM038:00/2017

Sisällys

1.	Perusteet suosituksen laatimiseen.....	4
2.	Suosituksen kohderyhmä.....	4
3.	Arvioitava menetelmä.....	4
4.	Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät	5
5.	Eettiset näkökulmat	7
6.	Johtopäätökset.....	8
7.	Yhteenveto suosituksesta.....	9
8.	Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta.....	9



STM038:00/2017

1. Perusteet suosituksen laatimiseen

Turun yliopistollisen keskussairaalan Lasten ja nuorten klinikka ja Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin Uusi lastensairaala ehdottivat FinCCHTAlle arvioitavaksi vaikean sekamuotoisen immuunivajeen (severe combined immunodeficiency eli SCID) seulonnan lisäämisen käynnissä olevaan vastasyntyneiden kantapääverinäytteestä tehtävään aineenvaihduntatautiin seulontaohjelmaan. FinCCHTA tarjosi aiheita Palkon tehtäväksi. Palko päätti 1.11.2018 kokouksessa ottaa aiheen käsitelläkseen, koska kyseessä on uuden taudin lisääminen jo käynnissä olevan seulontaohjelman tautipaneeliin ja haluttiin varmistaa, että seulontaohjelma toteutuu laadukkaasti ja uusien tautien lisäämisen periaatteet selkeytetään. Palko perusti "Vaikean sekamuotoisen immuunivajeen (SCID) seulonta vastasyntyneiden kantapääverinäytteestä" – suositustyötä varten erillisen jaoston. Palko päätti 5.2.2019, että SCID-seulonnan arvioinnissa käytetään WHO:n ja Tanskan eettisen neuvoston kriteereihin perustuvia STM:n seulontatyöryhmän hyväksymiä seulontakriteerejä¹. Suositus perustuu valmistelumuistiossa esitettyihin taustatietoihin.

2. Suosituksen kohderyhmä

Seulonalla pyritään löytämään ne vastasyntyneet, joilla on vakava sekamuotoinen immuunivaje eli SCID jo ennen taudin aiheuttamia kliinisiä oireita. SCID on vakavin lapsuusiällä todettu synnynnäinen immuunivaje. SCID:n esiintyvyydeksi Suomessa on arvioitu noin 1:58 000 vastasyntyntä kohden. 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. Terveeltä luovuttajalta saatu kantasolusiirto on tehokas ja parantava hoito, ellei lapselle ole kehittynyt merkittäviä infektiotilanteita ennen hoitotoimenpidettä.

3. Arvioitava menetelmä

Kyseessä on seulontaohjelma ja sen arviointi koostuu 14 erillisestä kohdasta. Seulonta alkaa siitä tiedottamisesta ja päättyy hoidon järjestämiseen. Kunkin kriteerin arviointi on kuvattu tarkemmin valmistelumuistion kappaleissa 6, sivut 26-40.

Seulontaan käytettävä verinäyte otetaan jo muussa seulontakäytössä olevasta veritäplänäytteestä, joka otetaan lähes kaikilta vastasyntyneiltä, kun he ovat vähintään 48 tunnin ikäisiä. Verinäytteestä määritetään

¹ Autti-Rämö I, Malila N, Mäkelä M, Leppö K. Lisääkö seulonta terveyttä? Suom Lääkäril 2006;61: 2997-3001.

STM038:00/2017

PCR-menetelmällä T-lymfosyyttien T-solureseptorin kypsymisessä vapautuvia DNA-kappaleita (T-cell receptor excision circles eli TREC). Niiden esiintyminen veressä on merkki T-solujen normaalista kypsymisestä ja SCID-potilailla TREC-kappaleiden määrä on hyvin pieni tai olematon.

Seulonnassa käytetty TREC-kappaleiden raja-arvo vaikuttaa merkittävästi lisätutkimuksiin ohjattavien lasten määrään. Keskeistä on tunnistaa kansallisesti oikea raja-arvo, jonka avulla on mahdollista tunnistaa vuosittain syntyvät 1-2 SCID potilasta siten, että niiden jatkotutkimuksiin ohjattavien lasten määrä, joilla ei ole SCID:iä, olisi mahdollisimman pieni. Riippuen TREC määrästä jatkotutkimukset voidaan joutua tekemään päivystyksenä, jolloin lapsi otetaan sairaalaan suojaeristykseen tai lapsi voidaan tutkia poliklinisesti seuraavana arkipäivänä ja hän voi odottaa vastauksia kotona.

Toiselta henkilöltä saatu (allogeeninen) kantasolusiirto on vaikean sekamuotoisen immuunivajeen parantava hoito. Siinä viallisia soluja tuottava luuydin vaihdetaan terveeltä henkilöltä saatuihin kantasoluihin, jotka rakentavat uuden immuunijärjestelmän. Kantasoluja voi luovuttaa kudostyypiltään sopiva sisarus, rekisteriluovuttaja tai terve vanhempi. Jos SCID-tauti varmistuu jatkotutkimuksissa, pyritään kantasolusiirto tekemään ennen 3 kk:n ikää ja lapsi on siihen asti sairaalassa suojaeristyksessä.

Kantasolusiirtoa ja sen jälkeistä hoitoa käsitellään tässä suosituksessa eri vaihtoehtoihin (seulonta vs. ei-seulonta) liittyvien ennusteiden ja hoitokustannusten osalta, hoidon toteutusta ei tarkemmin kuvata. Kantasolusiirrot on Suomessa keskitetty Helsingin Uuteen Lastensairaalaan ja niitä toteutetaan useissa eri sairauksissa. Imeväisen, oireettoman lapsen kantasolusiirrosta ei Suomessa ole vielä kokemusta mutta toteutukseen liittyy vähemmän riskejä kuin oireisten lasten hoidossa.

4. Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät

SCID-seulonnan tavoitteena on varhainen diagnoosi ja parantavan hoidon eli allogeenisen kantasolusiirron toteutus jo ennen ensimmäisiä kliinisiä oireita. Seulontaohjelmissa on arvioitava koko seulontaprosessin laadukas toteutuminen, varhaisen tunnistamisen ja hoidon toteutuksen mahdollistama terveyshyöty sekä seulontaohjelman kustannusvaikuttavuus.

SCID-taudin seulonta perustuu sen lisäämiseen vuodesta 2015 käynnissä olevaan aineenvaihduntatautien seulontaohjelmaan, jossa seulontanäyte otetaan vastasyntyneiden kantapäästä ja veritäplänäyte tutkitaan keskitetysti TYKS:in yhteydessä toimivassa synnynnäisten aineenvaihduntasairauksien seulontakeskuksessa (SASKE). Tästä seulonnasta käytetään suosituksessa lyhennettä veritäpläseulonta. STM edellytti 7.4.2014 Yliopistosairaaloille lähettämässään kirjeessä, että yliopistosairaalat vastaavat laajennetun seulonnan suunnittelusta, ohjauksesta ja laadusta. Keskittämisasietus (582/2017) velvoittaa viiden YS huolehtivan aineenvaihduntatautien seulonnasta vastasyntyneiltä, niiden suunnittelusta ja yhteen sovittamisesta alueellisesti käsittäen jatkotutkimukset ja seulontaprosessin laadunvarmistuksen. Seulonta-asetuksessa (339/2011) puolestaan annetaan yleiset seulontojen suunnittelun, tiedottamisen ja arvioinnin periaatteet sekä todetaan, että Terveyden ja hyvinvoinnin laitos seuraa ja arvioi yhteistyössä muiden alan toimijoiden kanssa käynnissä olevia seulontaohjelmia ja niissä käytettäviä menetelmiä.



STM038:00/2017

Veritäpläseulonnan kansallista toteutusta selvitetiin synnytys- ja lastensairaaloihin lähetetyn kyselyn avulla. Toteutuksessa esiintyi merkittäviä alueellisia eroja (katso valmistelumuistio kappaleet 3.1 ja 3.2, sivut 12-15). Koko seulontaprosessin laadun parantamiseksi tarvittavien toimenpiteiden tunnistamiseksi käynnistettiin erillinen selvitystyö² (katso valmistelumuistion kappale 4, sivut 24-25). Selvitysraportissa esitettyjen laadun varmistamiseksi tarvittavien toimenpiteiden toteutuminen on perusedellytys sille, että veritäpläseulontaan voidaan lisätä uusia tauteja.

Kantasolusiirteen tarttuminen ja pitkäaikainen toiminta edellyttävät 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 identifioimiseen voi kulua aikaa 3-4 kk, sopiva sisarusluovuttaja tunnistetaan nopeammin mutta sisarusluovuttaja löytyy vain neljäsosalle kantasolusiirron tarvitsevista lapsista.

Kantasolusiirron onnistumiseen ja lapsen selviytymisen mahdollisuuksiin vaikuttaa oleellisesti se, onko hän saanut infektioita ja saadaanko infektiot hoidettua. Jos vaikeaa immuunivajetta sairastava potilas saa kantasolusiirron alle 3 kk ikäisenä eikä hänellä ole ollut vakavia infektioita, onnistuu siirto 90 %:lla. Tietyt infektiot (erityisesti pneumocystis jirovecii, CMV tai RSV virukset) voivat vaurioittaa SCID potilaan keuhkojen toimintaa peruuttamattomasti. Jos infektioita ei saada rauhoittumaan ennen kantasolusiirtoa, liittyy siirtoon lisääntynyt sairastavuus erityisesti keuhkojen, maksan ja munuaisten toiminnassa, lyhempi elinajanennuste ja suurempi kuolleisuus. Vaikean infektion riski kasvaa mitä myöhempään tauti todetaan.

Lapselle, jolla on SCID, ei voida antaa heikennettyjä, eläviä rokotteita, sillä ne voivat johtaa heillä vakavaan yleistautiin ja jopa kuolemaan. SCID-seulonta edellyttää tuberkuloosin riskiryhmässä olevien vastasyntyneiden (arviolta noin 10% vastasyntyneistä, riskiryhmien osuus vaihtelee sairaanhoitopiirien välillä) BCG-rokotuksen siirtämistä synnytysairaalaan noin kahden viikon iässä erillisellä rokotekäynnillä annettavaksi. Tällöin seulontavastaus on valmis ja SCID on poissuljettu (katso tarkemmin valmistelumuistio kappale 3.4, sivut 20-24). Imeväisen tuberkuloosi on erittäin vakava yleistauti. Sen hoito on kallista ja myös se voi johtaa lapsen kuolemaan. Tuberkuloosin esiintyvyys riskiryhmässä voi kasvaa, jos rokotekattavuus laskee. SCID-taudin lisääminen vastasyntyneiden veritäpläseulontaan edellyttää, että riskiryhmän rokotekattavuus ei heikkene. THL määrittää tuberkuloosin riskiryhmään kuuluvat henkilöt ja ohjeistaa vastasyntyneiden BCG-rokotusten toteuttamisen.

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä SCID-seulonnan lisäämistä olemassa olevaan vastasyntyneiden aineenvaihduntatautien seulontaan verrattiin nykykäytäntöön, jossa järjestelmällistä seulontaa ei järjestetä ja SCID tunnistetaan vasta taudin luonnollisen kulun myötä. Arviointi tehtiin terveydenhuoltojärjestelmän näkökulmasta, eikä siinä huomioitu muille kuin terveydenhuollolle koituvia kustannuksia. Arvion mukaan SCID-seulonta lisäisi terveydenhuollon kustannuksia, mutta sillä myös saavutettaisiin lisää elinvuosia aikaisemman diagnoosin ja hoitojen myötä. Nykytilanteeseen verrattuna SCID-seulonta aiheuttaisi arviolta

² Matti Salo: Vastasyntyneiden aineenvaihduntasairauksienseulonnan nykytilanteen selvitys. SOSIAALI- JA TERVEYSMINISTERIÖN RAPORTEJA JA MUISTIOITA 2020:18



STM038:00/2017

180 000 euron lisäkustannukset vuodessa. Varhaisemman diagnoosin ja SCID-potilaiden hoidon myötä saavutettaisiin samalla 12,2 lisäelinvuotta. Kustannusvaikuttavuussuhde olisi 14 286 euroa yhtä saavutettua lisäelinvuotta kohti. Seulonnan kustannusvaikuttavuuden kannalta keskeisiä epävarmuustekijöitä ovat SCID:n ilmaantuvuus Suomessa sekä SCID:n ja mahdollisten muiden seulonnassa havaittujen tautien (non-SCID) hoitokustannukset. Tapauksia on Suomessa toistaiseksi niin vähän, ettei rekisteriaineistoista saada luotettavia arvioita näistä, joten käytetyt tiedot perustuvat kansainväliseen kirjallisuuteen sekä asiantuntija-arvioihin. On kuitenkin huomioitava, että SCID-seulonnan kustannusvaikuttavuuden näkökulmasta merkittävin tekijä on seulontatestin hinta. Pilottivaiheen aikana SCID:n seulonnasta ei ole aiheutunut kunnille erillistä kustannusta.

5. Eettiset näkökulmat

SCID-seulonnassa keskeiset eettiset kysymykset liittyvät nykyisen seulontaprosessin alueellisten laatuerojen korjaamisen tarpeisiin, seulonnasta tiedottamiseen, tietoiseen ja tietoon perustuvaan päätökseen osallistua seulontaan, mahdollisten jatkotutkimusten aiheuttamaan huoleen ja väärin positiivisten osuuteen, väärän negatiivisen mahdollisuuden sekä taudin harvinaisuuteen ja vakavuuteen.

Harvinaisten tautien seulonnassa yleisenä ongelmana on se, että seulonnasta tiedottavat eivät juuri ole kyseisiä sairauksia nähneet, mikä vaikeuttaa seulonnan tavoitteista kertomista ja täten myös tietoon perustuvaa osallistumispäätöstä. SCID olisi yksi tauti lisää vastasyntyneiden veritäplänäytteestä nyt seulottavien 22 harvinaisen taudin ryhmään, lisäksi seulotaan hypotyreoosia eli kilpirauhasen vajaatoimintaa napaverinäytteestä. Harvinaisten tautien kohdalla seulonnasta kertominen voi tiedostamattomasti olla myös ohjailevaa ja seulonnan hyötyjä korostavaa, jotta osallistumishalukkuus kasvaisi.

Väärän positiivisen mahdollisuudesta ja sen merkityksestä kerrotaan yleensäkin seulontaohjelmien kohdalla hyvin vähän. Terveystieteiden tutkimusten mukaan todettiin, että veritäpläseulonnassa väärän positiivisen mahdollisuutta ei juuri mainita, vaikka väärä positiivisuus esiintyy enemmän kuin todellisia tautitapauksia jokaisen etsittävän 22 taudin kohdalla. Tällä hetkellä veritäplänäytteestä tehdyissä seulontatutkimuksissa positiivisia näytteitä on vuosittain noin 130 mutta kaikista seulontapositiivista näytteistä vain 6,6% on todellisia tautitapauksia. SCID-seulonnassa nykyisen SASKE:n käyttämän raja-arvon mukaan näitä lisätutkimuksiin kutsuttavia vääräksi positiiviseksi osoittautuneita tulisi vuosittain lisää noin 45 lasta (näistä sairaalahoitossa olevia ennen aikaisena syntyneitä noin 15), jos syntyvyys olisi noin 50 000/vuosi.

Haasteellisimmissa tilanteissa lapsi voidaan joutua ottamaan sairaalaan suojaeristykseen, kunnes jatkotutkimukset ovat valmistuneet. Useimmiten vanhemmat voivat odottaa vastauksia lapsen kanssa kotona. Huoli vakavasta sairaudesta voi vaikuttaa pitkäkestoisesti vanhempien ja lapsen väliseen vuorovaikutukseen. On tunnistettu, että vakuutteluista huolimatta kaikki vanhemmat eivät pysty heti luottamaan siihen, että veritäplänäytteen jatkotutkimuksissa terveeksi todettu lapsi on varmasti terve. Tämä ilmiö on todennäköistä myös SCID:n kohdalla. Lapsen tarkkailu ja huoli pienistäkin oireista voi jatkua pitkään ja vaikuttaa niin vuorovaikutukseen kuin pystyvän vanhemmuuden kokemuksen kehittymiseen sekä lisätä terveydenhuollon käyntejä.

