



Agencija za  
kvalitetu i  
akreditaciju  
u zdravstvu i  
socijalnoj skrbi

## **Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi**

**Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije**

**Prošireni novorođenački probir nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemske spektrometrije masa (engl. Tandem mass spectrometry in expanded newborn screening for inherited metabolic disorders: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 04/2012.**

Studeni 2012. godine

Naziv: Prošireni novorođenački probir nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemske spektrometrije masa (engl. Tandem mass spectrometry in expanded newborn screening for inherited metabolic disorders: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 04/2012.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autor: Mr. sc. Mirjana Huić, dr. med., Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, E. [mirjana.huic@aaz.hr](mailto:mirjana.huic@aaz.hr)

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik ovog dokumenta.

Dostupno na web stranici, <http://www.aaz.hr/main.php?ID=25>

*Citirati kao:* Huić M. Prošireni novorođenački probir nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemske spektrometrije masa (engl. Tandem mass spectrometry in expanded newborn screening for inherited metabolic disorders: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 04/2012. Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije. Zagreb, studeni 2012.

**Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi**

Ul. kneza Branimira 183, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. [aaz@aaz.hr](mailto:aaz@aaz.hr)

## Sadržaj

<b>Sažetak</b>	4
<b>I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj</b>	9
<b>II Procjena zdravstvene tehnologije „Prošireni novorođenački probir nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemske spektrometrije masa“</b>	11
1. Uvod i metode	11
2. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	13
2.1. Nasljedne metaboličke bolesti	13
2.2. Liječenje nasljednih metaboličkih bolesti	13
3. Opis zdravstvene tehnologije: Prošireni novorođenački probir nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemske spektrometrije masa	18
3.1. Prošireni novorođenački probir nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemske spektrometrije masa (MS/MS)	18
3.2. Tandemski spektrometar masa (MS/MS)	21
4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	24
4.1. Sustavni pregledi kliničke učinkovitosti i sigurnosti (engl. Systematic Review, SR)	24
4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja (engl. Randomized Controlled Trials, RCTs)	24
4.3. Opservacijska istraživanja (engl. Observational studies)	24
4.3.1. Prošireni novorođenački probir tehnikom tandemske spektrometrije masa na manjak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca, MCADD	24
4.3.2. Prošireni novorođenački probir nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemske spektrometrije masa, ostale nasljedne metaboličke bolesti	26
5. Troškovi i ekonomske analize	29
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	29
5.2. Sažetak publikacija CUA ili CEA analiza	30
5.3. Hrvatska	33
6. Organizacijski, legalni i etički aspekti	34
6.1. Organizacijski aspekti	34
6.2. Smjernice i stajališta profesionalnih stručnih društava	35
6.3. Legalni i etički aspekti	36
7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije	38
8. Zaključak i preporuke	43
9. Literatura	44

## Sažetak

**Nasljedne metaboličke bolesti** pripadaju skupini monogenetski nasljednih bolesti: uzrokovane su mutacijom jednog gena, većinom se nasljeđuju prema Mendelovim pravilima nasljeđivanja, a čine oko 10% svih monogenetskih nasljednih bolesti. Njihova patogeneza se objašnjava metaboličkim, odnosno biokemijskim poremećajima; mutacija gena dovodi do promjene strukture ili nedovoljne sinteze određenog proteina (genskog produkta), uz njegovu neadekvatnu funkciju radi čega nastaje biokemijski poremećaj uz nastanak određene kliničke slike.

Samostalno svaka metabolička bolest je relativno rijetka, ali zajedno nasljedne metaboličke bolesti zahvaćaju najmanje 1% sve novorođenčadi.

Prema procjenama u Hrvatskoj godišnje se rađa oko 500 djece s nasljednim metaboličkim bolestima, od kojih velika većina ostaje neprepoznata ili se otkrije prekasno (otkriva se jedva 4-5%, dakle 20-25 djece na godinu, radi čega trostruko više nepotrebno umire ili boluje).

**Velik broj nasljednih metaboličkih bolesti ima progresivan i brz tijek, pa ako se ne prepoznaju dovode do smrti ili teških posljedica.**

**Ako se na vrijeme dijagnosticiraju, velik broj može se uspješno liječiti, obično jednostavnim zdravstvenim tehnologijama koja nisu skupe.**

Neke nasljedne metaboličke bolesti mogu se otkriti **novorođenačkim probirom** (engl. newborn screening). Novorođenački probir predstavlja sistematsko ispitivanje cjelokupne novorođenačke populacije na postojanje određene bolesti. Uzorak krvi novorođenčeta mora biti uzet između 48 h i 72 h života.

Zadnjih godina u određenim državama probir je znatno unaprijeđen primjenom nove zdravstvene tehnologije, **tandemske spektrometrije masa (MS/MS)**, kojom se u kapi krvi istovremeno mogu identificirati metaboliti specifični za više od 50 nasljednih metaboličkih bolesti (uglavnom poremećaja u razgradnji aminokiselina, masnih kiselina i organskih acidurija). **Primarni ciljevi proširenog probira su:** fenilketonurija (PKU), klasična homocistinurija (CBS), glutarna acidurija tipa 1 (GA-I), metilmalonska acidurija (MMA), propionska acidurija (PA), izovalerijanska acidurija (IVA), leucinoza (MSUD), manjak karnitinskog nosača (CUD), manjak 3-OH-acil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca/ manjak trifunkcionalnog proteina (LCHAD/TFP), manjak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca (MCAD), te manjak acil-CoA-dehidrogenaze vrlo dugih lanaca (VLCAD). Omogućena je obrada velikog broja uzoraka u kratkom vremenu, trajanja 2 minute po uzorku. Navedenom MS/MS metodom nije moguće raditi probir na galaktozemiju, kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju, hipotireozu, hemoglobinopatije, te biotinidaze.

Odluke o uključenju metaboličke bolesti u program novorođenačkog probira donose se na nacionalnim razinama, a ovise o učestalosti i težini bolesti, mogućnosti liječenja, postojanja dijagnostičkog testa i troškova, ali interes djeteta uvijek mora biti na prvom mjestu. Zato je broj metaboličkih bolesti uključenih u probir različit od države do države.

### **Klinička validnost (osjetljivost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrijednost)**

Novorođenački probir tandemskom spektrometrijom masa na poremećaje metabolizma aminokiselina i acilkarnitina ima visoku osjetljivost (90%-100%) i visoku specifičnost (99-100%) metode, te pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV) od 10%-38%. Dokazi posebno ukazuju na visoku osjetljivost i specifičnost probira na MCADD (osjetljivost i specifičnost od 100%, uz pozitivnu prediktivnu vrijednost od 19%-100%).

Nema dovoljno dokaza o lažno pozitivnim i lažno negativnim rezultatima za pojedinačne bolesti metabolizma, uz nemogućnost direktne usporedbe između pojedinih studija radi različitih graničnih, „cut-off” vrijednosti i različitih vremena uzimanja uzoraka krvi.

Stoga su preporučena daljnja prospektivna istraživanja.

Osjetljivost dosadašnje fluorometrijske metode za fenilketonuriju je 100%, a specifičnost 51%, uz PPV od 17%. Uz novu metodu MS/MS, osjetljivost je 100%, specifičnost 98%, uz pozitivnu prediktivnu vrijednost 86%.

### **Klinička učinkovitost**

Nema objavljenih sustavnih pregleda kliničke učinkovitosti i sigurnosti *randomiziranih kontroliranih ispitivanja* koji bi usporedili provođenje novorođenačkog probira nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemске spektrometrije masa s neprovođenjem takvog probira. Jedan od razloga je da su navedene metaboličke bolesti vrlo rijetke, a potreban je vrlo velik broj novorođenčadi kako bi se osigurala reprezentativnost uzorka za dokaz učinkovitosti probira.

Rezultati sustavnih pregleda *opservacijskih istraživanja* pokazuju kako je novorođenački probir nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemске spektrometrije masa klinički učinkovit i siguran program, koji omogućava pravovremeni dijagnostički postupak, pravovremeni početak liječenja te praćenje bolesnika s nasljednim metaboličkim bolestima, uz značajno smanjenje morbiditeta i mortaliteta takvih bolesnika. To se posebno odnosi na probir na MCADD.

Najnovija prospektivna studija iz Njemačke pokazala je kako je optimalan klinički ishod postignut pogotovo za veliku podgrupu bolesnika s MCADD-om. Fizički i kognitivni ishod bolesnika s presimptomatskom dijagnozom metaboličkih bolesti uključenih u sadašnji panel probira u Njemačkoj (12 metaboličkih bolesti: CACTD, CPT ID, CPT IID, GA I, IVA clasic and mild, LCHADD, MCADD, MHP, MSUD, PKU, VLCADD) jednako je dobar kao i kod fenilketonurije, koja se uzima kao zlatni standard. Potrebni su

rezultati studija iz različitih dijelova svijeta koji bi omogućili potpunu procjenu kliničkih učinaka, škodljivosti i troškova u različitim populacijama.

### **Troškovna učinkovitost**

Međunarodne potpune ekonomske analize (CEA/CUA) ukazuju na troškovnu učinkovitost probira na fenilketonuriju i MCADD, kao i na fenilketonuriju i 14 bolesti metabolizma, metodom tandemske spektrometrije masa, MS/MS. Daljnjim povećanjem broja metaboličkih bolesti gubi se troškovna učinkovitost programa probira. Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. Radi nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije bilo moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Uvijek najveći trošak, za kupovinu uređaja tandemskog spektrometra masa, u RH riješen je donacijom navedenog uređaja Kabinetu za novorođenački skrining RH KBC Zagreb. Prema dopisu KBC Zagreb, dosadašnji probir na fenilketonuriju i kongenitalnu hipotireozu koštao je 35,00 Kn (godišnje 1,6 milijuna Kn); prošireni novorođenački probir korištenjem tandemskog spektrometra masa koštao bi 83,00 Kn po uzorku (godišnje 3,7 milijuna Kn), uzevši u izračun 45.000 porođaja godišnje. Cijena reagensa ista je bez obzira na broj metaboličkih bolesti uključenih u probir. Probir na fenilketonuriju potrebno je s dosadašnje zdravstvene tehnologije prebaciti na novu zdravstvenu tehnologiju, tandemski spektrometar masa (MS/MS), čime ostaju samo troškovi metode na kongenitalnu hipotireozu, a koju nije moguće učiniti tandemskom spektrometrijom masa.

### **Organizacijski, legalni i etički aspekti**

Kabinet za novorođenački skrining, Zavoda za bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, dio je Referentnog centra za medicinsku genetiku i metaboličke bolesti djece Ministarstva zdravlja RH. Provodi specifične testove za bolesti uključene u program novorođenačkog probira.

Postojeći tandemski spektrometar masa, MS/MS uređaj, u Kabinetu za novorođenački skrining RH KBC Zagreb, dobiven je donacijom. Optimalna kvaliteta i troškovna učinkovitost uređaja i laboratorija postiže se uz 30.000-50.000 uzoraka godišnje, što je u Hrvatskoj moguće, uzevši u obzir oko 45.000 porođaja godišnje.

Sadašnji tim ima dugogodišnje iskustvo s nasljednim metaboličkim bolestima, provođenjem probira, testovima potvrde, a educiran je višemjesečnim boravcima u inozemstvu te na brojnim specijaliziranim tečajevima, simpozijima, kongresima. Očekuje se potreba za zapošljavanjem jednog biokemičara i laboratorijskog tehničara. Radi ostvarene suradnje s brojnim međunarodnim centrima moguća je organizacija slanja uzoraka za potvrdu dijagnoze odnosno rezultata probira, kao i kontrolu kvalitetu.

Sukladno važećim Zakonima RH svaka osoba ima pravo na zdravstvenu zaštitu i na mogućnost ostvarenja najviše moguće razine zdravlja, ima pravo na jednakost u cjelokupnom postupku ostvarivanja zdravstvene zaštite, te zdravstvenu uslugu standardizirane kvalitete i jednakog sadržaja.

Rijetke bolesti čine jedan od prioriteta u Europskoj uniji.

Prošireni novorođenački probir treba biti dostupan svoj novorođenčadi, uz dobrovoljno sudjelovanje u probiru i davanje informiranog pristanka. Informacije temeljene na dokazima potrebno je pružiti na razumljivom jeziku za roditelje. Potreban je adekvatan način komunikacije pozitivnih rezultata probira, sadržaja informacija i smjernice za komunikaciju, a za svaki pozitivan test probira nužan je dijagnostički test potvrde u roku od 24 h od pozitivnog nalaza probirnog testa. Treba biti jasan način komunikacije i negativnih rezultata testa. Kapi krvi trebaju biti pohranjene u laboratoriju barem 5 godina radi kontrole kvalitete probira, za što treba postojati informirani pristanak, a uporaba u znanstvene svrhe subjekt je nacionalne regulacije putem etičkih povjerenstava. Treba biti jasan dijagnostički protokol uz smjernice liječenja. Roditelji imaju pravo na informacije i mogućeg usputnog nalaza testa. Potrebno je osigurati privatnost bolesnika i njihovih obitelji.

**U Hrvatskoj se provodi obvezan novorođenački probir na kongenitalnu hipotireozu i fenilketonuriju. Primjena tandemske spektrometrije masa, MS/MS metode, omogućava veću osjetljivost i specifičnost probira na fenilketonuriju, te omogućava provođenje probira i na mnoge druge nasljedne metaboličke bolesti, sve u jednom uzorku, u trajanju 2 minute, uz visoku kliničku validnost testa, poglavito za manjak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca, MCCAD.**

**Probir na fenilketonuriju potrebno je s dosadašnje zdravstvene tehnologije prebaciti na novu zdravstvenu tehnologiju, tandemski spektrometar masa (MS/MS). Svakako se preporuča proširenje novorođenačkog probira na nasljednu metaboličku bolest, manjak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca, (MCADD), uz jasnu kliničku i troškovnu učinkovitost. Također se preporuča proširenje i na klasičnu homocistinuriju (CBS), glutarnu aciduriju tipa 1 (GA-I), metilmalonsku aciduriju (MMA), propionsku aciduriju (PA), te manjak acil-CoA-**

**dehidrogenaze vrlo dugih lanaca (VLCAD). Zbog kliničke učinkovitosti i etičkih razloga potrebno je zapravo razmotriti proširenje novorođenačkog probira metodom MS/MS, na sve primarne ciljeve proširenog probira /fenilketonurija (PKU), klasična homocistinurija (CBS), glutarna acidurija tipa 1 (GA-I), metilmalonska acidurija (MMA), propionska acidurija (PA), izovalerijanska acidurija (IVA), leucinoza (MSUD), manjak karnitinskog nosača (CUD), manjak 3-OH-acil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca/ manjak trifunkcionalnog proteina (LCHAD/TFP), manjak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca (MCAD), te manjak acil-CoA-dehidrogenaze vrlo dugih lanaca (VLCAD)/, centraliziranim postupkom. Optimalna kvaliteta i troškovna učinkovitost laboratorija postiže se uz 30.000-50.000 uzoraka godišnje. Uzorak krvi novorođenčeta mora biti uzet između 48 h i 72 h života.**

**Potreban je trajni nadzor kliničke učinkovitosti programa proširenog novorođenačkog probira, uz razvoj Registra ili uz priključenje na neki od europskih registara: međunarodna suradnja može olakšati evaluaciju.**



# I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

## *Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj*

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kirurških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

2007. godine Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite (*NN 107/2007., Članak 24.*) definirana je uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; “Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija,..... te osigurava bazu podataka vezano uz akreditiranje, unaprjeđivanje kvalitete zdravstvene zaštite, edukaciju i procjenjivanje medicinskih tehnologija....” (<http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/329378.html>). 6. listopada 2010. donesen je Plan i program mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite kojim se utvrđuje što sve obuhvaća procjena zdravstvenih tehnologija

(NN 114/2010.): uspostavu sustava za procjenu zdravstvenih tehnologija (lijekovi, medicinski proizvodi, zdravstveni postupci); određivanje pokazatelja za procjenu i uvođenje novih zdravstvenih tehnologija; davanje mišljenja Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu (u daljnjem tekstu: Agencija) u postupku provođenja javne nabave zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku provođenja javne nabave nove zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku javnog oglašavanja zdravstvene tehnologije koje mora biti sastavni dio oglasa o zdravstvenoj tehnologiji; davanje mišljenja Agencije Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (u daljnjem tekstu: HZZO) o zdravstvenoj tehnologiji za sve izvorne lijekove, medicinske proizvode i zdravstvene postupke za koje mišljenje Agencije zatraže povjerenstva i stručne službe HZZO (<http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx>). Navedeni je na snazi do donošenja novog Plana i programa mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite.

Od 12. studenog 2011. godine, novim Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi, NN 124/11, [http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011\\_11\\_124\\_2472.html](http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_11_124_2472.html), dodatno je definirana uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“

**Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravlje na prijedlog Agencije.**

U suradnji Odjela za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting” objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu, <http://www.aaz.hr/main.php?ID=21>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

## **II Procjena zdravstvene tehnologije „Prošireni novorođenački probir nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemске spektrometrije masa“**

### **1. Uvod i metode**

20. veljače 2012. godine KBC Zagreb zatražio je ekonomsku analizu o opravdanosti primjene proširenog novorođenačkog probira (dopis je zaprimljen 27.02.2012.). U daljnjem obrazloženju traži se HTA analiza koja je potrebna radi utvrđivanja isplativosti te prijedloga Vladi Republike Hrvatske za utvrđivanjem nove pozicije Državnog proračuna za projekt proširenja programa novorođenačkog probira s povećanjem cijene te osiguranjem sredstava na posebnoj poziciji Državnog proračuna izvan maksimalnih ugovorenih financijskih sredstava KBC Zagreb s Hrvatskim zavodom za zdravstveno osiguranje (HZZO). U pravitku je dostavljeno Godišnje izvješće o radu Kabineta za novorođenački probir Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, odgovor HZZO-a na prijedlog cijene proširenih laboratorijskih usluga proširenog novorođenačkog probira KBC Zagreb, te dvije tablice.

Iz dostavljene dokumentacije vidljivo je kako je 6. srpnja 2010. godine Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi dalo suglasnost na proširenje programa novorođenačkog probira u RH uvođenjem tehnike tandemске spektrometrije masa (Klasa 510-08/10-01/14, Urbroj 534-05-1-1/I-10-3).

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) prosljedio je dopis KBC-u Zagreb 25. siječnja 2012. (Klasa 500-05/11-01/7, Urbroj 338-01-34-12-3) uz zamolbu za dostavom godišnjeg broja novooboljelih tijekom proteklih pet godina za svaku bolest koja bi se uključila u program probira kao i procjenu očekivanog broja novooboljelih u 2012. godini, uz osjetljivost i specifičnost predloženog testa za svaku od navedenih bolesti.

Zatražena je i ekonomska analiza sa strane Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu (odnosno HTA analiza).

Temeljem zamolbe KBC Zagreb, zaprimljene 27.02.2012. godine, Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije, pripremio je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvene tehnologije pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir (nije definiran Pravilnik za procjenu zdravstvenih tehnologija, a važeći pravilnici ne definiraju ulogu HTA u procesima donošenja odluka u zdravstvenoj politici, dok neki onemogućavaju dobivanje službenih podataka), nedostatak zaposlenika u Odjelu i nedostatna financijska sredstva.

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, kritički su procijenjeni, nadopunjeni rezultatima novijih studija (opservacijskih istraživanja, jer ne postoje rezultati randomiziranih kontroliranih ispitivanja, te studija ekonomskih analiza) i prilagođeni na nacionalnu razinu.

U izradi ove procjene korišteni su zatraženi i dostavljeni podatci i dokumenti Kabineta za novorođenački skrining RH KBC Zagreb; proizvođača uređaja odnosno laboratorijskog instrumenta tandemskog spektrometra masa (MS/MS), tvrtke AB SCIEX; masenog spektrometra HPLC Nexera, tvrtke Shimadzu (in vitro dijagnostičkog medicinskog proizvoda s oznakom CE, prema Direktivi 98/79/EC), te dokumenti o in vitro medicinskom proizvodu Chromsystems reagens kit s kontrolama, kalibratorom i kolonom za LC-MS/MS analizu, proizvođača Chromsystems instruments and Chemicals GmbH.

## **2. Bolesti u kojoj se primjenjuju navedene zdravstvene tehnologije (1-3)**

### **2.1. Nasljedne metaboličke bolesti**

Nasljedne metaboličke bolesti pripadaju skupini monogenetski nasljednih bolesti: uzrokovane su mutacijom jednog gena, većinom se nasljeđuju prema Mendelovim pravilima nasljeđivanja, a čine oko 10% svih monogenetskih nasljednih bolesti. Njihova patogeneza se objašnjava metaboličkim, odnosno biokemijskim poremećajima; mutacija gena dovodi do promjene strukture ili nedovoljne sinteze određenog proteina (genskog produkta), uz njegovu neadekvatnu funkciju radi čega nastaje biokemijski poremećaj uz nastanak određene kliničke slike.

Nasljedne metaboličke bolesti dijele se na nekoliko načina: jedan je prema području metabolizma koje je zahvaćeno bolešću, kao npr. poremećaj metabolizma aminokiselina, masti, šećera, organske acidurije...

Samostalno svaka metabolička bolest je relativno rijetka, ali zajedno nasljedne metaboličke bolesti zahvaćaju najmanje 1% sve novorođenčadi.

Prema procjenama u Hrvatskoj se godišnje rađa oko 500 djece s nasljednim metaboličkim bolestima, od kojih velika većina ostaje neprepoznata ili se otkrije prekasno (otkriva se jedva 4-5%, dakle 20-25 djece na godinu, radi čega trostruko više nepotrebno umire ili boluje).

Velik broj nasljednih metaboličkih bolesti ima progresivan i brz tijek, pa ako se ne prepoznaju dovode do smrti ili teških posljedica.

Ako se na vrijeme dijagnosticiraju, velik broj se može uspješno liječiti.

Također s obzirom na nasljeđivanje prema Mendelovim pravilima, rizik ponavljanja u porodici je visok.

### **2.2. Liječenje nasljednih metaboličkih bolesti**

Liječenje nasljednih metaboličkih bolesti specifično je za pojedinu bolest, individualno i u domeni liječnika supspecijalista.

Temelji se ili na ograničenju unosa ili na ograničenju stvaranja supstrata za reakcije koje ne teku normalno, nadomjestku produkta reakcije koji nedostaje, poticanju eliminacije nagomilanih toksičnih produkata, davanju enzima koji nedostaje, transplantaciji organa, genskoj terapiji, simptomatskim mjerama, psihosocijalnoj potpori, uz pravilno genetsko informiranje obitelji.

### **Poremećaj razgradnje aminokiselina**

U navedenu skupinu spadaju fenilketonurija i druge hiperfenilalaninemije; tirozinemije; homocistinurija i ostali poremećaji aminokiselina koje sadržavaju sumpor; neketotična hiperglicinemija; poremećaji ciklusa ureje i hiperamoniemija; poremećaji metabolizma ornitina.

**Fenilketonurija** nastaje zbog poremećaja u oksidaciji aminokiseline fenilalanina u tirozin, radi mutacije gena koji kodira jetreni enzim fenilalanin-hidroksilazu. Posljedica je insuficijencija enzima i nemogućnost oksidacije fenilalanina u tirozin s povećanjem koncentracije fenilalanina i njegovih nenormalnih metabolita u stanicama i tjelesnim tekućinama.

Dijagnozu treba postaviti rano, u prvim danima života kako bi liječenje bilo uspješno. Zato se provodi novorođenački probir.

U liječenju se provode dijetetske mjere: unošenje hranom samo onoliko fenilalanina koliko je potrebno za ugradnju u vlastite proteine kako bi se spriječilo njegovo nakupljanje i oštećenje mozga. Dijetu je moguće provoditi jedino posebnim mješavinama aminokiselina bez fenilalanina.

Prognoza rano otkrivene i liječene djece je odlična, tako da se djeca s liječenom fenilketonurijom ni po čemu ne razlikuju od svojih vršnjaka.

Prognoza neliječene djece je vrlo loša s obzirom na propadanje mentalnih i neuroloških funkcija, simptomatsku epilepsiju i ostale komplikacije koje prate takvu djecu. Oko polovice neliječene djece doživi 20 godina, oko trećine 30 godina.

Sada se novorođenački robir na fenilketonuriju provodi centraliziranim programom sistematskog traganja, uz mjerenje koncentracije fenilalanina u krvi tzv. Guthrijev testom. Nekoliko kapi kapilarne krvi novorođenčeta osuši se na posebnom listiću filtrirnog papira i iz rodilišta se poštom šalje u centralni laboratorij. Pozitivan Guthrijev test nalaže hitan poziv djetetu na pregled i daljnju dijagnostičku obradu u odgovarajućem centru.

### **Homocistinurija**

Najčešći prirodni uzrok homocistinurije je manjak cistation-beta-sintetaze koji se obično očituje progresivnim promjenama na oku (visoka miopija, luksacija leće), središnjem živčanom sustavu (blaža do umjerena mentalna retardacija), kostima (marfanoidan izgled) i sklonošću tromboembolijama. Bolest se obično ne prepoznaje prije školske dobi. U polovine bolesnika davanje kofaktora, piridoksina (vitamina B6) ispravlja metabolički poremećaj. U ostalih se pokušava liječiti dijetom s malo metionina i stimulacijom remetilacije homocisteina u metionin davanjem folne kiseline i betaina.

**Organske acidurije** predstavljaju veliku skupinu bolesti (poremećaji razgradnje aminokiselina razgranatog lanca; poremećaji ketolize; glutarična acidurija tip 1 i ostale tzv. cerebralne organske acidurije), a mnoge od njih danas su izlječive ili barem lječive, a

velika većina ih je dostupna prenatalnoj dijagnostici. Nasljeđuju se autosomno-recesivno. Obično se ne prepoznaju na vrijeme tako da većina djece umire prije postavljanja dijagnoze.

### **Poremećaj razgradnje aminokiselina razgranatog lanca**

Transaminacijom leucina, izoleucina i valina nastaju odgovarajuće ketokiseline koje se dekarboksiliraju i dalje budu razgrađene u nižemolekularne spojeve.

Ako dekarboksilacija zbog enzimskog defekta ne teče kako treba, nastaje leucinoza, bolest koja pripada aminoacidurijama zbog nakupljanja leucina, izoleucina i valina, ali i organskim acidurijama zbog nagomilavanja njihovih ketokiselina. Ako ne funkcionira neki od enzima odgovoran za daljnju razgradnju ketokiselina, razvija se jedna od desetak organskih acidurija. Svaka bolest ima svojih osobitosti, ali klinički se očituju na tri načina: *novorođenački tip* (povezan s najvećom smrtnošću, a tako se očituju najčešće **leucinoza, metimalonska, propionska i izovalerična acidurija**, te 3-metilkrtonilglicinurija), *intermitentni tip* (odlikuje se povremenim metaboličkim krizama koje se mogu javiti prvi put od dojenačke do odrasle dobi, a budu izazvane hranom bogatom bjelančevinama, dugim gladovanjem, interkurentnim infekcijama, a mogu nastati i bez uočljiva povoda: očituju se najčešće ataksijom i letargijom sve do kome) te *kronični i progresivni tip* (očituje se nenapredovanjem dojenčeta, tjelesnim, psihomotoričkim ili kombiniranim).

Specifičan za pojedine organske acidurije je nalaz odgovarajućih acil-karnitina, što se iskorištava za novorođenački probir. Dijagnoza se konačno postavlja mjerenjem aktivnosti enzima u prikladnom tkivu.

Dugoročno liječenje sastoji se od ograničenja unosa prirodnih bjelančevina na količinu koja neće izazvati metaboličku krizu, a preostalu količinu nužnu za rast nadomjestiti po potrebi mješavinom aminokiselina koje nisu u danoj bolesti štetne. Treba paziti na dovoljan kalorijski unos energije i mikroelemenata i nadomjestiti manjak L-karnitina. Prognoza većine bolesti je dobra ako se dijagnoza postavi prije nego što metaboličke krize ostave posljedice i ako se liječenje pažljivo provodi.

### **Glutarična acidurija tip 1 i ostale tzv. cerebralne organske acidurije**

**Glutarična acidurija tip 1** prototip je tzv. cerebralnih organskih acidurija u kojih dominira simptomatologija središnjeg živčanog sustava, a rezultat je poremećaja u metabolizmu lizina, hidroksilizina i triptofana zbog čega dolazi do nakupljanja glutaričke, 3-OH-glutaričke i glutakonične kiseline. Bolest prolazi gotovo asimptomatski do dobi oko godine dana kada dijete u okviru interkurentne infekcije ili drugog napora doživljava tzv. encefalopatičnu krizu, u kojoj stradavaju bazalni gangliji, nukleus kaudatus i putamen, nakon čega ostaje invalid zbog teške mišićne distonije i diskineze.

Ako se bolest otkrije prije encefalopatične krize, trajna oštećenja mogu se spriječiti trajnim davanjem L-karnitina i dovoljnim unosom energije u metabolički kritičnim situacijama akutne infekcije ili duljeg gladovanja. Nakon 8. godine života bazalni gangliji postaju na određen način otporniji tako da je vjerojatnost oštećenja puno manja.

Ostale organske acidurije su: fumarična acidurija, malonička acidurija, L-2-OH glutarična acidurija, D-2-OH glutarična acidurija, 2-keto-glutarična acidurija, N-acetilasparatična acidurija, te 4-OH-maslačna acidurija.

### **Poremećaj metabolizma masnih kiselina i karnitina**

Masne kiseline važan su izvor energije, pogotovo za srčani mišić i skeletnu muskulaturu, dok ketoni služe za podmirivanje mozga energijom. Oksidacijom masnih kiselina i iskorištavanjem za sintezu ketonskih tijela u mitohondriju organizam podmiruje oko 80% energetske potrebe. U prijenosu masnih kiselina iz citosola u mitohondrij važnu ulogu ima karnitin. Klinička slika varira od gotovo asimptomatske s blagim znakovima mišićne slabosti, težeg podnošenja napora, hipotonije, kardiomiopatije, povremenih nejasnih pomućenja svijesti ili znakovima disfunkcije jetre.

U trenutku potrebe za dodatnom energijom iz masnih kiselina (dulje gladovanje, cijepljenje, infekcije, operacije...) nastaju po život opasne krize koje se mogu klinički očitovati kao iznenadna smrt, Reyeov sindrom, povraćanje, zatajenje jetre, prestanak disanja, naglo pomućenje svijesti sve do kome i drugi klinički znakovi hipoglikemije. Najčešća je bolest **nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca**. Prva kriza javlja se u dobi od 3-24 mjeseca vezano uz izostavljanje noćnog obroka. Oko četvrtine djece umire u prvoj krizi, a dio (20%) ih ostaje s trajnim oštećenjem mozga. Nakon dječje dobi razvije se određeni stupanj tolerancije prema gladovanju, pa su bolesnici manje ugroženi.

Bolesti s **nedostatkom karnitin-acilkarnitin translokaze i multipli nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze** već se u novorođenačkoj dobi očituju krizama svijesti, srčanom slabosti, hipoglikemijom i hiperamonijemijom. Glavna osobina je hipoglikemija nakon duljeg gladovanja (neketotična hipoglikemija).

Osnova dugoročnog zbrinjavanja je izbjegavanje gladovanja češćim obrocima, davanjem hrane bogate polisaharidima prije spavanja i u vrijeme interkurentnih bolesti. L-karnitin je koristan u većini ovih bolesti. Ulje s trigliceridima srednjih lanaca korisno je u bolesnika s nedostatkom acil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca i zbog poremećaja metabolizma karnitina.

Prognoza ovih bolesti je uglavnom dobra ako se izbjegnu rizične situacije.

### **Prevalencija nasljednih metaboličkih bolesti u Hrvatskoj**

Prevalencija i incidencija određenih nasljednih metaboličkih bolesti u Hrvatskoj i drugim zemljama opisana je u Tablici 1.

Tablica 1. Broj dosad otkrivenih bolesnika u Hrvatskoj, incidencije u zemljama u kojima se već provodi prošireni novorođenački probir i procjena očekivanog broja bolesnika koji bismo godišnje u Hrvatskoj otkrivali proširenim novorođenačkim probirom



<b>BOLEST- PRIMARNI CILJ</b> (u zagradi uobičajene kratice u literaturi)	<b>Ukupni broj dosad otkrivenih bolesnika u RH u zadnjih 20-30 godina</b>	<b>Prevalencija u zemljama u kojima se provodi novorođenački probir na ove bolesti*</b>	<b>Očekivani broj u Hrvatskoj svake godine na 45.000 porođaja (vrlo gruba procjena)*</b>
Fenilketonurija ( <b>PKU</b> )	175 (otkriveno dosadašnjim novorođenačkim probirom)	U Hrvatskoj 1: 8.418	~ 5
Klasična homocistinurija ( <b>CBS</b> )	5 (troje iz jedne obitelji)	Jako varira. Prema novijim podacima i do 1:20.000	1
Glutarna acidurija tipa 1 ( <b>GA-I</b> )	4 (dvoje djece su teški invalidi nakon što su preživjeli inače spriječivu tzv. encefalopatičku krizu)	Obično se navodi oko 1:30.000 do 1:80.000	1
Metilmalonska acidurija ( <b>MMA</b> )	6 (zajedno s MMA varijantama tj. prirodnim poremećajima metabolizma kobalamina)	Italija 1:39.000 Njemačka 1:100.000	1 (zajedno s varijantama)
Propionska acidurija ( <b>PA</b> )	3	Italija 1:90.000	1 u 2 godine
Izovalerijanska acidurija ( <b>IVA</b> )	2 (jedno od njih otkriveno i umrlo prije 40-ak ili više godina)	Njemačka 1:70.000	1 u 3-4 godine
Leucinoza ( <b>MSUD</b> )	2 (jedno dijete već mrtvo u trenutku postavljanja dijagnoze)	Njemačka 1:107.000 Drugdje do 1:250.000	1 u 3 do 5 godina
Manjak karnitinskog nosača ( <b>CUD</b> )	4 (u jednog djeteta dijagnoza postavljena postmortalno)	Procjenjuje se od 1:40.000 do 1:120.000 Taiwan 1:60.000	2 u 3 godine
Manjak 3-OH-acil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca/manjak trifunkcionalnog proteina ( <b>LCHAD/TFP</b> )	3	Italija 1: >100.000 Njemačka 1:80.000 Austrija ( <b>LCHAD + VLCAD</b> ) 1:37.000	1 u 2 godine
Manjak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca ( <b>MCAD</b> )	3 obitelji (dvije s dvoje bolesne djece; jedna s nepoznatim brojem oboljele djece, jer se roditelje nije uspjelo uvjeriti potrebitos pretrage)	Prosječno u Europi prema izvješću iz 2007. godine oko 1:11.700  EU 1/8.000-1/25.000  1:10.000-1/27.000 Finska 1:100.000-200.000 Kalifornija 1:15.000	~ 4
Manjak acil-CoA-dehidrogenaze vrlo dugih lanaca ( <b>VLCAD</b> )	1 (još jedno dijete umrlo, vjerojatno neprepoznato u istoj obitelji)	Italija 1:90.000 Austrija ( <b>LCHAD + VLCAD</b> ) 1:37.000	1 u 2 godine

\* Ovim brojevima treba dodati oko 2 bolesnika s bolestima koje su sekundarni ciljevi

### **3. Opis zdravstvene tehnologije: Prošireni novorođenački probir nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemske spektrometrije masa (MS/MS) (1-13)**

#### **3.1. Prošireni novorođenački probir nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemske spektrometrije masa (MS/MS)**

Neke nasljedne metaboličke bolesti mogu se otkriti **novorođenačkim probirom** (engl. newborn screening). Novorođenački probir predstavlja sistematsko ispitivanje cjelokupne novorođenačke populacije na postojanje određene bolesti. Od 1986. godine novorođenački probir obvezna je mjera zdravstvene zaštite.

U Hrvatskoj se tako otkrivaju fenilketonurija (od 1978.) i konatalna hipotireoza (od 1985.), navedenim programom otkrije se i spasi od mentalne zaostalosti i drugih simptoma ovih bolesti petero do šestoro djece s fenilketonurijom i 12-ak s kongenitalnom hipotireozom godišnje. Kabinet za novorođenački skrining Zavoda za bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC Zagreb dio je Referentnog centra za medicinsku genetiku i metaboličke bolesti djece Ministarstva zdravlja RH. Provodi specifične testove za bolesti uključene u program probira. Do kraja 2011. broj pretraženih uzoraka na fenilketonuriju bio je 1.473.218 (otkriveno je 175 djece), a na konatalnu hipotireozu 993.546 uzoraka (otkriveno je 223 djece), dakle ukupno 398 djece spašeno je navedenim probirom od mentalne zaostalosti, neuroloških i drugih posljedica.

Probir je organiziran tako da se svoj novorođenački probir pri izlasku iz rođilišta 5. dana života nanese na filtrirni papir kap krvi: osušeni uzorak šalje se poštom u središnji laboratorij radi otkrivanja određenih bolesti.

Važni uvjeti za uvrštenje neke metaboličke bolesti u novorođenački probir su: dovoljno velika učestalost bolesti, nemogućnost pravodobne kliničke dijagnoze, dostupnost terapije, prikladan laboratorijski test i prihvatljivi troškovi.

Stoga i postoje razlike među državama u broju bolesti uvrštenih u novorođenački probir. U SAD-u American College of Clinical Genetics predlaže 29 osnovnih i 25 sekundarnih metaboličkih bolesti.

U Njemačkoj provodi se probir na 12 metaboličkih bolesti: CACTD; CPT ID; CPT IID; GA I; IVA clasic, mild; LCHADD; MCADD; MHP; MSUD; PKU; VLCADD.

U Francuskoj je 2011. godine probir proširen na MCADD (uz fenilketonuriju, kongenitalnu hipotireozu, kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju; bolest srpastih stanica i cističnu fibrozu); probir na fenilketonuriju i MCADD provodi se tehnologijom tandemske spektrometrije masa.

U Vel. Britaniji vrši se probir na 5 nasljednih metaboličkih bolesti: fenilketonuriju, kongenitalnu hipotireozu, bolest srpastih stanica, cističnu fibrozu i MCADD.

Prema EU podacima, probir na kongenitalnu hipotireozu provodi se u 37 EU zemalja, a probir na fenilketonuriju u 33 zemlje Europe. Također se provodi probir na kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju, cističnu fibrozu i MCADD, te bolest srpastih stanica u

mediteranskim zemljama. Prema podacima trebalo bi uzeti u obzir i ostale bolesti kao npr. MSUD, GA-I i galaktozemiju. Sa strane EU prepoznata je druga grupa bolesti kao kandidati za probir, ali za koje je procjena kriterija mnogo zahtjevnija, kao što je deficit biotinidaze, glutarna acidurija tipa II, izovalerijanska acidurija (IVA), manjak 3-OH-acil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca/ manjak trifunkcionalnog proteina (LCHAD/TFP), tirozinemija tip I i II...

Hongkong provodi probir samo na kongenitalnu hipotireozu.

Zadnjih godina u određenim državama probir je znatno unaprijeđen primjenom **tandemske spektrometrije masa (MS/MS)** kojom se u kapi krvi istovremeno mogu identificirati metaboliti specifični za više od 50 nasljednih metaboličkih bolesti (uglavnom poremećaja u razgradnji aminokiselina, masnih kiselina i organskih acidurija). Omogućena je obrada velikog broja uzoraka u kratkom vremenu, trajanja oko 2 minute po uzorku. **Primarni ciljevi proširenog probira su:** fenilketonurija (PKU), klasična homocistinurija (CBS), glutarna acidurija tipa 1 (GA-I), metilmalonska acidurija (MMA), propionska acidurija (PA), izovalerijanska acidurija (IVA), leucinoza (MSUD), manjak karnitinskog nosača (CUD), manjak 3-OH-acil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca/ manjak trifunkcionalnog proteina (LCHAD/TFP), manjak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca (MCAD), te manjak acil-CoA-dehidrogenaze vrlo dugih lanaca (VLCAD).

**Navedenom MS/MS metodom nije moguće raditi probir na galaktozemiju, kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju, hipotireozu, hemoglobinopatije, biotinidaze.**

Tablica 2. Bolesti koje su primarni i sekundarni ciljevi proširenog novorođenačkog probira i odgovarajući primarni i sekundarni biljezi za njihovo otkrivanje tandemskom spektrometrijom masa

BOLEST- PRIMARNI CILJ (u zagradi uobičajene kratice u literaturi)	PRIMARNI BILJEZI*	BOLESTI-SEKUNDARNI CILJEVI	SEKUNDARNI BILJEZI*
Fenilketonurija (PKU)	Phe	Druge hiperfenilalaninemije, poremećaji biosinteze i regeneracije bioterina	Phe/Tyr
Klasična homocistinurija (CBS)	Met	Manjak metionin adenzil-transferaze, manjak glicin-N-metiltransferaze, manjak S-adenozilhomocistein hidrolaze, poremećaji remetilacije homocisteina, tirozinemija tipa 1, generalizirana jetrena bolest	Met/Phe;;Hcy
Glutarna acidurija tipa 1 (GA-I)	C5DC	GA-II, manjak riboflavina, kronična bubrežna insuficijencija	C5DC/C5OH; C5DC/C8;C5DC/C16
Metilmalonska acidurija (MMA)	C3	varijante MMA, PA	C3/C2; C3/C16; C3DC; C16:1OH; C3/C0; 4DC
Propionska acidurija (PA)	C3	Varijante MMA	C3/C2; C3/C16;C3DC; C16:1OH; C3/C0; C4DC
Izovalerijanska acidurija (IVA)	C5	2metil-3-OH-butirična acidurija, GA-II, etilmalonska acidurija	C5/C0; C5/C2; C5/C3
Leucinoza (MSUD)	Val; Ile+Leu	Nedostatak E3 komponente piruvat dehidrogenaze i transaminaze aminokiselina razgranatih lanaca	Val/Phe; (Ile+Leu)/Phe; (Ile+Leu)/Ala
Manjak karnitinskog nosača (CUD)	C0, SUM AC	GA-I, manjak 3-metil-krotonil-CoA karboksilaze, teški nutritivni manjak	(C0+C2+C3+C16+C18:1)ICIT
Manjak 3-OH-acil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca/ manjak trifunkcionalnog proteina (LCHAD/TFP)	C16:1-OH; C16-OH; C18:1-OH; C18-OH	VLCADD	C16:OH/C16; C16,;C14; C14:1
Manjak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca (MCAD)	C6; C8; C10:1; C10 C6<C8>C10	GA-II, manjak 3-OH-acildehidrogenaze srednjih i kratkih lanaca, manjak ketotiolaze srednjih lanaca	C8/C2; C8/C10
Manjak acil-CoA-dehidrogenaze vrlo dugih lanaca (VLCAD)	C14:2; C14:1; C14	GA-II	C14:1/C16; C14; C16; C16:1, C18:1

\*kratice su oznake pojedinih acilkarnitina prema broju ugljikovih atoma koji sadrže, postojanju metilne skupine i broju nezasićenih veza ili kratice za pojedine aminokiseline

### **3.2. Tandemski spektrometar masa (MS/MS)**

U KBC-u Zagreb laboratorijski instrument tandemski spektrometar masa dobiven je donacijom: instrument je kombinacija MS/MS, tvrtke AB SCIEX i (HP)LC Nexera, tvrtke Shimadzu.

#### ***Sustav API 32000, AB SCIEX***

Sustav API 3200 TM LC/MS/MS uključuje trostruki kvadrupolni maseni spektrometar, ionski izvor Turbo V, računalo i softver Analyst.

Sustav API 3200 namijenjen je kvantitativnoj analizi malih molekula; uključuje mjerenje specifičnih molekulskih masa spojeva, obično lijekova ili metabolita u tekućem uzorku te njihovih fragmentiranih iona, s ciljem određivanja točne količine spoja u određenom uzorku. Kvantifikacija se izvodi uz primjenu standardne krivulje intenziteta signala masenog spektrometra za različite poznate koncentracije spoja. Signal ispitivanog uzorka se potom za određivanje koncentracije uspoređuje sa standardnom krivuljom. Maseni spektrometar API 3200 ima niz kvadrupolnih filtera koji propuštaju ione sukladno njihovom  $m/z$  (omjer mase i naboja).

Sustav API 3200 rabi ionski Turbo V za proizvodnju iona iz tekućih uzoraka. Instrument je konfiguriran za izvođenje složenom MS/MS analizom.

ABI SCIEX predstavlja laboratorijsku opremu, uz CE oznake sukladno Direktivama 2006/95/EC, 2004/108/EC i 2002/96/EC.

#### ***HPLC Nexera, tvrtke Shimadzu***

(HP)LC Nexera, tvrtke Shimadzu (HPLC Mass Spectrometer) ClinLabSolution 8040 system, in vitro je dijagnostički medicinski proizvod te ima oznaku CE prema Direktivi 98/79/EC.

Shimadzu Nexera je HPLC koji omogućava velik broj analiza uključujući standardni LC, ultra brzi LC i ultra visoko-tlačni LC do 130MPa. Shimadzu LC-30AD jedinica za dobavu otapala ima mogućnost rada na 130 MPa, a razvijena je za Shimadzu tekućinsku kromatografiju visoke učinkovitosti tj. za sustav koji nudi i ultra brze analize sa separacijom ultra visoke rezulucije. Pumpa LC-30AD se koristi i za nisko tlačni i visoko tlačni gradijent. Visoko tlačni gradijent koristi dvije LC-30AD pumpe i jako je precizan s minimalnim vremenskim zaostajanjima. U nisko tlačnom gradijentu, jedna LC-30AD i gradijentna jedinica su povoljna opcija, koja kombinira do 4 otapala. Dostupne su tri vrste gradijenta: brzi LC, normalni način rada koji je pod kontrolom kontrolora sustava, normalni način rada koji je pod kontrolom instrumenta. Brzi LC način rada za binarni

visoko tlačni gradient podržava analize ultra visoke brzine velike separacije s minimalnim koracima kontrole gradijenta.

U postupku je upis u Očevidnik medicinskih proizvoda HALMED-a.

### ***Reagenski (kitovi)***

Reagenski (kitovi) vode se kao „in vitro“ medicinski proizvodi. Reagensi i proizvodi reagensa uključujući kalibratore i kontrolne materijale.

Reagenski služe isključivo za probir, u slučaju pozitivnog nalaza potreba je daljnja dijagnostička obrada i potvrda nasljedne metaboličke bolesti.

24.11.2011. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) izdala je rješenje za upis medicinskog proizvoda Chromsystems reagens kit s kontrolama, kalibratorom i kolonom za LC-MS/MS analizu, proizvođača Chromsystems instruments and Chemicals GmbH, Heimbürgstrase 3, München, Njemačka, u Očevidnik medicinskih proizvoda.

Trgovačkom društvu Jasika d.o.o, Remetinečka cesta 115, Zagreb (11.04.2011. upisan u Očevidnik proizvođača medicinskih proizvoda koji zastupa stranog proizvođača medicinskih proizvoda) odobren je upis medicinskog proizvoda Chromsystems reagens kit s kontrolama, kalibratorom i kolonom za LC-MS/MS analizu, namjene reagens kit s kontrolama, kalibratorom i kolonom za određivanje lijekova metodom tekućinske kromatografije-masene spektrometrije, proizvođača Chromsystems instruments and Chemicals GmbH, Heimbürgstrase 3, München, Njemačka, klasa rizika „in vitro“ dijagnostika-ostalo, u očevidnik medicinskih proizvoda, uz mjesto izdavanja: Zdravstvene ustanove; način oglašavanja i obavješćivanja o med. proizvodu prema stanovništvu: zabranjeno; popis medicinskog proizvoda: Chromsystem reagens kit s kontrolama, kalibratorom i kolonom za LC-MS/MS analizu: MassChrom kit za određivanje aminokiselina i acilkarnitina iz pune krvi za LC-MS/MS analizu s kontrolama, kalibratorom, kolonom-derivatizirani; MassChrom kit za određivanje aminokiselina i acilkarnitina iz pune krvi za LC-MS/MS analizu s kontrolama, kalibratorom, kolonom- bez derivatizacije; MassChrom kit za određivanje 15-OH-Vitamina D3/D2 za LC-MS/MS analizu s kontrolama, kalibratorom, kolonom; MassTox TDM Seria A PARAMETAR SET-neuroleptici, antidepresivi, mikofenolna kiselina, glukuronid, psihostimulansi; MassTox TDM Seria A Basic kit s kolonom; 3 PLUS 1 višerazinski set kalibratora; Mješavina za podešavanje instrumenta.

Reagens - kit za prošireni novorođenački probir - za analizu aminokiselina i acilkarnitina iz uzorka suhe kapi krvi na filter papiru (Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices, reagents, Controls and accessories for Tandem mass Spectrometry (LC-MS/MS) of aminoacids and acylcarnitins for newborn screening)

Reagens kit za LC-MS/MS analizu aminokiselina i acilkarnitina iz uzoraka suhe kapi krvi na filtar papiru prilagođen je izvođenju u mikrotitarskim pločicama s filterom (svaka po 96 jažica) s derivatizacijom.

Kit sadržava slijedeće aminokiseline i pripadajuće interne standarde te pripadajuće izotopno obilježene standarde: alanin, D4-alanin, leucin, leucin-D3, metionin, metionin-D3, fenilalanin, fenilalanin-D5, tirozin, tirozin-D4 ili  $^{13}\text{C}_6\text{-Tyr}$ , valin, Valin-D8, arginin, arginin-D7 ili  $^{13}\text{C-Arg}$  i arginin D4, citrulin, citrulin-D2, glicin, glicin  $^{13}\text{C}_2\text{-}^{15}\text{N}$ , ornitin, ornitin-D6 ili D2-Orn.

Kit mora sadržavati slijedeće acilkarnitine i pripadajuće interne standarde: karnitin, karnitin-D9, C2-karnitin, C2-karnitin-D3, C3-karnitin, C3-karnitin-D3, C4-karnitin, C4-karnitin-D3, C5-karnitin, C5-karnitin-D9, C5DC-karnitin-C5DC karnitin-D6, C6-karnitin, C6-karnitin-D3, C8-karnitin, C8-karnitin-D3, C10-karnitin, C10-karnitin-D3, C12-karnitin, C12-karnitin-D3, C14-karnitin, C14-karnitin-D3, C16-karnitin, C16-karnitin-D3, C18-karnitin, C18-karnitin-D3.

## **4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života**

### **4.1. Sustavni pregledi kliničke učinkovitosti i sigurnosti (engl. Systematic Review, SR)**

Nema objavljenih sustavnih pregleda kliničke učinkovitosti i sigurnosti *randomiziranih kontroliranih ispitivanja* koji bi usporedili provođenje novorođenačkog probira nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemske spektrometrije masa s neprovođenjem takvog probira. Jedan od razloga je da su navedene metaboličke bolesti vrlo rijetke, pa bi trebao biti uključen vrlo velik broj novorođenčadi kako bi se osigurala reprezentativnost uzorka za dokaz učinkovitosti probira.

Rezultati sustavnih pregleda *opservacijskih istraživanja* opisani su u točki 7.

### **4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Nema učinjenih randomiziranih kontroliranih ispitivanja koji bi usporedili provođenje novorođenačkog probira nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemske spektrometrije masa s neprovođenjem probira uz kliničku učinkovitost, sigurnost i kvalitetu života. Jedan od razloga je da su navedene bolesti vrlo rijetke, pa bi trebao biti uključen vrlo velik broj novorođenčadi kako bi se osigurala reprezentativnost uzorka za dokaz učinkovitosti probira.

### **4.3. Opservacijska istraživanja, engl. Observational studies**

#### **4.3.1. Prošireni novorođenački probir tehnikom tandemske spektrometrije masa na manjak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca, MCADD**

*Ontario, Kanada, BMC Pediatrics (14)*

Cilj ove studije bio je odrediti **prevalenciju MCADD-a te pozitivnu prediktivnu vrijednost novorođenačkog probira na MCADD u Ontariju, Kanada**. Programom novorođenačkog probira u Ontariju, „Newborn Screening Ontario“, započet je probir na MCADD u travnju 2006., kvantifikacijom acilkarnitina (primarno oktanoilkarnitina, C8) u suhoj kapi krvi tehnikom tandemske spektrometrije masa.

Novorođenčad s pozitivnim rezultatom probira upućena je liječnicima u jedan od pet regionalnih centara, odgovornih za daljnju dijagnostiku, liječenje i praćenje novorođenčadi. Od travnja 2006. do ožujka 2009. bilo je 439.000 novorođenčadi obuhvaćeno probirom na MCADD u Ontariju. Pozitivno je bilo 74 novorođenčadi, sa



srednjom vrijednošću C8 od 0.68 uM (raspon 0.33-30.41 uM). 31 novorođenčetu s pozitivnim rezultatom probira potvrđena je dijagnoza MCADD, a 36 djece nije imalo bolest. Razine C8 bile su više među djecom s MCADD-om (srednja vrijednost 8.93 uM) u usporedbi s djecom s lažno pozitivnim rezultatima (srednja vrijednost 0.47 uM). Molekularno testiranje bilo je dostupno za 29 potvrđenih slučajeva, 15 od njih homozigota s c.985A> G mutacijom (imali su više C8 vrijednosti (srednja vrijednost 12.13 uM) u usporedbi s heterozigotima za c.985A> G i drugu mutaciju (srednja vrijednost 2.01 uM).

Pozitivna prediktivna vrijednost novorođenačkog probira za MCADD bila je 46%.

Procijenjena novorođenačka prevalencija MCADD-a u Ontariju je oko 1 u 14.000, točnije 1:14.157.

*Vel. Britanija, J Med Screen. (12)*

U razdoblju od 2004.-2008. godine oko 1.5 milijuna novorođenčadi bilo je uključeno u pilot projekt, novorođenački probir na MCADD, tandemskom spektrometrijom masa. MCADD je potvrđen u 147 novorođenčadi od njih 190 s pozitivnim nalazom probira. MCADD prevalencija iznosila je 0.94/10.000, uz pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV) od 77% (95% CI 71-83). Jedno novorođenče na 10.000 rođenih u Engleskoj ima dijagnozu MCADD-a, dakle oko 60 novorođenčadi svake godine.

Tablica 1. Incidencija MCADD tijekom novorođenačkog probira tandemskom spektrometrijom masa u različitim državama

	Broj novorođenčadi uključenih u probir	Broj novorođenčadi s MCADD-om	Incidencija (na 100.000 živorođene djece godišnje)	Udio
Vel. Britanija	1.568.445	147	9.4	1/10.700
Kanada (Ontario)	439.000	31	7.1	1/14.000
Australija	461.500	24	5.2	1/19.200
USA	385.893	20	5.2	1/19.300
Njemačka (Bavarska)	470.247	58	12.3	1/8.100
Nizozemska	66.216	14	21.1	1/6.600

Na temelju preliminarnih rezultata 2006. godine, u travnju 2009. godine, u Engleskoj je u novorođenački probir uključen i probir na MCADD.

*Australija, The Lancet (15)*

Cilj australske opservacijske (kohortne) studije bio je utvrditi kliničku učinkovitost novorođenačkog probira na MCADD u Australiji.

U kohorti kod koje nije proveden novorođenački probir praćenoj do dobi od 4 godine, bilo je 35 djece s MCADD deficijencijom (2.28/100.000), te 24 djece u kohorti kod koje je proveden novorođenački probir (5.2/100.000). Prije 4. godine života troje djece zahvaćene probirom imalo je epizodu teške dekompenzacije, uključujući jedan smrtni ishod, u odnosu na 23 djeteta koja nisu bila zahvaćena probirom (uključujući 5 smrtnih ishoda). Relativni rizik za neželjeni događaj bio je 0.44 (95% CI 0.13-1.45).

U većoj kohorti (novorođenčad s probirom, u usporedbi s novorođenčadi bez probira) RR za neželjeni događaj bio je 0.26 do 2. godine života (95% CI 0.07-0.97). 38 od 52 žive djece imalo je neuropsihološko testiranje, bez značajne razlike u općim kognitivnim ishodima između grupa.

Autori su zaključili kako je novorođenački probir na MCADD klinički učinkovit, jer rana dijagnoza smanjuje smrtnost i ozbiljne neželjene događaje u djece do 4. godine života.

#### **4.3.2. Prošireni novorođenački probir nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemske spektrometrije masa, ostale nasljedne metaboličke bolesti**

*Australija, Pediatrics (16)*

Kohortna studija provedena u Australiji pratila je ishod bolesnika uočenih tijekom prve četiri godine novorođenačkog probira na 29 metaboličkih bolesti tandemskom spektrometrijom masa (u analizu nije uključena fenilketonurija). Usporedba je učinjena s dvije kohorte novorođenčadi bez provedenog probira, uključujući povijesnu kohortu u dobi od 6 godina života.

	Kohorta rođenih 1994-1998, bez probira, N=1.017.800	Kohorta rođenih 1998-2002, bez probira, N=533.400	Ukupno, kohorta rođenih 1994-2002, bez probira, N=1.551.200	Kohorta rođenih 1998-2002, s probirom, N=461.500
Ukupno	71 (7.0/100.000)	45 (8.4/100.000)	116 (7.5/100.000)	70 (15.17/100.000)

21 novorođenče bez probira umrlo je ili je imalo značajan intelektualni ili fizički deficit; 1.35/100000, u usporedbi s 2 novorođenčeta u kohorti s učinjenim probirom, 0.43/100.000, OR 3.1, 95% CI 0.73-13.32.

Probir tandemskom spektrometrijom masa dovodi do boljeg kliničkog ishoda u dobi od 6. godina, kod bolesnika s nasljednim bolestima metabolizma, s manje smrtnih ishoda i klinički značajnog deficita.

Potrebne su studije s većim brojem bolesnika kako bi se pokazao klinički učinak za pojedinačne nasljedne bolesti metabolizma.

*Njemačka, Orphanet Journal of Rare Disease (10)*

Autori prospektivne opservacijske studije jednog njemačkog centra koji provodi prošireni novorođenački probir, pratili su 373 djece s potvrđenom dijagnozom metaboličke bolesti, iz kohorte od 1.084.195 novorođenčadi uključenih u probir između 1.01.1999. i 30.06.2009., liječenih i praćenih u pet specijaliziranih centara za nasljedne metaboličke bolesti. Praćeno je vrijeme potrebno za uzimanje uzorka, vrijeme za dobivanje rezultata, početak dijagnostičke potvrde i početak liječenja, kao i klinički ishodi: metabolička dekompenzacija, klinički status, te intelektualni razvoj do srednje dobi od 3.3 godine. Od siječnja 1999. do travnja 2005. nije bilo regulirano koje se metaboličke bolesti uzimaju u novorođenački probir, pa su bile uključene sve bolesti uključene u panel u SAD-u (29 osnovnih i 25 sekundarnih stanja), a nakon svibnja 2005. na nacionalnoj razini odlučeno je uključenje 12 osnovnih metaboličkih bolesti za MS/MS probir. Informirani pristanak je postao obveza, a vrijeme za uzimanje uzorka krvi preporučeno je od 36-72 sata života.

Od 377 slučajeva pozitivnih na probiru, bolest je potvrđena u 373 djeteta. Nije bilo lažno negativnih rezultata probira. U kohorti bolesnika, 75% njih je započelo liječenje unutar prvih 13 dana života. Od njih 133 s rizikom za epizode dekompenzacije, 11 (8%) prezentiralo se klinički prije dolaska nalaza probira. Čak i uzimanje uzorka unutar 24 h ne može prevenirati sve bolesnike od ranog neželjenog događaja.

Optimalan klinički ishod postignut je pogotovo za veliku podgrupu bolesnika s MCADD-om. Visoki i kontinuirani rizik dekompenzacije pokazale su bolesti poremećaji ciklusa ureje, organske acidurije i poremećaji razgradnje aminokiselina. MCADD je pokazao kontinuirani, ali manji rizik dekompenzacije, a ostale bolesti praćene poremećajem masnih kiselina i karnitina intermedijarni rizik. Kasnije dekompenzacije ne mogu biti potpuno prevenirane usprkos početku liječenja prije pojave simptoma. Metabolička dekompenzacija ne rezultira uvijek s oštećenjem intelektualnog razvoja, ali postoji jasna povezanost.

Fizički i kognitivni ishodi bolesnika s presimptomatskom dijagnozom metaboličkih bolesti uključenih u sadašnji panel probira u Njemačkoj (12 metaboličkih bolesti: CACTD, CPT ID, CPT IID, GA I, IVA clasic and mild, LCHADD, MCADD, MHP, MSUD, PKU, VLCADD) jednako je dobar kao i kod fenilketonurije, koja se uzima kao zlatni standard. Potrebni su rezultati studija iz različitih dijelova svijeta koji bi omogućili potpunu procjenu kliničkih učinaka, škodljivosti i troškova u različitim populacijama.

Kao primjer navodi se studija iz Katara gdje je učestalost mnogo veća 1:966, a u Turskoj 1:839, pokazujući time veću korist proširenog novorođenačkog probira u Turskoj, srednjem istoku, i zemljama sjeverne Afrike. U Taiwanu prevalencija je 1:6200, s vrlo niskom učestalošću bolesti poremećaja oksidacije masnih kiselina.

*Australija, N Engl J Med (17)*

Autori su proveli ispitivanje u razdoblju od 1998.-2002. na 362.000 novorođenačadi s novorođenačkim probirom na 31 nasljednu bolest metabolizma tandemskom spektrometrijom masa, izuzev fenilketonurije.

Navedena kohorta uspoređena je s kohortama tijekom 4-godišnjeg razdoblja kada nije proveden probir, već je dijagnoza postavljena klinički.

Prevalencija u kohorti kod koje je proveden novorođenački probir, bila je 15.7 /100.000 rođenih (95% CI 11.9-20.4), u usporedbi s 8.6-9.5/100.000 u četiri kohorte prije započinjanja programa novorođenačkog probira.

Udio detekcije naročito je narastao za MCADD ( $p < 0.001$ ) i druge bolesti poremećaja metabolizma masnih kiselina ( $p = 0.007$ ), u usporedbi sa 16-godišnjem razdobljem prije uvođenja probira.

Specifičnost probra bila je visoka, s lažno pozitivnim udjelom od samo 0.15%.

## **5. Troškovi i ekonomske analize**

### **5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu**

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA*, *Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA*, *Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis*, *BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije. Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

*Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)*

*CEA* se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje *CEA* odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod (učinak) intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}}$$

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (*ICER*) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim *ICER*-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA korisiti tzv. granicu isplativosti. U praktičnom smislu, ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

gdje  $v$  označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom. U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

### *Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)*

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year).

QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

## **5.2. Sažetak publikacija CUA ili CEA analiza**

### **MCADD**

*Francuska, BMC pediatrics (18)*

U Francuskoj novorođenački probir uključuje 5 bolesti: fenilketoniuriju, kongenitalni hipotiroidizam, kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju, cističnu fibrozu i kod visoko rizične populacije bolest srpastih stanica.

HAS je 2011. godine donio preporuku o uključenju MCADD-a u novorođenački probir, primjenom tandemске spektrometrije masa kao jedinoj dostupnoj metodi probira za

navedenu bolest. Specifičnost metode prema različitim literaturnim podacima iznosi od 99.97% do 100%. Osjetljivost iznosi 100%.

Metoda probira za fenilketonuriju u Francuskoj je fluorometrija, čija specifičnost iznosi 99.97%, a osjetljivost 99.3%.

Vjerojatnost smrtnog ishoda u prva 24 h života iznosi oko 2%, temeljem rezultata Australske studije (1/41, 2% među djecom s učinjenim probirom, te 3/39, 8% kod djece bez učinjenog probira).

Prema studiji iz Nove Engleske, nije bilo smrtnih ishoda kod 47 djece s MCADD-om. Rizik smrtnog ishoda nakon metaboličke krize je oko 20%. Vjerojatnost nastanka teških i blagih neuroloških komplikacija nakon metaboličke krize iznosi oko 5%.

Učinkovitost probira na MCADD u prevenciji metaboličkih kriza iznosi oko 75%.

Najveći trošak probira predstavlja medicinski proizvod, uređaj za MS/MS.

Trošak testa za MCADD iznosi oko 3.75 EUR/test.

Trošak dijagnostičkog postupka za potvrdu dijagnoze je oko 500 EUR.

Trošak fluorometrijskog probira za fenilketonuriju je oko 1.76 EUR/test.

Uz tzv. „societal perspective“ (stajalište opće društvene zajednice, društvena-socijalna perspektiva) i doživotni vremenski horizont, omjer razlike između troškova i učinkovitosti, ICER, za probir na MCADD u Francuskoj iznosi 7.580 EUR/QALY. Probir za MCADD prevenirat će svake godine 5 smrtnih ishoda i neuroloških posljedica kod dvoje djece mlađe od 5 godina.

Utjecaj na proračun državnog nositelja zdravstvenog osiguranja proširenja probira na MCADD i zamjenu postojeće tehnologije za fenilketonuriju iznosi 1.7 milijuna EUR/godišnje, te 1 milijun EUR/godišnje ako se uzme u obzir ušteda radi prevencije MCADD posljedica. Navedeni iznos predstavlja porast od 11% godišnjeg troška nororođenačkog probira.

Rezultati ukazuju na troškovnu učinkovitost navedene metode i proširenja probira na MCADD u Francuskoj.

*SAD, Pediatrics (19)*

Analiza troškovne učinkovitosti novorođenačkog probira na MCADD pokazala je omjer razlike između troškova i učinkovitosti, ICER, od 21.273 dolara/QALY. Kada se uračuna gubitak kvalitete života kao rezultat lažno pozitivnog testa, ICER raste na 21.278/QALY, te na 27.423/QALY ukoliko se uzme u obzir kvaliteta života povezana s doživotnim dijetetskim mjerama.

Ostale metaboličke bolesti

*Australija, Pediatrics (20)*

U Australiji je MS/MS metoda uvedena 1998. godine u Novom Južnom Welsu; novorođenački probir na 31 metaboličku bolest. Do tada je standardnom metodom vršen probir na fenilketonuriju, kongenitalnu hipotireozu, cističnu fibrozu i galaktozemiju.

MS/MS troškovno je učinkovita metoda probira u Australiji; omjer razlike između troškova i učinkovitosti, ICER, iznosi manje od 11.000 australskih dolara/LY (dobivenu godinu života).

*Kalifornija, Pediatrics (21)*

Incidencija nasljednih bolesti metabolizma bila je 1/6.700 obuhvaćenih probirom.

Godišnje se otkrije 83 bolesnika na 540.000 novorođenčadi.

Analiza troškovne učinkovitosti pokazala je kako je novorođenački probir troškovno učinkovit, uz omjer razlike između troškova i učinkovitosti, ICER, od 1.628-19.129 dolara/QALY.

*SAD, Pediatrics (22)*

U SAD uviše od 20 bolesti obuhvaćeno je probirom. Metoda MS/MS za probir na fenilketonuriju, biotinidaznu insuficijenciju, MSUD, homocistinuriju i MCADD pokazala se izrazio troškovno učinkovitim metodom.

Probir na kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju ima omjer razlike između troškova i učinkovitosti, ICER, malo veći od 20.000 dolara/QALY, a probir na galaktozemiju ICER od 94.000 dolara/QALY.

Program novorođenačkog probira MS/MS metodom pokazao se troškovno učinkovitim programom.

*Kanada, Value Health (23)*

U 2005. u Ontariju vršen je probir samo za fenilketonuriju i kongenitalnu hipotireozu.

Analiza troškovne učinkovitosti učinjena je za svaku bolest posebno kao i za grupu od 21 bolesti metabolizma.

Promjena tehnologije probira za fenilketonuriju, sa Guthrie testa na MS/MS, omjer razlike između troškova i učinkovitosti, ICER, iznosi 5.500.000 dolara. Nije bilo pojedinačne metaboličke bolesti koja bi imala ICER manji od 100.000 dolara/LY.



Omjer razlike između troškova i učinkovitosti, ICER, za fenilketonuriju i 14 bolesti iznosi manje od 100.000 dolara/LY.

Dodatak 15-te bolesti povećava omjer razlike između troškova i učinkovitosti, ICER, na 309.400 dolara/LY.

Probir je troškovno učinkovit za fenilketonuriju i 14 bolesti metabolizma.

Probir nije troškovno učinkovit za ukupni set od 21 bolesti za koje je moguće raditi probir ovom metodom.

### **5.3. Hrvatska**

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. Radi nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstava nije bilo moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih.

U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Troškovi analize novom zdravstvenom tehnologijom, tandemskim spektrometrom masa

Uvijek najveći trošak, za kupovinu uređaja tandemskog spektrometra masa, u RH riješen je donacijom navedenog uređaja Kabinetu za novorođenački skrining RH KBC Zagreb.

Prema dopisu KBC Zagreb, dosadašnji probir na fenilketonuriju i kongenitalnu hipotireozu koštao je 35,00 Kn (godišnje 1,6 milijuna Kn); prošireni novorođenački probir korištenjem tandemskog spektrometra masa koštao bi 83,00 Kn po uzorku (godišnje 3,7 milijuna Kn), uzevši u izračun 45.000 porođaja godišnje. Cijena reagensa ista je bez obzira na broj metaboličkih bolesti uključenih u probir.

Probir na fenilketonuriju potrebno je s dosadašnje zdravstvene tehnologije prebaciti na novu zdravstvenu tehnologiju, tandemski spektrometar masa (MS/MS), čime ostaju samo troškovi metode na kongenitalnu hipotireozu, a koju nije moguće učiniti tandemskom spektrometrijom masa.

## **6. Organizacijski, legalni i etički aspekti**

### **6.1. Organizacijski aspekti**

Kabinet za novorođenački skrining, Zavoda za bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, dio je Referentnog centra za medicinsku genetiku i metaboličke bolesti djece Ministarstva zdravlja RH. Provodi specifične testove za bolesti uključene u program probira.

Postojeći MS/MS uređaj u Kabinetu za novorođenački skrining RH KBC Zagreb, dobiven je donacijom. Optimalna kvaliteta i troškovna učinkovitost uređaja i laboratorija postiže se uz 30.000-50.000 uzoraka godišnje, što se u Hrvatskoj postiže, uzevši u obzir 45.000 porođaja godišnje.

Organizacija rada Kabineta za novorođenački skrining RH KBC Zagreb:

Prema novoj sistematizaciji, u Kabinetu bi radio jedan specijalist pedijatar, jedan biokemičar i tri laboratorijska tehničara koji mogu imati višu ili srednju stručnu spremu. Rad Kabineta za novorođenački skrining zbog godišnjih odmora, stručnih putovanja i bolovanja mogu pokriti svi pedijatri Zavoda za bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, uz potrebu dodatnog zapošljavanja jednog biokemičara (može raditi i druge poslove na tandemskom spektrometru i drugdje u metaboličkom laboratoriju, ali mora moći raditi i poslove biokemičara vezane za novorođenački skrining). Očekuje se potreba i za još jednim tehničarom.

Sadašnji tim ima dugogodišnje iskustvo s nasljednim metaboličkim bolestima, provođenjem probira, testovima potvrde, a educiran je višemjesečnim boravcima u inozemstvu te na brojnim specijaliziranim tečajevima, simpozijima, kongresima. U RH ne postoji sličan kadar.

Sve su to razlozi porebe centraliziranog probira, uz ostale kao npr. troškovna neučinkovitost postojanja više uređaja, osoblja, potrošnog materijala u više centara; mogućnost pogreške pri slanju kartica u više centara; problemi u evaluaciji cjelokupnog programa probira i praćenju bolesnika ako nije centraliziran...

Novorođenački probir se u RH provodi od 1978. godine na fenilketonuriju i od 1985. godine na konatalnu hipotireozu. Dosad je otkriveno i od nepopravljivih oštećenja centraliziranim skriningom spašeno preko 400 djece koja bi bolovala od tih dviju bolesti.

Referalni centar surađuje s brojnim centrima za metaboličke bolesti diljem Europe i SAD-a (npr. Klinika Mayo, Sveučilišna Klinika za pedijatriju u Heidelbergu, Sveučilišna

Klinika za pedijatriju Karlovog sveučilišta u Pragu, Klinike za pedijatriju u Beču, Dječja bolnica u Salzburgu, Great Ormond Street Hospital u Londonu...).

Centar može organizirati slanje uzorka za potvrdu dijagnoze odnosno rezultata probira, kontrolu kvalitete, i ostalo.

## **6.2. Smjernice i stajališta profesionalnih stručnih društava**

*Newborn screening in Europe, Expert Opinion document, 01/2012. (13 )*

Prema EU podacima probir na kongenitalnu hipotireozu provodi se u 37 EU zemalja, a probir na fenilketonuriju u 33 zemlje Europe.

Također se provodi probir na kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju, cističnu fibrozu i MCADD, te bolest srpastih stanica u mediteranskim zemljama. Prema podacima trebalo bi uzeti u obzir i ostale bolesti kao npr. MSUD, GA-I i galaktozemiju. Sa strane EU prepoznata je druga grupa bolesti kao kandidata za probir, ali za koje je procjena kriterija mnogo zahtjevnija, kao što je deficit biotinidaze, glutarna acidurija tipa II, izovalerijanska acidurija (IVA), manjak 3-OH-acil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca/ manjak trifunkcionalnog proteina (LCHAD/TFP), tirozinemija tip I i II...

Preporuča se osnivanje Povjerenstva za neonatalni probir na razini EU. Potrebno je uključiti sve dionike, a postavlja se pitanje do koje je mjere moguća harmonizacija novorođenačkog probira u Europi.

Odluka o uključanju metaboličke bolesti u program novorođenačkog probira ovisi o samoj bolesti, mogućnosti liječenja, postojanja testa i troškova, ali interes djeteta uvijek mora biti na prvom mjestu.

Potrebno je osigurati liječnije djece s pozitivnom dijagnozom bolesti, uz osiguranje sustava na europskoj razini ukoliko ne postoji mogućnost liječenja na nacionalnoj razini. Roditelji trebaju biti adekvatno informirani, a treba biti provedena i ekonomska evaluacija probira. Čak i ako je program troškovno učinkovit, mogu postojati zemlje gdje je početni trošak nepremostiv: zato na EU razini treba biti postavljen sustav koji će pružiti pomoć takvim zemljama.

Potrebna je adekvatna edukacija svih zdravstvenih djelatnika, postojanje smjernice za komunikaciju, davanja informacija već tijekom trudnoće, a detaljnih na zahtjev. Informacije temeljene na dokazima potrebno je pružiti na razumljivom jeziku za roditelje. Novorođenački probir treba biti dostupan svojoj novorođenčadi u EU, uz dobrovoljno sudjelovanje u probiru i davanje informiranog pristanka.

Uzorak krvi mora biti uzet između 48 h i 72 h života, treba nadgledati udio novorođenčadi uključenih u probir.

Laboratorijske procedure i protokol probira treba biti javno dostupan i revidiran svakih 1-5 godina, ovisno o dostupnosti novih znanstvenih dokaza.

Kapi krvi trebaju biti pohranjene u laboratoriju barem 5 godina radi kontrole kvalitete probira, za što treba postojati informirani pristanak, a uporaba u znanstvene svrhe subjekt je nacionalne regulacije putem etičkih povjerenstava.

Potreban je adekvatan način komunikacije pozitivnih rezultata probira, sadržaja informacija i smjernice za komunikaciju, a za svaki pozitivan test probira nužan je dijagnostički test potvrde u roku od 24 h od pozitivnog nalaza probirnog testa.

Treba biti jasan način komunikacije i negativnih rezultata testa.

Treba biti jasan dijagnostički protokol uz smjernice liječenja. Roditelji imaju pravo na informacije i mogućeg usputnog nalaza testa.

Laboratoriji trebaju biti certificirani, i sudjelovati u vanjskoj provjeri kvalitete novorođenačkog probira. Optimalna kvaliteta i troškovna učinkovitost laboratorija postiže se uz 30.000-50.000 uzoraka godišnje. Potrebna je godišnja provjera kvalitete programa probira, kako bi se uočili koraci koji zahtijevaju poboljšanje kvalitete, a rezultati provjere kvalitete trebaju biti javno dostupni.

Baze podataka odnosno registri su nužni, a s obzirom na rijetke bolesti međunarodna suradnja može olakšati evaluaciju.

Potreban je trajni nadzor kliničke učinkovitosti programa.

Kolaborativni međunarodni projekti nužni su za procjenu dugotrajne kliničke učinkovitosti programa probira, a EU treba imati proaktivni pristup organizacije takvog praćenja.

Potrebno je imati nacionalne centre izvrsnosti na rijetke bolesti, ograničen broj centara kako bi se omogućila koncentracija stručnjaka, te sudjelovanje u EU mreži i registrima. Prije konačne odluke može se učiniti pilot projekt na nacionalnoj razini.

Edukacija za program novorođenačkog probira mora biti olakšana na EU razini.

Preporuča se provođenje procjene zdravstvenih tehnologija (HTA), uzimajući u obzir nabolje postojeće dokaze za rijetke bolesti. EU zemlje trebaju razmotriti procjenu prve grupe bolesti, na bazi nacionalnih podataka, uz objavu rezultata procjene. Neke zemlje već su procijenile učinkovitost probira za prvu grupu bolesti, a za bolesti u drugoj grupi gdje su dokazi nedostatni ili su zaključci različiti, učinkovitost treba biti razmotrena na EU razini. Uočen je nedostatak procjena zdravstvenih tehnologija (HTA) novijeg datuma.

### **6.3. Legalni i etički aspekti (24,7-8, 13)**

#### **Legalni aspekti**

*Zakon o zdravstvenoj zaštiti, NN 150/2008*

Zakonom o zdravstvenoj zaštiti, NN 150/2008., člankom 3. svaka osoba ima pravo na zdravstvenu zaštitu i na mogućnost ostvarenja najviše moguće razine zdravlja, u skladu s odredbama navedenog Zakona i Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju. Člankom 11. zdravstvena zaštita stanovništva Republike Hrvatske provodi se na načelima

sveobuhvatnosti, kontinuiranosti, dostupnosti i cjelovitog pristupa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a specijaliziranog pristupa u specijalističko-konzilijarnoj i bolničkoj zdravstvenoj zaštiti. Članakom 22. u ostvarivanju zdravstvene zaštite svaka osoba u skladu s odredbama navedenog Zakona i propisima obveznoga zdravstvenog osiguranja ima pravo na jednakost u cjelokupnom postupku ostvarivanja zdravstvene zaštite, te zdravstvenu uslugu standardizirane kvalitete i jednakog sadržaja. Prilikom korištenja zdravstvene zaštite osoba ostvaruje i prava sukladno zakonu o zaštiti prava pacijenata.

### **Etički aspekti**

Uz pozitivan test probira neophodan je daljnji dijagnostički postupak te daljnje liječenje i praćenje sa strane supspecijaliste. Potrebno je praćenje putem registra, te dugotrajne epidemiološke studije praćenja MS/MS probira.

Na jedno dijete s pozitivnim rezultatom probira, 12-60 novorođenčadi imat će lažno pozitivan rezultat probira, ovisno o kojoj se bolesti metabolozma radi. Zato je neophodna adekvatna informiranost roditelja o mogućim rezultatima probira i daljnjim koracima. Prema rezultatima studija roditelji djece koji su imali lažno pozitivne rezultate probira bili su pod većim pritiskom i zabrinutiji o budućnosti djece u usporedbi s roditeljima koji su imali uredan nalaz probira. Takva grupa roditelja zahtijeva posebnu pozornost.

Svake godine 4 milijuna novorođenčadi prolazi prošireni novorođenački probor u SAD-u; 12.000 djece imat će lažno pozitivan nalaz probira, a više od 1000 djece imat će postavljenu dijagnozu metaboličke bolesti. 47 država SAD-a ima obvezan prošireni novorođenački probir. Rezultati iz 2001. godine pokazali su da samo 3% roditelja odbija novorođenački probir.

Informacije temeljene na dokazima potrebno je pružiti na razumljivom jeziku za roditelje. Novorođenački probir treba biti dostupan svoj novorođenčadi u EU, uz dobrovoljno sudjelovanje u probiru i davanje informiranog pristanka.

Kapi krvi trebaju biti pohranjene u laboratoriju barem 5 godina radi kontrole kvalitete probira, za što treba postojati informirani pristanak, a uporaba u znanstvene svrhe subjekt je nacionalne regulacije putem etičkih povjerenstava.

Potreban je adekvatan način komunikacije pozitivnih rezultata probira, sadržaja informacija i smjernice za komunikaciju, a za svaki pozitivan test probira nužan je dijagnostički test potvrde u roku od 24 h od pozitivnog nalaza probirnog testa.

Treba biti jasan način komunikacije i negativnih rezultata testa.

Treba biti jasan dijagnostički protokol uz smjernice liječenja. Roditelji imaju pravo na informacije i mogućeg usputnog nalaza testa.

## **7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije**

*Ontario, Kanada 2003. Sustavni pregled kliničke i troškovne učinkovitosti novorođenačkog probira za nasljedne bolesti metabolizma MS/MS tehnologijom (25)*

MS/MS novorođenački probir pokazao je osjetljivost od 100% i specifičnost od 83%-99%, ovisno o bolestima metabolizma. Specifičnost MS/MS metode za detekciju fenilketonurije značajno je veća nego dosadašnjom Guthrie metodom, stoga smanjuje broj lažno pozitivnih nalaza. Preporučeno je probir na MCADD zajedno s fenilketonurijom, korištenjem MS/MS metode. Potrebno je uzeti u obzir etičke aspekte.

*Velika Britanija, 2004. Klinička učinkovitost i troškovna učinkovitost novorođenačkog probira za nasljedne metaboličke bolesti korištenjem tandemске spektrometrije masa: sustavni pregled (26)*

Sustavni pregled uključio je 15 studija, opservacijskih, većinom prospektivnih, ali i retrospektivnih. Novorođenački probir tandemskom spektrometrijom masa na poremećaje metabolizma aminokiselina i acilkarnitina (7 studija) pokazao se brzim, uz visoku osjetljivost (90%-100%) i visoku specifičnost (99-100%), te pozitivnu prediktivnu vrijednost od 10%-38%. Dokazi iz nekoliko velikih prospektivnih studija iz Australije, Njemačke i SAD-a, te retrospektivni podatci iz Vel. Britanije ukazuju na visoku osjetljivost i specifičnost probira na MCADD: rezultati 5 studija probira na MCADD ukazuju na osjetljivost i specifičnost od 100%, uz pozitivnu prediktivnu vrijednost od 19%-100%.

Nema dovoljno dokaza o lažno pozitivnim i lažno negativnim rezultatima za pojedinačne bolesti metabolizma, uz nemogućnost direktne usporedbe između pojedinih studija radi različitih „cut-off” vrijednosti i različitih vremena uzimanja uzoraka krvi. Stoga su preporučena daljnja prospektivna istraživanja.

Retrospektivna studija ukazala je na osjetljivost fluorometrijske metode za fenilketonuriju od 100%, a specifičnost 51%, te PPV od 17%. Uz metodu MS/MS osjetljivost je 100%, specifičnost 98%, uz pozitivnu prediktivnu vrijednost 86%.

Incidencija fenilketonurije u Vel. Britaniji je 11/100.000 živorođene djece, a MCADD od 4-9.9/100.000 novorođenčadi.

Ekonomska analiza CUA ukazala je troškovnu učinkovitost probira MS/MS metodom na fenilketonuriju i MCADD.

Fenilketonurija

Incidencija u Velikoj Britaniji je 11/100.000 živorođene djece, troškovno je učinkovita metoda probira.

### Tirozinemija tip I

Incidencija u Velikoj Britaniji je 1.8/100.000 živorođene djece u razdoblju od 1981-1991., ograničeni su dokazi o osjetljivosti i specifičnosti navedene metode probira.

### Homocistinurija

Incidencija u Vel. Britaniji kreće se od 0.8/100.000 živorođene djece godišnje (1:126.000); 0.1/100.000 živorođene djece godišnje u Škotskoj (1:1.000.000); 1.3/100.000 živorođene djece godišnje u Sjevernoj Irskoj (1:78.500).

Ograničeni su dokazi o osjetljivosti i specifičnosti navedene metode probira, prema nekim podacima udio lažno pozitivnih nalaza MS/MS metodom je nizak.

### MSUD

Očekivana incidencija u Vel. Britaniji je 0.5/100.000 živorođene djece u jednoj godini, ograničeni su dokazi o osjetljivosti i specifičnosti navedene metode probira.

### Poremećaj ciklusa ureje

Incidencija u Vel. Britaniji je 2.5/100.000 živorođene djece u jednoj godini, ograničeni su dokazi o osjetljivosti i specifičnosti navedene metode probira.

### Metimalonska, propionska i izovalerična acidurija

Incidencija u Vel. Britaniji je 3/100.000 živorođenih u jednoj godini, a neki podatci ukazuju na 1:15.000, ograničeni su dokazi o osjetljivosti i specifičnosti navedene metode probira.

### MCADD

Incidencija je 1.3/100.000 do 8.0/100.000 živorođene djece godišnje, uz osjetljivost i specifičnost metode od 100%.

### VLCAD

Incidencija je 3/100.000 živorođne djece godišnje.

### GA I

Incidencija je 2/100.000 živorođne djece godišnje, ograničeni su dokazi o osjetljivosti i specifičnosti navedene metode probira.

### GA II

Incidencija je 2/100.000 živorođne djece godišnje, ograničeni su dokazi o osjetljivosti i specifičnosti navedene metode probira.

Naglašava se važnost davanja jasnih kvalitetnih informacija o novorođenačkom probiru, mogućim lažno pozitivnim i lažno negativnim rezultatima, uz naglasak kako se ne može jamčiti detekcija baš svih bolesnika.

Potrebni su jasan protokol i algoritmi daljnje dijagnostike i liječenja, kao i praćenja takvih bolesnika.

Metoda MS/MS je troškovno učinkovita uz 50.000-60.000 uzoraka godišnje.

*COHTA, Kanada, 2006. Klinička i troškovna učinkovitost na MCADD tandemskom spektrometrijom masa (27)*

Sustavni pregled kliničke učinkovitosti

Sustavni pregled uključio je 21 studiju (15 cjelovitih objavljenih članaka i 6 sažetaka). Većina je istraživala incidenciju (u Njemačkoj 1:9.773 do 1:15.625, u Sjevernoj Engleskoj 1:12.600). Prosječna incidencija bila je 1:16.667 (95% CI 1:14.286 do 1:20.000). Klinička osjetljivost je 100%, specifičnost 99.99%, PPV 51%, NPV 100%. Proširenjem probira na MCADD u Kanadi se očekuje 20 novih bolesnika godišnje, uz troškovnu učinkovitost ICER, 20.000 dolara/QALY.

Važno je paziti na etičke i psihosocijalne aspekte kao što su informirani pristanak, lažna dijagnoza, anksioznost roditelja, privatnost podataka.

Rezultati 9 studija s MCADD probirom i praćenjem 8 godina, izvijestile su o 96% asimptomatskih bolesnika. Među bolesnicima dijagnosticiranim klinički, 23% bilo je bez simptoma, a 16% je umrlo. Većina bolesnika detektirana probirom bila je bez simptoma, dok je većina bolesnika detektirana klinički imala ireverzibilne posljedice. Udio smrtnih ishoda značajno je veći kod bolesnika dijagnosticiranih klinički, nego probirom.

Sustavni pregled ekonomskih analiza (troškovne učinkovitosti)

Sustavni pregled ekonomskih analiza uključio je dvije studije, jedna je ukazala na ICER od 41.862 dolara/QALY, uz cjeloživotni horizont. Druga studija pokazala je ICER 5.600 dolara/QALY uz 20. godišnji horizont te 100 dolara/QALY uz 70. godišnji horizont. Obje su ukazale na troškovnu učinkovitost MS/MS probirana na MCADD, u usporedbi bez provođenja probira, uz granicu isplativosti od 50.000 dolara/QALY.

Primarna ekonomska analiza

Primarna ekonomska analiza na razini Kanade ukazala je na ICER od 2.514 dolara/QALY. U najlošijem scenariju ICER je bio 11.456 dolara/QALY. Analize osjetljivosti ukazale su na ICER od 6.963 dolara/QALY do 11.000 dolara/QALY.

Probir na MCADD je troškovno učinkovit u Kanadi, uz granicu isplativosti od 20.000 dolara/QALY.



Analiza utjecaja na proračun

Probir na MCADD koštat će 220.419 dolara u prvoj godini, uz ukupan trošak od 270.438 dolara tijekom prve tri godine, odnosno 317.920 dolara tijekom prvih pet godina probira.

Roditelji moraju potpisati informirani pristanak, potrebno je voditi računa o lažno pozitivnim nalazima kao uzrokom anksioznosti roditelja, važnost privatnosti, jasno obrazložiti sve koristi i rizike, uz davanje mogućnosti odbijanja testiranja.

Dokazana je klinička i troškovna učinkovitost provođenja novorođenačkog probira na MCADD u Kanadi.

*HAS, Francuska, 2011 (11)*

Preporuka za proširenje novorođenačkog probira na MCADD

U lipnju 2011. HAS je preporučio proširenje novorođenačkog probira tandemskom spektrometrijom masa na MCADD deficijenciju, u skladu s Nacionalnim planom za rijetke bolesti 2010.-2014.

Uvođenje nove tehnologije tandemске spektrometrije masa zahtijeva smanjenje broja laboratorija koji provode probir u Francuskoj, kako bi se osigurala kvaliteta i postigla učinkovitost probira. Potrebno je provođenje edukacije zdravstvenog osoblja uz informacijski odnosno edukativni materijal, kao i postavljanje sustava nadzora i evaluacije novorođenačkog probira.

U Francuskoj je do 2011. godine probir uključivao fenilketonuriju, kongenitalnu hipotireozu, kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju, bolest srpastih stanica i cističnu fibrozu.

Proširenje probira na MCADD dovest će do smanjenja morbiditeta i mortaliteta, racionalizacije financijskih sredstava uz poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite. MCADD probir moguć je isključivo uz primjenu nove tehnologije tandemске spektrometrije masa, MS/MS. Istom metodologijom moguć je probir na fenilketonuriju, tako da HAS preporuča probir fenilketonurije novom metodom.

Za daljnje proširenje probira potrebne su procjene kliničke učinkovitosti i etičkih aspekata za svaku bolest posebno.

Kako bi pretraga bila učinkovita, laboratorij s MS/MS trebao bi napraviti minimalno oko 50.000 testova godišnje, što zahtijeva smanjenje broja laboratorija zaduženih za novorođenački probir (njih 22) na 5-15 laboratorija.

Potrebno je izraditi smjernice i algoritme za daljnju dijagnostiku, liječenje i praćenje takvih bolesnika u suradnji s referentnim centrima.

Proširenje probira treba biti praćeno edukacijom svih zdravstvenih djelatnika uključenih u novorođenački probir, naročito o davanju informacija. Preporuča se davanje

informacija o proširenom probiru budućim roditeljima prvi puta u trećem trimestru trudnoće.

Pisani materijali potrebni su za ciljanu populaciju uključujući roditelje i buduće roditelje, zdravstvene djelatnike uključene u proces probira, roditelje bolesnika, te društvo u cjelini. HAS preporuča praćenje provođenja probira, naročito davanje informacija, laboratorijski probir, dijagnostički postupak, liječenje i praćenje bolesnika, kako bi se ustanovio učinak probira, uz praćenje nekoliko indikatora: udio novorođenčadi zahvaćenih probirom, broj novorođenčadi pozvanih radi pozitivnog nalaza probira, prevalencija, pozitivna prediktivna vrijednost, udio lažno negativnih rezultata, vrijeme potrebno do dolaska bolesnika supspecijalisti, udio bolesnika koji su praćeni, klinički ishodi (komplikacije, progresija bolesti, smrtni ishod).

Potrebno je osigurati privatnost bolesnika i njihovih obitelji.

Prevalencija MCADD deficita varira od 1/8.000 i 1/25.000 u zemljama Europe, a točna prevalencija nije poznata u Francuskoj. U nedostatku probira, 2/3 do 3/4 bolesnika s MCADD-om razvit će metaboličku krizu koja će dovesti do smrtnog ishoda kod 20% bolesnika i neuroloških posljedica kod 10% bolesnika.

Prema podacima zemalja koje provode probir na MCADD, smrtnost je 4 puta manja kod djece uključene u program novorođenačkog probira.

Ekonomska analiza proširenja novorođenačkog probira na MCADD, uz prijelaz probira fenilketonurije na MS/MS metodu, takav probir prevenirao bi 5 smrtnih ishoda godišnje te prevenciju neuroloških posljedica kod dvoje djece mlađe od 5 godina, uz ICER ispod 10.000 EUR/QALY.

U tijeku je izrada procjene zdravstvene tehnologije za proširenje na ostale bolesti metabolizma.

### ***Studije u tijeku:***

Velika Britanija (28)

U Velikoj Britaniji vrši se probir na 5 nasljednih metaboličkih bolesti: fenilketonuriju, kongenitalnu hipotireozu, bolesti srpastih stanica, cističnu fibrozu i MCADD.

U tijeku je jednogodišnja studija koja za cilj ima utvrditi potencijal proširenja probira na još 5 bolesti: metimalonsku aciduriju (MMA), homocistinuriju (CBS), izovalerijsku aciduriju (IVA), glutarnu aciduriju tip 1 (GA-I) i manjak acil-CoA- dehidrogenaze vrlo dugih lanaca (VLCAD). Navedena studija bit će završena 19. srpnja 2013. godine, a rezultati će biti prikazani Nacionalnom povjerenstvu za probir Velike Britanije.

## **8. Zaključak i preporuke**

U Hrvatskoj se provodi obvezan novorođenački probir na kongenitalnu hipotireozu i fenilketonuriju. Primjena tandemske spektrometrije masa, MS/MS metode, omogućava veću osjetljivost i specifičnost probira na fenilketonuriju, te omogućava provođenje probira i na mnoge druge nasljedne metaboličke bolesti, sve u jednom uzorku, u trajanju 2 minute, uz visoku kliničku validnost testa, poglavito za manjak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca, MCCAD.

Probir na fenilketonuriju potrebno je s dosadašnje zdravstvene tehnologije prebaciti na novu zdravstvenu tehnologiju, tandemski spektrometar masa (MS/MS). Svakako se preporuča proširenje novorođenačkog probira na nasljednu metaboličku bolest, manjak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca,

(MCADD), uz jasnu kliničku i troškovnu učinkovitost. Također se preporuča proširenje i na klasičnu homocistinuriju (CBS), glutarnu aciduriju tipa 1 (GA-I), metilmalonsku aciduriju (MMA), propionsku aciduriju (PA), te manjak acil-CoA-dehidrogenaze vrlo dugih lanaca (VLCAD). Zbog kliničke učinkovitosti i etičkih razloga potrebno je zapravo razmotriti proširenje novorođenačkog probira metodom MS/MS, na sve primarne ciljeve proširenog probira /fenilketonurija (PKU), klasična homocistinurija (CBS), glutarna acidurija tipa 1 (GA-I), metilmalonska acidurija (MMA), propionska acidurija (PA), izovalerijanska acidurija (IVA), leucinoza (MSUD), manjak karnitinskog nosača (CUD), manjak 3-OH-acil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca/ manjak trifunkcionalnog proteina (LCHAD/TFP), manjak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca (MCAD), te manjak acil-CoA-dehidrogenaze vrlo dugih lanaca (VLCAD)/, centraliziranim postupkom. Optimalna kvaliteta i troškovna učinkovitost laboratorija postiže se uz 30.000-50.000 uzoraka godišnje. Uzorak krvi novorođenčeta mora biti uzet između 48 h i 72 h života. Potreban je trajni nadzor kliničke učinkovitosti programa proširenog novorođenačkog probira, uz razvoj Registra ili uz priključenje na neki od europskih registara: međunarodna suradnja može olakšati evaluaciju.

## **9. Literatura**

1. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. u D. Mardešić i sur. (ur.). Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2003: 129-92.
2. Sarnavka V. Novorođenački skrining. Peadiatr Croat. 2004;48:197-203.
3. Sarnavka V. Rezultati metaboličkog probira u Hrvatskoj. HČJZ. 2005;1:2.
4. Barić I, Maradin M, Fumić K. Racionalna dijagnostika nasljednih metaboličkih bolesti. Peadiatr Croat. 2004;48:155-59.
5. Fumić K, Bilić K. Što bo pedijatar trebao znati o aminokiselinama i kad ne bi smio propustiti njihovo mjerenje. Peadiatr Croat. 2009;53:127-32.
6. ACMG/ASHG statement. Tandem mass spectrometry in newborn screening. Genetics in Medicine. 2000;2:267-9.
7. Waisbren SE. Expanded newborn screening: information and resources for the family physician. Am Fam Physician. 2008;77:987-94.
8. Waisbren SE. Newborn screening for metabolic disorders. JAMA. 2006;296:993-5.
9. Autti-Ramo I et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. Acta Paediatr. 2005;94:1126-36.
10. Linder M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab K, Tacke U et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases-Report of 10 years from South-West Germany. Orphanet Journal of Rare Disease. 2011;6:44
11. A priori evaluation of the expansion of newborn screening to one or more inborn error(s) of metabolism using the technology of tandem mass spectrometry in the general population in France. Part 1: medium chain CoA dehydrogenase deficiency (MCADD). Recommendations for the expansion of newborn screening to MCAD deficiency. HAS. June 2011.
12. Oerton J, Khalid JM, Besley G, Dalton RN, Downing M, Green A, et al. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in England: prevalence, predictive value and test validity based on 1.5 million screened babies. J Med Screen. 2011;18:173–181.
13. Newborn screening in Europe Expert Opinion document.  
[http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Expert\\_opinion\\_document\\_on\\_NBS\\_20120108\\_FINAL.pdf](http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Expert_opinion_document_on_NBS_20120108_FINAL.pdf)
14. Kennedy S, Potter BK, Wilson K, Fisher L, Geraghty M, Milburn J et al. The first three years of screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) by newborn screening Ontario. BMC Pediatrics. 2010;10:82.
15. Wilcken B, Hass M, Joy P, Wiley V, Chaplin M, Black C et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. The Lancet. 2007;369:37 – 42.
16. Kirk EP, Lewis B, McGill J, Peters H, Pitt J, Ranieri E, et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. Pediatrics. 2009;124:e241.
17. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. N Engl J Med. 2003;348;23:2304-2312.
18. Hamers FF, Rumeau-Oichon C. Cost-effectiveness analysis of universal newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in France. BMC pediatrics. 2012;12:60.
19. Prosser LA et al. Projected costs, risk, and benefits of expanded newborn screening for MCADD. Pediatrics. 2010;125:e286.
20. Norman R et al. Economic evaluation of tandem mass spectrometry newborn screening in Australia. Pediatrics. 2009;123:451.
21. Feuchtbaum L, Cunningham G. Economic evaluation of tandem spectrometry screening in California. Pediatrics. 2006;117:S280.
22. Carroll A, Downs SM. Comprehensive Cost-Utility Analysis of newborn screening strategies. Pediatrics. 2006;117:S287.
23. Cipriano LE et al. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. Value Health. 2007;10:83-97.

24. Using tandem mass spectrometry for metabolic disease screening among newborns. *MMWR*. 2001;20.
25. Neonatal screening of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2003; Vol. 3, No. 3.
26. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: A systematic review. *Health Technol Assess*. 2004;8: (12)
27. Tran K et al. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry: clinical and cost-effectiveness. *Technology report no 62*. Ottawa: Canadian Coordinating Office for HTA. 2006.
28. UK Newborn Screening Programme Centre: NHS Newborn Bloodspot Screening Programme.