



TARTU ÜLIKOOL

tervisetehnoloogiate hindamise keskus

# **Embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes**

**Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH79**

**Tartu 2025**

## **Raporti on koostanud:**

Janika Alloja, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse vanemmajandusanalüütik

Elektra Pallasma, Põhja-Eesti Regionaalhaigla arst-resident

Kai Muru, Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku vanemarst-õppejõud, Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku kliinilise geneetika lektor

Aivar Ehrenberg, Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliiniku vanemarst-õppejõud, Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi naistekliiniku sünnitusabi ja günekoloogia assistent

Eva Juus, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse vanemmajandusanalüütik

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaasprofessor

## **Tänu sõnad**

Täname Jana Urtsonit, Malle Avarsood ja Karin Kõnd-Vetevoodi Tervisekassast raporti retsenseerimise eest.

Keeletoimetaja Merily Šmidt

## **Viide raportile:**

Alloja J, Pallasma E, Muru K, Ehrenberg A, Juus E, Jürisson M. Embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes, tervisetehnoloogia hindamise raport TTH79. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi tervisetehnoloogiate hindamise keskus; 2025

Embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes:

ISBN (pdf): 978-9985-4-1496-5

Tervisetehnoloogia hindamise raporti koostamist toetas Tervisekassa.

# Sisukord

|                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Lühendid ja mõisted</b> .....                                            | <b>4</b>  |
| <b>Kokkuvõte</b> .....                                                      | <b>6</b>  |
| <b>1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused</b> .....                         | <b>9</b>  |
| <b>2. Monogeensed haigused ja PGT-M</b> .....                               | <b>10</b> |
| 2.1. Monogeensed haigused .....                                             | 10        |
| 2.2. PGT-M.....                                                             | 12        |
| 2.3. Monogeense haiguse pärandumise ennetamise võimalused Eestis .....      | 13        |
| 2.4. Kokkuvõte .....                                                        | 15        |
| <b>3. Ravijuhendite soovitusel PGT-M-i rakendamisel</b> .....               | <b>16</b> |
| <b>4. Teiste riikide praktika PGT-M-i rakendamisel</b> .....                | <b>21</b> |
| <b>5. Tõendus PGT-M-i tervisekasu ja ohutuse kohta</b> .....                | <b>28</b> |
| 5.1. Metoodika.....                                                         | 28        |
| 5.2. PGT-M-i tervisekasu .....                                              | 28        |
| 5.2.1. Kaasatud uuringud.....                                               | 28        |
| 5.2.2. Tulemused .....                                                      | 30        |
| 5.3. PGT-M-i ohutus.....                                                    | 32        |
| 5.3.1. Kaasatud uuringud.....                                               | 32        |
| 5.3.2. Tulemused .....                                                      | 32        |
| 5.4. Kokkuvõte .....                                                        | 34        |
| <b>6. Tõendus PGT-M-i kulutõhususe kohta</b> .....                          | <b>36</b> |
| 6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika .....                                 | 36        |
| 6.2. Kulutõhususe uuringute tulemused .....                                 | 37        |
| 6.3. Kokkuvõte .....                                                        | 39        |
| <b>7. PGT-M-i korraldus Eestis</b> .....                                    | <b>40</b> |
| <b>8. PGT-M-i kulutõhususe analüüs Eestis</b> .....                         | <b>43</b> |
| 8.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika .....                                  | 43        |
| 8.1.1. Mudeli kirjeldus .....                                               | 43        |
| 8.1.2. Mudeli sisendandmed.....                                             | 44        |
| 8.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused .....                                  | 49        |
| 8.2.1. Baasstsenaariumi tulemused.....                                      | 49        |
| 8.2.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused .....                                 | 51        |
| 8.3. Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest.....                       | 54        |
| <b>9. PGT-M-i eelarve mõju analüüs Eestis</b> .....                         | <b>55</b> |
| <b>10. Järeldused</b> .....                                                 | <b>57</b> |
| <b>Kasutatud kirjandus</b> .....                                            | <b>59</b> |
| <b>Lisa 1. Lähteülesanne</b> .....                                          | <b>66</b> |
| <b>Lisa 2. Teaduskirjanduse otsingu metoodika</b> .....                     | <b>68</b> |
| <b>Lisa 3. Monogeense haigusega isiku hooldaja elukvaliteedi kadu</b> ..... | <b>70</b> |
| <b>Lisa 4. KVV tsükli kulu alla 35-aastastel naistel Eestis</b> .....       | <b>71</b> |
| <b>Summary</b> .....                                                        | <b>72</b> |

# Lühendid ja mõisted

## Lühendid

|        |                                                                                                                                                     |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACOG   | American College of Obstetricians and Gynecologists                                                                                                 |
| ADO    | ingl <i>allele-dropout</i> , alleeli väljalangemine                                                                                                 |
| ASRM   | American Society for Reproductive Medicine                                                                                                          |
| CI     | ingl <i>confidence interval</i> , usaldusintervall                                                                                                  |
| EQ-5D  | EuroQol 5-dimension                                                                                                                                 |
| ESHRE  | European Society of Human Reproduction and Embryology                                                                                               |
| HFEA   | Human Fertilisation and Embryology Authority                                                                                                        |
| ICER   | ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> , täiendkulu tõhususe määr                                                                         |
| INMB   | ingl <i>incremental net monetary benefit</i> , rahalise puhaskasu erinevus                                                                          |
| KVV    | kehaväline viljastamine                                                                                                                             |
| MSAC   | Medical Services Advisory Committee                                                                                                                 |
| NEV    | negatiivne ennustusväärtus                                                                                                                          |
| NHS    | National Health Service                                                                                                                             |
| NIPT   | ingl <i>non-invasive prenatal testing</i> , mitteinvasiivne sünnieelne test                                                                         |
| NHMRC  | National Health and Medical Research Council                                                                                                        |
| OR     | šansside suhe                                                                                                                                       |
| PCR    | ingl <i>polymerase chain reaction</i> , polümeraasi ahelreaktsioon                                                                                  |
| PGT    | ingl <i>preimplantation genetic testing</i> , embrüote siirdamiseelne testimine                                                                     |
| PGT-A  | ingl <i>preimplantation genetic testing for aneuploidy</i> , embrüote siirdamiseelne testimine aneuploidsuse suhtes                                 |
| PGT-M  | ingl <i>preimplantation genetic testing for monogenic abnormalities</i> , embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes               |
| PGT-SR | ingl <i>preimplantation genetic testing for structural rearrangements</i> , embrüote siirdamiseelne testimine struktuursete ümberkorralduste suhtes |
| QALY   | ingl <i>quality-adjusted life-year</i> , kvaliteetne eluaasta                                                                                       |
| RR     | riskisuhe                                                                                                                                           |
| SAMS   | Swiss Academy of Medical Sciences                                                                                                                   |
| SART   | American Society for Assisted Reproductive Technology                                                                                               |
| SIGU   | Società Italiana di Genetica Umana, Italian Society of Human Genetics                                                                               |
| TTO    | ingl <i>time trade-off</i> , ajaelistusmeetod                                                                                                       |
| VAS    | ingl <i>visual analogue scale</i> , visuaalne analoogskaala                                                                                         |
| WGA    | ingl <i>whole genome amplification</i> , ülegenoomne amplifikatsioon                                                                                |

## Mõisted

|                                    |                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Baasstsenaarium                    | kulutõhususe analüüsi stsenaarium, milles kasutatakse mudeli sisendparameetrite kõige tõenäolisemaid väärtusi                                                                                                               |
| Deterministlik tundlikkuse analüüs | analüüs, milles muudetakse baasstsenaariumi sisendparameetrite väärtusi üksikshaaval tõenäolises suunas ja ulatuses                                                                                                         |
| Kvaliteetne eluaasta               | tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii elatud aastad kui ka sel ajal kogetud elukvaliteedi                                                                                                                           |
| Negatiivne ennustusväärtus         | õigenegatiivsete testitulemuste osakaal negatiivsetest testidest                                                                                                                                                            |
| Rahalise puhaskasu erinevus        | uue sekkumise rahalise puhaskasu erinevus võrreldes alternatiivse sekkumise rahalise puhaskasuga, kus sekkumise rahaline puhaskasu arvutatakse rahalises väärtuses arvestatud kvaliteetsete eluaastate ja kogukulude vahena |
| Spetsiifilisus                     | tõenäosus, et test on negatiivne haiguse puudumisel                                                                                                                                                                         |
| Tundlikkus                         | tõenäosus, et test on positiivne haiguse esinemisel                                                                                                                                                                         |
| Tõenäosuslik tundlikkuse analüüs   | analüüs, milles muudetakse baasstsenaariumi sisendparameetrite väärtusi korraga vastavalt parameetrite eeldefineeritud jaotusele                                                                                            |
| Täiendkulu tõhususe määär          | suhtarv, mis näitab uue sekkumise rakendamise lisakulu ühe tervisetulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse sekkumisega                                                                                                    |
| Valenegatiivsus                    | negatiivne test haiguse korral                                                                                                                                                                                              |
| Valepositiivsus                    | positiivne test haiguse puudumisel                                                                                                                                                                                          |

## Kokkuvõte

Monogeense haiguse või selle kandlusega paaridel on loomuliku rasestumise korral pärandumismustrist sõltudes 25–50% risk, et haigus pärandub lapsele. Rasedusaegse diagnostika abil on võimalik haigus lootel küll enne sündi tuvastada, kuid diagnoosi korral tuleb paaril teha emotsionaalselt raske valik – rasedus katkestada või sünnitada ja kasvatada monogeense haigusega last. Siirdamiseelse monogeense haiguse suhtes testimise (ingl *preimplantation genetic testing for monogenic abnormalities*, PGT-M) eesmärk on pakkuda nendele paaridele alternatiivset reproduktiivvalikut, testides embrüot kindla monogeense haiguse suhtes juba enne rasestumist. See eeldab kehavälist viljastamist (KVV), kuid võimaldab seeläbi valida siirdamiseks ainult monogeense haiguseta embrüod. Eestis ei ole PGT-M Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus, kuid Tervisekassa rahastab osa teenuse maksumusest plaanilise välisravi raames. Raporti eesmärk on hinnata PGT-M-i tervisekasu, kulutõhusust ja eelarve mõju Eestis võrreldes loomuliku rasestumisega, et otsustada PGT-M-i rutiinse rahastamise üle.

PGT-M-i käsitlevate ravijuhendite otsimiseks tehti süstemaatiline otsing PubMedis. Ülevaatesse kaasati seitsme organisatsiooni 11 ravijuhendit. Ravijuhendite põhjal tuleks PGT-M-i näidustatuse hindamisel arvesse võtta monogeense haiguse tõsidust, raskusastet ja kulgu, haiguse mõju elumusele ja elukvaliteedile ning ravi olemasolu, efektiivsust ja talutavust. Valdavalt soovitati PGT-M-i kasutada pärilike, selge geneetilise põhjusega, tõsiste ja/või koormavate haiguste korral, mis põhjustavad kannatusi ja millel puudub efektiivne ravi. PGT-M-iks vajalikku embrüobiopsiat soovitati valdavalt teha blastotsüsti staadiumis.

Ülevaade PGT-M-i rakendamisest teistes riikides põhines sirveotsingul ja keskendus riikidele, mille kohta leiti sel teemal rohkem infot. PGT-M on riiklikult rahastatud Suurbritannias, Soomes, Prantsusmaal, Hollandis, Austraalias ja Kanadas Quebecis. Saksamaal, Ameerika Ühendriikides ja Kanada teistes osariikides saab testi teha last sooviva paari oma rahastusega või erakindlustuse kaudu. Riiklikul rahastamisel on PGT-M-i tsüklite arvu sageli piiratud, näiteks Soomes, Hollandis ja Suurbritannias rahastatakse kuni kolme ja Quebecis vaid ühte tsüklit. Ka PGT-M-i näidustust on enamikus vaadeldud riikides reguleeritud. Näiteks Suurbritannias ja Austraalias on näidustatuse alus pidevalt uuendatav monogeensete haiguste nimekiri, seevastu Soomes, Saksamaal, Kanadas ja Hollandis otsustab PGT-M-i näidustatuse üle ekspertkomisjon. Suurbritannias, Prantsusmaal, Saksamaal ja Austraalias on kliinikud igal aastal kohustatud esitama andmeid PGT-M-i taotluste ja protseduuride kohta. Ameerika Ühendriikides kogutakse andmeid erialaorganisatsioonide algatusel.

PGT-M-i tervisekasu ja ohutuse ülevaateks tehti süstemaatiline otsing PubMedis. Tervisekasu ülevaatesse otsiti uuringuid, kus PGT-M-i ja KVV-ga saavutatud kliinilise raseduse või elussünni määra oleks võrreldud loomuliku rasedusega, kuid ühtegi sellist uuringut ei leitud,

seega puudub tõendus PGT-M-i tervisekasu kohta võrreldes loomuliku rasestumisega. Seetõttu tehti ülevaade vaid PGT-M-i võrdlusrühmata uuringutest, mille tulemused koondati metaanalüüsis. 19 uuringu põhjal saavutati kliiniline rasedus keskmiselt 51%-l (95% CI 45–58%) ja elussünd 44%-l (95% CI 38–50%) KVV tsüklitest. Määrad olid mõnevõrra kõrgemad siis, kui PGT-M tehti koos siirdamiseelse testimisega aneuploidsuse suhtes (ingl *preimplantation genetic testing for aneuploidy*, PGT-A). PGT-M-i (s.o eelkõige embrüobiopsia) ohutuse ülevaatesse kaasati neli metaanalüüsi, kus käsitleti blastotsüsti biopsiaga tehtud siirdamiseelse testimise (PGT, st PGT-M, PGT-A ja PGT-SR ehk siirdamiseelne testimine kromosoomide struktuursete ümberkorralduste suhtes) ja KVV ohutusnäitajaid võrreldes ainult KVV-ga. Valdavalt ei erinenud ohutusnäitajad kahes rühmas statistiliselt oluliselt, kuid erandiks oli enneaegsete sündide määr, mis PGT ja KVV rühmas oli statistiliselt oluliselt kõrgem (OR 1,12, 95% CI 1,03–1,21) kui KVV rühmas. Tuleb arvestada, et metaanalüüsisesse kaasatud uuringutes keskenduti valdavalt PGT-A-le, mida kasutatakse viljatusravis, ja viljatus ise võib ohutusnäitajaid mõjutada. Tõendus PGT-M-i ohutuse kohta oli mõõduka kvaliteediga, sest kaasatud uuringud olid valdavalt vaatlusuuringud ega keskendunud PGT-M-ile. Ei leitud ühtegi metaanalüüsi, kus blastotsüsti biopsiaga tehtud PGT-d ja KVV-d oleks võrreldud loomuliku rasestumisega, seega puudub tõendus, et hinnata PGT ja KVV kombineeritud ohutust.

Kulutõhususe uuringute ülevaate jaoks tehti süstemaatiline otsing PubMedis. Ülevaatesse kaasati seitse kulutõhususe uuringut, kus PGT-M-i ja KVV-d võrreldi loomuliku rasestumisega erinevates sihtrühmades. Kahes uuringus oli PGT-M kulusäästev võrreldes loomuliku rasestumisega, kolmes uuringus järeldati PGT-M-i kulutõhusust ja ühes, kus kulutõhususe kohta järeldusi ei tehtud, oli täiendkulu tõhususe määr sellises suurusjärgus, mida võib paljude riikide piirmäärade korral pidada kulutõhusaks. Seevastu ühes uuringus oli PGT-M väiksema tervisekasuga, kuigi odavam kui loomulik rasestumine. Järelduste tegemisel tuleks arvestada uuringute puudustega. Näiteks ei arvestatud neljas uuringus sünnieelse diagnostikaga ja ühes oli selle hõlmatus väga väike, mistõttu prognoositi PGT-M-i korral monogeense haigusega laste sündide märkimisväärset vähenemist. Ühes uuringus arvestati, et PGT-M-i ja KVV rakendamisel sünniks pea kõigil (terve) laps, aga see ei ole kooskõlas näiteks siinse raporti PGT-M-i tervisekasu metaanalüüsi tulemusega. Tõenduse kvaliteet oli mõõdukas, sest lisaks eespool kirjeldatud piirangutele puudus mõnes uuringus osaliselt info analüüsiks kasutatud sisendparameetrite ja eelduste kohta.

Ravijuhendite soovitude, teiste riikide praktika ja eksperthinnangute põhjal anti raportis soovitusi PGT-M-i rutiinseks rahastamiseks Eestis. PGT-M peaks olema näidustatud eelkõige sellise monogeense haiguse korral, mis vähendab märkimisväärselt lapse elumust ja/või elukvaliteeti ning mille korral on PGT-M tehniliselt võimalik. Haigusjuhtude vähesuse tõttu on pidevalt uuendatava loetelu asemel mõistlik anda PGT-M-i näidustatuse hindamine vastavale arstlikule komisjonile, kusjuures PGT-M-i rahastatakse riiklikult vaid komisjoni positiivse

otsuse korral. PGT-M-i rahastamist on mõistlik piirata kolmele katsele, sest kolme tsükli ebaõnnestumine viitab väiksele õnnestumispotentsiaalile. Ka tuleks järelevalve ja planeerimise eesmärgil seada rahastuse tingimuseks asjakohase statistika kogumine ja esitamine. Kuna PGT-M-i pakutakse ja rahastatakse välisravi raames juba praegu ja juhtude arv on väike, ei ole põhjust prognoosida PGT-M-iga seotud tervishoiuteenuste mahu märkimisväärset suurenemist.

PGT-M-i kulutõhususe hindamiseks Eesti kontekstis koostati simulatsioonimudel. Analüüsis arvestati kuni kolme PGT-M-i testiga. Analüüsi põhjal oli PGT-M koos KVV-ga kulusäästev, sest sellega kaasnes tervisekasu 0,1 kvaliteetset eluaastat ühe naise kohta kümne aasta jooksul ja kulude kokkuvõid. Tervisekasu saavutati eelkõige raseduse katkestamiste arvu 99% vähenemisest, vähemal määral ka monogeense haigusega laste sündide arvu 99% vähenemisest, sest enamasti diagnoositakse haigus enne sündi ja rasedus katkestatakse. Kulusääst tekkis peamiselt monogeensete haiguste ravikulude vähenemisest, kuna analüüsis käsitletud haiguste keskmine ravikulu oli väga suur. Tundlikkuse analüüsis jäid PGT-M ja KVV 20 000-eurose piirmäära juures kulutõhusaks peaaegu kõigis stsenaariumites, välja arvatud viieaastase ajaperspektiivi ja 100%-lise sünnieelsel diagnostikal osalemise määra või raseduse katkestamise määra korral, mis pole pigem asjakohased. PGT-M ei olnud kulutõhus ka siis, kus monogeensete haiguste keskmine aastane ravikulu oli analüüsis arvestatust poole väiksem. Samas tuleb arvestada, et analüüs tehti rahastaja perspektiivist, st kõrvale jäid kaudsed kulud (nt monogeense haigusega lapse hooldamisest tingitud tööst kõrvalejäämine). Järelduste tugevust vähendab täpse info puudumine kolme olulise sisendparameetri – monogeensete haiguste keskmine ravikulu ning sünnieelse diagnostika hõlmatus ja raseduse katkestamise määr PGT-M-i sihtrühmas – kohta ning kaudne tõendus PGT-M-i ja KVV efektiivsuse kohta.

PGT-M-i eelarve mõju hinnati Tervisekassa perspektiivist viie aasta kohta. Analüüsis arvestati kuni kolme PGT-M-i testiga ja sihtrühma suuruseks võeti kümme paari, tuginedes Tervisekassa andmetele PGT-M-i välisravi taotluste arvu kohta perioodil 2016–2024 ja hinnangule, et patsiendi omaosaluse kaotamisel sihtrühm kahekordistub. Analüüsi põhjal kaasneb Tervisekassale esimesel aastal PGT-M-i rahastamisega võrreldes loomuliku rasestumisega lisakulu hinnanguliselt 77 900 eurot, mis viiendaks aastaks väheneb 27 300 euroni ja alates seitsmendast aastast asendub säästuga. Sääst tekib eelkõige monogeense haigusega laste sündide vähenemisest tingitud ravikulude vältimisest. Testide arvu piiramata jätmine lisakulu tuntavalt ei suurenda, sest tuginedes kulutõhususe analüüsi andmetele, vajaks ja sooviks neljandat katset hinnanguliselt vaid 5% paaridest. Kuna Tervisekassa rahastab osa PGT-M-i kuludest juba praegu plaanilise välisravi raames, arvutati ka (rutiinselt rahastatava) PGT-M-i lisakulu võrreldes praeguse rahastusega. Sel juhuks kaasneks lisakulu vaid embrüobiopsiale ja biopsiamaterjali transpordikulule, mis esimesel aastal oleks hinnanguliselt 13 000 eurot ja alates kolmandast aastast 19 200 eurot. PGT-M-i testide arvu piiramisega hoitakse neljandal ja viiendal aastal kokku hinnanguliselt 4100 ja 5700 eurot, mis osaliselt katab lisanduvad kulud.

# 1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Siinse raporti eesmärk on hinnata, milline on embrüote siirdamiseelse monogeense haiguse suhtes testimise (ingl *preimplantation genetic testing for monogenic abnormalities*, PGT-M, varasemas kirjanduses ka PGD, ingl *preimplantation genetic diagnosis*) tervisekasu, kulutõhusus ja eelarve mõju Eestis võrreldes loomuliku rasestumisega.

Raporti fookuses on lapsesooviga paarid, kellel on teadaolev risk monogeense haiguse pärandumiseks lapsele (sõltuvalt haiguse pärandumismustrist on üks või mõlemad paari liikmed monogeense haigusega või mõlemad paari liikmed haigusekandjad). Seega ei käsitleta raportis monogeense haiguse kahtluseta paaride monogeense haiguse suhtes sõelumist. Samuti ei käsitleta raportis alles arendusjärgus või veel vähe kasutusel olevaid tervisetehnoloogiaid, nagu näiteks PGT-M mitokondriaalsete haiguste jaoks või mitteinvasiivne PGT-M, mis võimaldab loobuda embrüobiopsiast. Ka ei käsitleta raportis põhjalikumalt teisi siirdamiseelse testimise meetodeid ehk embrüote siirdamiseelset testimist aneuploidsuse (ingl *preimplantation genetic testing for aneuploidy*, PGT-A) ja kromosoomide struktuursete ümberkorralduste (ingl *preimplantation genetic testing for structural rearrangements*, PGT-SR) suhtes. PGT-A kulutõhusust Eestis on käsitletud varasemas tervisetehnoloogia hindamise raportis [1].

Raporti lähteülesandes (vt lisa 1) olid järgmised uurimisküsimused:

1. Milline on tõendus PGT-M-i tervisekasu ja -kahju kohta võrreldes tavapraktikaga?
2. Millised on ravijuhendite soovitusel PGT-M-i rakendamise kohta?
3. Milline on PGT-M-i kulutõhusus teistes riikides võrreldes tavapraktikaga?
4. Milline on PGT-M-i kulutõhusus Eestis võrreldes tavapraktikaga?
5. Milline on PGT-M-i rakendamise mõju ravikindlustuse eelarvele?
6. Milline on PGT-M-i rakendamise optimaalne korraldus Eestis?

Raporti peatükis 2 tehakse sissejuhatus uurimisteesse, sellele järgneb ravijuhendite soovitusete ülevaade peatükis 3. Lisaks uurimisküsimustele antakse ülevaade PGT-M-i rakendamisest teistes riikides (peatükk 4). Kirjanduse ülevaade PGT-M-i tervisekasu ja kulutõhususe kohta võrreldes loomuliku rasestumisega tuuakse peatükkides 5 ja 6. Seitsmendas peatükis kirjeldatakse PGT-M-i rakendamise optimaalset korraldust Eestis ning seejärel esitatakse Eesti kontekstis tehtud kulutõhususe analüüsi (peatükk 8) ja eelarve mõju analüüsi (peatükk 9) tulemused. Raporti lõpus peatükis 10 esitatakse järeldused.

## 2. Monogeensed haigused ja PGT-M

Siinses peatükis antakse lühiülevaade monogeensetest haigustest ja nende pärandumise vältimiseks kasutatavast PGT-M-ist. Seejärel kirjeldatakse monogeensete haiguste pärandumise ennetamise võimalusi Eestis.

### 2.1. Monogeensed haigused

Monogeensed haigused (ingl *single-gene disorders, monogenic disorders*) on geneetilised pärilikud haigused, mida põhjustab kaasasündinud ühe geeni patogeenne muutus (edaspidi: geenivariant) [2, 3]. Geen on DNA lõik, mis kodeerib valkude moodustamist, seetõttu patogeense geenivariandi korral funktsioneerivat valku ei toodeta või on selle normaalne funktsioneerimine häiritud [2]. Inimesel on üle 20 000 geeni, seega on tõenäosus kanda igat üksikut patogeenset geenivarianti väike ehk tegu on harvikaigustega [2, 4, 5]. Samas on erinevate monogeensete haiguste levimus kokku rahvastikus siiski vähemalt 1% [5, 6]. Teada on üle 7000 monogeense haiguse ning nende arv suureneb pidevalt [7, 8]. Mõned levinumad ja/või tuntumad neist on tsüstiline fibroos, sirprakuline aneemia, perekondlik hüperkolesteroleemia, hemokromatoos, mittesündroomne kuulmislangus, Huntingtoni tõbi, Tay-Sachsi tõbi, pärilik rinna- ja munasarjavähi sündroom, spinaalne lihastroofia ning Duchenne'i lihastroofia [4].

Kuigi definitsiooni kohaselt põhjustavad monogeenseid haigusi muutused ühes geenis, ei ole geenivariandi ja haiguse fenotüübi seos alati ühene. Esineda võib nii geneetilist heterogeensust kui ka fenotüübi varieeruvust. Geneetilise heterogeensuse korral põhjustavad erinevad geenivariandid sama haigust [9]. Fenotüübi varieeruvust kirjeldavad penetrantsus (kui paljudel vastava geenivariandiga inimestel haigus avaldub) ja ekspressiivsus (mil määral haigus avaldub) [2, 9]. Näiteks kõik BRCA geenivariandiga inimesed ei haigestu rinna- või munasarjavähki (mittetäielik penetrantsus) ning Marfani sündroom võib avalduda üksikute tunnustena (pikk kasv, pikad peened sõrmed) või raske süsteemse haigusena (südame ja veresoonte eluohtlikud tüsistused) [9]. Geenivarianti, mille seos fenotüübiga pole selge, nimetatakse ebaselge kliinilise tähendusega geenivariandiks [2].

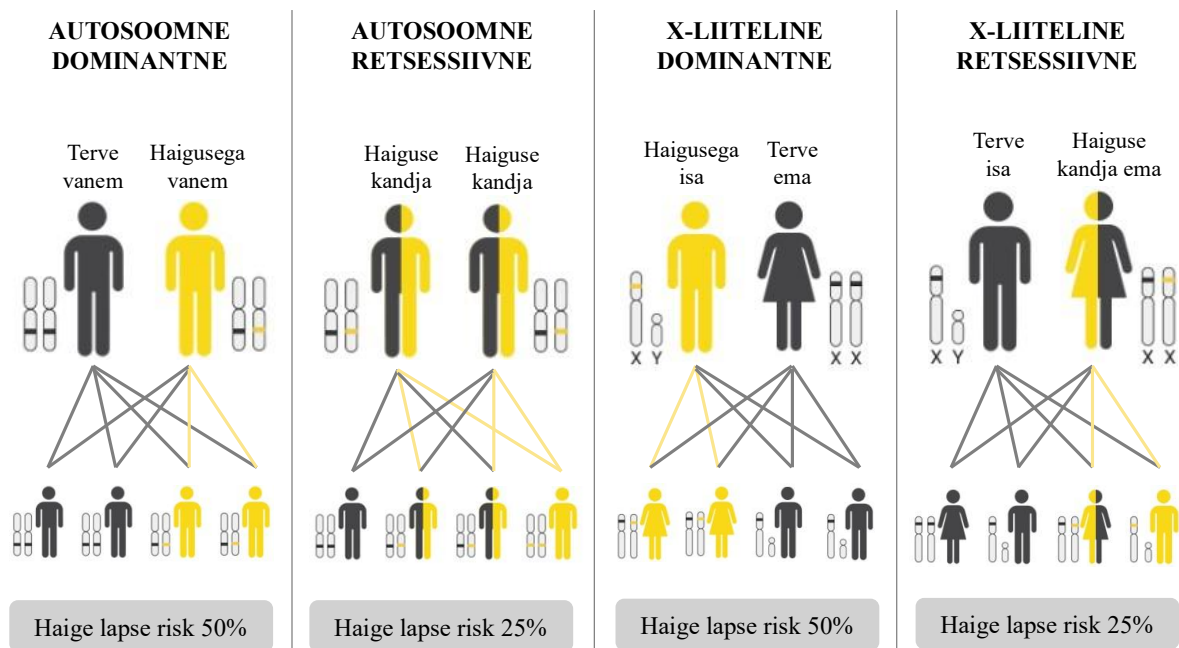
Monogeensete haiguste kliiniline pilt, sh haiguse avaldumise aeg, erineb. Paljud neist põhjustavad raskeid terviseprobleeme. Näiteks tsüstilise fibroosi korral on häiritud normaalse koostisega kehasekreetide tootmine, põhjustades multiorgansüsteemset haigust: kroonilist kopsukahjustust, kroonilisi imendumishäireid, seedehäireid ning kasvuprobleeme [10]. Haigus avaldub enamasti esimestel eluaastatel ja on progresseeruv. Seevastu Huntingtoni tõbi on valdavalt 30–50-aastaselt avalduv progresseeruv, neurodegeneratiivne haigus, mis põhjustab kontrollimatuid liigutusi, psühhiaatrilisi häireid ja dementsust [11]. Viimaks, sirprakulise aneemia korral on häiritud punaliblede funktsioon, põhjustades väljendunud aneemiat ja vastuvõtlikkust bakteriaalsetele infektsioonidele [12]. Haigus avaldub enamasti esimestel

eluaastatel. Kõigi kolme haiguse korral on patsientide eluiga keskmisest lühem [10–12]. Monogeensete haiguste ravi sageli puudub, on kallis (nt luuüdi siirdamine sirprakulise aneemia, modulaatorravi tsüstilise fibroosi või geeniravi üksikute monogeensete haiguste korral) ja/või on vaid sümptomaatiline [13, 14].

Monogeensete haiguste rühma heterogeensus peegeldub ka diagnoosikoodides. Wu jt uurisid ligi 4500 monogeense haiguse kodeerimist ja leidsid, et vaid 275 kohta oli olemas RHK-10 kood [15]. Diagnoosikoodiga monogeensetest haigustest kuulus 41% E-, 23% Q-, 11% D- ja 11% G-rühma ning ülejäänud kuulusid A-, C-, F-, H-, I-, J-, K-, L-, M-, O- ja P-rühma. See muudab keeruliseks näiteks kogu haigusrühma levimuse ja ravikulude analüüsimise.

Kuna inimesel on igast geenist kaks koopiat ehk alleeli – üks on päritud isalt ja teine emalt –, pärib laps vanemalt juhuslikkuse alusel igast geenist ühe geenikoopia. Kui vanem kannab haigusseoselist geenialleeli, võib monogeenne haigus päranduda lapsele [3–5]. Pärandumise risk on ennustatav ning sõltub nii geenivariandi asukohast (autosoom või sugukromosoom) kui ka sellest, kas haiguse avaldumiseks peab muutus esinema ühes või mõlemas alleelis [4]. Enamik monogeenseid haigusi kuulub allolevasse nelja rühma [3] (vt ka joonist 2.1).

- Autosoom-dominantsete haiguste (nt Huntingtoni tõbi, I tüüpi neurofibromatoos ja Marfani sündroom, hinnanguliselt 36–37% monogeensetest haigustest) korral piisab haiguse avaldumiseks ühest patogeenset alleelist. Kui vanem kannab patogeenset geenivarianti, on haiguse pärandumise risk lapsele 50%. [16–18]
- Autosoom-retsessiivsete haiguste (nt tsüstiline fibroos, spinaalne lihastroofia ja Tay-Sachsi tõbi, hinnanguliselt 49–54% monogeensetest haigustest) avaldumiseks lapsel peab mõlemal vanemal olema üks patogeenne alleel ehk nad on haiguse kandjad, kuigi mitte haigestunud. Sel juhul on lapsele haiguse pärandumise risk 25% ja kandluse risk 50%. Haiguse pärandumise risk on suurem, kui ühel või mõlemal vanemal on kaks patogeenset alleeli ehk nad on haigestunud. [17–19]
- X-liiteliste dominantsete haiguste (nt Goltzi sündroom, hinnanguliselt 2% monogeensetest haigustest) korral on haiguse pärandumise risk lapsel sarnaselt autosoom-dominantsete haigustega 50%, kuid risk erineb tüdrukutel ja poistel: haige isa korral on haigestumise risk tüdrukutel 100% ja poistel 0%, haige ema korral vastavalt 50% ja 50%. [18, 20]
- X-liiteliste retsessiivsete haiguste (nt hemofiilia A ja Duchenne'i lihastroofia, hinnanguliselt 7% monogeensetest haigustest) pärandumise risk on samuti soospetsiifiline. Kui ema on haiguse kandja, siis on patogeense geenialleeli pärandumise risk lapsele 50%, kuid poistel haigus avaldub ja tüdrukud on asümptomaatilised haiguse kandjad nagu ema. Kui isa on haige, siis pärandab ta geenivariandiga X-kromosoomi ainult tütardele, kes on seeläbi haiguse kandjad, kuid poegadele ta X-kromosoomi pärandada ei saa. [18, 20]



**Joonis 2.1.** Näited monogeensete haiguste pärandumismustritest [4, 16, 19, 20]

Seega lapsesooviga paaril, kellest (sõltuvalt pärandumismustrist) üks või mõlemad on monogeense haigusega või mõlemad on haigusekandjad, on rasedumise korral risk, et haigus pärandub ka lootele. Rasedusaegse diagnostikaga on võimalik oodatava lapse monogeenne haigus enne sündi diagnoosida ning seejärel on rasedal võimalik teha otsus rasedus katkestada või siiski valida sünnitus ja haige lapse sünn. Mõlemad valikud võivad elukvaliteeti negatiivselt mõjutada. Haiguse pärandumist saaks vältida ka doonormunarakkude või -seemnerakkude kasutamise või lapsendamisega, kuid need ei ole enamiku paaride jaoks samaväärsed alternatiivid bioloogilise lapse saamisega [21]. Seetõttu on monogeense haiguse pärandumise riskiga paaril peamiselt vaid kaks reproduktiivvalikut: loomulik rasedumine, millega kaasneb raseduse katkestamise või haige lapse sünni risk, ja PGT-M.

## 2.2. PGT-M

PGT-M on geneetiline test, millega hinnatakse iga embrüot enne siirdamist konkreetse monogeense haiguse esinemise suhtes, eesmärgiga vältida selle haiguse pärandumist lapsele [22]. PGT-M-i on võimalik kasutada pea kõigi monogeensete haiguste korral, mida põhjustav geenivariant on teada [22]. Kuna embrüoid testitakse laboris, eeldab PGT-M kehavälisest viljastamisest (KVV).

PGT-M-i rakendamine algab testi väljatöötamisega. Iga PGT-M-i test on unikaalne ning isegi sama monogeense haiguse korral on vaja kohandada see perespetsiifiliseks. Testi väljatöötamiseks on vaja lapsesooviga paari ja vahel ka nende pereliikmete DNA-d ning protsess võib kesta mõnest nädalast mõne kuuni. Pärast testi väljatöötamist alustatakse KVV

protsessi, st toimub KVV tsükli ettevalmistus, munarakkude kogumine ja nende viljastamine. Testiks võetakse igast viljastatud munarakust ehk embrüöst biopsia ning saadud rakkude DNA-d analüüsitakse uuritava haiguse esinemise suhtes. Biopsia läbinud embrüod külmutatakse testi tulemuste selgumiseni, seejärel sulatatakse ja siiratakse uuritava haiguseta embrüod. Seeläbi on võimalik vältida loote monogeense haiguse tõttu raseduse katkestamist või haige lapse sünni. Siirdamise edukuse suurendamiseks kasutatakse reeglina ka PGT-A-d. [22]

PGT-M-iga kaasneb mitmeid piiranguid ja riske.

- Testi väljatöötamine võib ebaõnnestuda, sest uuritavat geenivarianti ei ole võimalik amplifitseerida või ei ole võimalik leida piisavalt informatiivseid markereid [22, 23]. Sel juhul ei ole võimalik PGT-M-i teha [22].
- Esineb ebaselge testitulemuse või väärdiagnoosi risk tehniliste (nt saastumine, ühe või mõlema alleeli amplifikatsiooni ebaõnnestumine) ja bioloogiliste (nt mosaiiksus, geneetiline rekombinatsioon) põhjuste tõttu [22–24]. Väärdiagnoosi võivad põhjustada ka inimlikud eksimused (nt biopsiamaterjali vale sildistamine, vale embrüo siirdamine) [24]. Tehnilistest põhjustest tingitud ebaselge testitulemuse korral võib kaaluda biopsia kordamist [22, 25].
- Testi väljatöötamisel on risk avastada lapsesoooviga paari või nende pere kohta juhuleide (nt teised geneetilised haigused, valesti omistatud isadus, veresugulus) või saada muud mittesooovitavat infot (nt vanema haigusstaatus täiskasvanueas avalduvate haiguste presümptomaatilises faasis) [22, 26, 27].
- KVV võib ebaõnnestuda, sest testimiseks või siirdamiseks pole sobivaid embrüoid – seda mõjutavad muu hulgas patsiendi vanus, haiguse pärandumismuster ja PGT-A kasutamine [22, 25, 28].
- Võib esineda risk ema ja/või lapse tervisele. KVV-ga kaasnevad riskid naisele (nt munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom) ja lapsele (nt mitmikute sünn) [25, 26]. Ka PGT-M-iks vajalik embrüobiopsia ja külmutamine-sulatamine võivad seda kahjustada [28].

### **2.3. Monogeense haiguse pärandumise ennetamise võimalused Eestis**

Monogeensete haiguste üldlevimus (s.o võttes arvesse elus- ja surnultsünnide ning haiguse tõttu raseduse katke(sta)misi) Eestis oli 2020. aastal 16,8 juhtu ja elussünni levimus 5,4 juhtu 10 000 elussünni kohta [29]. Siiski ei ole teada, kui paljud sündinud laste vanematest olid siinse raporti sihtrühmas, s.o teadaoleva monogeense haiguse pärandumise riskiga. Eestis pakutakse küll kõigile vastsündinuile 21 kaasasündinud monogeense haiguse sõeluuringut [30], ent sellega ei tuvastata üldjuhul haiguse kandlust ning viljakas eas inimestele süstemaatilist sõeluuringut monogeensete haiguste ja nende kandjastaatuse suhtes ei tehta. Seega rasedust planeerivad

paarid ei pruugi olla teadlikud enda monogeense haiguse kandjastaatusest ning sellisel juhul ei pakuta sünni- ega siirdamiseelset diagnostikat.

Monogeenset haigust põdevaid viljakas eas naisi nõustatakse vajadusel enne võimalikku rasestumist rasedusega kaasnevatest lisariskidest emale ja lootele. Teatud haiguste korral, kui rasedus ohustab ema tervist ja elu, võidakse rasestumist mitte soovitada (nt kui Marfani sündroomi korral on enne rasedust diagnoositud kriitiliselt laienenud aort). Enamasti ei kujuta rasedus siiski emale olulist lisariski.

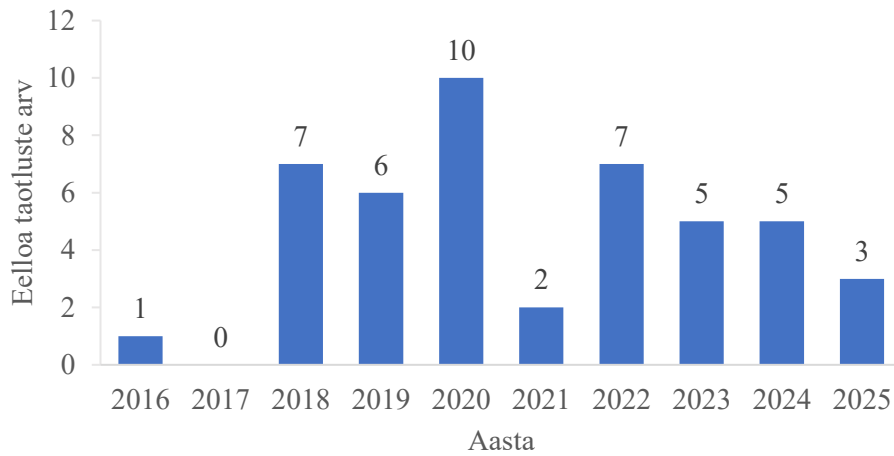
Monogeense haiguse pärandumise riskiga naise rasedust jälgitakse üldjuhul tavapäraselt, kuid sünnieelse diagnostika (amniotsentees või koorionibiopsia) pakkumine erineb. Eesti sünnieelse diagnostika juhendis [31] soovitatakse PGT-M-i järel alati koorionibiopsiat või amniotsenteesi, et testida loodet uuritava geenivariandi suhtes. Anamneesist lähtuvale sünnieelsele diagnostikale eelneb geneetiku konsultatsioon ning kliinilises praktikas on sünnieelse diagnostika näidustatud, kui see mõjutab edasist meditsiinilist käsitlust – pere ei soovi rasedust jätkata, kui oodataval lapsel diagnoositakse testitav haigus või kui on sünni järel võimalik/vajalik kohene ravi (nt pärilikud ainevahetushaigused). Üksikutel juhtudel otsustavad pered siiski rasedust jätkata, hoolimata sünnieelsel diagnostikal saadud vastusest. Kahjuks puuduvad selle kohta statistilised andmed ning selline otsus sõltub väga palju peres diagnoositud monogeensest haigusest.

Enne sünnieelse diagnostika planeerimist peab peres tuvastatud geneetiline haigus olema molekulaarse testiga (DNA analüüs) kinnitatud. Tegemist on suunitletud analüüsiga kindla geenivariandi suhtes ehk igale perele on välja töötatud individuaalne test, s.o tegu ei ole ülegenoomse geneetilise testiga. Sünnieelse diagnostika on usaldusväärne protseduur, kuigi sellega kaasneb invasiivse iseloomu tõttu raseduse katkemise risk (sõltuvalt uuringust 0,10–0,35% [31]).

Monogeense haiguse pärandumise riskiga paaridel on võimalik läbida ka PGT-M-i protsess, mida pakutakse Eestis erinevates viljatusravi kliinikutes. Kuna embrüo rakkude DNA analüüsi tehakse vaid välislaborites, on patsiendil võimalik taotleda Tervisekassalt tasu maksmise kohustuse ülevõtmist PGT-M-i kulutuste eest välisriigis. Selleks tuleb patsiendil taotleda välisravi eelluba. Tervisekassa hüvitab vaid geenianalüüsi, kuid mitte biopsiat ja biopsiamaterjali transporti. PGT-M-iks vajalik KVV protseduur on Eestis kuni 40-aastastele ravikindlustatud naistele tasuta [35] ja KVV-ks vajalikke ravimeid saab osta 100% soodustusega [36].

PGT-M-i hüvitamise kohta info saamiseks tehti päring Tervisekassasse. Tervisekassa hüvitab PGT-M-i geenianalüüsi välisravi raames alates 2016. aastast ja perioodil 2016–2024 on keskmiselt esitatud 4,8 eelloa taotlust aastas (vt joonis 2.2). Eelluba anti kõigile taotlustele, mistõttu on vähetõenäoline, et mõni patsient tasub teenuse eest ise (v.a ravikindlustuse

puudumisel). Tervisekassa ei piira teenuse kordade arvu, s.o eelluba antakse ka siis, kui PGT-M-i on vaja korrata. Hüvitatud arved on suurusjärgus 3500–5000 eurot ühe juhtumi kohta.



**Joonis 2.2.** Plaanilise välisravi eelloa taotlused PGT-M-i hüvitamiseks (Tervisekassa andmed 09.05.2025 seisuga)

## 2.4. Kokkuvõte

Monogeense haigusega või selle kandlusega paaridel on loomuliku rasestumise korral sõltuvalt pärandumustrist 25–50% risk, et haigus pärandub lapsele. PGT-M-i eesmärk on pakkuda nendele paaridele alternatiivset reproduktiivvalikut. PGT-M-i abil valitakse siirdamiseks ainult geneetilise haiguseta embrüod ning seeläbi on võimalik vältida raseduse katkestamise või haige lapse sünniga seotud emotsionaalset koormust ning riigi tasandil ka koormust tervishoiule. Arvestada tuleb siiski ka PGT-M-i ja/või KVV ebaõnnestumise ning tervisekahjude riskiga. Samuti on nii PGT-M kui ka KVV seotud märkimisväärsete kuludega.

Eestis on teadaoleva monogeense haiguse pärandumise riskiga paaril lapsesoovi korral võimalik rasestuda loomulikul teel, läbida loote sünnieelne diagnostika ning loote monogeense haiguse diagnoosi korral otsustada raseduse katkestamise või jätkamise üle. Alternatiivina on nendel paaridel Eestis võimalik teha PGT-M, mida Tervisekassa rahastab osaliselt plaanilise välisravi raames. Embrüobiopsia ja saadud rakkude transpordikulu jääb patsiendi kanda. Keskmiselt tehti vahemikus 2016–2024 viis välisravi rahastamise taotlust aastas. Taotluste arvu paari kohta ei piiratud, sest Eestis puudub praegu asjakohane regulatsioon.

### 3. Ravijuhendite soovitusel PGT-M-i rakendamisel

Siinses peatükis antakse ülevaade ravijuhendite soovitustest PGT-M-i rakendamisel. Ülevaates keskendutakse PGT-M-i näidustustele, biopsia ja rakuanalüüsi meetoditele, rasedusaegse testimise vajadusele PGT-M-i järel ning PGT-M-i ohutusele.

Ravijuhendite otsimiseks tehti veebruaris 2025 andmebaasis PubMed süstemaatiline otsing. Otsingu tulemusena kaasati ülevaatesse seitsme organisatsiooni 11 ravijuhendit (vt põhjalikumalt otsingu ja artiklite valiku metoodika kirjeldust lisa 2).

Kaasatud ravijuhendid on avaldanud aastatel 2019–2025 järgmised organisatsioonid: American Society for Reproductive Medicine (ASRM), Italian Society of Human Genetics (it Società Italiana di Genetica Umana, SIGU), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Swiss Academy of Medical Sciences (SAMS), Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) ja National Health and Medical Research Council (NHMRC) (vt tabel 3.1). ESHRE ravijuhend on avaldatud nelja dokumendina, millest siinse raporti kontekstis on asjakohased kolm, ning ASRM on lisaks laiapõhjalisele PGT-M-i ravijuhendile avaldanud eraldi juhendid täiskasvanueas avalduvate monogeensete haiguste suhtes testimise ja monogeense haigusega embrüote siirdamise kohta. Ravijuhendid erinevad käsitlusala poolest kitsast PGT-M-i juhendist kuni laiapõhjalise KVV juhendini.

**Tabel 3.1.** Ülevaatesse kaasatud ravijuhendid

| Ravijuhendi koostaja, aasta | Riik/piirkond | Juhendi käsitlusala                                               |
|-----------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------|
| ASRM 2025 [37]              | USA           | PGT-M, monogeense haigusega embrüote siirdamine                   |
| SIGU 2025 [38]              | Itaalia       | Siirdamiseelne geneetiline testimine, sh PGT-M                    |
| ASRM 2024 [39]              | USA           | PGT-M, täiskasvanueas avalduvad haigused                          |
| NHMRC 2023 [27]             | Austraalia    | KVV, sh PGT-M                                                     |
| ASRM 2023 [22]              | USA           | PGT-M                                                             |
| ACOG 2020 [40]              | USA           | Siirdamiseelne geneetiline testimine, sh PGT-M                    |
| ESHRE 2020 [23]             | Euroopa       | Siirdamiseelne geneetiline testimine, sh PGT-M (analüüsimeetodid) |
| ESHRE 2020 [41]             | Euroopa       | Siirdamiseelne geneetiline testimine, sh PGT-M (biopsia meetodid) |
| ESHRE 2020 [25]             | Euroopa       | Siirdamiseelne geneetiline testimine, sh PGT-M (näidustused)      |
| SAMS 2020 [42]              | Šveits        | Siirdamiseelne geneetiline testimine, sh PGT-M                    |
| HFEA 2019 [26]              | Suurbritannia | KVV, sh PGT-M                                                     |

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists, ASRM – American Society for Reproductive Medicine, ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology, HFEA – Human Fertilisation and Embryology Authority, KVV – kehaväline viljastamine, NHMRC – National Health and Medical Research Council, PGT-M – embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes, SAMS – Swiss Academy of Medical Sciences, SIGU – Italian Society of Human Genetics

#### PGT-M-i näidustus

Kõigis ravijuhendites olid PGT-M-i näidustuseks pärilikud monogeensed haigused. Kuna mõne monogeense haiguse või seisundi suhtes testimine on eetiliselts küsitav, anti viie organisatsiooni – ASRM-i, ESHRE, SAMS-i, HFEA ja NHMRC – ravijuhendites

konkreetsemaid soovitusi, millal PGT-M-i kasutamine on õigustatud. Üheski neist ei esitatud haiguste või seisundite nimekirja, vaid kirjeldati üldiseid põhimõtteid.

Kõigis viies ravijuhendis nimetati ühe kriteeriumina haiguse või seisundi tõsidus ja/või raskusaste, mis mõjutab sündinu elumust ja/või elukvaliteeti ning põhjustab kannatusi. SAMS-i ravijuhendis soovitati arvesse võtta ka haiguse kulgu (progresseeruv või stabiilne) ja HFEA ravijuhendis progresseerumise kiirust.

Enamikus – ASRM-i 2023. aasta, SAMS-i, NHMRC ja ESHRE – ravijuhendites mainiti lisaks haiguse tõsidusele või raskusastmele haiguse avaldumisaega. ESHRE ravijuhendis peeti PGT-M-i sobivaks nii sünnil, lapse- kui ka täiskasvanueas avalduvate haiguste korral. ASRM on avaldanud täiskasvanueas avalduvate monogeensete haiguste suhtes testimise kohta eraldi juhendi, kus järeldati, et PGT-M-i kasutamine on põhjendatud täielikult penetrantsete seisundite ja haiguse eelsoodumuse korral. NHMRC ravijuhendis soovitati PGT-M-i õigustatuse üle otsustamisel arvestada avaldumisajaga, kuid ei võetud seisukohta täiskasvanueas avalduvate haiguste asjus. Seevastu SAMS-i ravijuhendi põhjal on PGT-M põhjendatud eelkõige enne 50. eluaastat avalduvate haiguste korral.

Mitmes ravijuhendis (ASRM-i 2023. aasta, SAMS-i, NHMRC ja HFEA ravijuhend) esitati PGT-M-i pooltargumendina see, et puudub tulemuslik ravi, mis haigust ennetaks, raviks, leevendaks või selle kulgu aeglustaks. SAMS-i ravijuhendis mainiti lisaks ravi efektiivsusele ravi talutavust.

PGT-M-i kasutamine on ASRM-i 2023. aasta ravijuhendi põhjal eetilisel küsitav väikse penetrantsusega seisundite, sümptomaatilise autosoom-retsessiivsete haiguste kandlusstaatuse ja kergete ja/või ravitavate seisundite tuvastamiseks ning pole põhjendatud mittehaiguslike või -päritavate geenivariantide ja asümptomaatilise autosoom-retsessiivsete haiguste kandlusstaatuse tuvastamiseks. ESHRE ravijuhendis märgiti, et PGT-M-i kasutamine pole õigustatud ebaselge pärandusviisi ja/või ebaselge kliinilise tähendusega geenivariantide puhul. Šveitsi ravijuhendis ei peetud sarnaselt ASRM-iga PGT-M-i kasutamist õigustatuks, et tuvastada asümptomaatilise autosoom-retsessiivse haiguse kandjastaatust.

Ravijuhendites toodi esile eespool kirjeldatud kriteeriumitega seotud keerukaid ja mitmetahulisi eetilisi küsimusi. Näiteks on haiguse tõsiduse või kannatuse määratlemine subjektiivne ning sõltub individuaalsetest väärtustest, uskumustest ja isiklikust kogemusest. Isegi kui tõsidust hinnata teatud tunnuste põhjal (nt tugev valu, abivajadus ning motoorsete, mobiilsete, kognitiivsete ja/või intellektuaalsete võimete tugev kahjustus), võib samal haigusel olla erinev ekspressiivsus ja penetrantsus, mistõttu ei ole võimalik prognoosida konkreetse isiku haiguse kulgu (haiguse fenotüüpi). Samuti saab mõningaid haigusi juba praegu edukalt ravida ning aja jooksul võib uusi ravivõimalusi lisanduda. Täiskasvanueas avalduvad haigused võivad

avalduda alles mitmekümne tervelt elatud aasta järel või jääda avaldumata (nt suurenenud vähiriskiga seotud geenivariandid).

Mõnes ravijuhendis (SAMS-i, HFEA ja NHMRC ravijuhend) märgiti, et PGT-M-i kasutamise otsus sõltub lisaks haigusele lapsesoooviga paarist, sh nende võimekusest ja valmisolekust haige lapse eest hoolitseda ja sotsiaalse toe olemasolust.

Valdavalt kasutatakse PGT-M-i haiguse pärandumise vältimiseks, seega valitakse siirdamiseks vaid monogeense haiguseta embrüod. ASRM on eraldi juhendis käsitletud paaride soovi siirata monogeense haiguseta embrüoid, eelkõige juhul, kui haiguseta embrüoid siirdamiseks ei ole. Nende näidustuste korral, kus PGT-M-i peetakse konsensuslikult õigustatuks (eluohtlikud tõsised haigused, millel puudub ravi), võib haiguseta embrüote siirdamisest keelduda. Autosoom-retsessiivse haiguse kandlusega embrüote siirdamist käsitleti ravijuhendites vähe. Šveitsi ravijuhendis ei peetud kandlusstaatusega embrüote mittesiirdamist õigustatuks. ESHRE ravijuhendites soovitati kandlusstaatusega embrüote siirdamise otsus jätta paarile.

### **PGT-M-i meetodid**

Siirdamiseelseks geneetiliseks testimiseks on läbi aja kasutatud embrüo erinevatel arenguetappidel esinevaid struktuure – polaarkeha, üksikut blastomeeri ja blastotsüsti trofoektodermi. Nelja organisatsiooni – ACOG-i, ESHRE, ASRM-i 2023. aasta ja SIGU – ravijuhendis anti soovitus biopteeritava embrüo arengustaadiumi kohta ning neis kõigis oli selleks blastotsüsti staadium. Blastotsüsti biopsia tehakse tavaliselt viiendal kuni seitsmendal viljastamisjärgsel päeval. Biopsia käigus eemaldatakse umbes viis kuni kümme rakku trofoektodermist (rakukihist, millest hiljem areneb platsenta); sisemine rakumass, millest areneb loode, jääb selle meetodi puhul puutumata. Seeläbi väheneb siirdamise ebaõnnestumise risk ja meetod on lootele ohutum [40, 41].

Vähem anti ravijuhendites soovitusi rakuanalüüsi meetodite kohta. Erand oli ESHRE ravijuhend, kus teemat käsitleti põhjalikult. Peamiste analüüsimeetoditena mainiti kolme:

- sihtmärgiga amplifikatsioon (ingl *targeted amplification*), milleks kasutatakse *multiplex*-polümeraasi ahelreaktsiooni tehnoloogiat (ingl *polymerase chain reaction*, PCR);
- ülegenoomne amplifikatsioon (ingl *whole genome amplification*, WGA), millele järgneb suunatud amplifikatsioon *multiplex*-PCR-iga;
- WGA, mille järel kasutatakse ühenukleotiidsetel polümorfismide analüüsil põhinevat kiibianalüüsi (ingl *single nucleotide polymorphism* (SNP) *array*) või järgmise põlvkonna sekveneerimist (ingl *next generation sequencing*, NGS).

Ravijuhendis ei mainitud, milline neist on parim või levinuim, kuid märgiti WGA meetodite kasutamise kasvu.

ASRM-i, ESHRE ja SIGU ravijuhendite põhjal kasutatakse PGT-M-i korral üldjuhul alleeli väljalangemise (ingl *allele-dropout*, ADO) vältimiseks ja seeläbi valenegatiivsuse riski vähendamiseks aheldusanalüüsi (ingl *linkage analysis*). ADO on nähtus, mille puhul amplifitseeritakse heterosügootses proovis vaid ühte kahest alleelist, mistõttu jääb teine tuvastamata. Aheldusanalüüsi puhul kaasatakse analüüsi vähemalt üks DNA marker, mis asub testitava geenivariandi läheduses ja pärandub koos uuritava alleeliga, võimaldades määrata ja jälgida kummagi alleeli täpset asukohta.

Vaid kahes – ASRM-i 2023. aasta ja ESHRE – ravijuhendis anti soovitusi KVV meetodi kohta. Mõlemas soovitati munaraku viljastamiseks kasutada seemneraku intratsütoplasmaatilist injektsiooni (ingl *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI), mille korral munarakk viljastatakse kehaväliselt seemneraku süstimisel munarakku. See võimaldab vähendada biopsiamaterjali saastumist. Kuue organisatsiooni – SIGU, ASRM-i 2023. aasta, SAMS-i, ACOG-i, HFEA ja ESHRE – ravijuhendis märgiti, et PGT-M-i võib pakkuda koos PGT-A-ga, kuid üheski ei antud soovitusi seda rutiinselt teha. ASRM-i 2023. aasta ravijuhendis soovitati PGT-A rakendamisel patsiente nõustada testi kasude (võimaldab siirdamisel kõrvale jätta aneuploidseid embrüoid) ja kahjude (võib väheneda siirdamiseks sobilike embrüote arv) teemal.

### **PGT-M-i diagnostiline täpsus ja sünnieelne testimine**

PGT-M-iga võivad esineda nii valepositiivsed kui ka -negatiivsed tulemused, kuigi tänapäevaste meetodite korral on need ACOG-i ja ESHRE ravijuhendi põhjal pigem harvad. Seetõttu on nelja organisatsiooni ravijuhendis seitsmest võetud seisukoht PGT-M-i-järgse sünnieelse testimise kohta. ACOG-i, ESHRE ja ASRM-i 2023. aasta ravijuhendis märgiti, et kuna PGT-M-i negatiivne tulemus ei garanteeri sajaprotsendiliselt geneetilise kõrvalekalde puudumist, tuleks PGT-M-i tulemuse kinnitamiseks pakkuda paarile sünnieelset testimist. Lisaks PGT-M-i tulemuse kinnitamisele on sünnieelne testimine vajalik muude lootea kõrvalekallete tuvastamiseks. SIGU ravijuhendis soovitati pakkuda täiendavaid looteuringuid ja/või invasiivseid diagnostilisi teste juhtumipõhiselt (nt kui PGT-M-i aruanne viitab mõnele asjaolule, mis potentsiaalselt vähendab testi täpsust).

Sünnieelsete diagnostikavõimalustena nimetati kõigis neljas ravijuhendis koorionibiopsiat ja amniotsenteesi. ESHRE ravijuhendis märgiti lisavõimalusena mitteinvasiivset sünnieelset testi (ingl *non-invasive prenatal testing*, NIPT) või diagnostikat (ingl *non-invasive prenatal diagnosis*, NIPD). Ka ASRM-i ravijuhendis soovitati NIPT-i nendele patsientidele, kes iatrokeense raseduse katkemise riski tõttu diagnostilistest uuringutest keelduvad, kuid märgiti ka vajadust neid patsiente nõustada selle meetodi võimaliku diagnostilise ebatäpsuse teemal.

### **PGT-M-i ohutus**

PGT-M-i ohutust käsitleti ravijuhendites vähe. ESHRE ravijuhendi põhjal puuduvad tõendid, et PGT-M-iks kasutatav biopsia ja embrüo külmutamine-sulatamine suurendaks peri- või

neonataalset haigestumisriski. Siiski lisati, et PGT-M-i pikaajaline mõju on veel ebaselge, mistõttu soovitati sündinud laste kohta infot koguda. ESHRE ravijuhendis märgiti ka seda, et kuna PGT-M eeldab KVV-d, siis tuleb arvestada KVV riskidega (sh mitmikraseduse, enneaegse sünni ja liiga väikese sünnikaalu risk). Siiski pole selge, kas mõni risk on põhjustatud paari viljatusest, psühholoogilistest faktoritest või KVV protseduurist endast.

### **Kokkuvõte**

Ravijuhendite põhjal tuleks PGT-M-i kasutamise õigustatuse hindamisel arvesse võtta monogeense haiguse tõsidust, raskusastet ja kulgu, haiguse mõju elumusele ja elukvaliteedile ning ravi olemasolu, efektiivsust, talutavust ja tulevikuväljavaateid. Valdavalt oldi ühel nõul, et PGT-M-i kasutamine on õigustatud pärilike, selge geneetilise põhjusega, tõsiste ja/või koormavate haiguste korral, mis põhjustavad kannatusi ja millele ei ole efektiivset ravi. Kuigi täiskasvanueas avalduvate monogeensete haiguste puhul arvamused PGT-M-i õigustatuse kohta varieerusid, ei oldud üheski ravijuhendis nende suhtes testimise vastu. Oluliseks peeti ka lapsesooviga paari soove ja võimekust haige lapsega toime tulla.

PGT-M-iks soovitati valdavalt blastotsüsti biopsiat, kuid rakuanalüüsiks erinevaid meetodeid. Ravijuhendites mainiti PGT-M-i rakendamise riskidena meetodi võimalikku ebatäpsust ja negatiivset tervisemõju KVV tõttu, kuid pole selge nende riskide suurus ja seega kliiniline olulisus. Ka PGT-M-iks vajalik KVV on seotud terviseriskidega, kuid nende riskide ulatus PGT-M-i sihtrühmas ehk valdavalt fertiilsetel patsientidel ei ole teada. Lisaks mainiti ravijuhendites PGT-M-i tegemist koos PGT-A-ga, kuid üheski ei antud soovitusi seda rutiinselt teha.

## 4. Teiste riikide praktika PGT-M-i rakendamisel

Siinses peatükis antakse ülevaade teiste riikide praktikast PGT-M-i rakendamisel. Ülevaate koostamiseks koguti informatsiooni sihitud sirveotsingu abil, keskendudes peamiselt ametlikele allikatele, nagu valitsusasutuste ja erialaorganisatsioonide koduleheküljed ning vastava valdkonna raportid ja juhisdokumendid. Fookuses olid lääneliku kultuuriruumiga riigid. Allikate valikul eelistati võimalikult ajakohaseid ja regulaarselt uuendatavaid infoallikaid. Siiski tuleb arvestada, et kuna analüüs tugineb kirjandusele, võib osa kirjeldatud praktikatest olla praeguseks muutunud.

International Federation of Fertility Society korraldab regulaarselt küsitlusi reproduktiivmeditsiini rakendamise ja rahastamise kohta maailmas. Viimases, 2024. aasta andmetel põhinevas uuringus [43] vastasid 23 Euroopa riigi eksperdid küsimusele siirdamiseelse testimise praktiseerimise kohta riigis ning selgus, et PGT-M-i rakendati kõigis ja PGT-A-d 17 riigis (vastavalt 100% ja 74%). Uuringus küsiti ka siirdamiseelse testimise rahastamise kohta, millele vastasid 32 Euroopa riigi eksperdid. PGT-M-i rahastati riiklikul või regionaalsel tasandil 16-s ja PGT-A-d vaid kuues riigis (vastavalt 50% ja 19%).

ESHRE PGT konsortsiumi andmekorje põhjal olid 2018. aastal 44 (peamiselt Euroopa) riigis kümme kõige levinumat PGT-M-i näidustust Huntingtoni tõbi (9,0% PGT-M-i analüüsides), pärilik rinna- ja munasarjavähi sündroomi tüüp 1 (5,4%), fragiilse X-i sündroom (5,3%), müotoonilise düstroofia tüüp 1 (4,5%), tsüstiline fibroos (3,7%), Marfani sündroom (3,5%), neurofibromatoosi tüüp 1 (3,3%), beeta-talasseemia (3,0%), Duchenne'i muskulaarne düstroofia (2,9%) ja Charcot-Marie-Toothi haiguse tüüp 1 (2,7%) [44]. Kokku moodustasid autosoom-dominantsed haigused ligi kaks kolmandikku PGT-M-i analüüsides, vähem analüüse tehti autosoom-retsessiivsete haiguste (19%) ja X-liiteliste haiguste (18%) korral [44].

### Suurbritannia

Suurbritannias rahastab PGT-M-i riiklik tervishoiusüsteem (National Health Service, NHS), kui täidetud on paarile seatud kriteeriumid. Kriteeriumid varieeruvad vähesel määral piirkonniti ning piiravad lisaks testitavale haigusele naise vanust ja kehamassiindeksit, paari suitsetajastatust, kooselu kestust jne. Rahastamine eeldab ka PGT-M-ile eelnevat geneetilist nõustamist kliinilise geneetiku või registreeritud geneetilise nõustaja poolt. [45] PGT-A-d Suurbritannias riiklikult ei rahastata. Puuduvad ka soovitusel PGT-A rutiinseks tegemiseks koos PGT-M-iga [46, 47].

PGT-M-i rahastus sisaldab protseduurikuluseid (nõustamised, laboriuuringud, munarakkude kogumine, embrüote siirdamine, ultraheliuuringud ja vereanalüüsid) ning ravimikuluseid (munasarjade stimulatsiooni ja embrüote siirdamise tarbeks). Kui paar vastab eelmainitud kriteeriumitele, rahastab NHS kuni kolm KVV tsüklit koos PGT-M-iga, välja arvatud juhul, kui viljatusraviga tegelevad spetsialistid leiavad pärast ühte või kahte ravitsüklit, et meditsiinilistel

põhjustel (nt väga nõrk munasarjade stimulatsioonile reageerimine) ei ole järgnev tsükkel näidustatud. Raseduse korral pakutakse kõigile patsientidele kinnitavat sünnieelset diagnostikat (amniotsenteesi või koorionibiopsiat). [47]

Suurbritannias reguleerib PGT-M-i kasutamist Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) [47]. Testida võib ainult HFEA litsentseeritud kliinikutes ning vaid juhul, kui HFEA on hinnanud, et haigus vastab seaduses sätestatud kriteeriumitele. HFEA on PGT-M-i näidustusena heaks kiitnud üle 1700 monogeense haiguse, mida avaldatakse pidevalt uuendatava nimekirjana. Haigusi lisatakse nimekirja taotluse alusel, mida saavad esitada Suurbritannia kliinikud, kellel on PGT-M-i tegemise luba. Taotluste menetlemisel võetakse arvesse mitmeid tegureid, näiteks haiguse raskusastet, pärandumise tõenäosust ning haigust põdevate inimeste kogemusi ja hinnanguid. [28] Lisaks HFEA heakskiidetud haiguste nimekirjale peavad kliinikud ise otsustama, kas PGT-M on konkreetsele paarile ja juhule sobilik, tuginedes HFEA juhendis (Code of Practice) toodud suunistele [45].

HFEA annab igal aastal välja aruande „State of the fertility sector“, milles on ülevaade viljatusravikliinikute töö kvaliteedist ja arengusuundadest, sh kogutakse andmeid PGT-M-i kohta. Aruanne põhineb inspeksioonide tulemustel, viljatusravi registri andmetel, juhtumiaruannetel ja patsientide tagasisidel. [48] NHS omakorda hindab HFEA inspeksioonide aruannetes esitatud teavet ning arutab vajadusel leide teenuseosutajatega [45].

### **Skandinaavia**

PGT-M on riiklikult rahastatud kõigis Skandinaavia riikides, sh Norras ja Islandil, kus siirdamiseelset testimist küll ei tehta, aga rahastatakse selle tegemist välismaal [49]. Skandinaavia riikidest käsitletakse järgnevalt põhjalikumalt Soomet, mille kohta leiti PGT-M-i kontekstis enim teavet.

Soomes teevad lisaks ühele riiklikule haiglale (Helsingi Ülikoolihaigla) siirdamiseelset testimist neli erakliinikut. Soomes on lubatud kõik siirdamiseelse testimise vormid. PGT-M-i näidustuste määramisel kehtib Soomes sarnane põhimõte Taaniga. Nimelt võib mõlemas riigis PGT-M-i pakkuda paaridele, kellel on suur risk pärandada järeltulijale raske geneetiline haigus. Kuigi pärandumise riskipiir pole täpselt määratletud, peetakse selleks üldiselt riski üle 25%. Samuti pole täpselt määratletud, mida peetakse raskeks haiguseks. Esialgu püüti Taanis sarnaselt Suurbritannias kehtiva süsteemiga koostada haiguste loetelu, ent see osutus mitmel põhjusel teostamatuks – raskendavad faktorid olid näiteks haiguse erinev avaldumisvorm ehk fenotüübiline varieeruvus ning eriarvamused selle üle, mida pidada raskeks haiguseks. [49]

Lisaks peavad Soomes PGT-M-i riiklikuks rahastamiseks olema täidetud teatud kriteeriumid naise vanuse, kehamassiindeksi, olemasolevate tervete laste arvu, KVV tegemise jm kohta. Samuti hinnatakse enne PGT-M-i rasestumise tõenäosust. KVV-d koos PGT-M-iga võib teha üksnes juhul, kui eeldatav rasestumise tõenäosus on üle 10%. Kriteeriumite täitmist hindavad

eksperdid igakuisel multidistsiplinaarsel embrüoloogia koosolekul. Sobivate kandidaatide puhul rahastatakse kuni kolm KVV ja PGT-M-i tsükli. PGT-M-i tulemus soovitatakse alati kinnitada sünnieelse diagnostikaga. [50] PGT-A on samuti riiklikult rahastatud, ent enamik PGT-A protseduure tehakse siiski erakliinikutes [43, 49].

### **Prantsusmaa**

Prantsusmaal on PGT-M riiklikult rahastatud tervishoiuteenus. PGT-M on lubatud vaid juhtudel, kui paaril on suur tõenäosus saada laps, kellel avalduks raske ja ravimatu pärilik haigus. PGT-M-i näidustused on Prantsusmaal samuti esitatud pidevalt uuendatava haiguste nimekirjana, ent rõhutatakse, et lootelul on vaid informatiivne eesmärk ja kõik PGT-M-i taotlused vaatab läbi ekspertidest koosnev töörühm. Töörühma kuuluvad PGT-M-i ekspertiisiga bioloog või laborigeneetik, meditsiinigeneetik, onkogeneetik, günekoloog ja geneetiline nõustaja. Nende ülesanne on hinnata, kas risk haiguse pärandumiseks lapsele on konkreetsel juhul piisavalt suur ning haigus piisavalt raske, et õigustada PGT-M-i. Vähisündroomidega seotud haiguste pärandumise riski alusel (nt BRCA1/2 geenimutatsioonid) PGT-M-i Prantsusmaal ei tehta. PGT-A on Prantsusmaal keelatud. [51–53]

Otsinguga ei leitud informatsiooni riigi rahastatavate PGT-M-i tsüklite arvu kohta. Infot leiti KVV protseduuride rahastamise kohta üldiselt – alla 43-aastastele naistele kaetakse kuni neli tsükli. [52]

Kunstlik viljastamine ning siirdamis- ja sünnieelne testimine kuuluvad Prantsusmaal Biomeditsiini Agentuuri (Agence de la biomédecine) järelevalve alla. PGT-M-i tehakse Prantsusmaal viies Biomeditsiini Agentuuri autoriseeritud kliinikus. Samuti hindab organisatsioon siirdamiseelset testimist hõlmavat tegevust keskuste esitatud iga-aastaste tegevusaruannete põhjal. Aruanded koosnevad kahest osast: esimene osa käsitleb PGT-M-i taotlusi (sh näidustusi) ja teine PGT-M-i rakendamist (alates KVV protseduurist kuni lapse sünnini). [51]

### **Saksamaa**

Saksamaal ei ole siirdamiseelne testimine riiklikult rahastatud [54] ning PGT-A ei ole Saksamaal lubatud [55].

Siirdamiseelne testimine on Saksamaal reguleeritud embrüokaitse seaduse (*Embryonenschutzgesetz*) ja selle hilisemate tõlgendustega. 2014. aastal jõustunud siirdamiseelse geneetilise diagnoosimise määrus (*Präimplantationsdiagnostikgesetz*) reguleerib üksikasjalikult protseduuri rakendamise õiguslikke aluseid. PGT-M-i tegemine koos KVV-ga on lubatud ainult spetsiaalselt volitatud keskustes ning paari esitatud taotluse peab eelnevalt olema heaks kiitnud interdistsiplinaarne eetikanõukogu. Pärilik haigus peab olema raske või tooma tõenäoliselt kaasa raseduse katkemise, surnultsünni või ema enda surma. Lisaks on vajalik protseduurielne teavitustöö, nõustamine ja naise kirjalik nõusolek. [56–58] Seaduses ei

täpsustata, milliseid pärilikke haigusi peetakse tõsisteks. Seda teeb eetikakomitee, kes käsitleb igat üksikjuhtu eraldi ning otsustab, kas PGT-M on antud juhul näidustatud. Iga eetikakomitee koosneb kaheksast liikmest: neljast meditsiiniekspertist, kahest eetika- ja õigusvaldkonna spetsialistist ning ühest patsientide ja ühest puuetega inimeste eneseabirühmade esindajast. [59] Volitatud siirdamiseelse testimise keskused on kohustatud statistika kogumise eesmärgil esitama igal aastal koondandmed PGT-M-i taotluste, nende tagasilükkamiste ja heakskiitmiste ning tehtud protseduuride arvu kohta. [56]

## **Holland**

Hollandis on siirdamiseelne testimine riiklikult rahastatud, ent kehtib ka omaosalustasu. Rahastatud on kuni kolm PGT-M-i ja KVV tsüklit. Maastrichti Ülikoolihaigla on Hollandis ainus, millel on luba PGT-M-i teenust osutada. [60, 61] Kirjanduse otsinguga ei leitud ajakohast infot PGT-A rahastamise kohta.

PGT-M-i on Hollandis võimalik teha peaaegu kõigi raskete pärilike haiguste korral, mis võivad põhjustada varajast või ootamatut surma või tõsist elukvaliteedi halvenemist. Iga haigusjuhu puhul teeb otsuse PGT-M-i näidustatuse kohta Maastrichti Ülikoolihaigla spetsialistidest koosnev töörühm. [60, 61] PGT-M on Hollandis võimalik kuni naise 40. eluaastani. Lisaks peab perekonnas esinev geenivariant kuuluma geneetiliste muutuste klassifikatsiooni 4. või 5. klassi ehk tegu peab olema vastavalt peaaegu kindlasti või kindlasti patogeense muutusega. [61, 62]

## **Austraalia**

PGT-M on Austraalias riiklikult rahastatud alates 2021. aastast [63]. Rahastatakse paari testimist patogeense muutuse tuvastamiseks, embrüobiopsiat ning siirdamiseelse testimise protseduuri. KVV ei ole täielikult rahastatud, aga teatud juhtudel on võimalik taotleda riigilt hüvitist. [64] Rahastatakse vaid ühte PGT-M-i testi embrüo kohta [63, 65]. PGT-A-d Austraalias riiklikult ei rahastata [65].

PGT-M-i rahastamise kriteeriumitele vastamiseks peab haigus olema monogeenselt päranduv, väljaravimatu ning kaasa tooma tõsise elukvaliteedi halvenemise vaatamata tänapäevaste ravivõimalustele. Alates 2024. aastast on Austraalias kasutusel pidevalt uuendatav monogeensete haiguste nimekiri, mille puhul on PGT-M-i tegemine varem heaks kiidetud. Kui testitav haigus on vastavas nimekirjas, ei ole viljatusravi kliinikutel enam vaja esitada PGT-M-i tegemise taotlust selle üle otsustavale nõukogule (Reproductive Technology Council). [65, 66] 2025. aasta mai seisuga kuulus nimekirja 108 haigust [67]. Lisaks peab spetsialist või kliiniline geneetik patsienti enne PGT-M-i nõustama vastava haiguse olemuse ja PGT-M-i protseduuri teemal [65, 66]. Lubatud on haiguse kandjastaatusega embrüote siirdamine [68].

Austraalia ja Uus-Meremaa viljatusravi andmebaasi (Australia and New Zealand Assisted Reproduction Database, ANZARD) kogutakse statistikat, mida viljatusravi kliinikud on

kohustatud esitama igal aastal litsentsinõuete tõttu vastavalt Reproductive Technology Accreditation Committee tegevusjuhiste [69]. Viljatusravi kliinikutel on kohustus dokumenteerida ja esitada kõik kliinikus tehtud diagnostilised uuringud, patsiendi nõusolekud ja kliinilise geneetiku või geneetilise nõustaja sessioonide kirjeldused [66].

## **Kanada**

Kanadas ei ole siirdamiseelne testimine üldjuhul rahastatud, kuid haldusüksuste vahel esineb erinevusi. Vähemalt ühte siirdamiseelse testimise vormidest rahastatakse viies provintsis või territooriumis 13-st. Kuna tervishoiu regulatsioon on provintside pädevuses, on ka regulatiivne raamistik killustatud ning vaid Quebec on kehtestanud konkreetsed reeglid siirdamiseelse testimise kasutamise kohta. [70]

Quebecis katab alates 2024. aastast PGT-M-i kulud tervisekindlustusamet (Régie de l'assurance maladie du Québec) kindlustatud isikule või paarile, kellel on suur risk saada raske, tugevalt elukvaliteeti halvendava või surmaga lõppeva ning väljaravimatu päriliku haigusega laps. Rahastatakse KVV protseduuri, embrüobiopsiat ja geneetilist testi. Teatud tingimustel on rahastatud ka PGT-A. Kaetud on üks PGT-M-i tsüklil patsiendi kohta. [71]

Kanadas reguleerib kunstliku viljastamise kasutamist laiemalt 2004. aasta Assisted Human Reproduction Act, kuid seadus ei käsitle siirdamiseelset testimist. Erialaorganisatsioonid, nagu Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada ja Canadian Medical Association, on rõhutanud vajadust ühtsete riiklike standardite ja geneetiliste haiguste nimekirjade järele, mis praegu aga veel puuduvad. Seetõttu kujuneb siirdamiseelse testimise praktika Kanadas paljuski provintside, erialaorganisatsioonide ja kliinikute koostöös. [72]

## **Ameerika Ühendriigid**

Ameerika Ühendriikides ei ole kunstlik viljastamine ega siirdamiseelne testimine, sh PGT-M, riiklikult rahastatud. Ainsa erandina kaetakse KVV veteranidele, kes on viljatud teenistusega seotud vigastuse tõttu. [73] Küll aga rahastavad PGT-M-i teatud tingimustele vastamisel mitmed erakindlustusseltsid [74–76]. Rahastamiseks peavad olema täidetud kriteeriumid bioloogilise vanema geenikandluse, haiguse monogeensuse ja lapseas avaldumise kohta. Täiskasvanueas avalduvatest haigustest nimetavad mitmed kindlustusseltsid rahastamist näiteks Huntingtoni tõve puhul. PGT-A kulused kindlustusseltsid reeglina ei kata. Ka teatud mittetulundusühingute kaudu on võimalik taotleda toetusi ja stipendiume PGT-M-i kulude katteks [77, 78].

Osariikides puuduvad konkreetsed seadused, mis reguleeriksid PGT-M-i kasutamist. Ameerika Reproduktiivmeditsiini Selts (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) annab küll soovituslikke juhiseid PGT-M-i rakendamise parima praktika kohta, ent juhised pole õiguslikult siduvad ning nende eiramisel ei ole otseseid tagajärgi, mistõttu on juhiste mõjujõud piiratud. Eeltoodud põhjustel on Ameerika Ühendriikides siirdamiseelne testimine kõige vähem

piiratud ning kaubanduslikult kättesaadav ka näiteks soo valiku eesmärgil mittemeditsiinilistel põhjustel. [72]

Ameerika Ühendriikides esitab viljatusravi ja siirdamiseelse testimise edukuse kohta aruandeid American Society for Assisted Reproductive Technology (SART). SART kogub andmeid ainult nendest kliinikutest, mis on SART-i liikmed. Need moodustavad umbes 83% kõigist Ameerika viljatusravikliinikutest. Andmeid on kogutud ja aastaaruandeid on koostatud järjepidevalt alates 1988. aastast. Siirdamiseelse testimise kohta esitatakse andmed iga alustatud tsükli, munarakkude kogumise ja embrüo siirdamise protseduuri kohta. Aruandes ei eristata siirdamiseelse testimise vorme ehk andmed PGT-M-i, PGT-A ja PGT-SR-i kohta on arvestatud kokku. [79]

### **Kokkuvõte**

Teiste riikide praktika võrdlus näitab, et PGT-M on enamikus käsitletud riikides tunnustatud teenus ning meditsiinilise näidustuse alusel mitmel pool ka riiklikult rahastatud. Siiski on PGT-M-i rahastamine, näidustuste määratlemine ning teenuse regulatsioon ja järelevalve korraldatud riigiti erinevalt. Varieeruvad ka PGT-A rakendamist ja rahastamist puudutavad põhimõtted.

PGT-M on vaadeldud piirkondadest riiklikult rahastatud Suurbritannias, Soomes, Prantsusmaal, Hollandis ja Austraalias. Kanadas on vähemalt üks siirdamiseelse testimise vorm rahastatud viies provintsis 13-st. Saksamaal ja Ameerika Ühendriikides teenus riiklikult rahastatud ei ole. Tasub märkida, et Hollandis kehtib patsiendile ka omaosalustasu ning Austraalias pole hüvitatud PGT-M-iga kaasnev KVV protseduur, kuigi selle rahastamiseks on võimalik taotleda hüvitist. Igas riiklikku rahastamist pakkuvast riigis on rahastamisele seatud kriteeriumid, mis riigiti varieeruvad.

Soomes, Hollandis ja Suurbritannias rahastatakse kuni kolm KVV tsüklit koos PGT-M-iga. Austraalias rahastatakse ühte siirdamiseelset testi embrüo kohta ja Kanada provintsis Quebecis ühte PGT-M-i ja KVV tsüklit patsiendi kohta. Prantsusmaa puhul ei leitud informatsiooni rahastatavate PGT-M-i tsüklite arvu kohta, ent rahastatud on kuni neli KVV tsüklit.

PGT-A on kindlatel tingimustel riiklikult rahastatud vaid Soomes ja teatud Kanada provintsid. Austraalias, Suurbritannias, Ameerika Ühendriikides, Saksamaal ja Prantsusmaal PGT-A riiklikult rahastatud ei ole, kusjuures viimases kahes on PGT-A ka seadusega keelatud. Ei leitud infot, miks riigid on otsustanud PGT-A-d keelata või mitte rahastada. Hollandi puhul ei leitud PGT-A rahastamise kohta ajakohast infot.

PGT-M-i tegemise aluseks olevad näidustused on riigiti määratletud ja esitatud erinevalt. Suurbritannias ja Austraalias on näidustatuse aluseks pidevalt uuendatavad haiguste nimekirjad. Taotluse lisada haigus nimekirja saavad esitada siirdamiseelseks testimiseks volitatud kliinikud. Sarnane loetelu on olemas ka Prantsusmaal, ent sellel on eelkõige

informatiivne funktsioon – iga taotluse vaatab individuaalselt läbi ekspertkomisjon. Soomes, Saksamaal, Kanadas, Hollandis ja Taanis puudub loetelupõhine lähenemine ning PGT-M-i näidustatuse üle otsustab ekspertkomisjon, lähtudes juhupõhisest hinnangust haiguse pärandumisele, raskusastmele, mõjule rasedusele või naise tervisele, olemasoleva ravi puudumisele jne.

Kõigis käsitletud riikides, peale Ameerika Ühendriikide ja Kanada (v.a Quebec), on PGT-M-i kasutamine riiklikult ja seaduslikult reguleeritud, kusjuures järelevalvet peab igas riigis selleks volitatud asutus või organisatsioon. Suurbritannias, Prantsusmaal, Saksamaal ja Austraalias on kliinikud igal aastal kohustatud esitama koondandmed näiteks PGT-M-i taotluste, tagasilükatud ja heakskiidetud otsuste ning tehtud protseduuride arvu kohta järelevalve, statistika kogumise ja aruannete koostamise eesmärgil. Ameerika Ühendriikides kogutakse andmeid erialaorganisatsioonide algatusel, kogutakse vaid liikmeskliinikute andmeid.

## 5. Tõendus PGT-M-i tervisekasu ja ohutuse kohta

Siinses peatükis tehakse ülevaade PGT-M-i tervisetulemitest võrreldes loomuliku rasestumisega, et anda hinnang PGT-M-i tervisekasule ja ohutusele ning saada sisendandmeid kulutõhususe analüüsiks.

### 5.1. Metoodika

Ülevaateks tehti süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed (vt otsisõnu lisast 2). Otsingustrateegia oli pragmaatiline, st esmalt keskenduti sobivate metaanalüüside leidmisele. Üle vaadati ka kõik ESHRE PGT konsortsiumi avaldatud uuringud. Edasine otsingustrateegia ja uuringute kaasamiskriteeriumid erinesid PGT-M-i tervisekasu ja -kahju ülevaadetes.

PGT-M-i tervisekasu ülevaateks otsiti uuringud, kus 1) sihtrühm oli monogeense haiguse pärandumise riskiga paarid, 2) uuringurühmas tehti KVV ja PGT-M, kasutades ravijuhendites soovitatud blastotsüsti biopsiat, 3) kontrollrühmas rasestuti loomulikult ning 4) jälgiti kliinilise raseduse või elussünni määra. Otsinguga ei leitud ühtegi kõigile kaasamiskriteeriumitele vastavat metaanalüüsi, sest kahes PGT-M-i tervisetulemeid käsitlevas metaanalüüsis [80, 81] puudus võrdlusrühm ja uuringute kaasamist ei piiratud biopsia liigi alusel. Sobivate võrdlusuuringute leidmiseks kontrolliti üle kõik viidatud kahte metaanalüüsi ja PGT-M-i ohutust loomuliku rasestumisega võrlevasse metaanalüüsi [82] kaasatud uuringud ning tehti üksikuuringute otsing perioodi kohta, mis jäi uusimast metaanalüüsist välja. Kuna ka selliselt ei leitud sobivaid võrdlusuuringuid, kaasati siinsesse ülevaatesse vaid PGT-M-i tervisetulemeid käsitletud (s.o võrdlusrühmata) uuringud, mille tulemused koondati metaanalüüsis. Ülevaatest jäeti kõrvale uuringud, kus jälgiti vaid siirdamise läbinud ja mitte kõiki KVV tsüklit alustanud naisi või jälgiti ainult ühte siirdamist ning kus KVV tsüklite arv uuringus oli alla viie.

PGT-M-i tervisekahju võib peamiselt tuleneda embrüobiopsiast, muud tervisekahjud on pigem seotud KVV-ga. Kuna embrüobiopsia tehakse ka teiste siirdamiseelsete geneetiliste testide (ingl *preimplantation genetic testing*, PGT) korral, ei kitsendatud sihtrühma ainult monogeense haiguse pärandumise riskiga paaridele. Seega otsiti uuringuid, kus 1) uuringurühmas tehti KVV ja PGT, kasutades blastotsüsti biopsiat, 2) kontrollrühmas tehti KVV või rasestuti loomulikult ning 3) jälgiti lapse sünnikaalu, sünniaega või kaasasündinud väärarendeid või raseduse ja sünnituse komplikatsioone.

### 5.2. PGT-M-i tervisekasu

#### 5.2.1. Kaasatud uuringud

Poultoni jt 2025. aasta metaanalüüsist [81] kaasati ülevaatesse 14 uuringut ning üksikuuringute otsinguga leiti veel viis asjakohast uuringut. Kokku kaasati PGT-M-i tervisekasu metaanalüüsi

19 uuringut (vt tabel 5.1). Üheski uuringus ei võrreldud PGT-M-i tervisetulemeid loomuliku rasestumisega.

Üksteist uuringut tehti Aasia, viis Euroopa, kaks Ameerika Ühendriikide ja üks Austraalia populatsioonis. Uuringute sihtrühmad erinesid: 13 uuringus oli PGT-M-i näidustuseks konkreetne monogeenne haigus või sarnaste monogeensete haiguste rühm, kuid kuues uuringus olid erinevad näidustused. Esindatud olid kõik pärandumismustrid. Ligi pooles uuringutest (ühelas 19-st) tehti kõigile patsientidele PGT-M koos PGT-A-ga, neljas uuringus vaid osale patsientidest ja kuues uuringus PGT-A-d ei tehtud. Kõigis uuringutes, kus kaasati autosoom-retsessiivse haigusega paare ja esitati embrüote testitulemused ( $n = 16$ ), siirati ka haiguse kandlusega embrüoid. Neljas uuringus loeti elussündideks ka kõik üle 12 nädala kestnud rasedused. Uuringute valimid oli vahemikus 8–572 KVV tsükliit.

**Tabel 5.1.** PGT-M-i tervisekasu ülevaatesse kaasatud uuringud

| Uuring                   | Riik          | PGT-M-i näidustus, sulgudes pärandumismuster      | PGT-A <sup>a</sup> | Tulemusnäitaja        | Tsükliite arv |
|--------------------------|---------------|---------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|---------------|
| Liu jt 2025 [83]         | Hiina         | pärilik nefropaatia (87% AD)                      | 66% <sup>b</sup>   | CPR, LBR              | 104           |
| Marom Haham jt 2025 [84] | Iisrael       | erinevad näidustused (47% AD, 28% XL)             | 0%                 | CPR                   | 83            |
| Poulton jt 2025 [85]     | Austraalia    | erinevad näidustused (51% AD, 28% AR)             | 100%               | CPR, LBR              | 572           |
| Wang jt 2025 [86]        | Hiina         | Duchenne'i ja Beckeri muskulaarne düstroofia (XL) | 93%                | CPR, LBR              | 152           |
| Zou jt 2024 [87]         | Hiina         | erinevad näidustused (52% AR, 36% AD)             | 100%               | CPR, LBR <sup>c</sup> | 50            |
| Wang jt 2024 [88]        | Hiina         | pärilikud vähisündroomid (AD)                     | 0%                 | CPR, LBR              | 11            |
| Bi jt 2023 [89]          | Hiina         | pärilik kuulmislangus (erinevad)                  | 100%               | CPR, LBR              | 54            |
| Volk jt 2023 [90]        | Sloveenia     | erinevad näidustused (–)                          | 0%                 | CPR, LBR              | 74            |
| Ou jt 2022 [91]          | Hiina         | alfa- ja beeta-talasseemia (AR)                   | 100%               | CPR, LBR <sup>c</sup> | 41            |
| Xiao jt 2022 [92]        | Hiina         | pärilik neeruhaigus (55% AR, 30% AD)              | 100%               | CPR, LBR              | 64            |
| Chamayou jt 2020 [93]    | Itaalia       | tsüstiline fibroos (AR)                           | 100%               | CPR, LBR              | 23            |
| Chen jt 2020 [94]        | Hiina         | alfa- ja beeta-talasseemia (AR)                   | 100%               | CPR, LBR              | 18            |
| Vali jt 2020 [95]        | Suurbritannia | sirprakuline aneemia (AR)                         | 0%                 | CPR, LBR              | 70            |
| Fu jt 2019 [96]          | Hiina         | spinaalne lihastroofia (AR)                       | 0%                 | CPR, LBR              | 8             |
| Liao jt 2019 [97]        | Taiwan        | neurodegeneratiivsed haigused (90% AD)            | 0%                 | CPR, LBR              | 13            |
| Satirapod jt 2019 [98]   | Tai           | beeta-talasseemia, hemoglobiin E tõbi (AR)        | 100%               | CPR, LBR              | 22            |
| Minasi jt 2017 [99]      | Itaalia       | erinevad näidustused (–)                          | 100%               | CPR, LBR <sup>c</sup> | 163           |
| Goldman jt 2016 [100]    | USA           | erinevad näidustused (40% AD, 35% AR)             | 82% <sup>d</sup>   | LBR <sup>c</sup>      | 57            |
| Rechitsky jt 2013 [101]  | USA           | tsüstiline fibroos (AR)                           | 56% <sup>d</sup>   | CPR                   | 26            |

<sup>a</sup> osakaal KVV tsükliitest, kui ei ole märgitud teisiti, <sup>b</sup> osakaal embrüotest, <sup>c</sup> sisaldab üle 12 nädala kestnud rasedusi, <sup>d</sup> osakaal patsientidest. AD – autosoom-dominantne, AR – autosoom-retsessiivne, CPR – ingl *clinical pregnancy rate*, kliinilise raseduse määr, KVV – kehaviline viljastamine, LBR – ingl *live birth rate*, elussünni määr, PGT-A – embrüote siirdamiseelne testimine aneuploiduse suhtes, PGT-M – embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes, XL – X-liiteline

## 5.2.2. Tulemused

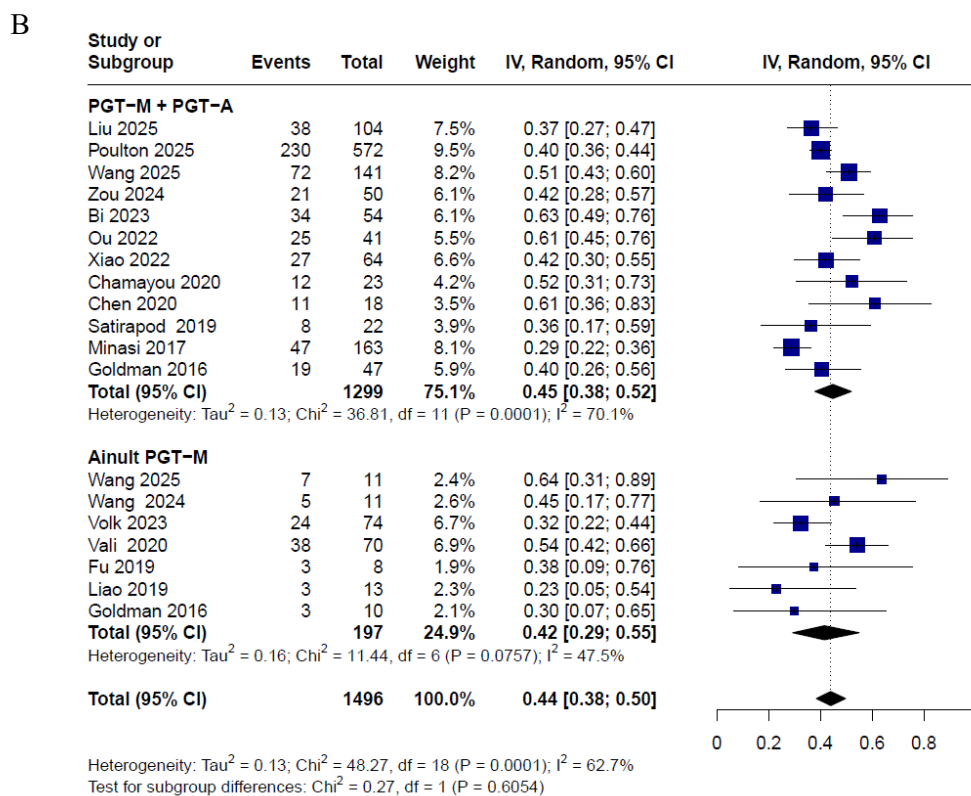
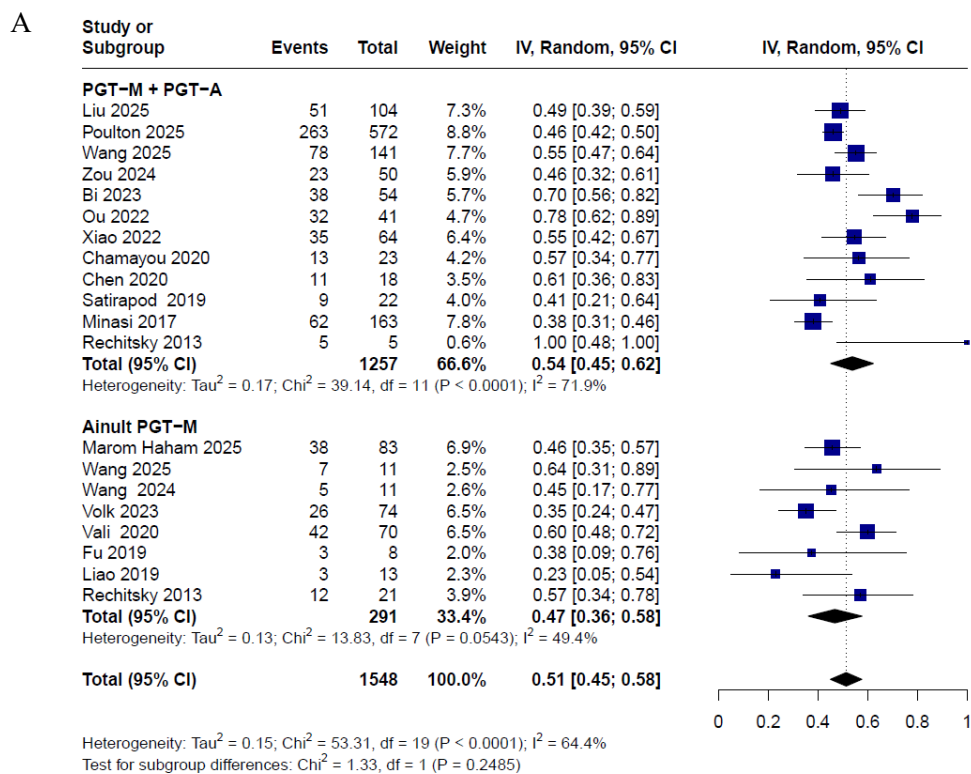
PGT-M-i rakendamisel rasedustakse KVV abil. Siinse metaanalüüsi põhjal saavutati kliiniline rasedus 51%-l (95% CI 45–58%) KVV tsüklitest ( $n = 1548$ ) ja elussünd 44%-l (95% CI 38–50%) KVV tsüklitest ( $n = 1496$ ). Viimane oli sarnane (45%) ka siis, kui metaanalüüsist jäeti välja üle 12 nädala kestnud rasedusi elussündideks lugenud uuringud. Uuringutulemused olid mõõdukalt heterogeensed ( $I^2$  vastavalt 64% ja 63%). Kliinilise raseduse määr 51% on tunduvalt kõrgem kui Poultoni jt metaanalüüsis [81] leitud 34% ( $n = 5305$ ) või ESHRE PGT konsortsiumi 2018. aasta andmekorjel põhinevas uuringus [44] raporteeritud 31% ( $n = 1388$ ). Ka elussünni määr oli viidatud uuringutes madalam, vastavalt 30% ja 26%. See võib tuleneda erinevast PGT-A rakendamise määrast: siinsesse metaanalüüsi kaasatud uuringutes tehti PGT-A sõltuvalt tulemusnäitajast keskmiselt 81–87%-l KVV tsüklitest, kuid Poultoni jt metaanalüüsi kaasatud uuringutes vaid 22%-l KVV tsüklitest. See on omakorda tingitud asjaolust, et siinses metaanalüüsis keskenduti vaid blastotsüsti biopsial põhinevatele (ja seetõttu pigem uuematele) uuringutele, kuid Poultoni jt metaanalüüsi kaasati ka lõigustuvatel embrüotel tehtud uuringud. Siinses metaanalüüsis oli kliinilise raseduse määr PGT-A korral 54% (95% CI 45–62%) ja ilma PGT-A-ta 47% (95% CI 36–58%), kuid laiade usalduspiiride tõttu ei saa järeldada, et PGT-A kasutamine suurendaks rasedustamise tõenäosust (vt ka joonis 5.1A). Sama kehtis ka elussünni määra korral (vt joonis 5.1B). Poultoni jt metaanalüüsi põhjal parandab PGT-A rakendamine tulemusnäitajaid siiski statistiliselt oluliselt: kliinilise raseduse määr oli PGT-A korral 43% (95% CI 40–47%) ja ilma PGT-A-ta 33% (95% CI 31–34%) ning elussünni määr vastavalt 32% (95% CI 29–35%) ja 28% (95% CI 26–29%). Ka biopsia meetod ise võib mõjutada kliinilise raseduse ja elussünni määra, kuid siinse metaanalüüsi tulemuste laiade usalduspiiride tõttu ei saa Poultoni jt uuringuga võrdluses järeldusi teha.

Rasedustamise määra võib mõjutada ka haiguse pärandumismuster. Poultoni jt uuringus [85] esitati kliinilise raseduse ja elussünni määrad ka pärandumismustri kaupa (vt tabel 5.2). Kliinilise raseduse määr oli dominantse pärandumismustri korral madalam: autosoom-dominantsete haiguste korral 44% võrreldes 52%-ga autosoom-retsessiivsete haiguste korral ja X-liiteliste haiguste korral vastavalt 36% ja 48%. Sarnane tendents esines ka elussünni määras. See tuleneb suuresti asjaolust, et dominantse pärandumismustri korral on haiguse pärandumise tõenäosus suurem ja seetõttu on vähem ka siirdamiseks sobilikke embrüoid.

**Tabel 5.2.** Kliinilise raseduse ja elussünni määr PGT-M-iga sõltuvalt pärandumismustrist [85]

| Pärandumismuster         | KVV tsüklite arv | Kliiniliste raseduste arv | Elussündide arv | CPR | LBR |
|--------------------------|------------------|---------------------------|-----------------|-----|-----|
| Autosoom-dominantne      | 293              | 130                       | 114             | 44% | 39% |
| Autosoom-retsessiivne    | 159              | 82                        | 74              | 52% | 47% |
| X-liiteline dominantne   | 56               | 20                        | 17              | 36% | 30% |
| X-liiteline retsessiivne | 64               | 31                        | 26              | 48% | 41% |

CPR – ingl *clinical pregnancy rate*, kliinilise raseduse määr, KVV – kehaväline viljastamine, LBR – ingl *live birth rate*, elussünni määr



**Joonis 5.1.** Kliinilise raseduse (A) ja elussünni (B) määr KVV ja PGT-M-i tsükli kohta sõltuvalt PGT-A rakendamisest [83–101]

CI – usaldusintervall, PGT-A – embrüote siirdamiseelne testimine aneuploidsuse suhtes, PGT-M – embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes

17 uuringust, kus esitati info elussündide kohta, anti 14-s infot vastsündinute terviseseisundi kohta. Nende uuringute põhjal ei sündinud ühtegi monogeense haigusega last. See on kooskõlas ESHRE PGT konsortsiumi 2014. aastal avaldatud uuringuga, kus analüüsiti 940 PGT-M-i testi, millega hinnati 53 monogeense haiguse esinemist [102], ning leiti, et PGT-M-i tundlikkus on 99,2% (95% CI 98,2–99,8%) ja seega valenegatiivsuse määr vaid 0,8%. PGT-M-i valepositiivsuse määr oli 80,9% (95% CI 75,8–85,3%). Valepositiivsed tulemused vähendavad siirdamiseks sobilike embrüote arvu ja seeläbi rasestumise määra. Uuringus analüüsiti biopsiamaterjali ühte-kahte rakku PCR-iga, seega võib blastotsüsti biopsiaga, millega võetakse viis kuni kümme rakku [41], ja tänapäevaste analüüsimeetoditega olla PGT-M-i täpsus veelgi suurem. Cheni jt 2025. aasta metaanalüüsis [103], kuhu kaasati 16 uuringut blastotsüsti biopsiaga tehtud PGT diagnostilise täpsuse kohta, ei hõlmanud ükski eraldi PGT-M-i.

### 5.3. PGT-M-i ohutus

#### 5.3.1. Kaasatud uuringud

Süsteematilise otsinguga leiti neli metaanalüüsi, kus võrreldi blastotsüsti biopsiaga tehtud PGT-d ja KVV-d ainult KVV-ga (vt tabel 5.3). Uuringute arv oli metaanalüüsides vahemikus 3–13. Valdavalt oli tegemist vaatlusuuringutega, vaid Mao jt metaanalüüsi [104] kaasati üks juhuslikustatud kontrolluuring. Üheski metaanalüüsis ei esitatud tulemusi blastotsüsti biopsiaga tehtud PGT-M-i ja KVV kohta ning laste pikaajaliste tervisetulemite kohta.

**Tabel 5.3.** PGT-M-i ohutuse ülevaatesse kaasatud uuringud

| Metaanalüüs           | Võrdlusrühmad     | Tulemusnäitajad                                                                                              | Uuringute arv |
|-----------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Chamani jt 2025 [105] | PGT + KVV vs. KVV | platsenta kinnitumise häired                                                                                 | 4             |
| Mao jt 2024 [104]     | PGT + KVV vs. KVV | rasedusaegsed komplikatsioonid, sünniaeg, -kaal, -viis, kaasasündinud väärarendid, vastsündinu intensiivravi | 13            |
| Zheng jt 2021 [82]    | PGT + KVV vs. KVV | rasedusaegsed komplikatsioonid, sünniaeg ja -kaal, kaasasündinud väärarendid, vastsündinu intensiivravi      | 3             |
| Hou jt 2021 [106]     | PGT + KVV vs. KVV | rasedusaegsed komplikatsioonid, sünniaeg, -kaal, -viis, kaasasündinud väärarendid                            | 7             |

KVV – kehaväline viljastamine, PGT – siirdamiseelne geneetiline testimine

#### 5.3.2. Tulemused

##### PGT ja KVV võrreldes KVV-ga

Tabelis 5.4 on esitatud ohutuse tulemusnäitajad PGT ja KVV rühmas võrreldes KVV rühmaga, mille põhjal saab hinnata PGT ohutust. Tabelist jäeti välja Zhengi jt metaanalüüsi [82] tulemused, sest sellesse kaasatud kolm uuringut sisaldasid teistes metaanalüüsides.

Rasedusaegsete ja sünnituse komplikatsioonide määr kahes rühmas statistiliselt oluliselt ei erinenud. Neonataalsetest komplikatsioonidest oli Mao jt 2024. aasta metaanalüüsi [104] põhjal

PGT ja KVV rühmas statistiliselt oluliselt kõrgem enneaegsete sündide määr (OR 1,12, 95% CI 1,03–1,21). Hou jt metaanalüüsis [106] sama tulemusnäitaja kahes võrdlusrühmas statistiliselt oluliselt ei erinenud, kuid sellesse kaasati ka vähem uuringuid, mis tingis laiemad usalduspiirid. Teistes sünniaega kirjeldavates tulemusnäitajates statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud. Hou jt 2021. aasta metaanalüüsis [106] leiti, et PGT ja KVV rühmas esineb harvem väga väikest sünnikaalu (RR 0,55, 95% CI 0,31–0,95). Teised väikest sünnikaalu kirjeldavad tulemusnäitajad statistiliselt oluliselt ei erinenud.

**Tabel 5.4.** Ohutuse tulemusnäitajad blastotsüsti biopsiaga tehtud PGT ja KVV korral võrreldes ainult KVV-ga [104–106]

| Tulemusnäitaja                                       | Meta-analüüs | Erinevus (95% CI) <sup>a</sup> | Uuringute (naiste <sup>b</sup> ) arv | I <sup>2</sup> |
|------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| <b>Rasedusaegsed komplikatsioonid</b>                |              |                                |                                      |                |
| Platsenta sissekasv                                  | Chamani jt   | OR 0,78 (0,22–2,76)            | 4 (1072)                             | 0%             |
|                                                      | Hou jt       | RR 0,81 (0,21–3,04)            | 3 (576)                              | 0%             |
| Platsenta eesasetsus                                 | Mao jt       | OR 1,20 (0,78–1,84)            | 7 (–)                                | 30%            |
|                                                      | Hou jt       | RR 1,91 (0,33–10,95)           | 3 (565)                              | 69%            |
| Platsenta irdumine                                   | Mao jt       | OR 1,40 (0,58–3,34)            | 3 (–)                                | 0%             |
|                                                      | Hou jt       | RR 1,90 (0,60–5,95)            | 3 (576)                              | 0%             |
| Sünnituseelne lootevee puhkemine                     | Mao jt       | OR 1,16 (0,88–1,54)            | 7 (–)                                | 0%             |
| Enneaegne sünnituseelne lootevee puhkemine           | Hou jt       | RR 0,79 (0,43–1,44)            | 2 (407)                              | 0%             |
| Preeklampsia                                         | Mao jt       | OR 1,03 (0,64–1,66)            | 5 (–)                                | 56%            |
| Gestatsioonidiabeet                                  | Mao jt       | OR 1,12 (0,90–1,39)            | 9 (–)                                | 62%            |
|                                                      | Hou jt       | RR 1,15 (0,90–1,47)            | 3 (712)                              | 0%             |
| Rasedusaegne hüpertensioon                           | Mao jt       | OR 1,07 (0,65–1,76)            | 5 (–)                                | 56%            |
|                                                      | Hou jt       | RR 1,27 (0,96–1,68)            | 4 (870)                              | 27%            |
| Loote kasvupeetus                                    | Hou jt       | RR 1,15 (0,76–1,72)            | 2 (544)                              | 21%            |
| <b>Sünnituse komplikatsioonid</b>                    |              |                                |                                      |                |
| Keisrilõige                                          | Mao jt       | OR 0,92 (0,84–1,01)            | 11 (–)                               | 27%            |
|                                                      | Hou jt       | RR 1,02 (0,81–1,28)            | 3 (710)                              | 83%            |
| Sünnitusjärgne verejooks                             | Mao jt       | OR 1,21 (0,75–1,95)            | 4 (–)                                | 0%             |
| Vastsündinu intensiivravi                            | Mao jt       | OR 1,10 (0,81–1,48)            | 3 (–)                                | 50%            |
| <b>Kaasasündinud häired</b>                          |              |                                |                                      |                |
| Kaasasündinud väärand                                | Mao jt       | OR 1,00 (0,99–1,01)            | 7 (–)                                | 4%             |
|                                                      | Hou jt       | RR 1,66 (1,00–2,76)            | 4 (1611)                             | 8%             |
| <b>Sünnikaal</b>                                     |              |                                |                                      |                |
| Väike sünnikaal (< 2500 g)                           | Mao jt       | OR 1,01 (0,85–1,20)            | 12 (–)                               | 0%             |
|                                                      | Hou jt       | RR 0,97 (0,77–1,22)            | 6 (1690)                             | 28%            |
| Väga väike sünnikaal (< 1500 g)                      | Hou jt       | <b>RR 0,55 (0,31–0,95)</b>     | 5 (1609)                             | 0%             |
| Gestatsiooniaja kohta väike kaal (< 10. protsentiil) | Mao jt       | OR 1,14 (0,98–1,33)            | 3 (–)                                | 0%             |
| Sünnikaal (g)                                        | Hou jt       | MD 16,98 (–17,45...51,40)      | 7 (1806)                             | 0%             |
| Makrosoomia (> 4000 g)                               | Mao jt       | OR 1,01 (0,91–1,12)            | 6 (–)                                | 34%            |
| <b>Sünniaeg</b>                                      |              |                                |                                      |                |
| Enneaegne sünd (< 37 rn)                             | Mao jt       | <b>OR 1,12 (1,03–1,21)</b>     | 13 (–)                               | 5%             |
| Enneaegne sünd (defineerimata)                       | Hou jt       | RR 0,98 (0,86–1,13)            | 6 (1692)                             | 0%             |
| Väga enneaegne sünd (< 32 või 34 rn)                 | Mao jt       | OR 0,65 (0,36–1,18)            | 6 (–)                                | 0%             |
| Väga enneaegne sünd (defineerimata)                  | Hou jt       | RR 0,67 (0,41–1,09)            | 4 (1333)                             | 0%             |
| Gestatsiooniaeg sünni hetkel (rn)                    | Hou jt       | MD 0,04 (–0,10...0,18)         | 6 (1751)                             | 13%            |

<sup>a</sup> Statistiliselt oluline erinevus on tähistatud poolpaksus kirjas, <sup>b</sup> PGT rühmas. MD – keskmiste erinevus, OR – šansside suhe, rn – rasedusnädal, RR – riskisuhe

Kõrvalmärkusena, kui uuringute kaasamist biopsia liigi alusel ei piiratud, siis leiti teisi erinevusi. Chamani jt metaanalüüsis [105] oli PGT ja KVV rühmas statistiliselt oluliselt kõrgem enneaegse sünnituseelse lootevee puhkemise määr (OR 1,29, 95% CI 1,04–1,60) ning Zhengi jt metaanalüüsis [82] rasedusaegse hüpertensiooni määr (RR 1,50, 95% CI 1,17–1,93) võrreldes ainult KVV-ga. Siinses ülevaates, kus vaatluse all on ainult blastotsüsti biopsiaga tehtud uuringud, need tulemusnäitajad kahes rühmas ei erinenud. Ei ole selge, kas selle põhjuseks on blastotsüsti biopsia suurem ohutus või siinsesse analüüsi kaastatud uuringute väiksem arv ning seetõttu laiemad usalduspiirid ja väiksem statistiliselt olulise erinevuse esinemise tõenäosus.

### PGT ja KVV võrreldes loomuliku rasestumisega

Üheski metaanalüüsis ei võrreldud ohutuse tulemusnäitajaid blastotsüsti biopsiaga tehtud PGT ja KVV rühmas ning loomuliku rasestumise rühmas, mis võimaldaks hinnata PGT ja KVV kombineeritud ohutust. Zhengi jt metaanalüüsis [82] võrreldi PGT ja KVV rühma ning loomuliku rasestumise rühma ohutust kirjeldavaid tulemusnäitajaid, kuid kaasati ka lõigustuva embrüo staadiumis tehtud biopsiaga uuringud. Parema info puudumisel esitatakse siin need tulemused (vt tabel 5.5).

Metaanalüüsi põhjal oli PGT ja KVV rühmas statistiliselt oluliselt kõrgem rasedusaegsete hüpertensiivsete häirete, väikese sünnikaalu ja enneaegse sünni määr võrreldes loomuliku rasestumisega. Samad tulemusnäitajad ei erinenud või erinesid vähem, kui PGT-d ja KVV-d võrreldi KVV-ga, mis võib viidata KVV iseseisvale negatiivsele mõjule. Siiski on võimalik, et selle põhjuseks on hoopis erinevad alusrühmad: loomuliku raseduse rühmas on valdavalt fertiilsed naised, kuid näiteks PGT-A-d rakendatakse viljatusravis ning viljatus ise võib põhjustada kehvemaid tervisetulemeid [107].

**Tabel 5.5.** Ohutuse tulemusnäitajad lõigustuva embrüo või blastotsüsti biopsiaga tehtud PGT ja KVV korral võrreldes loomuliku rasestumisega [82]

| Tulemusnäitaja                       | Erinevus (95% CI) <sup>a</sup>       | Uuringute (naiste <sup>b</sup> ) arv | I <sup>2</sup> |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| Rasedusaegsed hüpertensiivsed häired | <b>RR 3,12 (2,18–4,47)</b>           | 2 (547)                              | 28%            |
| Vastsündinu intensiivravi            | RR 1,26 (0,85–1,87)                  | 2 (544)                              | 0%             |
| Kaasasündinud väärarend              | RR 1,47 (0,94–2,30)                  | 4 (372)                              | 62%            |
| Väike sünnikaal (< 2500 g)           | <b>RR 3,95 (2,32–6,72)</b>           | 2 (199)                              | 8%             |
| Sünnikaal (g)                        | <b>MD –163,80 (–299,35...–28,24)</b> | 5 (844)                              | 82%            |
| Enneaegne sünn (< 37 rn)             | <b>RR 3,12 (2,67–3,64)</b>           | 4 (743)                              | 0%             |
| Gestatsiooniaeg sünni hetkel (rn)    | <b>MD –0,76 (–1,17...–0,34)</b>      | 5 (846)                              | 55%            |

<sup>a</sup> Statistiliselt oluline erinevus on tähistatud poolpaksus kirjas, <sup>b</sup> PGT rühmas. CI – usaldusintervall, MD – keskmiste erinevus, rn – rasedusnädal, RR – riskisuhe

## 5.4. Kokkuvõte

Süsteematilise otsinguga ei leitud uuringuid, kus oleks jälgitud kliinilise raseduse ja elussünni määra pärast PGT-M-i ja KVV kasutamist võrdluses loomuliku rasestumisega. Seega puudub tõendus PGT-M-i efektiivsuse kohta võrreldes loomuliku rasestumisega. Kuna kliinilise

raseduse ja elussünni määr on tähtsad kulutõhususe analüüsi sisendandmed, tehti siinses peatükis ülevaade nendest tulemusnäitajatest PGT-M-i rühmas. 19 uuringu tulemusi sisaldava metaanalüüsi põhjal saavutati kliiniline rasedus 51%-l (95% CI 45–58%) KVV tsüklitest ja elussünd 44%-l (95% CI 38–50%) KVV tsüklitest. Nii kliinilise raseduse kui ka elussünni määr olid mõnevõrra kõrgemad nendes uuringutes, kus lisaks PGT-M-ile tehti PGT-A – seda on leitud ka varasemas metaanalüüsis. Tulemusnäitajate laiad usalduspiirid on tingitud sellest, et valdavalt olid uuringud väikesemahulised. Uuringutes, kus esitati info ka sündinud laste tervises seisundi kohta, ei sündinud monogeense haigusega lapsi, mis on kooskõlas varasemas ESHRE uuringus avaldatud PGT-M-i 0,8% valenegatiivsuse määraga.

Süsteematisel otsinguga leiti neli metaanalüüsi, kus käsitleti blastotsüsti biopsiaga tehtud PGT ja KVV ohutusnäitajaid võrreldes ainult KVV-ga, mis võimaldab anda hinnangu PGT (s.o eelkõige embrüobiopsia) ohutusele. Valdavalt ei erinenud ohutusnäitajad kahes rühmas statistiliselt oluliselt, kuid erandiks oli enneaegsete sündide määr, mis PGT ja KVV rühmas oli statistiliselt oluliselt kõrgem (OR 1,12, 95% CI 1,03–1,21) kui KVV rühmas. See tulemus põhines suuresti Li jt Ameerika Ühendriikide SART-CORS-i registri põhisel analüüsil [108], kus efekt jäi püsima ka pärast andmete kohandamist taustatunnuste suhtes. Siiski tuleb arvestada, et PGT-M-i näidustusega KVV tsüklid moodustasid vaid 6% kõigist analüüsi kaasatud PGT ja KVV tsüklitest, ning PGT-M-i ja KVV rühmas oli enneaegsuse määr sarnane ainult KVV rühmaga (vastavalt 13,1% ja 12,5%, statistilise olulisuse kohta infot ei esitatud).

Kokkuvõttes oli tõendus PGT-M-i ohutuste kohta mõõduka kvaliteediga, sest metaanalüüsidesse kaasatud uuringud olid valdavalt vaatlusuuringud ega keskendunud PGT-M-i, vaid teiste siirdamiseelsete geneetiliste testide näidustusega sihtrühmadele. Ei leitud ühtegi metaanalüüsi, kus blastotsüsti biopsiaga tehtud PGT-d ja KVV-d oleks võrreldud loomuliku rasestumisega, seega puudub tõendus, et hinnata PGT ja KVV kombineeritud ohutust.

## 6. Tõendus PGT-M-i kulutõhususe kohta

Siinse peatüki eesmärk on kirjeldada PGT-M-i kulutõhusust võrreldes loomuliku rasestumisega teistes riikides. Peatüki alguses tutvustatakse uuringute metoodikat ja seejärel tulemusi.

Ülevaate jaoks tehti jaanuaris 2025 PubMedi andmebaasis süstemaatiline otsing (vt metoodikat lisas 2), mida korrati septembris 2025. Ülevaatesse kaasati uuringud, kus 1) sihtrühm oli lapse-sooviga ja monogeense haiguse pärandumise riskiga paar, 2) uuritav sekkumine oli PGT-M ja KVV, 3) võrdlussekkumine oli loomulik rasestumine koos sünnieelse diagnostikaga või ilma selleta ning 4) analüüsis mõõdeti tervisekasu ja kulusid. Võrreldavuse eesmärgil teisendati uuringutes esitatud kulud eurodesse, kasutades Euroopa Keskpanga 22.01.2025 kursse [109].

### 6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika

Ülevaatesse kaasati seitse uuringut (vt tabel 6.1). Kõige rohkem uuringuid – kolm – tehti Ameerika Ühendriikide vaatenurgast, kahes uuringus oli vaatluse all Austraalia; Kanada ja Iisraeli kohta leiti üks uuring. Kuues uuringus oli sihtrühm lapsesoooviga paarid, kellel oli monogeense haiguse pärandumise risk, kuid uuritav haigus erines: kahes oli see pärilik rinna- ja munasarjavähi sündroom; sirprakulise aneemia, spinaalse lihaskatroofia, Huntingtoni tõve ja retinoblastoomi kohta oli üks uuring. Ühes uuringus oli sihtrühm laiem – vaatluse alla võeti mistahes monogeensed haigused või kromosoomide struktuursed ümberkorraldused.

**Tabel 6.1.** Kulutõhususe uuringute ülesandepüstitus

| Uuring                    | Riik       | PGT-M-i näidustus                                             | Uuritav sekkumine | Võrdlussekkumine |
|---------------------------|------------|---------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|
| Combs jt 2023 [110]       | USA        | sirprakuline aneemia                                          | PGT-M + KVV       | LR               |
| Khorshid jt 2023 [111]    | USA        | spinaalne lihaskatroofia                                      | PGT-M/A + KVV     | LR + SD          |
| Christensen jt 2022 [112] | USA        | Huntingtoni tõbi                                              | PGT-M/A + KVV     | LR + SD          |
| Michaan jt 2021 [113]     | Iisrael    | pärilik rinna- ja munasarjavähi sündroom                      | PGT-M + KVV       | LR               |
| Lipton jt 2020 [114]      | Kanada     | pärilik rinna- ja munasarjavähi sündroom                      | PGT-M/A + KVV     | LR               |
| Schofield jt 2020 [115]   | Austraalia | retinoblastoom                                                | PGT-M + KVV       | LR               |
| MSAC 2015 [116]           | Austraalia | monogeenne haigus või kromosoomide struktuurne ümberkorraldus | PGT-M/SR + KVV    | LR, LR + SD      |

KVV – kehaväline viljastamine, LR – loomulik rasestumine, MSAC – Medical Services Advisory Committee, PGT-A – embrüote siirdamiseelne testimine aneuploiduse suhtes, PGT-M – embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes, PGT-SR – embrüote siirdamiseelne testimine kromosoomide struktuursete ümberkorralduste suhtes, SD – sünnieelne diagnostika

Kõigis uuringutes oli uuritavaks sekkumiseks PGT-M koos KVV-ga. Kolmes uuringus eeldati, et lisaks PGT-M-ile tehakse PGT-A, et rasestumise tõenäosust suurendada. Ühes uuringus, kus sihtrühmas olid ka kromosoomide struktuursete ümberkorraldustega paarid, oli uuritavaks sekkumiseks PGT-M-i kõrval PGT-SR. Uuritavaid sekkumisi võrreldi loomuliku rasestumisega, kusjuures kolmes uuringus arvestati ka sünnieelse diagnostikaga.

**Tabel 6.2.** Kulutõhususe uuringute modelleerimise metoodika

| Uuring                    | Mudel                       | Kulude perspektiiv     | Tervisekasu perspektiiv | Aja-perspektiiv | Diskontomäär       |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------|--------------------|
| Combs jt 2023 [110]       | Markov                      | rahastaja              | –                       | eluiga          | 3%                 |
| Khorshid jt 2023 [111]    | otsustuspuu + Markov        | tervishoiusüsteem      | lapsesooviga paar       | eluiga          | 3%                 |
| Christensen jt 2022 [112] | otsustuspuu                 | rahastaja <sup>a</sup> | lapsesooviga paar       | eluiga          | 3%                 |
| Michaan jt 2021 [113]     | otsustuspuu + elumusanalüüs | rahastaja              | –                       | eluiga          | 3%; – <sup>b</sup> |
| Lipton jt 2020 [114]      | otsustuspuu + Markov        | rahastaja              | –                       | eluiga          | 1,5%               |
| Schofield jt 2020 [115]   | otsustuspuu                 | tervishoiusüsteem      | –                       | 18 aastat       | –                  |
| MSAC 2015 [116]           | Markov                      | –                      | naine                   | 10 × 20 nädalat | 5%                 |

<sup>a</sup> artiklis oli märgitud ühiskonna perspektiiv, kuid analüüsi kaasati ainult meditsiinilised kulud, <sup>b</sup> diskonteeriti ainult kulusid. MSAC – Medical Services Advisory Committee

Tabelis 6.2 on kirjeldatud uuringute modelleerimise metoodikat. Kulude analüüsiperspektiiv märgiti kuues uuringus: neljas oli selleks rahastaja ja kahes tervishoiusüsteem, s.o kõigis võeti arvesse vaid meditsiinikulusid. Kolmes uuringus, kus arvestati sünnieelse diagnostika tegemisega, täpsustati ka tervisekasu vaatenurk, sh kahes võeti arvesse mõlema vanema ja ühes ainult ema elukvaliteeti. Ülejäänud uuringutes tervisekasu vaatenurka ei täpsustatud, kuid uuringutes kasutatud elukvaliteedi andmete põhjal võib järeldada lapse vaatenurka. Uuringud koostati valdavalt pikaajalise ajaperspektiivi kohta. Viies uuringus tehti analüüs eluea perspektiivist, kusjuures mõnes uuringus oli selleks vanema ja mõnes lapse eluiga, ning ühes 18 aasta perspektiivist. Ühe uuringu analüüsiperspektiiv oli lühiajaline, 10 × 20 nädalat, sest sooviti vältida tervisekasu ekstrapoleerimisega seotud määramatust. Tuleviku kulud ja tervisekasu diskonteeriti 1,5–5% aastamääraga, ühes uuringus diskontomäär ei märgitud ja ühes diskonteeriti vaid kulusid. Modelleerimisel kasutati valdavalt otsustuspuu ja/või Markovi mudelit ning modelleeritavate KVV tsüklite arv varieerus uuringutes ühest kolmeni.

## 6.2. Kulutõhususe uuringute tulemused

Tabelis 6.3 on esitatud kulutõhususe uuringute tulemused. Kõigis uuringutes põhineb hinnang tervisetulemite arvule modelleerimisel, s.o mitte võrdlusuuringutel.

Kuues uuringus seitsmest kaasnes PGT-M-iga rohkem kvaliteetseid eluaastaid kui loomuliku rasestumisega, kuid võidu suurus varieerus uuringuti märkimisväärselt, olles vahemikus 0,02–1,96. Uuringutes, kus PGT-M-i võrreldi ainult loomuliku rasestumisega, tulenes tervisekasu monogeense haigusega laste sündide vähenemisest, sest sünnieelse diagnostikaga mitteamestamise tõttu raseduse katkestamist ei modelleeritud. Seevastu nendes uuringutes, kus loomuliku rasestumise korral võeti arvesse ka sünnieelse diagnostika tegemist, tulenes tervisekasu eelkõige raseduse katkestamise vältimisest, sest monogeense haigusega lapsi sai

sündida ainult PGT-M-i või sünnieelse diagnostika valenegatiivse tulemuse korral. Sünnieelse diagnostikaga arvestamine ei seleta siiski erinevusi tervisekasu suurusel. Ka ei sõltunud tervisekasu üheselt uuritava haiguse pärandumismustrist, kuigi haiguse pärandumise risk on autosoom-dominantsete haiguste korral kahekordne võrreldes autosoom-retsessiivsete haigustega. Kahjuks ei esitatud uuringutes enamasti sündide ja/või raseduse katkestamiste arvu uuritavate sekkumiste kaupa, mistõttu on keeruline tervisekasu suurt varieeruvust selgitada. Mõnevõrra väiksem tervisekasu oli uuringutes, kus vaatluse all olid väiksema penetrantsusega või täiskasvanueas avalduvad haigused. Üheski uuringus ei arvestatud PGT-M-i või KVV mõju elukvaliteedile.

Ühes kulutõhususe analüüsis kaasnes PGT-M-i ja KVV-ga võrreldes loomuliku rasestumisega vähem kvaliteetseid eluaastaid. Selle põhjuseks oli asjaolu, et analüüsis mõõdeti sündinud laste kvaliteetseid eluaastaid ning PGT-M-i ja KVV-ga sündis lisaks monogeense haigusega lastele vähem ka terveid lapsi. Analüüsis modelleeriti vaid ühte KVV tsüklit.

**Tabel 6.3.** Kulutõhususe analüüside tulemused

| Uuring                         | Testimise näidustus                                           | Tervisekasu QALY-des   | ICER eurodes                     | Artikli järelalus |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------|-------------------|
| <b>PGT-M + KVV vs. LR + SD</b> |                                                               |                        |                                  |                   |
| Khorshid jt 2023 [111]         | spinaalne lihasatroofia (AR)                                  | 1,5                    | 21 115                           | PGT-M kulutõhus   |
| Christensen jt 2022 [112]      | Huntingtoni tõbi (AD)                                         | 0,02                   | domineerib <sup>a</sup>          | PGT-M kulutõhus   |
| MSAC 2015 [116]                | monogeenne haigus või kromosoomide struktuurne ümberkorraldus | 0,35                   | 29 437                           | –                 |
| <b>PGT-M + KVV vs. LR</b>      |                                                               |                        |                                  |                   |
| Combs jt 2023 [110]            | sirprakuline aneemia (AR)                                     | 1,96                   | domineerib <sup>a</sup>          | PGT-M kulutõhus   |
| Michaan jt 2021 [113]          | pärilik rinna- ja munasarjavähi sündroom (AD)                 | 0,13                   | 40 641                           | PGT-M kulutõhus   |
| Lipton jt 2020 [114]           | pärilik rinna- ja munasarjavähi sündroom (AD)                 | 1,27–1,45 <sup>b</sup> | 8787–9707 <sup>b</sup>           | PGT-M kulutõhus   |
| Schofield jt 2020 [115]        | retinoblastoom (AD)                                           | < 0                    | odavam, kuid väiksem tervisekasu | – <sup>c</sup>    |
| MSAC 2015 [116]                | monogeenne haigus või kromosoomide struktuurne ümberkorraldus | 0,52                   | 19 045                           | –                 |

<sup>a</sup> PGT-M-iga kaasneb suurem tervisekasu ja väiksem kulu kui loomuliku rasestumisega, <sup>b</sup> sõltuvalt mutatsioonist (BRCA 1 või 2), <sup>c</sup> artiklis järelalutatakse PGT-M-i kulutõhusust, kuid see ei ole õige, kui PGT-M on vähem efektiivsem. AD – autosoom-dominantne, AR – autosoom-retsessiivne, ICER – täiendkulu tõhususe määr, KVV – kehaväline viljastamine, LR – loomulik rasestumine, MSAC – Medical Services Advisory Committee, PGT-M – embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes, QALY – kvaliteetne eluaasta, SD – sünnieelne diagnoos

Kahes uuringus kuuest oli PGT-M võrreldes loomuliku rasestumisega domineeriv strateegia ehk sellega kaasnes tervisekasu väiksemate kuludega. Ühes uuringus oli PGT-M väiksema tervisekasuga, kuid odavam kui loomulik rasestumine. Ülejäänud neljas uuringus oli PGT-M-i täiendkulu tõhususe määr 9000 – 41 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta ning kolmes neist järelalutatakse PGT-M-i kulutõhusust. Ühes uuringus, kus järelalutatakse kulutõhususe kohta ei olnud,

oli täiendkulu tõhususe määr sõltuvalt sünnieelse diagnostikaga arvestamisest 19 000 – 29 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta. Seda saab paljude riikide kulutõhususe piirmäärade põhjal samuti pidada pigem kulutõhusaks.

Kõige enam mõjutasid tundlikkuse analüüsid täiendkulu tõhususe määra uuritava haiguse ravikulud, KVV kulu, KVV efektiivsus ja diskontomäär.

### **6.3. Kokkuvõte**

Süsteemilise otsinguga leiti seitse kulutõhususe uuringut, kus võrreldi PGT-M-i ja KVV-d loomuliku rasestumisega. Kolmes neist võeti arvesse sünnieelset diagnostikat, mis võimaldab saada infot loote haigusstaatuse kohta enne sündi ja anda perele võimalus otsustada raseduse jätkamise üle. Kahes uuringus oli PGT-M võrreldes loomuliku rasestumisega kulusäästev, kolmes uuringus järeldati, et PGT-M on kulutõhus, ja ühes, kus kulutõhususe kohta järeldusi ei tehtud, oli täiendkulu tõhususe määr sellises suurusjärgus, mida võib paljude riikide piirmäärade korral pidada kulutõhusaks. Seevastu ühes uuringus oli PGT-M väiksema tervisekasuga, kuigi odavam kui loomulik rasestumine.

Tulemustesse tuleks suhtuda siiski ettevaatusega. Neljas uuringus ei võetud arvesse sünnieelset diagnostikat ja seetõttu prognoositi PGT-M-iga monogeense haigusega laste sündide vähenemist, millega kaasnes võit elukvaliteedis ja ravikulude sääst. Ka uuringus, kus kulutõhususe analüüs tehti koos sünnieelse diagnostikaga ja ilma selleta, leiti, et sünnieelse diagnostikaga arvestamine vähendab PGT-M-i tervisekasu (0,35 vs. 0,52 kvaliteetset eluaastat). Teisalt oli PGT-M kulutõhus ka kolmes uuringus, kus sünnieelse diagnostikaga arvestati. Ühes neist, Christenseni jt uuringus [112] arvestati sünnieelse diagnostika hõlmatuses vaid 29%, mistõttu võimaldas PGT-M ära hoida monogeense haigusega laste sünde. Selline hõlmatus ei ole arvatavasti Eestile omane, näiteks I trimestri kombineeritud sõeluuringu hõlmatus oli 2023. aastal 96% [117]. Teise, Medical Services Advisory Committee (MSAC) uuringu [116] põhjal sünniks PGT-M-i ja KVV rakendamisel 97%-l juhtudest terve laps, kusjuures loomuliku rasestumise ja sünnieelse diagnostika strateegias oli selliste perede osakaal poole väiksem, mistõttu tekkis seeläbi märkimisväärne tervisekasu. Selline PGT-M-i ja KVV edukuse määr on liiga optimistlik, arvestades raporti metaanalüüsis (vt ptk 5.2.2) hinnatud elussünni määra (44% ühes KVV tsükli) ning KVV-st loobumise määra (hinnanguliselt 40% pärast KVV tsükli ebaõnnestumist) (vt ptk 8.1.2.2). Kolmandas uuringus ei esitatud piisavalt infot analüüsi sisendandmete kohta, et põhjendada märkimisväärselt suurt tervisekasu.

Tõenduse kvaliteet oli mõõdukas, sest lisaks sellele, et mitmetes uuringutes ei arvestatud sünnieelse diagnostikaga ja modelleeriti vaid ühte KVV tsükli, puudus mõnes uuringus osaliselt info analüüsiks kasutatud sisendparameetrite ja eelduste kohta (nt elukvaliteedi hinnangud, sünnimäär KVV või loomuliku rasestumise korral ja KVV-st loobumisega arvestamine).

## **7. PGT-M-i korraldus Eestis**

Siinses peatükis kirjeldatakse PGT-M-i rutiinse rahastamise ja teenuse korraldusega seotud aspekte. Korralduse põhimõtted tuginevad ravijuhendite soovitusel, teiste riikide praktilisel ja eksperthinnangutel.

### **PGT-M-i näidustus**

PGT-M on näidustatud paaridele, kellel on 25% või suurem tõenäosus, et paari ühine laps pärib ühelt või mõlemalt vanemalt sellise monogeense haiguse, mis vähendab märkimisväärselt lapse elumust ja/või elukvaliteeti ning mille korral on PGT-M tehniliselt võimalik. PGT-M-iks vajalik KVV protseduur on Eestis lubatud täisealiste kuni 50-aastastele (k.a) naistele [118], kuid Tervisekassa rahastab teenust vaid kuni 40-aastastele naistele [35]. Arvestades, et monogeensed haigused on reeglina väga haruldased, mistõttu on Eestis juhtude arv aastas väike, ja haiguste ammendavat loetelu on keeruline koostada, on mõistlikum jätta PGT-M-i näidustatuse hindamine vastavale arstlikule komisjonile.

### **Tervishoiuteenuse korraldus**

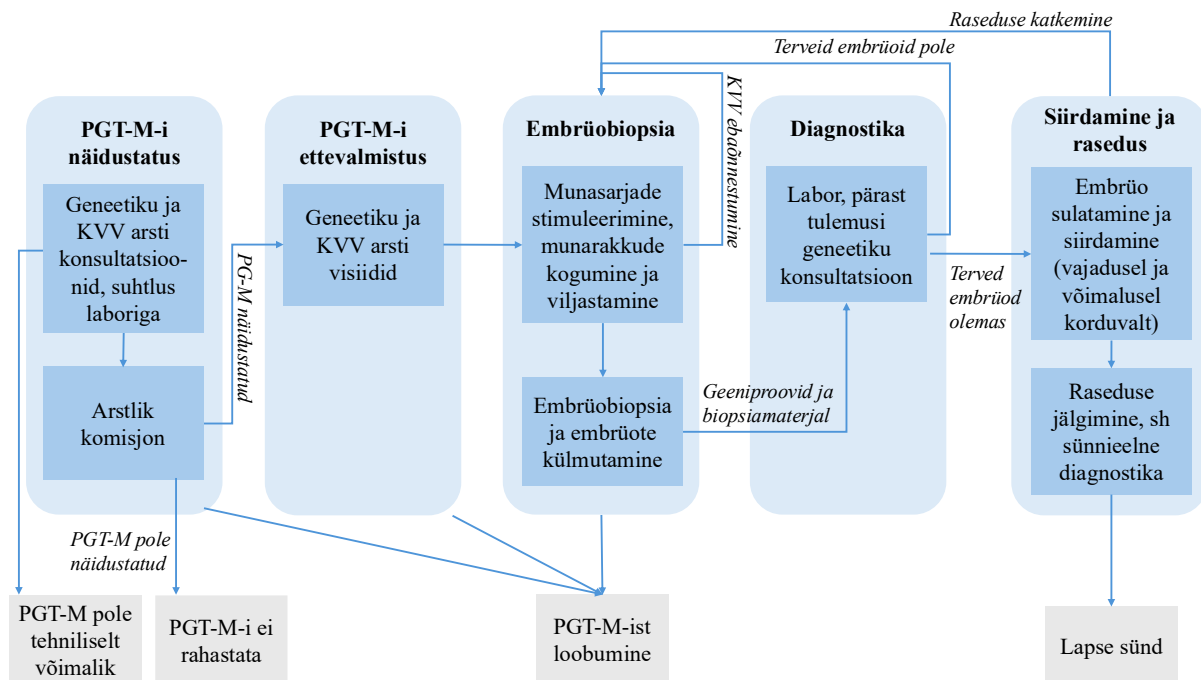
PGT-M-i protsessi on kujutatud joonisel 7.1. Lapsesooviga paar peab PGT-M-i näidustatuse hindamiseks pöörduma esmalt geneetiku ja KVV arsti konsultatsioonidele. Geneetik nõustab paari PGT-M-i näidustuste, võimaluste ja piirangute teemal ning kogub infot paari monogeense haiguse kohta. KVV arst nõustab paari KVV oodatavate tulemuste ja riskide asjus ning kogub infot paari KVV aspektist vajalike tervisenäitajate kohta. KVV labori spetsialist küsib lisaks PGT-M-i tegeva labori hinnangut PGT-M-i tehnilise võimalikkuse kohta konkreetse monogeense haiguse korral. Kui PGT-M on tehniliselt võimalik ja paar otsustab pärast konsultatsioone protseduuriga jätkata, suunatakse juhtum arstlikku komisjoni, kes vaatab üle tehtud geneetilised analüüsid, hindab PGT-M-i kliinilist ja eetilist näidustatust (sh haiguse tõsidust, raskusastet, avaldumisaega ja fenotüübi varieeruvust), KVV protseduuri riske ja vastunäidustusi ning teeb otsuse PGT-M-i sobivuse kohta. Vähemalt kolmeliikmelisse komisjoni peab kuuluma geneetik ja KVV arst.

Arstliku komisjoni positiivse otsuse korral suunatakse paar taas geneetiku ja KVV arsti visiidile. Geneetik võtab paarilt ja vajadusel nende pereliikmetelt geeniproovi ning nõustab pereliikmeid. KVV arst teeb KVV-ks vajalikud uuringud ja alustab KVV protsessi ehk munasarjade stimuleerimist, munarakkude kogumist ja viljastamist. Munarakkude viljastumisel ja embrüote moodustumisel võetakse sobivatest embrüotest biopsia ja embrüod külmutatakse. PGT-M-i protsessi algatamise õiguse võib anda Eestis sugurakkude ja embrüote käitlemisloaga tervishoiuteenuse osutajatele, kes kõik tegelevad Eestis kunstliku viljastamisega ning kellest valdav osa on juba võimelised embrüobiopsiat tegema.

Pärast embrüobiopsiat saadetakse geeniproovid ja biopsiamaterjal monogeense haiguse diagnostikaks laborisse. Praegu ei ole Eestis PGT-M-iks vajaliku diagnostilise analüüsi võimekust ning koostööd tuleb teha PGT-M-i võimekusega laboritega välisriikides.

Testi tulemused saavad umbes kahe kuuga ja neist sõltuvad edasised tegevused. Kui paaril ei olnud ühtegi monogeense haiguseta embrüot, tuleb senist KVV protsessi korrata. Kui testitulemused olid ebaselged, võib olla vajalik embrüobiopsiat või kogu KVV protsessi korrata. Kui paaril oli vähemalt üks monogeense haiguseta embrüo, sulatatakse see ja siiratakse. Kui rasedust ei toimu või rasedus katkeb, on tervete embrüote olemasolul võimalik siirdamist korrata, vastasel juhul tuleb KVV protsessi uuesti alustada. Raseduse korral jälgitakse rasedust tavapäraselt, sh on vajalik sünnieelne diagnostika vastavalt „Sünnieelse diagnostika juhendile“.

Kuna PGT-M-i ja selleks vajalik KVV protsess on pikk ja suure emotsionaalse koormusega, võib paar igas etapis kuni raseduseni protsessi katkestada ja sel viisil lapsesaamisest loobuda.



**Joonis 7.1.** PGT-M-i töövoog

Joonisel ei ole kujutatud korduvat biopsiat ebaselge testitulemuse korral.

PGT-M-i juhtude arv aastas on Tervisekassa välisravi taotluste statistika põhjal väga väike – keskmiselt viis (vt ptk 2.3) – ja jääb väikeseks isegi juhtude arvu kahekordistumisel. Seepärast oleks ka lisanduvate teenuste korral (nt geneetiku konsultatsioon või arstlik komisjon) töökoormuse kasv vähene.

Ravipraktika ühtlustamiseks ja patsientide ühetaolise käsitluse tagamiseks on vaja luua ühtne PGT-M-i töövoog ja koostada juhised Eesti Meditsiinigeneetika Seltsi, Eesti Viljatusravi ja Embrüoloogia Seltsi ning Eesti Naistearstide Seltsi koostöös.

### **Tervishoiuteenuse rahastamine**

PGT-M-i rahastamise tingimuseks tuleb kehtestada arstliku komisjoni positiivne otsus PGT-M-i sobivuse kohta. Samuti tuleb PGT-M-i rahastamise tingimuseks seada asjakohase statistika kogumine ja esitamine, et hinnata teenuse kvaliteeti, koguda nõustamiseks vajalikku infot ja planeerida rahastust. Infot peaks koguma taotluste, protseduuride, raseduste ja sündide arvu, embrüobiopsia õnnestumise määra ning sündinud laste tervise seisundi kohta. Kuna juhte ei ole palju, ei ole tegu olulise koormusega.

PGT-M-i rahastamist on mõistlik piirata kolmele katsele ühe elussünni kohta. Kui kolme PGT-M-i tsükliga ei jõuta elussünnini, viitab see väiksele õnnestumispotentsiaalile. Küll aga ei ole mõistlik seada piiranguid sündivate laste arvule sarnaselt viljatuse näidustusel tehtava KVV rahastamisega, st pärast ühe lapse sünni on paaril võimalus protsessi uuesti alustada.

Raporti töörühm soovib PGT-M-i teenuse hinnastada eri komponentidena, sest teenuste hinnad võivad muutuda erineva tempoga. PGT-M-i peamised kulukomponendid on järgmised:

- arstliku komisjoni hinnang: multidistsiplinaarne konsilium,  $\geq 3$  arsti (kood 3114)
- geneetiku ja KVV arsti konsultatsioonid: eriarsti vastuvõtt (koodid 3002, 3004 ja 3201)
- KVV: folliikulite punktsioon (kood 7390), munarakkude kehaväline viljastamine (kood 7391), embrüo siirdamine (kood 7393), embrüo külmutamine (kood 7394), embrüo sulatamine (kood 7395), päevaravi voodipäev (kood 3075) ja anesteesia (kood 2201), vaginaalne ultraheliuuring (kood 7954)
- embrüobiopsia: uus teenus (hind ühe embrüo kohta), mille kohta on Eesti Naistearstide Selts ning Eesti Viljatusravi ja Embrüoloogia Selts esitanud Tervisekassale taotluse
- embrüo monogeense haiguse diagnostika: uus teenus (embrüo- või teenusepõhine hind, kusjuures hind sisaldaks ka testi väljatöötamise ning proovi- ja embrüomaterjali transpordikulu)

Teiste riikide kliinilises praktikas on KVV tulemuslikkuse suurendamiseks kasutatud koos PGT-M-iga ka PGT-A-d. PGT-A ei ole praegu Eestis rahastatud, kuid vastavasisuline taotlus on Tervisekassasse esitatud. Kui PGT-A rahastamise kohta tehakse positiivne otsus, oleks õigustatud kaaluda PGT-A kasutamist ka PGT-M-i protsessis.

## **8. PGT-M-i kulutõhususe analüüs Eestis**

Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk on Eesti kontekstis hinnata PGT-M-i ja KVV kasutamise kulutõhusust monogeense haiguse pärandumise riski ja lapsesooviga paaridel võrreldes loomuliku rasestumisega. Peatükis kirjeldatakse kulutõhususe analüüsi metoodikat, sh mudelit ja selle sisendeid, ning esitatakse kulutõhususe analüüsi tulemused.

### **8.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika**

Kulude hindamisel võeti aluseks Tervisekassa perspektiiv ning arvesse võeti PGT-M-iga lisanduvad kulud (sh testimise ja KVV kulu) ja ärahoitavad kulud (sh raseduse katkestamiste ja monogeense haigusega laste ravikulu). Tervisekasu hindamisel lähtuti konservatiivselt ainult naise vaatenurgast, kuid tundlikkuse analüüsis arvestati ka mehe võimaliku tervisekasuga. Tervisetulemeid väljendati elussündide, raseduse katkestamiste ja kvaliteetsete eluaastatena ning kulutõhusust täiendkulu tõhususe määrana ehk lisakuluna ühe võidetud kvaliteetse eluaasta kohta.

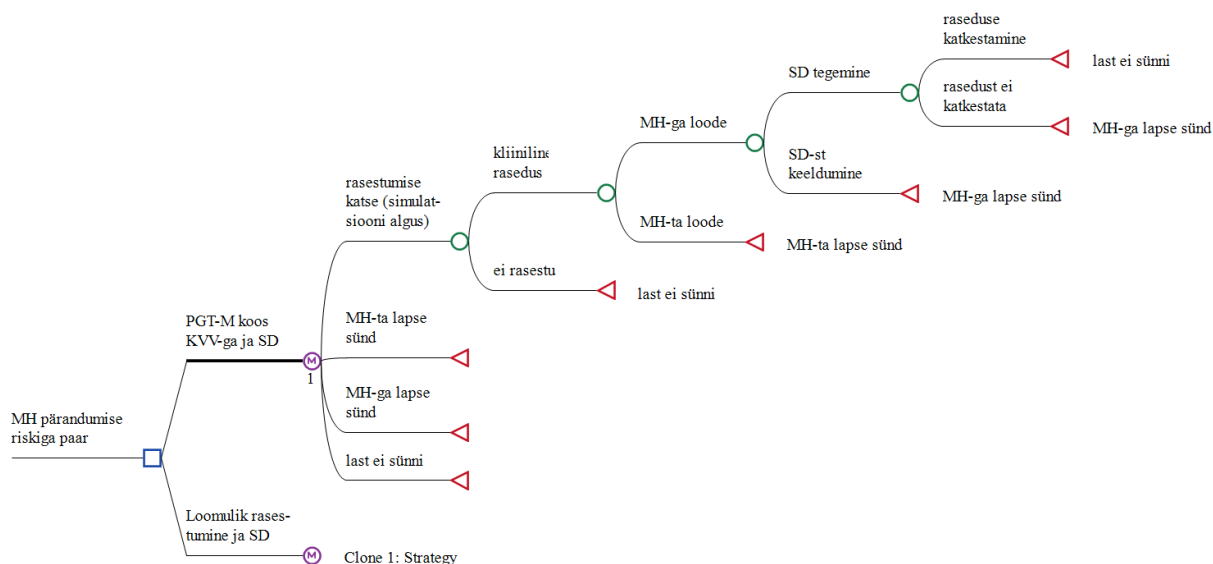
Analüüsis võrreldi kahte strateegiat: PGT-M koos KVV-ga ning loomulik rasestumine. Mõlemas strateegias arvestati, et kõigile rasedatele pakutakse sünnieelset diagnostikat. Teisi reproduktiivvalikuid (doonorsugurakkude kasutamine, lapsendamine) analüüsi ei kaasatud, sest puudub piisav info selle kohta, milline on paaride eelistus bioloogilise järglase suhtes.

#### **8.1.1. Mudeli kirjeldus**

Mudelis jälgiti rasestumise tõenäosust ja monogeense haiguse riski lootel (vt joonis 8.1). Rasestumise tõenäosus erines kahes strateegias, sest PGT-M-i korral tehakse KVV, vajadusel ka mitu korda. PGT-M-i testide arvu piirati analüüsis kolmele, kooskõlas raporti korralduse peatükis (vt ptk 7) antud soovitusel. Lisaks arvestati KVV-st loobumise riskiga. Ka haigusrisk oli kahes strateegias erinev: loomuliku rasestumise korral määras loote haigusriski pärandumismuster, PGT-M-i korral oli loode monogeense haigusega vaid valenegatiivse testitulemuse korral. Loote monogeense haiguse korral sõltus lapse sünd sünnieelse diagnostika tegemisest ja paari otsusest raseduse jätkamise kohta: monogeense haigusega laps sündis vaid juhul, kui lapsesooviga paar keeldus sünnieelsest diagnostikast või nõustus küll selle tegemisega ja sai lootele diagnoosi, kuid otsustas rasedusega jätkata. Mudelis arvestati ka spontaanse raseduse katkemisega.

PGT-M-i ja KVV strateegias tekkis tervisekasu raseduse katkestamiste ja monogeense haigusega laste sündide vähenemisest. Mudelis võeti arvesse ka lapsesoovi mitterealiseerumise negatiivset mõju elukvaliteedile.

Naisi jälgiti mudelis aastase intervalliga. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2025 (TreeAge Software Inc).



**Joonis 8.1.** Kulutõhususe mudeli lihtsustatud skeem

Lihtsuse eesmärgil ei ole joonisel kujutatud rasestumiskatsete kordumist, KVV-st loobumist, raseduse katkemist ning suremust. Kõik paarid alustavad seisundist „rasestumise katse“. KVV – kehaväline viljastamine, MH – monogeenne haigus, PGT-M – embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes, SD – sünnieelne diagnostika

## 8.1.2. Mudeli sisendandmed

### 8.1.2.1. Sihtrühm ja ajaperspektiiv

Analüüsi sihtrühm oli lapsesooviga paarid, kellel on teadaolev risk monogeense haiguse pärandamiseks lapsele. Lootel on haigusrisk, kui

- mõlemad vanemad või üks neist on autosoom- või X-liitelise dominantse haigusega;
- mõlemad vanemad on autosoom-retsessiivse haigusega või selle kandjad;
- ema on X-liitelise retsessiivse haigusega või selle kandja.

Sihtrühma suuruseks võeti kümme lapsesooviga paari. Kuigi perioodil 2016–2024 tehti aastas keskmiselt viis PGT-M-i välisravi taotlust (vt ptk 2.3), võib sihtrühm suureneada, kui patsientide omaosalus kaob (praegu tuleb tasuta embrüobiopsia ja rakkude transpordi eest).

Ema keskmine vanus lapse sünnil oli Eestis 2023. aastal 31 aastat [119]. Analüüsi ajaperspektiiviks võeti konservatiivselt kümme aastat, mille vältel arvestati lapsesoovi mitte-realiseerumise ja monogeense haigusega lapse hooldamise mõju naise elukvaliteedile. Tundlikkuse analüüsis testiti ka eluea perspektiivi mõju tulemustele.

### 8.1.2.2. Rasestumine ja raseduse katkemine

Loomuliku rasestumise rühmas arvestati, et rasestuvad kõik naised nendes paarides, kus viljakusprobleeme ei esine. Viljatuid paare oli WHO 2023. aasta metaanalüüsi [120] põhjal 12% (95% CI 10–15%), tuginedes Euroopas tehtud 27 uuringule. On võimalik, et monogeense

haiguse pärandumise riskiga paaridel on haigusest tingituna kõrgem viljatuse määr, mistõttu testiti näitajat tundlikkuse analüüsis usaldusintervallist suuremas ulatuses.

Eksperthinnangul on võimalik, et loomuliku rasestumise korral osa sihtrühmast loobub lapse saamisest ja ei üritagi rasestuda, et vältida raseduse katkestamise suurt riski. Kuna ei ole teada, kui palju selliseid paare sihtrühmas võib olla, siis analüüsi baasstsenaariumis sellega ei arvestatud, kuid eeldust testiti tundlikkuse analüüsis.

**Tabel 8.1.** Rasestumise, raseduse katkemise ja KVV-st loobumise tõenäosus

|                                                                    | BS-i parameeter | Tundlikkuse analüüsi parameetrid |                           | Viide                             |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
|                                                                    |                 | Deterministlik <sup>a</sup>      | Tõenäosuslik <sup>b</sup> |                                   |
| Loomulikult rasestumise tõenäosus                                  | 88%             | 70–100% (–20%, eeldus)           | beeta (143 440; 19 560)   | [120]                             |
| Rasestumisest loobumine, kui võimalik on vaid loomulik rasestumine | 0%              | 0–25% (eeldus)                   | ei varieeri               | eksperthinnang                    |
| Rasestumise tõenäosus 1. KVV tsüklis                               | 47%             | 36–58% (95% CI)                  | beeta (137; 154)          | raporti metaanalüüs, vt ptk 5.2.2 |
| Rasestumise tõenäosuse vähenemine igas järgmises KVV tsüklis       | 6%              | 0–10% (eeldus, +50%)             | beeta (176; 2531)         | arvutatud [121] põhjal            |
| KVV-st loobumine pärast ebaõnnestunud tsüklit                      | 40%             | 32–48% (±20%)                    | beeta (1073; 1634)        | arvutatud [121] põhjal            |
| Rasestumisest loobumine pärast raseduse katkestamist               | 50%             | 0–100% (eeldus)                  | beeta (50; 50)            | eksperthinnang                    |
| Spontaanse katkemise risk loomuliku rasestumisega                  | 10%             | 8–20% (–20%, +100%)              | beeta (1535; 14 029)      | [122]                             |
| Spontaanse katkemise risk PGT-M-i ja KVV-ga, RR                    | 1               | 1–1,5 (eeldus)                   | ei varieeri               | eksperthinnang                    |

<sup>a</sup> sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, sulgudes põhjendus, <sup>b</sup> sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid. BS – baasstsenaarium, CI – usaldusintervall, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-M – embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes, RR – riskisuhe

Rasestumise tõenäosus PGT-M-i ja KVV korral võeti raporti metaanalüüsist (vt ptk 5.2.2). Siinses analüüsis arvestati, et rasestumise tõenäosus on esimeses KVV tsüklis 47% tsüklit alustanud naistest, mis tugines uuringutele, kus PGT-A-d ei kasutatud, kuna viimast Eestis riiklikult ei rahastata. Mudelis arvestati ka rasestumise tõenäosuse vähenemisega igas järgmises KVV tsüklis. Selleks kasutati tervisetehnoloogiate hindamise raportis „Kehavälise viljastamise efektiivsus ja kulud Eestis“ [121] avaldatud Tervisekassa ja sündiregistri 2006.–2011. aasta andmeid KVV-d läbinud alla 36-aastaste naiste kohta ( $n = 2707$ ). Viidatud andmete põhjal rasestus esimeses ja teises KVV tsüklis vastavalt 46% ja 43% vastavat tsüklit alustanud naistest ehk rasestumise määr vähenes 6%. Kõrvalmärkusena, nende andmete põhjal oli rasestumise tõenäosus viljatutel naistel sarnane monogeense haiguse pärandumise riskiga naistega. Kuigi viimastel on ilmselt suurem tõenäosus rasestuda, sest viljakusprobleeme esineb vähem, vähendab rasestumise tõenäosust väiksem arv siirdamiseks sobilikke embrüoid.

Lisaks võeti analüüsis arvesse KVV-st loobumise tõenäosust pärast tsükli ebaõnnestumist. Viidatud andmete põhjal sünnitas 2707-st esimese KVV tsükli läbinud naisest 924 ja teise KVV tsükliga jätkas 1076. Eeldades, et teist KVV tsükli ei alustanud need naised, kes esimeses tsükli sünnitasid, oli loobumise määr 40% (s.o  $100\% - (1076 \div (2707 - 924))$ ). Lisaks eeldati mudeli mõlemas strateegias, et pärast monogeense haiguse tõttu raseduse katkestamist loobub 50% paaridest edasistest rasedustestetest, kuid eeldust testiti tundlikkuse analüüsis.

Mõlemas strateegias arvestati ka raseduse katkemise riskiga. Loomuliku rasedumise strateegias arvutati risk Tervise Arengu Instituudi statistika põhjal [122]. Katkemise riski võib mõjutada vanemate monogeenne haigus, mistõttu testiti tundlikkuse analüüsis näitaja suurendamise mõju tulemustele. PGT-M-i ja KVV rühmas kasutati sama raseduse katkemise määra, kuid tundlikkuse analüüsis arvestati ka kõrgema määraga.

### 8.1.2.3. Haigusrisk ja raseduse katkestamine

Loote monogeense haiguse risk erines kahes strateegias. Loomuliku rasedumise korral oli monogeense haiguse risk keskmiselt 35,5%, arvestades, et autosoom-dominantsete ja -retsessiivsete haiguste pärandumise risk on vastavalt ligikaudu 50% ja 25% ning et nende haiguste sünnilevimus oli Blencowe jt uuringus [17] vastavalt 42% ja 58% ning moodustas 84% kõigi monogeensete haiguste sünnilevimusest.

**Tabel 8.2.** Monogeense haiguse risk, haiguse tuvastamine ja raseduse katkestamine

|                                       | BS-i parameeter | Tundlikkuse analüüsi parameetrid |                           | Viide                                |
|---------------------------------------|-----------------|----------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
|                                       |                 | Deterministlik <sup>a</sup>      | Tõenäosuslik <sup>b</sup> |                                      |
| MH risk loomuliku rasedumisega        | 35,5%           | 25–50% (AR haigus, AD haigus)    | beeta (355; 645)          | pärandumismuster, [17]               |
| PGT-M-i tundlikkus                    | 99,5%           | 97,0–100% (95% CI)               | beeta (181; 1)            | [102]                                |
| PGT-M-i spetsiifilisus                | 89,6%           | 78,8–96,1% (95% CI)              | beeta (163; 19)           | [102]                                |
| SD-I osalemine                        | 96,0%           | 95–100% (eeldus)                 | beeta (96; 4)             | eksperthinnang                       |
| SD täpsus                             | 100%            | 99,9% (eeldus)                   | ei varieeri               | eksperthinnang                       |
| Raseduse katkestamine loote MH korral | 96,5%           | 90–100% (eeldus)                 | beeta (110; 4)            | [29], sama uuringu avaldamata andmed |

<sup>a</sup> sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, sulgudes põhjendus, <sup>b</sup> sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid. AD – autosoom-dominantne, AR – autosoom-retsessiivne, BS – baasstsenaarium, CI – usaldusintervall, MH – monogeenne haigus, PGT-M – embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes, SD – sünnieelne diagnostika

PGT-M-i ja KVV strateegias siiratakse uuritava monogeense haiguseta embrüod, seega esineb haigusrisk vaid testi valenegatiivse tulemuse korral. Mudelis kirjeldas haigusriski testi negatiivne ennustusväärtus (NEV) ehk õigenegatiivsete testitulemuste osakaal negatiivsetest testidest. NEV arvutati PGT-M-i tundlikkuse, spetsiifilisuse ja haigusriski kaudu [123]:

$$NEV = \frac{(spetsiifilisus \times (1 - haigusrisk))}{(spetsiifilisus \times (1 - haigusrisk) + (1 - tundlikkus) \times haigusrisk)}$$

Andmed PGT-M-i tundlikkuse ja spetsiifilisuse kohta võeti peatükis 5.2.2 viidatud ESHRE PGT konsortsiumi 2014. aastal avaldatud uuringust [102]. Siinseks analüüsiks kasutati tänapäevaste meetoditega kõige sarnasema alarühma andmed (kahe blastomeeri biopsia vs. ühe blastomeeri biopsia, *multiplex-PCR* vs. *singleplex-PCR*,  $n = 182$ ). Uuringu põhjal on selliste meetoditega PGT-M-i tundlikkus 99,5% ja spetsiifilisus 89,6%, mille korral NEV on 99,7% ja seega haigusrisk negatiivse testi korral 0,3%.

Teadaoleva monogeense haiguse pärandumise riskiga paaride sünnieelsel diagnostikal osalemise määra kohta Eestis statistikat ei ole. Eksperthinnangu põhjal arvestati mudelis, et sünnieelsest diagnostikast keeldub iga 25. naine ehk 4% naistest, tundlikkuse analüüsis testiti selle eelduse mõju tulemustele. Sünnieelse diagnostika täpsuseks arvestati 100%. Raseduse katkestamise määr loote monogeense haiguse diagnoosi korral võeti samaks vastava näitajaga Downi sündroomi korral. Eestis katkestati loote Downi sündroomi diagnoosi korral ( $n = 114$ ) 96,5% rasedustest, tuginedes Süüdeni jt uuringule [29] 2020. aasta kohta ja sama uuringu avaldamata andmetele 2021. aasta kohta.

#### 8.1.2.4. Elukvaliteet ja elumus

Elukvaliteeti mõõdetakse skaalal 0–1 ehk surmast täiusliku terviseni. Naise elukvaliteet oli mudelis vanusespetsiifiline ja tugines 2024. aasta Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringu [124] avaldamata andmetele (vt tabel 8.3). Viidatud uuringus mõõdeti 16–64-aastaste inimeste tervise enesehinnangut EQ-5D-3L-i küsimustikuga ja see teisendati elukvaliteediks TTO (ingl *time trade-off*) instrumendil põhineva väärtuste komplekti abil.

**Tabel 8.3.** Elukvaliteet ja elumus

|                                         | BS-i para-meeter | Tundlikkuse analüüsi parameetrid |                           | Viide                   |
|-----------------------------------------|------------------|----------------------------------|---------------------------|-------------------------|
|                                         |                  | Deterministlik <sup>a</sup>      | Tõenäosuslik <sup>b</sup> |                         |
| Vanusespetsiifiline elukvaliteet        | 0,782–0,791      | 95% CI                           | beeta <sup>c</sup>        | [124] avaldamata andmed |
| Vanusespetsiifiline üldsuremus          | 0,005–0,009      | ei varieeri                      | ei varieeri               | [125]                   |
| <b>Elukvaliteedi halvenemine</b>        |                  |                                  |                           |                         |
| Raseduse katkestamine                   | 0,206            | 0,103–0,227 (–50%; +10%)         | beeta (39; 148)           | [126]                   |
| Raseduse katkemine                      | 0,196            | 0,098–0,216 (–50%; +10%)         | beeta (55; 225)           | [126]                   |
| Lastetus                                | 0,059            | 0,047–0,071 (±20%)               | beeta (40; 636)           | [127]                   |
| MH-ga lapse sünd                        | 0,110            | 0,011–0,209 (±90%)               | beeta (85; 685)           | [128]                   |
| <b>Elukvaliteedi halvenemise kestus</b> |                  |                                  |                           |                         |
| Raseduse katke(sta)mine                 | 1 aasta          | 10 aastat (eeldus)               | ei varieeri               | eksperthinnang          |
| Lastetus                                | 10 aastat        | 1 aasta (eeldus)                 | ei varieeri               | eksperthinnang          |
| MH-ga lapse sünd                        | 10 aastat        | ei varieeri                      | ei varieeri               | eksperthinnang          |

<sup>a</sup> sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, sulgudes põhjendus, <sup>b</sup> sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid, <sup>c</sup> vanusespetsiifilised parameetrid. BS – baasstsenaarium, CI – usaldusintervall, MH – monogeenne haigus

Naise elukvaliteet halvenes mudelis raseduse katke(sta)mise tõttu. Raseduse katke(sta)misega seotud elukvaliteedi halvenemise hindamiseks kasutati andmeid Kuppermanni jt 2016. aasta

uuringust [126], kus küsiti TTO instrumendiga 281 naise hinnangut erinevatele rasedusega seotud sündmustele. Uuringu põhjal halvenes elukvaliteet raseduse katkestamise ja katkemise korral vastavalt 0,206 ja 0,196 võrra. Mudelis eeldati konservatiivselt, et raseduse katke(sta)mine halvendab elukvaliteeti vaid üks aasta, kuid eeldust testiti tundlikkuse analüüsis.

Mudelis võeti arvesse monogeense haigusega lapse sünni mõju ema elukvaliteedile. Lisas 3 on toodud monogeense haigusega isikute hooldajate elukvaliteedi kadu eri uuringutes. Näitaja varieerus uuringuti märkimisväärselt: 0–0,48. See on ilmselt suuresti tingitud monogeensete haiguste eri raskusastmest, kuid erinevust võib põhjustada ka uuringu asukohariik, elukvaliteedi mõõtmise instrument vm tegurid. Siinses analüüsis võeti elukvaliteedi kaoks 0,11, mis tugines suurima valimiga uuringul ja oli ühtlasi uuringutulemuste mediaanväärtus.

Kuna sihtrühm oli lapsesooviga paarid, siis arvestati mudelis ka rasestumise ebaõnnestumise negatiivset mõju elukvaliteedile. Lastetusest tingitud elukvaliteedi halvenemine võeti Kroli jt 2019. aasta uuringust [127], kus esitati VAS-i (ingl *visual analogue scale*) instrumendiga mõõdetud keskmine elukvaliteet erinevate viljatust kirjeldavate terviseseisundite kohta, tuginedes 676 inimese hinnangule. Uuringu põhjal oli naise elukvaliteet esmase ja teise subfertiilsuse korral vastavalt 0,070 ja 0,048 võrra halvem kui üldpopulatsiooni elukvaliteet. Siinses kulutõhususe analüüsis kasutati kahe seisundi keskmist näitajat (0,059). Nii lastetus kui ka monogeense haigusega lapse sünd mõjutas mudelis elukvaliteeti ajaperspektiivi lõpuni. Pikaajalise elukvaliteedi kao arvutamisel arvestati üldsuremusega.

Ka KVV protseduur võib naise elukvaliteeti halvendada. Siiski võib oletada, et lapsesooviga naine on ravi olemusega arvestanud ning seega on selle mõju elukvaliteedile pigem väike. Elukvaliteeti võivad halvendada ka KVV tüsistused, näiteks munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom, kuid selle kohta puuduvad elukvaliteedi hinnangud. Kuna tüsistusi esineb harva (Eestis kolm-neli juhtumit aastatel 2021–2023 [129]), oleks negatiivne mõju kohordi keskmisele elukvaliteedile arvatavasti väike.

#### **8.1.2.5. Kulud**

Kõik analüüsis kasutatud kulud on arvestatud 2024. aasta hindades ja esitatud tabelis 8.4. Kulud ja kvaliteetsed eluaastad diskonteeriti mudelis 3,5% aastamääraga.

PGT-M-i hinnaks võeti analüüsis 5000 eurot, tuginedes kahe Eesti viljatusravi kliiniku avalikule hinnakirjale [33, 34] ja hinnangulisele embrüobiopsiate arvule KVV tsükliis. Embrüobiopsiate keskmiseks arvaks ühes KVV tsükliis arvestati viis [130, 131]. Hind sisaldas embrüobiopsiat, biopsiamaterjali transporti ja geneetilist analüüsi.

KVV kulu sisaldab munasarjade stimuleerimist ning munarakkude kogumist ja viljastamist, embrüote külmutamist, sulatamist ja siirdamist. Kulude arvutamisel kasutati KVV teenuste piirhindu [35] ning KVV-ga seotud ravimite ja teiste teenuste kulu puhul Tervisekassa 2024.

aasta naiseinfertiilsuse (RHK-10 kood N97) või *in vitro* eostamise (Z31.2) koodiga retseptide [132] ja raviarvete [133] statistikat alla 35-aastaste naiste kohta. Kuna mudelis jälgiti KVV tsükleid, mitte siirdamisi, arvutati KVV kulu ühe tsükli kohta. Arvutustes eeldati embrüote külmutamiste arvu kasvu 20% (3,0 teenust ühe KVV tsükli kohta senise 2,5 asemel [133]), sest PGT-M-i tulemuste ootamise ajaks külmutatakse kõik embrüod. Lisaks arvestati, et sulatatakse ja siiratakse vaid uuritava haiguseta embrüod. Põhjalikum info KVV kulu arvutuskäigu kohta on toodud lisas 4. Kokku kujunes ühe KVV tsükli kuluks 3470 eurot.

**Tabel 8.4.** Kulud mudelis eurodes

|                         | BS-i para-meeter | Tundlikkuse analüüsi parameetrid |                           | Viide          |
|-------------------------|------------------|----------------------------------|---------------------------|----------------|
|                         |                  | Deterministlik <sup>a</sup>      | Tõenäosuslik <sup>b</sup> |                |
| PGT-M                   | 5 000            | 4000–6000 (±20%)                 | ei varieeri               | [33, 34]       |
| KVV                     | 3 470            | 2776–4163 (±20%)                 | gamma (100; 35)           | [35, 132, 133] |
| Rasedus                 | 818              | 655–982 (±20%)                   | gamma (100; 8)            | [132, 133]     |
| Raseduse katke(sta)mine | 343              | 274–412 (±20%)                   | gamma (100; 3)            | [132, 133]     |
| Sünnitus                | 2 161            | 1729–2593 (±20%)                 | gamma (100; 22)           | [132, 133]     |
| MH-ga lapse ravikulu    | 100 000          | 50 000 – 150 000 (±50%)          | gamma (100; 1000)         | [134, 135]     |

<sup>a</sup> sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, sulgudes põhjendus, <sup>b</sup> sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid. BS – baasstsenaarium, KVV – kehaviline viljastamine, MH – monogeenne haigus, PGT-M – embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes

Raseduse, selle katke(sta)mise ning sünnituse keskmine kulu arvutati Tervisekassa 2024. aasta andmete põhjal. Raseduse kulu arvutamisel arvestati raviarvete [133] ja retseptidega [132], millel oli RHK-10 diagnoosikoodid O10–48, Z34 või Z35, raseduse katke(sta)mise korral koodid O00–08 ning sünnituse korral koodid O60–99. Arvesse võeti kulu Tervisekassale.

Monogeensete haiguste ravikulu on Tervisekassa raviarvete põhjal keeruline hinnata, sest haigusi on tuhandeid ja neid kodeeritakse paljude erinevate koodidega (vt ka ptk 2.1). Seetõttu tugineti kahele hiljutisele tervisetehnoloogiate hindamise raportile [134, 135], kus kulutõhususe analüüside tarbeks arvutati tsüstilise fibroosi ja spinaalse lihaskatroofia aastased ravikulud. Nende haiguste aastaste ravikulude põhjal võeti siinses analüüsis monogeense haiguse keskmiseks ravikuluks 100 000 eurot aastas, mida arvestati analüüsi ajaperspektiivi lõpuni.

## 8.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused

### 8.2.1. Baasstsenaariumi tulemused

Kulutõhususe analüüsi tulemused on esitatud tabelis 8.5. Täiendkulu tõhususe määra arvutamiseks vajalikud kulud ja kvaliteetsed eluaastad on esitatud ühe naise kohta, kuid muud tervisetulemid PGT-M-i eeldatava sihtrühma kohta (vt ptk 8.1.2.1).

Analüüsi põhjal vähenes PGT-M-i rakendamisel raseduse katkestamiste arv 99%, sest siiratakse vaid monogeense haiguseta embrüod. Seeläbi vähenes ka kliiniliste raseduste arv 34%, sest terve lapse saamiseks on vaja vähem rasedusi. Seejuures elussündide arv jäi praktiliselt samaks, küll aga vähenes monogeense haigusega laste arv 99%. Elussündide määr oli esimeses KVV

tsüklis 42%, mis on sama metaanalüüsis leitud elussünni määraga nendes uuringutes, kus PGT-A-d ei rakendatud (vt ptk 5.2.2). Tuleb siiski märkida, et absoluutarvudes olid muutused tulenevalt väiksest sihtrühmast tagasihoidlikud. Näiteks välditaks PGT-M-i rakendamisega Eestis ühe monogeense haigusega lapse sünd nelja aasta jooksul.

**Tabel 8.5.** Kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumi tulemused

|                                                 | PGT-M ja KVV | Loomulik rasestumine | Absoluutne erinevus | Suhteline erinevus |
|-------------------------------------------------|--------------|----------------------|---------------------|--------------------|
| <b>Tervisetulemid</b>                           |              |                      |                     |                    |
| Tervisetulemid sihtrühma ( <i>n</i> = 10) kohta |              |                      |                     |                    |
| Kliinilised rasedused                           | 6,747        | 10,301               | -3,554              | -34%               |
| Raseduse katkestamised                          | 0,019        | 3,391                | -3,372              | -99%               |
| Elussünnid                                      | 6,065        | 6,229                | -0,164              | -3%                |
| sh MH-ta laste sünnid                           | 6,063        | 5,986                | +0,078              | +1%                |
| sh MH-ga laste sünnid                           | 0,001        | 0,243                | -0,242              | -99%               |
| Tervisetulemid ühe naise kohta                  |              |                      |                     |                    |
| QALY-d                                          | 6,575        | 6,483                | +0,091              | +1%                |
| Elukvaliteedi kadu                              | 0,176        | 0,267                | -0,091              | -34%               |
| sh raseduse katkestamine                        | < 0,001      | 0,070                | -0,069              | -99%               |
| sh raseduse katkemine                           | 0,013        | 0,013                | < -0,001            | -3%                |
| sh lapse mittesaamine                           | 0,162        | 0,164                | -0,002              | -1%                |
| sh MH-ga lapse sünd                             | < 0,001      | 0,020                | -0,020              | -99%               |
| <b>Kulu eurodes</b>                             |              |                      |                     |                    |
| Kulu kokku ühe naise kohta                      | 14 275       | 20 424               | -6 148              | -30%               |
| sh PGT-M ja KVV                                 | 12 314       | -                    | +12 314             | -                  |
| sh rasedus                                      | 545          | 839                  | -294                | -35%               |
| sh raseduse katkestamine                        | 1            | 116                  | -115                | -99%               |
| sh raseduse katkemine, sünnitus                 | 1 316        | 1 363                | -46                 | -3%                |
| sh MH-ga laste ravikulu                         | 99           | 18 106               | -18 007             | -99%               |
| <b>Täiendkulu tõhususe määr eurodes</b>         |              |                      |                     |                    |
| Lisakulu võidetud QALY kohta                    |              |                      |                     | < 0                |

KVV – kehaväline viljastamine, MH – monogeenne haigus, PGT-M – embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes, QALY – kvaliteetne eluaasta

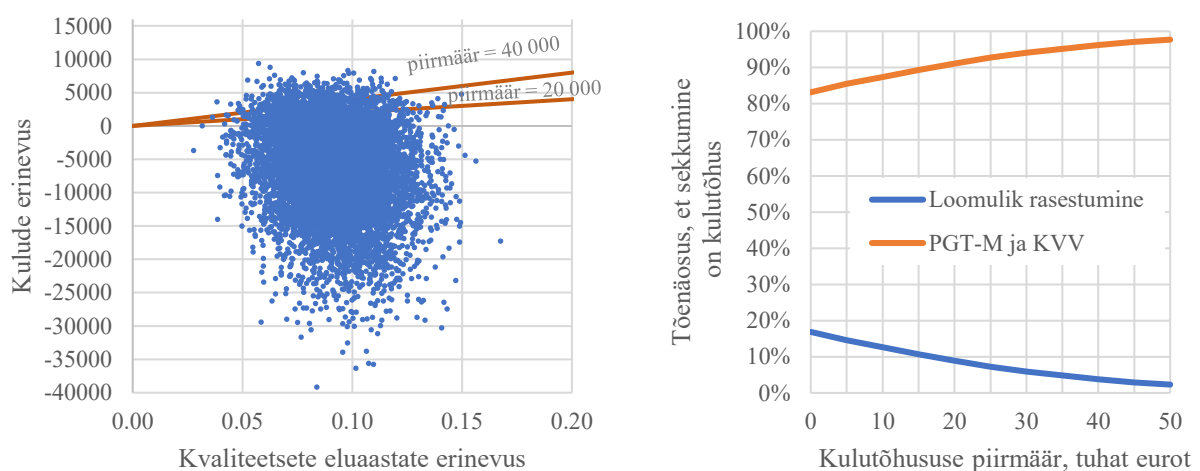
PGT-M-i tervisekasu ühe naise kohta oli analüüsi põhjal 0,1 kvaliteetset eluaastat. See tulenes eelkõige raseduse katkestamiste arvu vähenemisest, kuid ka monogeense haigusega laste sündide arvu vähenemisest. Võrdluseks, teistes kulutõhususe analüüsides, kus PGT-M-i võrreldi loomuliku rasestumise ja sünnieelse diagnostikaga, võideti PGT-M-iga 0,02–1,5 kvaliteetset eluaastat (vt ptk 6.2). Siinse analüüsiga oli kõige sarnasem MSAC-i uuring, kus samuti ei kitsendatud analüüsi ühele monogeensele haigusele. MSAC-i analüüsis hinnati PGT-M-i tervisekasuks 0,35 kvaliteetset eluaastat, kuid selles eeldati, et KVV-ga rasestuvad pea kõik naised, mis on liialt optimistlik eeldus.

PGT-M-i rakendamisega säästeti üle 6100 euro naise kohta kümne aasta jooksul. Kuigi PGT-M-iga kaasnes märkimisväärne lisakulu KVV-le ja geneetilisele testimisele (12 300 eurot), hoiti kokku monogeense haigusega lapse ravikuludes (18 000 eurot). Monogeense haigusega laste sündide arvu vähenemine oli absoluutarvudes küll väike, kuid nende haiguste

ravikulud väga suured (analüüsis arvestati 100 000 euroga aastas). Arvestades tervisekasu ja säästu oli PGT-M võrreldes loomuliku rasestumisega kulusäästev sekkumine.

### 8.2.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused

Tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis varieeriti baasstsenaariumi sisendandmeid ühel ajal 10 000 korda vastavalt tabelites 8.1–8.4 defineeritud jaotustele, et hinnata parameetrilise määramatuse mõju tulemustele. Joonisel 8.2 esitatud hajuvusdiagrammi põhjal sattus enamik iteratsioone alla 20 000 euro piirmäära ning tõenäosus, et PGT-M on 20 000 euro piirmäära juures kulutõhus, oli 91% (vt joonise 8.2 parem pool). 40 000-eurose piirmäära korral oli see tõenäosus 96%.



**Joonis 8.2.** Tõenäosusliku tundlikkuse analüüsi tulemused hajuvusdiagrammina (vasakul) ja kulutõhususe aktsepteeritavuse kõverana (paremal)

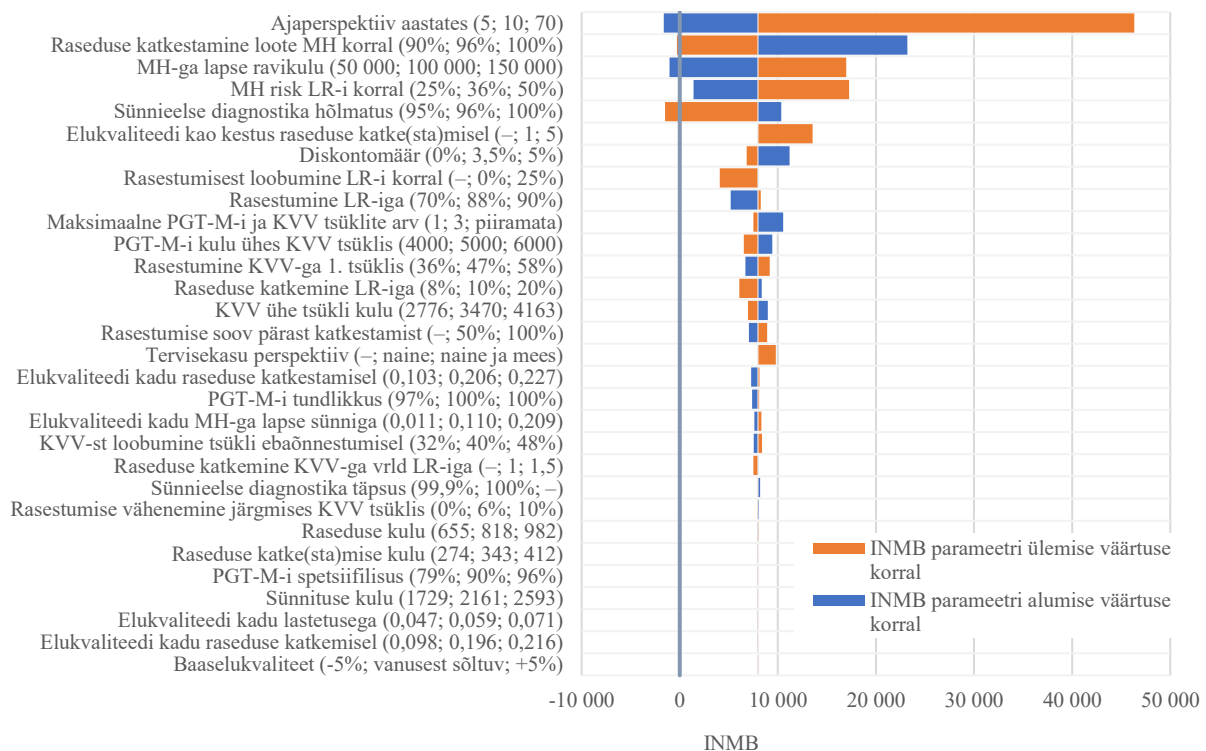
Üheparameetrilises tundlikkuse analüüsis varieeriti baasstsenaariumi sisendandmeid ja eeldusi ükshaaval tõenäolises suunas ja ulatuses, et hinnata nende mõju tulemustele. Kuna PGT-M oli baasstsenaariumis kulusäästev, s.o täiendkulu tõhususe määr oli negatiivne, ei ole selle muutus tundlikkuse analüüsis informatiivne. Näiteks juhul, kui parameetri muutmisega suureneb tervisekasu ja kuluerinevus jääb samaks, on kulutõhususe paranemine ootuspärane, kuid negatiivse kuluerinevuse korral täiendkulu tõhususe määr hoopis tõuseb. Seetõttu kasutati üheparameetrilises tundlikkuse analüüsis täiendkulu tõhususe määra asemel alternatiivset kulutõhususe mõõdikut rahalise puhaskasu erinevus (ingl *incremental net monetary benefit*, INMB), millel ei ole täiendkulu tõhususe määra matemaatilisi puudusi. INMB arvutatakse järgnevalt [136]:

$$INMB = (QALY_{PGT-M} - QALY_{LR}) \times \lambda - (kulu_{PGT-M} - kulu_{LR}),$$

kus  $LR$  on loomulik rasestumine,  $PGT-M$  on embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes,  $QALY$  on kvaliteetne eluaasta ja  $\lambda$  on kulutõhususe piirmäär. Positiivne INMB

viitab, et uuritav sekkumine on kulutõhus vastava kulutõhususe piirmäära juures ehk kulu, mida tuleb maksta tervisekasu saamiseks, on väiksem kui maksimaalne summa, mida rahastaja on nõus tervisekasu ühiku eest maksma [137]. INMB arvutamisel võeti aluseks 20 000-eurone piirmäär ja tulemused esitati tornaadodiagrammina (vt joonis 8.3).

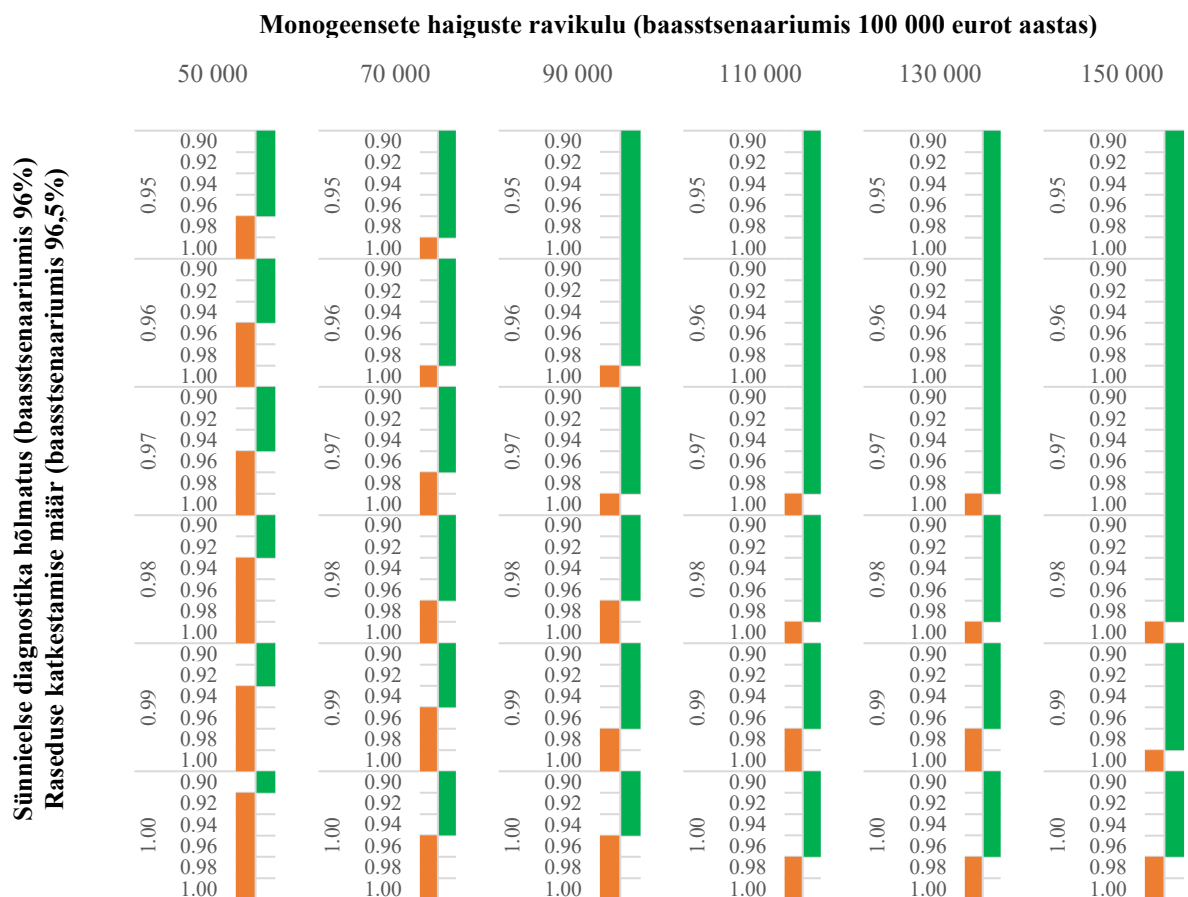
Valdavalt jäi INMB tundlikkuse analüüsis 20 000-eurone piirmäära juures positiivseks ehk PGT-M kulutõhusaks, vaid viieaastase ajaperspektiivi, 50 000-eurose monogeensete haiguste keskmise ravikulu ja 100%-lise sünnieelse diagnostika hõlmatus või raseduse katkestamise määra korral oli INMB negatiivne. Baasstsenaariumi kümneaastane ajaperspektiiv on pigem konservatiivne võrreldes teiste kulutõhususe uuringutega, kus analüüs tehti sageli eluea perspektiivist (vt ptk 6.2), seega ei ole viieaastane ajaperspektiiv pigem õigustatud. Ka 100%-line sünnieelsel diagnostikal osalemine on liialt idealistlik ja pigem ebatõenäoline. Tõenäoline ei ole ka stsenaarium, kus monogeense haiguse diagnoosi korral rasedus alati katkestatakse. PGT-M jäi kulutõhusaks ka juhul, kui analüüsi kaasataks vaid autosoom-retsessiivsed haigused, kus haigusrisk on võrreldes autosoom-dominantsete haigustega väiksem, 25%. Teiste sisendandmete, sh rahastatavate PGT-M-i tsüklite arvu ja PGT-M-i hinna muutmine, mõjutas INMB-d vähe. 40 000-eurose piirmäära korral oli PGT-M kõigis stsenaariumites kulutõhus.



**Joonis 8.3.** Üheparameetrilise tundlikkuse analüüsi tulemused tornaadodiagrammina

Joonisel ristub vertikaaltelg horisontaalteljega baasstsenaariumi INMB juures (7974 eurot). INMB – rahalise puhaskasu erinevus, KVV – kehaväline viljastamine, LR – loomulik rasestumine, MH – monogeenne haigus, PGT-M – embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes

Lisaks üheparameetrilisele tundlikkuse analüüsile tehti kolmeparameetriline tundlikkuse analüüs sisendandmetele, mis mõjutasid PGT-M-i kulutõhusust märkimisväärselt ja olid ebakindlamad, sest tuginesid eksperthinnangule või kaudsele tõendusele. Nendeks olid sünnieelse diagnostika hõlmatus, raseduse katkestamise määr ja monogeensete haiguste keskmine ravikulu. Joonisel 8.4 on esitatud analüüsi tulemused. Kui monogeensete haiguste keskmine ravikulu oleks baasstsenaariumis arvestatuga poole väiksem, 50 000 eurot aastas, mõjutaksid sünnieelse diagnostika hõlmatus ja raseduse katkestamise määr kulutõhususe hinnangut oluliselt. Seevastu juhul, kui monogeensete haiguste keskmine ravikulu on baasstsenaariumi 100 000 euro asemel 150 000 eurot, ei ole PGT-M kulutõhus vaid ligi 100%-lise sünnieelse diagnostika hõlmatus ja raseduse katkestamise määra korral ehk olukorras, kus monogeense haigusega lapse sünd on üliharv.



**Joonis 8.4.** Kolmeparameetriline tundlikkuse analüüs: monogeensete haiguste ravikulu, sünnieelse diagnostika hõlmatus ja raseduse katkestamise määra varieerimise mõju PGT-M-i kulutõhususele (roheline – kulutõhus, punane – ei ole kulutõhus 20 000-eurose piirmäära juures)

### 8.3. Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest

Eesti kontekstis tehtud kulutõhususe analüüsi põhjal oli PGT-M koos KVV-ga kulusäästev, sest sellega kaasnes tervisekasu 0,1 kvaliteetset eluaastat ühe naise kohta kümne aasta jooksul ja kulude kokkuhoid. Tervisekasu saavutati eelkõige raseduse katkestamiste arvu 99% vähenemisest, kuid ka monogeense haigusega laste sündide arvu 99% vähenemisest. Raseduse katkestamiste vältimisest tekkis suurim tervisekasu seepärast, et loomuliku rasestumisega on keskmiselt 37% risk monogeense haigusega looteks, mille korral üldjuhul pere otsustab raseduse katkestada, kuid PGT-M-iga on loote monogeense haiguse risk nullilähedane. Monogeense haigusega lapse sünni risk ja selle vältimisest saadav tervisekasu oli tunduvalt väiksem, sest enamasti diagnoositakse haigus enne sündi ja rasedus otsustatakse katkestada. Kulusääst tekkis eelkõige monogeensete haiguste ravikulu vähenemisest. Kuigi absoluutarvudes vähenes monogeense haigusega laste sündide arv vähe, oli monogeensete haiguste keskmine ravikulu niivõrd kallis, et kattis geneetilise testimise ja KVV-ga seotud kulud.

Tundlikkuse analüüsi põhjal ei ole PGT-M koos KVV-ga 20 000-eurose piirmäära juures kulutõhus vaid lühikese ajaperspektiivi ja 100%-lise sünnieelse diagnostika hõlmatus või raseduse katkestamise määra juures, mis ükski pigem ei ole asjakohane. PGT-M ei oleks kulutõhus ka siis, kui monogeensete haiguste keskmine aastane ravikulu oleks 100 000 euro asemel 50 000 eurot. Samas tuleb arvestada, et kulutõhususe analüüs tehti rahastaja perspektiivist, st kõrvale jäid kaudsed kulud (nt monogeense haigusega lapse hooldamisest tingitud tööst kõrvalejäämine). PGT-M jäi kulutõhusaks ka siis, kui PGT-M-i hind oleks 20% suurem. 40 000-eurose piirmäära korral jäi PGT-M koos KVV-ga kulutõhusaks kõigis stsenaariumites. Mõnevõrra vähendab järelduste tugevust täpse info puudumine kolme analüüsi olulise sisendparameetri ehk monogeensete haiguste keskmise ravikulu, sünnieelse diagnostika hõlmatus ja raseduse katkestamise määra kohta. Oodatavalt oli kulutõhususe tõenäosus väiksem nende stsenaariumite korral, kus kaht nimetatud parameetrit muudeti PGT-M-i strateegia suhtes ebasoodsamas suunas. Seetõttu on oluline, et PGT-M-i rakendataks vaid raskete monogeensete haiguste korral, kus ravikulud on eeldatavasti suuremad. Lisaks tugines analüüs kaudsel tõendusel PGT-M-i ja KVV efektiivsuse kohta võrreldes loomuliku rasestumisega, sest sobivaid võrdlusuuringuid ei leitud (vt ptk 5.2).

## 9. PGT-M-i eelarve mõju analüüs Eestis

Siinses peatükis esitatakse PGT-M-i rakendamise eelarve mõju analüüsi tulemused. Analüüs koostati Tervisekassa perspektiivist viie aasta kohta ning sisaldas kaht võrdlust: 1) PGT-M-i lisakulu võrreldes loomuliku rasestumisega ning 2) PGT-M-i lisakulu võrreldes PGT-M-i praeguse rahastamisega.

Analüüsis võeti sihtrühma suuruseks kümme paari (vt ptk 8.1.2.1). Lisaks arvestati analüüsis kuni kolme PGT-M-i ja KVV tsükliga sarnaselt kulutõhususe analüüsiga. PGT-M-i ja KVV strateegia ning loomuliku rasestumise strateegia kulud ühe naise kohta võeti kulutõhususe analüüsist, rakendades 0% diskontomäära. PGT-M-i hinnaks võeti sarnaselt kulutõhususe analüüsiga 5000 eurot (vt ptk 8.1.2.5), mida kasutati esimese võrdluse korral ning mis sisaldas ka embrüobiopsia ja rakkude transpordi kulu. Teise võrdluse jaoks oli vaja eristada embrüobiopsia ja transpordi kulusid, sest neid praegu riiklikult ei rahastata. Embrüobiopsia hinnaks võeti 200 eurot embrüo kohta, tuginedes Eesti Naistearstide Seltsi ning Eesti Viljatusravi ja Embrüoloogia Seltsi poolt Tervisekassale esitatud taotlusele selle teenuse kohta. Embrüote arvuks ühes KVV tsüklis arvestati sarnaselt kulutõhususe analüüsiga viis (vt 8.1.2.5). Biopsiamaterjali transpordikuluks ühe KVV tsükli kohta arvestati 300 eurot, tuginedes sugurakkude välismaalt toomise teenuse umbkaudsele hinnale. Arvutuste lihtsustamiseks eeldati ühte KVV tsüklit aastas.

### PGT-M-i lisakulu võrreldes loomuliku rasestumisega

PGT-M-i rahastamisega tekkiv lisakulu võrreldes loomuliku rasestumisega on esitatud tabelis 9.1. Esimesel aastal kaasneb PGT-M-i rahastamisega Tervisekassale lisakulu 77 900 eurot, mis viiendaks aastaks väheneb 27 300 euroni. Alates seitsmendast aastast asendub lisakulu säästuga ning kümnendaks aastaks on sääst 93 000 eurot. Sääst tekib eelkõige monogeense haigusega laste sündide vähenemisest tingitud ravikulude vältimisest ning vaatamata sellele, et PGT-M-i ja KVV kulud esimestel aastatel kasvavad. Viimane on tingitud asjaolust, et KVV protsessi võidakse ebaõnnestumise korral korrata kuni kaks korda ja igal aastal lisanduvad uued sihtrühma kuuluvad paarid. Kolmandast aastast on PGT-M-i ja KVV lisakulu 124 800 eurot. PGT-M-i strateegiaga väheneb kulu rasedustele ja raseduse katkestamistele kolmandast aastast vastavalt 2900 ja 1200 eurot.

**Tabel 9.1.** PGT-M-i lisakulu eurodes võrreldes loomuliku rasestumisega

| Strateegiad ja kulukomponendid          | 1. aasta | 2. aasta | 3. aasta | 4. aasta | 5. aasta |
|-----------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| <b>PGT-M ja KVV strateegia</b>          | 97 788   | 131 613  | 143 933  | 144 071  | 144 208  |
| PGT-M ja KVV                            | 84 655   | 114 112  | 124 849  | 124 849  | 124 849  |
| Rasedus                                 | 3 844    | 5 095    | 5 522    | 5 522    | 5 522    |
| Raseduse katkestamine                   | 5        | 6        | 7        | 7        | 7        |
| Katkemine ja elussünd                   | 9 284    | 12 304   | 13 334   | 13 334   | 13 334   |
| MH-ga laste ravikulu                    | 0        | 96       | 222      | 360      | 497      |
| <b>Loomuliku rasestumise strateegia</b> | 19 885   | 44 047   | 68 348   | 92 636   | 116 907  |
| PGT-M ja KVV                            | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |

| <b>Strateegiad ja kulukomponendid</b> | <b>1. aasta</b> | <b>2. aasta</b> | <b>3. aasta</b> | <b>4. aasta</b> | <b>5. aasta</b> |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Rasedus                               | 7 198           | 8 430           | 8 430           | 8 430           | 8 430           |
| Raseduse katkestamine                 | 993             | 1 163           | 1 163           | 1 163           | 1 163           |
| Katkemine ja elussünd                 | 11 694          | 13 695          | 13 695          | 13 695          | 13 695          |
| MH-ga laste ravikulu                  | 0               | 20 759          | 45 061          | 69 348          | 93 619          |
| <b>Kulude erinevus</b>                | <b>77 903</b>   | <b>87 566</b>   | <b>75 585</b>   | <b>51 435</b>   | <b>27 301</b>   |
| PGT-M ja KVV                          | 84 655          | 114 112         | 124 849         | 124 849         | 124 849         |
| Rasedus                               | -3 354          | -3 335          | -2 908          | -2 908          | -2 908          |
| Raseduse katkestamine                 | -988            | -1 157          | -1 156          | -1 156          | -1 156          |
| Katkemine ja elussünd                 | -2 410          | -1 391          | -361            | -361            | -361            |
| MH-ga laste ravikulu                  | 0               | -20 664         | -44 838         | -68 988         | -93 122         |

KVV – kehaväline viljastamine, MH – monogeenne haigus, PGT-M – embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes

Juhul, kui sihtrühm oleks suurem, 20 paari, oleks viienda aasta lisakulu kahekordne ehk 54 600 eurot ning alates seitsmendast aastast suureneb sääst. Juhul, kui PGT-M-i tsüklite arvu ei piirata, oleks lisakulu esimesel kolmel aastal sama, kuid neljandal ja viiendal aastal vastavalt 56 000 ja 33 700 eurot, eelkõige seetõttu, et KVV protseduure ja geneetilisi analüüse tehakse rohkem. Lisakulu erinevus ei ole märkimisväärne, sest tuginedes kulutõhususe analüüsis kasutatud sisendandmetele, teeks üle kolme tsükli vaid 5% paaridest.

### **PGT-M-i lisakulu võrreldes PGT-M-i praeguse rahastamisega**

Arvestades, et Tervisekassa rahastab PGT-M-i osaliselt juba praegu plaanilise välisravi raames, on tabelis 9.2 esitatud lisakulu Tervisekassale PGT-M-i täielikul hüvitamisel võrreldes praeguse rahastusega. PGT-M-i täielikul hüvitamisel kaetaks ka embrüobiopsia ja biopsiamaterjali transpordikulu, mis alates kolmandast aastast oleks kokku 19 200 eurot. PGT-M-i ja KVV tsüklite arvu piiramisega hoitakse neljandal ja viiendal aastal kokku hinnanguliselt 4100 ja 5700 eurot, mis osaliselt katab lisanduvad kulud.

**Tabel 9.2.** PGT-M-i lisakulu eurodes võrreldes PGT-M-i praeguse rahastamisega

|                            | <b>1. aasta</b> | <b>2. aasta</b> | <b>3. aasta</b> | <b>4. aasta</b> | <b>5. aasta</b> |
|----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Lisanduvad kulud</b>    | <b>13 000</b>   | <b>17 524</b>   | <b>19 173</b>   | <b>19 173</b>   | <b>19 173</b>   |
| Embrüobiopsia              | 10 000          | 13 480          | 14 748          | 14 748          | 14 748          |
| Biopsiamaterjali transport | 3 000           | 4 044           | 4 424           | 4 424           | 4 424           |
| <b>Säästetavad kulud</b>   | <b>0</b>        | <b>0</b>        | <b>0</b>        | <b>-4 080</b>   | <b>-5 689</b>   |
| Tsüklite arvu piiramine    | 0               | 0               | 0               | -4 080          | -5 689          |
| <b>Lisakulu kokku</b>      | <b>13 000</b>   | <b>17 524</b>   | <b>19 173</b>   | <b>15 093</b>   | <b>13 484</b>   |

## 10. Järeldused

1. PGT-M võimaldab monogeense haiguse või selle kandlusega paaridel KVV ja embrüote geneetilise testimisega valida siirdamiseks ainult monogeense haiguseta embrüod ja seeläbi vältida raseduse katkestamist või haige lapse sünni võrreldes loomuliku rasestumisega. Tervisekassa rahastab osa PGT-M-i maksumusest välisravi raames.
2. Süstemaatilise otsinguga leitud 11 ravijuhendi põhjal tuleks PGT-M-i näidustatuse hindamisel arvesse võtta monogeense haiguse tõsidust, raskusastet ja kulgu, haiguse mõju elumusele ja elukvaliteedile ning ravi olemasolu, efektiivsust ja talutavust. Valdavalt soovitati PGT-M-i kasutada pärilike, selge geneetilise põhjusega, tõsiste ja/või koormavate haiguste korral, mis põhjustavad kannatusi ja millel puudub efektiivne ravi.
3. Teistes riikides PGT-M-i rakendamist käsitleva ülevaate kohaselt on kaheksast vaadeldud riigist PGT-M riiklikult rahastatud Suurbritannias, Soomes, Prantsusmaal, Hollandis, Austraalias ja Kanadas Quebecis, sh mitmes neist on rahastatavate tsüklite arvu piiratud. Enamikus vaadeldud riikidest reguleeritakse PGT-M-i näidustust uuendatava monogeensete haiguste nimekirja või ekspertkomisjonide kaudu. Mitmes riigis on KVV kliinikutel PGT-M-i taotluste ja protseduuride andmete regulaarse esitamise kohustus.
4. Süstemaatilise otsinguga ei leitud uuringuid, kus PGT-M-i ja KVV-ga saavutatud kliinilise raseduse või elussünni määra oleks võrreldud loomuliku rasestumisega. Seega puudub tõendus PGT-M-i võrdleva efektiivsuse kohta. PGT-M-i ja KVV-ga saavutati kliiniline rasedus keskmiselt 51%-l (95% CI 45–58%) ja elussünd 44%-l (95% CI 38–50%) KVV tsüklitest, tuginedes blastotsüsti biopsial põhineva PGT-M-i võrdlusrühmata uuringute ( $n = 19$ ) tulemuste põhjal koostatud metaanalüüsile. Nimetatud määrad võivad olla mõnevõrra kõrgemad siis, kui PGT-M tehakse koos PGT-A-ga.
5. Embrüobiopsia ohutuse hindamiseks keskenduti PGT-le laiemalt (s.o PGT-M-ile, PGT-A-le või PGT-SR-ile). Tuginedes süstemaatilise otsinguga leitud neljale metaanalüüsile, kus blastotsüsti biopsiaga tehtud PGT-d ja KVV-d võrreldi ainult KVV-ga, ei esinenud ohutusnäitajates üldjuhul statistiliselt olulisi erinevusi, v.a enneaegsete sündide määras (OR 1,12, 95% CI 1,03–1,21). Tuleb siiski arvestada, et metaanalüüsidesse kaasatud uuringutes keskenduti valdavalt PGT-A-le, mida kasutatakse viljatusravis, ja viljatus ise võib ohutusnäitajaid mõjutada. Tõendus PGT-M-i ohutuse kohta oli mõõduka kvaliteediga, sest kaasatud uuringud olid valdavalt vaatlusuuringud ega keskendunud PGT-M-ile. PGT ja KVV kombineeritud ohutust ei saanud hinnata, sest üheski metaanalüüsis ei võrreldud blastotsüsti biopsiaga tehtud PGT-d ja KVV-d loomuliku rasestumisega.
6. Süstemaatilise otsinguga leiti seitse kulutõhususe uuringut, kus PGT-M-i ja KVV-d võrreldi loomuliku rasestumisega erinevate monogeensete haiguste korral. Neist kuues

osutus PGT-M kulutõhusaks või isegi kulusäästvaks. Viies uuringus ei arvestatud sünnieelse diagnostikaga või oli selle hõlmatus väga väike, mis ülehindab PGT-M-i tervisekasu ja piirab tulemuste üldistatavust Eestile. Mitmes uuringus puudus info analüüsi sisendparameetrite ja eelduste kohta. Neil põhjustel hinnati tõenduse kvaliteedi tase madalaks.

7. Ravijuhendite soovitude, teiste riikide praktika ja eksperthinnangute põhjal peaks PGT-M Eestis olema näidustatud eelkõige sellise monogeense haiguse korral, mis vähendab märkimisväärselt lapse elumust ja/või elukvaliteeti ning mille korral on PGT-M tehniliselt võimalik. PGT-M-i näidustatust peaks hindama vastav ekspertkomisjon, mille positiivse otsuse korral teenust rahastatakse. PGT-M-i rahastamist on mõistlik piirata kolmele katsele ning rahastuse tingimuseks tuleks seada asjakohase statistika kogumine ja esitamine.
8. Eesti kulutõhususe analüüsi põhjal oli PGT-M koos KVV-ga kulusäästev. Tervisekasu (0,1 kvaliteetset eluaastat ühe naise kohta kümne aasta jooksul) saavutati eelkõige raseduse katkestamiste arvu 99% vähenemisest. Kulude kokkuhoid tekkis eelkõige monogeensete haiguste ravikulu vähenemisest, sest vaatamata sellele, et enamik monogeenseid haigusi tuvastatakse enne sündi ja rasedus otsustatakse katkestada, oli analüüsis arvestatud monogeensete haiguste keskmine ravikulu niivõrd kallis. Tundlikkuse analüüsis jäid PGT-M ja KVV 20 000-eurose piirmäära juures valdavalt kulutõhusaks, v.a 100%-lise sünnieelse diagnostika hõlmatus või raseduse katkestamise määra ja analüüsis arvestatust poole väiksema monogeensete haiguste keskmise aastase ravikulu korral.
9. PGT-M-i eelarve mõju analüüsis arvestati kümne paariga, tuginedes PGT-M-i välisravi taotluste arvule perioodil 2016–2024 ja hinnangule, et patsiendi omaosaluse kaotamisel sihtrühm kahekordistub. Esimesel aastal kaasneb Tervisekassale PGT-M-i rahastamisega võrreldes loomuliku rasestumisega lisakulu hinnanguliselt 77 900 eurot, mis viiendaks aastaks väheneb 27 300 euroni ja seitsmendast aastast asendub säästuga, sest välditakse monogeense haigusega laste ravikulu. Kui lisakuluna arvestada vaid kulusid embrüo-biopsiale ja biopsiamaterjali transpordile, sest neid teenuseid praegu välisravi raames ei rahastata, oleks lisakulu esimesel aastal hinnanguliselt 13 000 eurot ja alates kolmandast aastast 19 200 eurot.

## Kasutatud kirjandus

1. Alloja J, Pöld M, Ehrenberg A, et al. Embrüote aneuploidsuse siirdamiseelse testimise efektiivsus ja kulutõhusus. 2024. [12.05.2025]: <https://dSPACE.ut.ee/items/2dffe5f0-3ed3-4a03-8614-b4e81c2a34c9>
2. Unique. Single gene disorders. 2019. [23.05.2025]: [https://rarechromo.org/media/singlegeneinfo/Single Gene Disorder Guides/SingleGeneDisorders QFN.pdf](https://rarechromo.org/media/singlegeneinfo/Single%20Gene%20Disorder%20Guides/SingleGeneDisorders%20QFN.pdf)
3. Chial H. Mendelian genetics: patterns of inheritance and single-gene disorders. *Nature Education*. 2008; 1: 63.
4. Genetic Alliance. Single-gene disorders. In: *Understanding genetics: a district of Columbia guide for patients and health professionals*. 2010. Washington (DC): Genetic Alliance. [23.05.2025]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132154/>
5. Grigorenko EL. Genetic disorders: single gene. *Encyclopedia of infant and early childhood development*. 2020; 40–7. [23.05.2025]: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.23794-2>.
6. Korf BR, Pyeritz RE, Grody WW. Nature and frequency of genetic disease. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics and genomics: foundations*. 2019; 47–51. [23.05.2025]: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812537-3.00003-2>.
7. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Pace of gene discovery graph. [23.05.2025]: <https://www.omim.org/statistics/paceGraph>.
8. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Gene map statistics. [23.05.2025]: <https://www.omim.org/statistics/geneMap>.
9. Kingdom R, Wright CF. Incomplete penetrance and variable expressivity: from clinical studies to population cohorts. *Front Genet*. 2022;13: 920390.
10. Orphanet. Cystic fibrosis. [23.05.2025]: [https://www.orpha.net/en/disease/detail/586?name=Cystic fibrosis&mode=name](https://www.orpha.net/en/disease/detail/586?name=Cystic%20fibrosis&mode=name).
11. Orphanet. Huntington disease. [23.05.2025]: [https://www.orpha.net/en/disease/detail/399?name=huntington &mode=name](https://www.orpha.net/en/disease/detail/399?name=huntington&mode=name).
12. Orphanet. Sickle cell anemia. [23.05.2025]: [https://www.orpha.net/en/disease/detail/232?name=sickle cell anemia&mode=name](https://www.orpha.net/en/disease/detail/232?name=sickle%20cell%20anemia&mode=name).
13. Apgar TL, Sanders CR. Compendium of causative genes and their encoded proteins for common monogenic disorders. *Protein Science*. 2022; 31: 75–91.
14. MedlinePlus Genetics. How are genetic conditions treated. [23.05.2025]: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/consult/treatment/>.
15. Wu DW, Bernstein JA, Bejerano G. Discovering monogenic patients with a confirmed molecular diagnosis in millions of clinical notes with MonoMiner. *Genet Med*. 2022; 24: 2091–102.
16. Lewis RG, Simpson B. Genetics, autosomal dominant. *StatPearls*. 2023. [23.05.2025]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557512/>
17. Blencowe H, Moorthie S, Petrou M, et al. Rare single gene disorders: estimating baseline prevalence and outcomes worldwide. *J Community Genet*. 2018; 9: 397–406.
18. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020; 28: 165–73.
19. Gulani A, Weiler T. Genetics, autosomal recessive. *StatPearls*. 2023. [23.05.2025]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546620/>
20. Basta M, Pandya AM. Genetics, X-linked inheritance. *StatPearls*. 2023. [23.05.2025]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557383/>
21. De Krom G, Severijns Y, Vlieg WL, et al. Motives and considerations regarding PGT in couples carrying a structural chromosomal abnormality: a qualitative exploration. *J Assist Reprod Genet*. 2020; 37: 1719–27.
22. Practice Committee and Genetic Counseling Professional Group (GCPG) of the American Society for Reproductive Medicine. Indications and management of preimplantation genetic testing for monogenic conditions: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2023; 120: 61–71.

23. ESHRE PGT-M Working Group, Carvalho F, Moutou C, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. *Hum Reprod Open*. 2020; 2020: hoaa018.
24. Hardy T. The role of prenatal diagnosis following preimplantation genetic testing for single-gene conditions: a historical overview of evolving technologies and clinical practice. *Prenat Diagn*. 2020; 40: 647–51.
25. ESHRE PGT Consortium Steering Committee, Carvalho F, Coonen E, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. *Hum Reprod Open*. 2020; 2020: 1–12.
26. Human Fertilisation & Embryology Authority. Code of practice. 9th edition. 2019. [27.05.2025]: <https://portal.hfea.gov.uk/media/yrkn55xa/2024-10-01-hfea-code-of-practice-v9-4.pdf>
27. National Health and Medical Research Council. Ethical guidelines on the use of assisted reproductive technology in clinical practice and research. 2023. [27.05.2025]: <https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/art#block-views-block-file-attachments-content-block-1>
28. Human Fertilisation & Embryology Authority. Pre-implantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M) and pre-implantation genetic testing for chromosomal structural rearrangements (PGT-SR). [27.05.2025]: <https://www.hfea.gov.uk/treatments/embryo-testing-and-treatments-for-disease/pre-implantation-genetic-testing-for-monogenic-disorders-pgt-m-and-pre-implantation-genetic-testing-for-chromosomal-structural-rearrangements-pgt-sr/>.
29. Süüden EL, Muru K, Põder K, Rull K. The prevalence of congenital anomalies: nationwide study in 2020 in Estonia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023; 36: 2259050.
30. Tartu Ülikooli Kliinikum. Vastsündinute kaasasündinud haiguste sõeluuring. [09.06.2025]: <https://www.kliinikum.ee/patsiendiinfo-andmebaas/vastsundinute-kaasasundinud-haiguste-soeluuring/>.
31. Ridnõi K, Süüden E, Hanson et al. Sünnieelse diagnostika juhend: loote kromosoomhaiguste sõeluuring ja geneetiliste haiguste diagnoosimine. Loote ultraheliuuringud. 2024. [09.06.2025]: <https://www.ens.ee/ravijuhendid/synnitusabi>
32. Pelgulinna Sünnitusmaja. Embrüote siirdamiseelne geneetiline testimine (PGT). [09.06.2025]: <https://www.viljatusravikeskus.ee/embruodiagnostika-pgt/>.
33. Ovumia Tallinn. Hinnakiri. [19.06.2025]: <https://ovumia.ee/hinnakiri/>.
34. Next Fertility Nordic. Hinnakiri. [09.06.2025]: <https://next-fertilitynordic.com/hinnakiri/>.
35. Vabariigi Valitsus. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu. RT I, 13.06.2024, 6. [28.05.2025]: <https://www.riigiteataja.ee/akt/126032025011>.
36. Tervisekassa. Kehavälise viljastamisega seotud ravimid. [19.06.2025]: <https://www.tervisekassa.ee/inimesele/ravimid-ja-meditsiiniseadmed/kehavalise-viljastamisega-seotud-ravimid>.
37. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Transfer of embryos affected by monogenic conditions: an ethics committee opinion. *Fertil Steril*. 2025; 123: 779–85
38. Grati FR, Capalbo A, Gabbiato I, et al. Prenatal diagnosis following preimplantation genetic testing (PGT): recommendations of the Italian Society of Human Genetics (SIGU). *J Assist Reprod Genet*. 2025; 42: 1015–24.
39. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of preimplantation genetic testing for monogenic adult-onset conditions: an ethics committee opinion. *Fertil Steril*. 2024; 122: 607–11.
40. Preimplantation genetic testing: ACOG committee opinion, number 799. *Obstet Gynecol*. 2020; 135: e133–7.
41. ESHRE PGT Consortium and SIG-Embryology Biopsy Working Group, Kokkali G, Coticchio G, et al. ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT. *Hum Reprod Open*. 2020; 2020: 1–12.
42. Swiss Academy Of Medical Sciences. Medical-ethical recommendations: preimplantation genetic testing PGT. *Swiss Med Wkly*. 2020; 150: w20298.
43. International Federation of Fertility Society. International Federation of Fertility Societies' (IFFS) triennial report 2025: global trends in reproductive policy and practice, 10th edition. *Glob Reprod Health*. 2025; 10: e0110–e0110.
44. Spinella F, Bronet F, Carvalho F, et al. ESHRE PGT Consortium data collection XXI: PGT analyses in 2018. *Hum Reprod Open*. 2023; 2023: hoad010.

45. NHS England. Clinical commissioning policy: pre-implantation genetic diagnosis (PGD). 2014. [19.06.2025]: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/04/e01-med-gen-0414.pdf>
46. Human Fertilisation & Embryology Authority. Frequently asked questions about pre-implantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). [19.06.2025]: <https://www.hfea.gov.uk/treatments/explore-all-treatments/frequently-asked-questions-about-pre-implantation-genetic-testing-for-aneuploidy-pgt-a>.
47. Genetic Alliance. Pre-implantation genetic testing. [19.06.2025]: <https://geneticalliance.org.uk/preimplantation-genetic-testing/>.
48. Human Fertilisation and Embryology Authority. State of the fertility sector 2023/24. 2024. [09.07.2025]: <https://www.hfea.gov.uk/about-us/publications/research-and-data/state-of-the-fertility-sector-2023-2024/>.
49. Hreinsson J, Lundin K, Iwarsson E, et al. Preimplantation genetic testing legislation and accessibility in the Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99: 716–21.
50. Tanner L, Soininen R, Keski-Filppula R, et al. Lähetä ajoissa, konsultoi herkästi – sikiö- ja alkiodiagnostiikan menetelmät tehokkaaseen käyttöön. *Duodecim*. 2024; 140: 461–9.
51. Agence de la Biomedecine. Le rapport médical et scientifique de la procréation et de la génétique humaines. [19.06.2025]: <https://rams.agence-biomedecine.fr/diagnostic-preimplantatoire>.
52. Creux H, Diaz M, Grynberg M, et al. National survey on the opinions of French specialists in assisted reproductive technologies about social issues impacting the future revision of the French Bioethics laws. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020; 49: 101902.
53. Bayefsky M. Who should regulate preimplantation genetic diagnosis in the United States? *AMA J Ethics*. 2018; 20: e1160–7.
54. Calhaz-Jorge C, Smeenk J, Wyns C, et al. Survey on ART and IUI: legislation, regulation, funding, and registries in European countries – an update. *Human Reproduction*. 2024; 39: 1909–24.
55. IVI. Regulations and legislation in assisted reproduction in Europe. 2022. [25.05.2025]: <https://ivifertility.com/blog/regulations-legislation-assisted-reproduction-europe>.
56. Bundesministerium für Gesundheit. Dritter bericht der bundesregierung über die erfahrungen mit der präimplantationsdiagnostik. 2024. [25.06.2025]: <https://dip.bundestag.de/drucksache/dritter-bericht-der-bundesregierung-%C3%BCber-die-erfahrungen-mit-der-pr%C3%A4implantationsdiagnostik/272082?term=Gesetz%20zur%20Entwicklung%20und%20Erprobung%20eines%20Online-Verfahrens%20in%20der%20Zivilgerichtsbarkeit&start=1275&rows=25&pos=1290&ctx=d>.
57. Deutsches Referenzzentrum für Ethic. Preimplantation genetic diagnosis. 2024. [25.06.2025]: <https://www.drze.de/en/research-publications/in-focus/preimplantation-genetic-diagnosis/pgd>.
58. Trappe H. Assisted reproductive technologies in Germany: a review of the current situation. *Demogr Res Monogr*. 2017: 269–88.
59. Familienplanung. Präimplantationsdiagnostik. 2017. [25.06.2025]: <https://www.familienplanung.de/kinderwunsch/behandlung/praeimplantationsdiagnostik/#c64429>.
60. PGT Nederland. PGT and IVF. 2024. [25.06.2025]: <https://info.mumc.nl/pub-1654#index-19048>.
61. PGT Nederland. Veelgestelde vragen over PGT. [25.06.2025]: <https://www.pgt nederland.nl/een-erfelijke-ziekte-en-een-kinderwens/veelgestelde-vragen-over-pgt>.
62. PGT Nederland. Jaarverslag 2023. [25.06.2025]: <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/blg-1163219.pdf>
63. Australian Government Department of Health. Pre-implantation genetic testing (PGT) services. 2021. [09.07.2025]: [https://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/A2E8EA4302A4DE8ECA258717007A0572/\\$File/Factsheet-pre-imp-gentes.pdf](https://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/A2E8EA4302A4DE8ECA258717007A0572/$File/Factsheet-pre-imp-gentes.pdf)
64. Australian Government. Medicare services for conceiving, pregnancy and birth. 2024. [09.07.2025]: <https://www.servicesaustralia.gov.au/medicare-services-for-conceiving-pregnancy-and-birth?context=60092>.
65. IVF Australia. Medicare rebate for genetic testing – FAQs. [25.06.2025]: <https://www.ivf.com.au/medicare-rebate-for-pre-implantation-genetic-testing-faqs>.

66. Government of Western Australia Department of Health. Preimplantation genetic testing applications to the Reproductive Technology Council. Guidelines for clinics. 2024. [25.06.2025]: <https://www.rtc.org.au/wp-content/uploads/2024/03/20240321-PGT-applications-to-RTC-Guidelines-for-clinics.pdf>
67. Reproductive Technology Council. Preimplantation genetic testing approved conditions list. 2025. [25.06.2025]: <https://www.rtc.org.au/wp-content/uploads/2025/05/PGT-approved-conditions-list-Updated-May-2025.pdf>
68. Government of Western Australia Department of Health. Preimplantation genetic testing applications to the Reproductive Technology Council. Guidelines for clinics. 2025. [25.06.2025]: <https://www.rtc.org.au/wp-content/uploads/2025/03/20250328-Guidelines-for-clinics-REDCap-PGT-applications.pdf>
69. Fertility Society of Australia and New Zealand. ANZARD. [25.06.2025]: <https://www.fertileysociety.com.au/art-regulation/anzard/>.
70. Hamici A-L, Hilbrecht M. Fertility treatment in Canada. 2025. [25.06.2025]: [https://vanierinstitute.ca/wp-content/uploads/2025/03/2025-03-13\\_Fertility-Treatment-in-Canada.pdf](https://vanierinstitute.ca/wp-content/uploads/2025/03/2025-03-13_Fertility-Treatment-in-Canada.pdf)
71. Gouvernement du Québec. Medically assisted reproduction program. [25.06.2025]: <https://www.quebec.ca/en/family-and-support-for-individuals/pregnancy-parenthood/assisted-reproduction/medically-assisted-reproduction-program>.
72. Ginoza MEC, Isasi R. Regulating preimplantation genetic testing across the world: a comparison of international policy and ethical perspectives. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020; 10: a036681.
73. Bayefsky M. Who should regulate preimplantation genetic diagnosis in the United States? *AMA J Ethics*. 2018; 20: E1160–7.
74. Cigna. Genetic testing for reproductive carrier screening and prenatal diagnosis. 2024. [25.06.2025]: [https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/medical/mm\\_0514\\_coveragepositioncriteria\\_genetic\\_testing\\_repro\\_carrier\\_prenatal.pdf](https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0514_coveragepositioncriteria_genetic_testing_repro_carrier_prenatal.pdf)
75. Blue Shield of California. Genetic testing: preimplantation genetic testing. 2025. [25.06.2025]: <https://www.blueshieldca.com/content/dam/bzca/en/provider/docs/medical-policies/Genetic-Test%20Preimplantation-Genetic-Testing.pdf>
76. United Healthcare. Preimplantation genetic testing and related services. 2025. [25.06.2025]: <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/comm-medical-drug/preimplantation-genetic-testing.pdf>
77. Noelle's Light. IVF grant. [25.06.2025]: <https://www.noelleslight.org/ivf-grant/>.
78. The PKD-Free Alliance. PGT-M funding grant – eligibility. [25.06.2025]: <https://www.pkdfree.org/pgt-m-funding-grant-eligibility>.
79. Theobald R, SenGupta S, Harper J. The status of preimplantation genetic testing in the UK and USA. *Hum Reprod*. 2020; 35: 986.
80. Vriesen N, Carmany EP, Natoli JL. Clinical outcomes of preimplantation genetic testing for hereditary cancer syndromes: a systematic review. *Prenat Diagn*. 2022; 42: 201–11.
81. Poulton A, Menezes M, Hardy T, et al. Clinical outcomes following preimplantation genetic testing for monogenic conditions: a systematic review of observational studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2024; 232: p150–163.
82. Zheng W, Yang C, Yang S, et al. Obstetric and neonatal outcomes of pregnancies resulting from preimplantation genetic testing: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021; 27: 989–1012.
83. Liu X, Zhang Q, Cao K, et al. Preimplantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M) for monogenic nephropathy: a single-center retrospective cohort analysis. *Clin Kidney J*. 2025; 18: sfae356.
84. Marom Haham L, Aizer A, Arad A, et al. The outcomes of blastocyst versus cleavage stage embryo biopsy for preimplantation genetic testing for monogenic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16: 1518760.
85. Poulton A, Menezes M, Hardy T, et al. IVF success rates in individuals accessing preimplantation genetic testing for monogenic conditions (PGT-M): a single centre retrospective cohort study of 572 IVF cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2025; 42: 1567–1576.
86. Wang W, Dai J, Hu X, et al. Decade-long application of preimplantation genetic testing for DMD/BMD: analysis of five clinical strategies and embryo recombination patterns. *Hum Genet*. 2025; 144: 405–16.

87. Zou W, Li M, Wang X, et al. Preimplantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M) offers an alternative strategy to prevent children from being born with hereditary neurological diseases or metabolic diseases dominated by nervous system phenotypes: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet.* 2024; 41: 1245–59.
88. Wang D, Song X, Zhu X, et al. Outcomes and the effect of PGT-M in women with hormone-related hereditary tumor syndrome. *Front Oncol.* 2024; 14: 1378019.
89. Bi Q, Huang S, Wang H, et al. Preimplantation genetic testing for hereditary hearing loss in Chinese population. *J Assist Reprod Genet.* 2023; 40: 1721–32.
90. Volk M, Writzl K, Veble A, et al. Preimplantation genetic testing within the public healthcare system in Slovenia. *Balk J Med Genet.* 2023; 26: 5–10.
91. Ou Z, Deng Y, Liang Y, et al. Using affected embryos to establish linkage phase in preimplantation genetic testing for thalassemia. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022; 20: 75.
92. Xiao M, Shi H, Rao J, et al. Combined preimplantation genetic testing for genetic kidney disease: genetic risk identification, assisted reproductive cycle, and pregnancy outcome analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 936578.
93. Chamayou S, Sicali M, Lombardo D, et al. Universal strategy for preimplantation genetic testing for cystic fibrosis based on next generation sequencing. *J Assist Reprod Genet.* 2020; 37: 213–22.
94. Chen D, Shen X, Wu C, et al. Eleven healthy live births: a result of simultaneous preimplantation genetic testing of  $\alpha$ - and  $\beta$ -double thalassemia and aneuploidy screening. *J Assist Reprod Genet.* 2020; 37: 549.
95. Vali S, Mukhtar S, Nandi A, et al. Cumulative outcome of pre-implantation genetic diagnosis for sickle cell disease: a 5-year review. *Br J Haematol.* 2020; 191: 875–9.
96. Fu Y, Shen X, Wu H, et al. Preimplantation genetic testing for monogenic disease of spinal muscular atrophy by multiple displacement amplification: 11 unaffected livebirths. *Int J Med Sci.* 2019; 16: 1313–9.
97. Liao CH, Chang MY, Ma GC, et al. Preimplantation genetic diagnosis of neurodegenerative diseases: review of methodologies and report of our experience as a regional reference laboratory. *Diagnostics.* 2019; 9: 44.
98. Satirapod C, Sukprasert M, Panthan B, et al. Clinical utility of combined preimplantation genetic testing methods in couples at risk of passing on beta thalassemia/hemoglobin E disease: a retrospective review from a single center. *PLoS One.* 2019; 14: e0225457.
99. Minasi MG, Fiorentino F, Ruberti A, et al. Genetic diseases and aneuploidies can be detected with a single blastocyst biopsy: a successful clinical approach. *Hum Reprod.* 2017; 32: 1770–7.
100. Goldman KN, Nazem T, Berkeley A, et al. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for monogenic disorders: the value of concurrent aneuploidy screening. *J Genet Couns.* 2016; 25: 1327–37.
101. Rechitsky S, Verlinsky O, Kuliev A. PGD for cystic fibrosis patients and couples at risk of an additional genetic disorder combined with 24-chromosome aneuploidy testing. *Reprod Biomed Online.* 2013; 26: 420–30.
102. Dreesen J, Destouni A, Kourlaba G, et al. Evaluation of PCR-based preimplantation genetic diagnosis applied to monogenic diseases: a collaborative ESHRE PGD consortium study. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22: 1012–8.
103. Chen K, Hu Z, Lian Y, et al. The diagnostic accuracy of preimplantation genetic testing (PGT) in assessing the genetic status of embryos: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2025; 23: 1–18.
104. Mao D, Xu J, Sun L. Impact of trophectoderm biopsy for preimplantation genetic testing on obstetric and neonatal outcomes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2024; 230: 199–212.
105. Chamani IJ, Taylor LL, Ciomperlik H, et al. Preimplantation genetic testing and disorders of placental implantation: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2025; 42: 1539–1546.
106. Hou W, Shi G, Ma Y, et al. Impact of preimplantation genetic testing on obstetric and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2021; 116: 990–1000.
107. Alteri A, Cermisoni GC, Pozzoni M, et al. Obstetric, neonatal, and child health outcomes following embryo biopsy for preimplantation genetic testing. *Hum Reprod Update.* 2023; 29: 291.
108. Li M, Kort J, Baker VL. Embryo biopsy and perinatal outcomes of singleton pregnancies: an analysis of 16,246 frozen embryo transfer cycles reported in the Society for Assisted Reproductive Technology Clinical Outcomes Reporting System. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 224: 500.e1–500.e18.

109. Eesti Pank. Valuutakursid. 2025. [25.06.2025]: <https://www.eestipank.ee/valuutakursid>.
110. Combs JC, Dougherty M, Yamasaki MU, et al. Preimplantation genetic testing for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis. *F S Rep.* 2023; 4: 300.
111. Khorshid A, Boyd ALH, Behr B, et al. Cost-effectiveness of IVF with PGT-M/A to prevent transmission of spinal muscular atrophy in offspring of carrier couples. *J Assist Reprod Genet.* 2023; 40: 793–801.
112. Christensen AA, Parker PB, Hersh AR, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic testing for monogenetic diseases versus unassisted conception with prenatal diagnosis for Huntington disease: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril.* 2022; 118: 56–64.
113. Michaan N, Leshno M, Cohen Y, et al. Preimplantation genetic testing for BRCA gene mutation carriers: a cost effectiveness analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021; 19: 153.
114. Lipton JH, Zargar M, Warner E, et al. Cost effectiveness of in vitro fertilisation and preimplantation genetic testing to prevent transmission of BRCA1/2 mutations. *Hum Reprod.* 2020; 35: 434–45.
115. Schofield D, Zeppel MJB, Staffieri S, et al. Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma survivors: a cost-effectiveness study. *Reprod Biomed Soc Online.* 2020; 10: 37–45.
116. Elhassen D, Coleman K, Mernagh P, et al. Preimplantation genetic diagnosis. MSAC application 1165, assessment report. 2015. [14.08.2025]: <https://www.msac.gov.au/sites/default/files/2024-10/1165-assessmentreport-final-accessible.pdf>
117. Tervise Arengu Instituut. SR441: Sünnieelne diagnostika, uuringud ja ravi naise elukoha ja vanuserühma järgi. Tervisestatistika ja tervisuuringute andmebaas. 2023. [14.08.2025]: [https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_01Rahvastik\\_\\_02Synnid/SR441.px/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__02Synnid/SR441.px/).
118. Riigikogu. Kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seadus. RT I, 06.07.2023, 52. [14.08.2025]: <https://www.riigiteataja.ee/akt/106072023052>.
119. Statistikaamet. RV033: Sündimuse näitajad. [14.08.2025]: [https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik\\_\\_rahvastikunaitajad-ja-koosseis\\_\\_demograafilised-pehinaitajad/RV033](https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__demograafilised-pehinaitajad/RV033).
120. WHO. Infertility prevalence estimates 1990–2021. 2023: 1–98. [14.08.2025]: <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>
121. Tonsiver T, Ehrenberg A, Ringmets I, et al. Kehavälise viljastamise efektiivsus ja kulud Eestis. 2013. [14.08.2025]: [https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2022-04/TTH04\\_IVF.pdf](https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2022-04/TTH04_IVF.pdf)
122. Tervise Arengu Instituut. SR81: Raseduste lõpe naise vanuserühma järgi. Tervisestatistika ja tervisuuringute andmebaas. [14.08.2025]: [https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_01Rahvastik\\_\\_02Synnid/SR81.px/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__02Synnid/SR81.px/).
123. Wong HB, Lim GH. Measures of diagnostic accuracy: sensitivity, specificity, PPV and NPV. *Proc Singap Healthc.* 2011; 20: 316–8.
124. Tervise Arengu Instituut. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2024. Metoodika ja standardtabelite kogumik. 2025. [14.08.2025]: <https://www.tai.ee/et/valjaanded/eesti-taiskasvanud-rahvastiku-tervisekaitumise-uuring-2024-metoodika-ja-standardtabelite>
125. Statistikaamet. RV57: Surnud 100 000 elaniku kohta surmapõhjuse, soo ja vanuserühma järgi. [14.08.2025]: [https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik\\_\\_rahvastikusundmused\\_\\_surmad/RV57](https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikusundmused__surmad/RV57).
126. Kuppermann M, Norton ME, Thao K, et al. Preferences regarding contemporary prenatal genetic tests among women desiring testing: implications for optimal testing strategies. *Prenat Diagn.* 2016; 36: 469–75.
127. Krol M, Nap A, Michels R, et al. Health state utilities for infertility and subfertility. *Reprod Health.* 2019; 16: 1–9.
128. Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, et al. The burden of Duchenne muscular dystrophy: an international, cross-sectional study. *Neurology.* 2014; 83: 529–36.
129. Tervise Arengu Instituut. KV13: Kunstliku viljastamise käigus tekkinud kõrvalekalded ja kõrvaltoimed. Tervisestatistika ja tervisuuringute andmebaas. [14.08.2025]: [https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_03Tervishoiuteenused\\_\\_04Diagnostika/KV13.px/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__03Tervishoiuteenused__04Diagnostika/KV13.px/).

130. Stocker E, Johal S, Rippel L, Darrah R. Frequency of embryos appropriate for transfer following preimplantation genetic testing for monogenic disease. *J Assist Reprod Genet.* 2022; 39: 2043–50.
131. Poulton A, Menezes M, Hardy T, et al. IVF success rates in individuals accessing preimplantation genetic testing for monogenic conditions (PGT-M): a single centre retrospective cohort study of 572 IVF cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2025; 42: 1567–76.
132. Tervisekassa. Tervisekassa poolt kompenseeritud retseptid. [14.08.2025]: <https://www.tervisekassa.ee/tervisekassa-poolt-kompenseeritud-retseptid>.
133. Tervisekassa. Kõik teenused. [14.08.2025]: <https://www.tervisekassa.ee/koik-teenused>.
134. Juus E, Õunap K, Kahre T, et al. Spinaalse lihastroofia sõeluuringu ja presümptoomse ravi efektiivsus ja kulutõhusus: tervisetehnoloogia hindamise raport TTH59. 2022. [14.08.2025]: <http://hdl.handle.net/10062/89728>
135. Juus E, Reinson K, Koiduaru K, et al. Tsüstilise fibroosi vastsündinute sõeluuringu efektiivsus ja kulutõhusus: tervisetehnoloogia hindamise raport TTH72. 2025. [14.08.2025]: <https://hdl.handle.net/10062/108722>
136. Bilcke J, Beutels P. Generating, presenting, and interpreting cost-effectiveness results in the context of uncertainty: a tutorial for deeper knowledge and better practice. *Med Decis Mak.* 2021; 42: 421.
137. York Health Economics Consortium. Net monetary benefit. 2025. [28.06.2025]: <https://yhec.co.uk/glossary/net-monetary-benefit/>.
138. Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J, et al. Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom. *BMC Health Serv Res.* 2015; 15: 428.
139. Exuzides A, Matos JE, Patel AM, et al. Understanding the burdens associated with huntington’s disease in manifest patients and care partners – comparing to Parkinson’s Disease and the general population. *Brain Sci.* 2022; 12: 161.
140. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12: 141.
141. Strzelczyk A, Kalski M, Bast T, et al. Burden-of-illness and cost-driving factors in Dravet syndrome patients and carers: a prospective, multicenter study from Germany. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019; 23: 392–403.
142. Simon NJ, Richardson J, Ahmad A, et al. Health utilities and parental quality of life effects for three rare conditions tested in newborns. *J Patient Rep Outcomes.* 2019; 3: 4.

# Lisa 1. Lähteülesanne

Lähteülesanne

TTH79

## Embrüote siirdamiseelne monogeense haiguse testimine

### Eesmärk

Hinnata embrüote siirdamiseelse monogeense haiguse geneetilise testimise (ingl *preimplantation genetic testing for monogenic abnormalities*, PGT-M) tervisekasu, kulutõhusust ja eelarve mõju Eestis.

### Taust

PGT-M on embrüote siirdamiseelne geneetiline testimine mõne konkreetse monogeense haiguse suhtes. Monogeensed haigused on ühe geeni mutatsioonist põhjustatud pärilikud haigused, näiteks tsüstiline fibroos, sirprakuline aneemia, perekondlik hüperkolesteroleemia, hemokromatoos, Huntingtoni tõbi, Tay-Sachi tõbi ja Duchenne'i lihasdüstroofia jne. Kuigi tegemist on harvikaigustega, on nende levimus rahvastikus kokku umbes 1%. Monogeensete haiguste kliiniline pilt varieerub, kuid paljud neist põhjustavad raskeid terviseprobleeme, mistõttu tuleks välistada haiguse edasikandumine. Embrüote uurimiseks PGT-M-iga on vaja läbida kehavälise viljastamise protseduur ja teha embrüobiopsia, misjärel embrüod tulemuste ootamise ajaks külmutatakse. Siiratakse vaid uuritava haiguse suhtes terve embrüo.

Eestis on võimalik patsiendil PGT-M-i eest ise tasuda või ravikindlustuse olemasolul taotleda Tervisekassa toetust plaanilise välisravi kaudu. Viimasel juhul hüvitatakse PGT-M-i, kuid mitte embrüobiopsia hind. Kehavälise viljastamine on Eestis hüvitatud kuni 40-aastastele naistele.

### Teema olulisus

PGT-M võimaldab ära hoida uuritava monogeense haiguse edasikandumist ja raske geneetilise haigusega lapse sünni. Monogeense haigusega lapse sünn mõjutab oluliselt vanemate elukvaliteeti ja haigusega võivad kaasned märkimisväärsed tervishoiukulud.

### Sihtrühm

Lapsesooviga paarid, kelle perekonnas on eelnevalt tuvastatud monogeenne haigus või kes on ise haiguse kandjad.

### Tehnoloogiad

PGT-M koos kehavälise viljastamisega vs tavapraktika.

## Uurimisküsimused

1. Milline on tõendus PGT-M-i tervisekasu ja -kahju kohta võrreldes tavapraktikaga?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade.

2. Millised on ravijuhendite soovitusel PGT-M-i rakendamise kohta?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade.

3. Milline on PGT-M-i kulutõhusus teistes riikides võrreldes tavapraktikaga?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade.

4. Milline on PGT-M-i kulutõhusus Eestis võrreldes tavapraktikaga?

Lahendus: kulutõhususe analüüs Eesti andmetel.

5. Milline on PGT-M-i rakendamise mõju ravikindlustuse eelarvele?

Lahendus: eelarve mõju analüüs Eesti andmetel.

6. Milline on PGT-M-i rakendamise optimaalne korraldus Eestis?

Lahendus: teaduskirjandusel põhinev ekspertarvamus.

## Lisa 2. Teaduskirjanduse otsingu metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu, efektiivse ja patsiendikeskse tervisepoliitika elluviimisel, mis taotleks parimat väärtust ühiskonnale. TTH käigus kogutakse ja analüüsitakse süstemaatiliselt ja erapooletult tõenduspõhist informatsiooni huvipakkuva tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste aspektide kohta. Samuti uuritakse tervisetehnoloogia rakendamise eeldusi ja tagajärgi. Raportites käsitletakse teaduskirjandusele ja majanduslikule analüüsile tuginedes tervisetehnoloogia rakendamisega seotud põhimõtteid ning antakse üldiseid soovitusi. Rakendamisotsused teeb tervisetehnoloogia rahastaja ja rakendamise korraldus töötatakse eri osapooli kaasates välja tervisetehnoloogia rakendamise ettevalmistamisel. Raportis tehtud arvutused on indikatiivsed ja sõltuvad autorite parimatest teadmistest, raportis tehtud soovitusid ei ole otsustajale siduvad.

### Ravijuhendite ülevaade

Veebruaris 2025 tehti PGT-M-i käsitlevate ravijuhendite süstemaatiline otsing. Selleks tehti päring andmebaasis PubMed, kasutades järgmisi otsingusõnu: ("Preimplantation Diagnosis" [Mesh] OR (preimplant\* [Title/Abstract] AND (test\* [Title/Abstract] OR diagnos\* [Title/Abstract]))) OR PGT-M [Title/Abstract] OR PGD [Title/Abstract] OR PGT-A/M [Title/Abstract] AND (guideline [Publication Type] OR guideline\* [Title] OR statement [Title] OR position paper [Title] OR consensus [Title] OR recommendation\* [Title] or opinion [Title]).

Otsingu tulemusena saadi 135 vastet. Nendest jäeti pealkirja ja lühikokkuvõtte põhjal kõrvale 94 artiklit, milles käsitleti selgelt otsitavast muid teemasid. Ülejäänud 41 artikli täistekstid vaadati sobivuse hindamiseks põhjalikumalt läbi. Täisteksti lugemise järgselt jäeti sisu põhjal kõrvale need artiklid, mis siiski ei olnud asjakohased või käsitlesid PGT-M-i vaid ühe monogeense haiguse kontekstis. Kõrvale jäeti ka kolm Aasia regiooni ravijuhendit ja vanemad ravijuhendid, mille kohta on avaldatud uuem versioon või mis olid avaldatud rohkem kui kümme aastat tagasi (s.o avaldamisaasta 2015 või vanem). Otsinguga leitud süstemaatilisest ülevaatest kaasati veel kaks (eelretsenseeritud teadusajakirjades publitseerimata) ravijuhendit. Ühe kaasatud ravijuhendi kohta leiti internetist uuem versioon. Kordusotsinguga mais 2025 leiti veel üks asjakohane ravijuhend. Kokku kaasati ülevaatesse seitsme organisatsiooni 11 ravijuhendit.

### Efektiivsuse ja ohutuse uuringute ülevaade

Aprillis 2025 tehti PGT-M-i efektiivsuse ja ohutuse uuringute otsingud.

- Metaanalüüside otsing PubMedis: ("Preimplantation Diagnosis" [Mesh] OR (preimplant\* [Title/Abstract] AND (test\* [Title/Abstract] OR diagnos\* [Title/Abstract]))) OR PGT-M

[Title/Abstract] OR PGD [Title/Abstract] OR PGT-A/M [Title/Abstract] OR ((trophectoderm\* [Title/Abstract] OR blastocyst\* [Title/Abstract]) AND biops\* [Title/Abstract])), 151 vastet

- Üksikuuringute otsing PubMedis perioodi kohta, mis süstemaatilistest ülevaadetest välja jäi: ((preimplant\* [Title/Abstract] AND test\* [Title/Abstract] AND monogenic [Title/Abstract]) OR PGT-M [Title/Abstract] ) AND (pregnan\* [Title/Abstract] OR birth\* [Title/Abstract] OR deliver\* [Title/Abstract] OR baby [Title/Abstract] OR babies [Title/Abstract]), 79 vastet
- ESHRE poolt tehtud andmekorje uuringute otsing PubMedis: ESHRE [Title], 197 vastet, ja veebileht: <https://www.eshre.eu/Data-collection-and-research/Consortia/PGD-Consortium/PGD-Consortium-Publications>.

### **Kulutõhususe uuringute ülevaade**

Jaanuaris 2025 tehti süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed, et leida kulutõhususe uuringuid, kus PGT-M-i ja KVV-d võrreldakse loomuliku rasestumisega tervisetulemite ja kulude alusel. Päring oli järgmine: ("Preimplantation Diagnosis" [Mesh] OR (preimplant\* AND (test\* OR diagnos\*) AND (monogenic OR single gene OR mendelian)) OR PGT-M OR PGD OR PGT-A/M) AND (cost-effectiveness OR cost-utility OR economic evaluation OR pharmacoeconomic).

Päring andis tulemuseks 80 vastet, millest 67 jäeti pealkirja või lühikokkuvõtte põhjal kõrvale. Ülejäänud 13 artikli puhul tutvuti täistekstiga. Sobivaks osutus kuus artiklit. Lisaks leiti teiste riikide tervisetehnoloogiate hindamise organisatsioonide kodulehelt veel üks kaasamis-kriteeriumitele vastav uuring. Kordusotsinguga septembris 2025 uusi uuringuid ei leitud. Kokku kaasati ülevaatesse seitse uuringut.

### Lisa 3. Monogeense haigusega isiku hooldaja elukvaliteedi kadu

Vaatluse alla võeti ainult uuringud, kus hooldajate elukvaliteeti võrreldi rahvastiku keskmise elukvaliteediga, mis võimaldas arvutada elukvaliteedi kao.

**Tabel L3.** Monogeense haigusega isiku hooldaja elukvaliteedi kadu

| Uuring                      | Elukvaliteedi kadu     | Valim | Monogeenne haigus          | Riik                                  | Elukvaliteedi mõõtmise instrument |
|-----------------------------|------------------------|-------|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Landfeldt jt 2016 [128]     | 0,11                   | 770   | Duchenne'i lihasdüstroofia | Saksamaa, Suurbritannia, Itaalia, USA | EQ-5D                             |
| Angelis jt 2015 [138]       | 0,07                   | 32    | Tsüstiline fibroos         | UK                                    | EQ-5D                             |
| Exuzides jt 2022 [139]      | 0,02                   | 80    | Huntingtoni tõbi           | USA                                   | EQ-5D                             |
| López-Bastida jt 2017 [140] | 0,48                   | 81    | Spinaalne lihasatroofia    | Hispaania                             | EQ-5D                             |
| Strzelczyk jt 2019 [141]    | 0,00 <sup>a</sup>      | 93    | Draveti sündroom           | Saksamaa                              | EQ-5D                             |
| Simon jt 2019 [142]         | 0,14–0,19 <sup>b</sup> | 167   | Krabbe tõbi                | USA                                   | TTO                               |
| Simon jt 2019 [142]         | 0,11–0,12 <sup>b</sup> | 170   | Fenüülketonuuria           | USA                                   | TTO                               |
| Simon jt 2019 [142]         | 0,07–0,18 <sup>b</sup> | 169   | Pompe tõbi                 | USA                                   | TTO                               |

<sup>a</sup> EQ-VAS instumendiga esines siiski elukvaliteedi kadu 0,06 ning autorid arutlesid, et ainult tervisega seotud elukvaliteedi mõõtmise küsimustikud ei pruugi tabada hooldamise kogumõju elukvaliteedile, <sup>b</sup> sõltuvalt haiguse raskusastmest. EQ-5D – EuroQoL 5-dimension, TTO – ingl *time trade off*

## Lisa 4. KVV tsükli kulu alla 35-aastastel naistel Eestis

Tabel L4. KVV tsükli kulu arvutuskäik

| Metoodika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Kulu                                                 | Allikas                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Munasarjade stimuleerimine ning munarakkude kogumine ja viljastamine kulu ühe KVV tsükli kohta</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>2146,03</b>                                       |                                     |
| Teenuste 7390 (folliikulite punktsioon) ja 7391 (kehaväline viljastamine) piirhinnad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | $224,93 + 560,78 = 785,71$                           | [35]                                |
| KVV-ga kaasnevate tegevuste (2112 (ärkamisruum, 1 tund), 2201 (anesteesia kestus alla 0,5), 2202 (anesteesia kestus 0,5–1), 3004 (eriarsti korduv vastuvõtt), 3075 (tervishoiuteenused päevaravis), 3076 (päevakirurgia), 7392 (seemnerakkude eraldamine munandi bioptaadist, 7954 (vaginaalne ultraheliuuring), 7958 (vaagnapiirkonna ultraheliuuring), 66213 (sperma ülduuring), 66214 (sperma mikroskoopiline uuring), 66217 (sperma kvaliteedi uuring automaatanalüsaatoritega)) kulu ühe KVV tsükli kohta; N97 või Z31.2 koodiga raviarvete summa ÷ KVV teenuse arv | $302\,970 \div 584 = 518,78$                         | [133]                               |
| KVV ravimite (alfafollitropiin, alfalutropiin, alfakooriongonadotropiin, deltafollitropiin, alfafollitropiin + alfalutropiin, tsetroreliks, triptoreliin, letrosool, ganireliks) kulu ühe KVV tsükli kohta; N97 või Z31.2 koodiga retseptide summa ÷ KVV teenuse arv                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | $491\,458 \div 584 = 841,54$                         | [132, 133]                          |
| <b>Embrüote külmutamine</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>526,61</b>                                        |                                     |
| Teenuse 7394 (embrüo külmutamine ühe kõrre kohta) piirhind × teenuse arv ühe PGT-M ja KVV tsükli kohta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Teenuse arv: $(100\% \times 2,5) \div 84\% = 3,0$    | [35, 133]                           |
| – Praegu külmutatakse embrüod 84%-l KVV tegijatest ja keskmine teenuse arv kõigi KVV läbinute kohta on 2,5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Kulu: $174,36 \times 3,0 = 526,61$                   |                                     |
| – PGT-M-i korral külmutatakse kõigi KVV tegijate embrüod                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                      |                                     |
| <b>Embrüote sulatamine</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>384,71</b>                                        |                                     |
| Teenuse 7395 (embrüo sulatamine ja hindamine ühe kõrre kohta) piirhind × teenuse arv ühe PGT-M ja KVV tsükli kohta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Teenuse (max) arv: $3,0 \times (100\% - 36\%) = 1,9$ | [35],<br>haigusrisk<br>tabelist 8.2 |
| – PGT-M-i korral sulatatakse uuritava haiguseta embrüod                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kulu: $197,59 \times 1,9 = 384,71$                   |                                     |
| <b>Embrüote siirdamine</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>412,18</b>                                        |                                     |
| Teenuse 7393 (embrüo siirdamine) piirhind × teenuse arv ühe PGT-M-i ja KVV tsükli kohta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Teenuse (max) kulu: $199,27 \times 1,9 = 387,98$     | [35]                                |
| – PGT-M-i korral siiratakse sulatatud embrüod                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |                                     |
| KVV ravimite (naatriumenoksapariin, düdrogesteroon, deksametasoon, metüülprednisoloon, prednisoloon, östradiool) kulu ühe KVV tsükli kohta; N97 või Z31.2 koodiga retseptide summa ÷ KVV teenuse arv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | $14\,133 \div 584 = 24,20$                           | [132, 133]                          |
| <b>KVV kulu kokku</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>3469,53</b>                                       |                                     |

KVV – kehaväline viljastamine, PGT-M – embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes.

## Summary

### Preimplantation genetic testing for monogenic abnormalities

**Objective:** To evaluate the cost-effectiveness and budget impact of preimplantation genetic testing for monogenic abnormalities (PGT-M) in Estonia compared with natural conception, to inform decisions on routine public funding.

**Methods:** Systematic literature searches were conducted in PubMed for clinical guidelines, evidence on effectiveness and safety, and economic evaluations of PGT-M. In addition, international reimbursement practices were reviewed. A meta-analysis of single-arm studies was performed to estimate clinical pregnancy and live birth rates following *in vitro* fertilisation (IVF) with PGT-M. Safety evidence from meta-analyses comparing preimplantation genetic testing plus IVF versus IVF alone was summarized. A de novo cost-effectiveness model and a five-year budget impact analysis were developed from the Estonian Health Insurance Fund perspective, assuming up to three PGT-M cycles per couple.

**Results:** Eleven guidelines from seven organizations recommend considering PGT-M for serious monogenic diseases with a clear genetic cause, substantial impact on life expectancy or quality of life, and limited treatment options. Public funding for PGT-M is available in several countries, typically with restrictions on indications and number of cycles.

No comparative studies directly assessed the effectiveness of PGT-M plus IVF versus natural conception. In 19 single-arm studies, pooled clinical pregnancy and live birth rates per IVF cycle with PGT-M were 51% (95% CI 45–58%) and 44% (95% CI 38–50%), respectively. Safety outcomes were largely similar between preimplantation genetic testing plus IVF and IVF alone, although preterm birth was slightly more frequent with the former (OR 1.12, 95% CI 1.03–1.21). No evidence compared the combined safety of PGT-M and IVF with natural conception.

Seven cost-effectiveness studies showed generally favourable results for PGT-M, though many had methodological limitations. In the Estonian model, PGT-M with IVF was cost-saving over a 10-year horizon, yielding an average gain of 0.1 quality-adjusted life years (QALY) per woman and reducing costs, primarily by preventing births of children with severe monogenic diseases and reducing pregnancy terminations. Results were robust in most sensitivity analyses at a €20,000/QALY threshold.

The budget impact analysis, assuming 10 eligible couples annually, estimated an additional cost of €77,900 in year one with PGT-M, decreasing to €27,300 by year five, with net savings emerging from year seven onward due to avoided treatment costs. Compared with current partial cross-border funding, routine funding would add only modest biopsy- and transportation related costs.

**Conclusions:** Publicly funded PGT-M could be cost-saving and have a limited short-term budget impact in Estonia when restricted to clearly defined indications and a limited number of cycles.

**Citation:** Alloja J, Pallasma E, Muru K, Ehrenberg A, Juus E, Jürisson M. Embrüote siirdamiseelne testimine monogeense haiguse suhtes, tervisetehnoloogiate hindamise raport TTH79. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi tervisetehnoloogiate hindamise keskus; 2025.