

Tervishoiu toimetised



Loote mitteinvasiivse kromosoomhaiguste sõeluuringu rakendamine kõikidele rasedatele

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH75

**Tartu Ülikool
2024**

Raporti on koostanud:

Janika Alloja, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse vanemmajandusanalüütik

Lembi Caroline Nohrin, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse terviseanalüütik

Ele Hanson, SA Tartu Ülikooli Kliinikumi vanemarst-õppejõud sünnitusabi ja günekoloogia erialal

Eva Juus, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse vanemmajandusanalüütik

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaasprofessor

Tänu sõnad

Täname Celvia labori juhatajat Kaarel Krjutškovi NIPTIFY statistika eest, Tervisekassa analüütika osakonna statistik-analüütikut Triin Võrnot koostöö eest KH-ga laste tervishoiukulude väljastamisel ning Tiina Östermanni, Malle Avarsood ja Karin Kõndi Tervisekassast raporti retsenseerimise eest.

Keeletoimetaja Merily Šmidt

Viide raportile:

Alloja J, Nohrin LC, Hanson E, Juus E, Jürisson M. TTH75 Loote mitteinvasiivse kromosoomhaiguste sõeluuringu rakendamine kõikidele rasedatele. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2024.

Loote mitteinvasiivse kromosoomhaiguste sõeluuringu rakendamine kõikidele rasedatele:

ISBN (pdf): 978-9985-4-1457-6

Tervisetehnoloogia raporti koostamist toetas Tervisekassa.

SISUKORD

Lühendid ja mõisted.....	4
Kokkuvõte	6
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	9
2. Sünnieelne sõeluuring loote kromosoomhaiguste suhtes.....	10
2.1. Kromosoomhaigused.....	10
2.2. KH-de sünnieelne diagnoosimine ja sõeltesti meetodid	12
2.3. Sünnieelne KH-de sõeluuring Eestis.....	14
2.4. Universaalse NIPT-i strateegia oodatav tervisekasu	17
2.5. Kokkuvõte	17
3. Ravijuhendite soovitusel NIPT-i rakendamiseks.....	19
4. NIPT-i rakendamine teistes riikides.....	22
5. Tõendus universaalse NIPT-i strateegia tervisekasu kohta	25
5.1. Universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegia tervisetulemid	25
5.2. NIPT-i diagnostiline täpsus kõigil rasedatel võrreldes ainult kõrge KH riskitasemega rasedatega	26
5.3. Kokkuvõte	32
6. Tõendus universaalse NIPT-i strateegia kulutõhususe kohta.....	34
6.1. Kulutõhususe uuringute meetodika.....	34
6.2. Kulutõhususe uuringute tulemused	37
6.3. Kokkuvõte	40
7. Universaalse NIPT-i strateegia korraldus Eestis	41
8. Universaalse NIPT-i strateegia kulutõhususe analüüs Eestis	44
8.1. Kulutõhususe analüüsi meetodika.....	44
8.1.1. Mudeli kirjeldus	44
8.1.2. Mudeli sisendandmed.....	45
8.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused	54
8.3. Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest	58
9. Universaalse NIPT-i strateegia eelarve mõju analüüs Eestis.....	60
10. Järeldused	62
Kasutatud kirjandus	64
Lisa 1. Lähteülesanne.....	73
Lisa 2. Raporti meetodika	75
Lisa 3. NIPT-i diagnostiline täpsus metaanalüüside põhjal	77
Lisa 4. Kromosoomhaigusega laste tervishoiukulud.....	83
Lisa 5. Teised kulutõhususe analüüsi tulemused	85
Summary	87

Lühendid ja mõisted

Lühendid

CI	ingl <i>confidence interval</i> , usaldusintervall
CNV	ingl <i>copy number variation</i> , mikrodeletsioon või -duplikatsioon
EQ-5D	ingl EuroQol 5-D; standardiseeritud küsimustik tervisega seotud elukvaliteedi mõõtmiseks
ICER	ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> , täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab uue sekkumise rakendamise lisakulu ühe tervisetulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse sekkumisega
QALY	ingl <i>quality-adjusted life-year</i> , kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii elatud aastad kui ka sel ajal kogetud elukvaliteedi. Elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale.
KH	kromosoomhaigus; geneetiliste haiguste rühm, mida põhjustab kromosoomide arvu või struktuuri anomaalia
T21	21. kromosoomipaari trisoomia ehk Downi sündroom
T18	18. kromosoomipaari trisoomia ehk Edwardsi sündroom
T13	13. kromosoomipaari trisoomia ehk Patau sündroom
SCA	ingl <i>sex chromosome aneuploidy</i> , sugukromosoomide aneuploidia ehk SCT-d ja Turneri sündroom
SCT	ingl <i>sex chromosome trisomy</i> , sugukromosoomide trisoomia ehk Klinefelteri, Jacobi ja trisoomia X sündroom
NIPT	ingl <i>non-invasive prenatal test</i> ; mitteinvasiivne rakuvabal platsentaarse päritoluga DNA-l põhinev sünnieelne sõeltest kromosoomhaiguste avastamiseks
NT	ingl <i>nuchal translucency</i> , kuklapiirkonna läbikumavus
PEV	positiivne ennustusväärtus; õigepositivsete sõeltestide osakaal kõigist positiivsetest sõeltestidest
SA	ingl <i>structural abnormality</i> , kromosoomide struktuuri kõrvalekalle
RAT	ingl <i>rare autosomal trisomy</i> , harvaesinev autosoomne trisoomia
EUROCAT	ingl European Registration of Congenital Anomalies and Twins, Euroopa kaasasündinud väärarendite ja kaksikute registrite võrgustik

Mõisted

Amniotsentees	protseduur lootevee võtmiseks, eesmärk on diagnoosida lootel pärilikke haigusi
Aneuploidsus	kromosoomide arvu anomaalia

Autosoom	kromosoom, mis esineb normaalses kromosoomistikus kahekordselt
Baasstsenaarium	kulutõhususe analüüsi stsenaarium, milles kasutatakse mudeli sisendparameetrite kõige tõenäolisemaid väärtusi
Deletsioon	kromosoomi segmendi puudumine
Deterministlik tundlikkuse analüüs	analüüs, millesulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis kasutatud sisendparameetrite väärtusi muudetakse ükshaaval tõenäolises suunas ja ulatuses
Duplikatsioon	kromosoomi segmendi kahekordsus
Kombineeritud sõeluuring	sünnieelne kromosoomhaiguste sõeluuring, kus riskihinnang arvutatakse ultraheliuuringu markerite, seerummarkerite ning naise vanuse jm tunnuste põhjal
Koorionbiopsia	protseduur koorionirakkude võtmiseks, eesmärk on diagnoosida lootel pärilikke haigusi
Monosoomia	kromosoomi puudumine ühes kromosoomipaaris
Mosaiiksus	olukord, kus mõnes rakus esineb kromosoomianomaalia ja teistes mitte
Riskipõhise NIPT-i strateegia	sünnieelne kromosoomhaiguste sõeluuring, kus kõigile rasedatele pakutakse kombineeritud sõeluuringut ja kombineeritud sõeluuringuga vahepealse riskitaseme hinnangu saanutele lisaks NIPT-i
Spetsiifilisus	tõenäosus, et sõeltest on negatiivne haiguse puudumisel
Tavapraktika	kromosoomhaiguste sõeluuringu strateegiaulutõhususe analüüsis, mis koosneb riskipõhise NIPT-i strateegiast ja soovi korral tasulisest NIPT-ist
Triploidia	liigse kromosoomi esinemine kõigis kromosoomipaarides
Trisoomia	liigse kromosoomi esinemine ühes kromosoomipaaris
Tundlikkus	tõenäosus, et sõeltest on positiivne haiguse esinemisel
Tõenäosuslik tundlikkuse analüüs	analüüs, millesulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis kasutatud sisendparameetrite väärtusi muudetakse korraka vastavalt parameetrite eeldefineeritud jaotusele
Universaalse NIPT-i strateegia	sünnieelne kromosoomhaiguste sõeluuring, kus kõigile rasedatele pakutakse NIPT-i
Valenegatiivsus	negatiivne sõeltest haiguse korral
Valepositiivsus	positiivne sõeltest haiguse puudumisel

Kokkuvõte

Kromosoomhaigusi (KH-sid) põhjustavad kõrvalekalded kromosoomide normaalsest arvust või struktuurist ning need võivad kliiniliselt avalduda väärendite ning füüsilise ja/või vaimse arengu peetusena. Levinuimad KH-d on Downi (T21), Edwardsi (T18), Turneri ja Patau (T13) sündroom. KH-de suure emotsionaalse ja majandusliku koormuse tõttu püütakse neid tuvastada enne sündi, et anda perele võimalus otsustada, kas ollakse valmis kasvatama KH-ga last või katkestatakse rasedus. KH-sid diagnoositakse invasiivsete meetoditega, millega kaasneb raseduse katkemise risk, mistõttu on need näidustatud vaid kõrge KH riskitasemega naistele.

T21, T18 ja T13 riski hindamiseks rakendatakse Eestis raseda vereanalüüsil ja loote ultrahelil põhinevat I trimestri kombineeritud sõeluuringut ning kõrge riskihinnangu saanud rasedatele lisaks mitteinvasiivset rakuvalal platsentaarse päritoluga DNA-l põhinevat testi (ingl *non-invasive prenatal test*, NIPT). NIPT on täpsem kui kombineeritud sõeluuring ja võimaldab testida rohkemate KH-de suhtes, seega on paljud rasedad Eestis otsustanud testi teha tasulisena. Siinse raporti eesmärk on hinnata NIPT-i kõikidele üksik- ja kaksikrasedusega naistele rakendamise kulutõhusust ja eelarve mõju Eestis võrreldes senise praktikaga (vastavalt universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegia).

NIPT-i käsitlevate ravijuhendite leidmiseks tehti süstemaatiline otsing. Leitud 13 ravijuhendist anti konkreetne soovitus NIPT-i näidustuse kohta eelkõige uuemates, alates 2021. aastast avaldatud ravijuhendites. Neist neljas (kaks USA, üks Belgia ja üks rahvusvaheline ravijuhend) soovitati NIPT-i selle suurema täpsuse pärast kõikidele rasedatele, Poola ravijuhendis vaid kõrge KH riskitasemega rasedatele. Saksamaa ravijuhendis nimetati alternatiividena nii riskipõhise kui ka universaalse NIPT-i strateegia. Peaaegu kõigis ravijuhendites tõsteti esile, et universaalse NIPT-i strateegias jääb sõeluuringu osana alles ultraheli, mis tuleks teha enne NIPT-i. Lisaks enim levinud trisoomiatele (T21, T18 ja T13) soovitati uuematest ravijuhenditest kolmes testida sugukromosoomide aneuploidsuse suhtes ja kahes teatud mikrodeletsioonide suhtes, ühes jäeti teised KH-d täpsustamata ning ühes soovitati teised KH-d nimetada juhuleidudena.

NIPT-i rakendamise kohta teistes riikides tehti sirveotsing. NIPT-i rahastatakse üle riigi kõigile rasedatele vaid Belgias ja Hollandis ning regionaalse prooviuuringu kaudu Soomes. Teistes Euroopa riikides on NIPT rahastatud vaid kõrge KH riskitasemega rasedatele (ülejäanud Soome, Rootsi, Prantsusmaa, Inglismaa, Taani, Saksamaa, Island, Norra) või

rahastus puudub (Läti, Leedu). Peamine takistus universaalse NIPT-i strateegiale üleminekul on selle suur mõju eelarvele.

Universaalse NIPT-i strateegia tervisekasu kohta info kogumiseks tehti süstemaatilised otsingud metaanalüüside ja seda strateegiat rakendavate riikide kohta. Leitud 11 metaanalüüsi ning Hollandi ja Belgia üleriigiliste NIPT-i uuringute põhjal ei leitud siinses raportis, et NIPT-i diagnostiline täpsus universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegias statistiliselt oluliselt erineks. Tõenduse kvaliteedi tase varieerus KH-de ja diagnostilise täpsuse näitajate seas mõõdukast kuni väga madalani. Eelkõige oli probleemiks punkthinnangute usaldusintervallide puudumine, mistõttu oli keeruline hinnata rühmadevahelise erinevuse statistilist olulisust. Süstemaatilise otsinguga ei leitud infot, et võrrelda KH-de avastamise, valepositiivsuse ja diagnostiliste uuringute määra riskipõhise ja universaalse NIPT-i strateegias ühe riigi kontekstis.

Universaalse NIPT-i strateegia kulutõhususe ülevaateks tehti süstemaatiline otsing, mille tulemusena leiti 21 uuringut. Valdavas osas uuringutest väljendati tervisekasu avastatud T21, T18 ja T13 juhtude arvuna ning arvesse võeti vaid rasedusaegsed kulud. Nendes uuringutes oli universaalse NIPT-i strateegia täiendkulu tõhususe määr 88 000 – 6 625 000 eurot täiendavalt avastatud KH juhu kohta ning ühes uuringus oli see strateegia võrreldes riskipõhise NIPT-i strateegiaga domineeritud. Suur varieeruvus täiendkulu tõhususe määras tulenes eelkõige erinevustest NIPT-i hinnas ja universaalse NIPT-i efektiivsuses. KH-ga laste kuludega arvestamine ning vähem levinud KH-de suhtes sõelumine võib universaalse NIPT-i strateegia kulutõhusust parandada, kuid selle kohta oli vähe uuringuid. Selliselt arvatud täiendkulu tõhususe määra puuduseks on muude tervisekasude ja -kahjudega mitteamestamine ning samuti raske tõlgendatavus kokkulepitud kulutõhususe piirmäära puudumise tõttu. Kahest uuringust, kus tervisekasu mõõdeti kvaliteetsetes eluaastates, oli ühes universaalse NIPT-i strateegia täiendkulu tõhususe määr 196 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta, mida enamiku riikide piirmäärade põhjal ei saa pidada kulutõhusaks, ja teises oli strateegia domineeritud.

Raportis käsitleti ka universaalse NIPT-i strateegia optimaalset korraldust Eestis. Universaalse NIPT-i strateegias hinnataks endiselt I trimestril enim levinud KH-de riski, kuid riskihinnangu aluseks oleks kombineeritud sõeluuringu asemel NIPT. NIPT-i alusel jagataks rasedad kõrge KH riskitasemega rühma, kellele pakutakse invasiivset uuringut, ja madala KH riskitasemega rühma, keda KH-de suhtes edasi ei uurita. Ära kaob vahepealse KH riskitaseme kategooria. NIPT-i spetsiifikast tulenedes suureneks juhuleidude arv ja seeläbi geneetiku töökoormus.

Universaalse NIPT-i strateegias jääb sõeluuringu osana alles ultraheli väärendite tuvastamiseks. Ultraheli tegemisel enne või pärast NIPT-i on oma tugevused ja nõrkused, mistõttu tuleks selles kokku leppida laiemas ringis.

Universaalse NIPT-i strateegia kulutõhususe analüüs Eesti kontekstis tehti Tervisekassa ja patsiendi perspektiivist, et arvestada patsiendi kuludega tasulise NIPT-i tegemisel. Ajaperspektiiviks võeti 18 aastat. Universaalse NIPT-i strateegia täiendkulu tõhususe määr võrreldes Eesti tavapraktikaga oli 84 800 eurot täiendavalt avastatud KH juhu kohta ja 91 900 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta. Seega ei saa Eesti kulutõhususe piirmäärade põhjal universaalse NIPT-i strateegiat pidada kulutõhusaks. Kõrge täiendkulu tõhususe määr tuleneb suuresti NIPT-i kõrgest hinnast võrreldes vereseerumi analüüside hinnaga (ultraheli tehakse mõlemas strateegias): 256 eurot vs. 16 eurot tavapraktika korral.

NIPT-i hind peaks olema 155 või 115 eurot, et universaalse NIPT-i strateegia oleks kulutõhus vastavalt 40 000-eurose ja 20 000-eurose piirmäära juures. Kuigi KH-ga laste sünde on universaalse NIPT-i strateegias 41% vähem, on KH-ga lapse sünd harv ning seetõttu tervisekasu ja tervishoiukulude kokkuhoid kogu rasedate kohordi kohta väike. Lisaks, kuigi universaalse NIPT-i strateegiaga väheneb valepositiivsete sõeltestide arv 82%, on selle mõju elukvaliteedile ajaliselt piiratud ja seetõttu mõju kvaliteetsete eluaastate arvule väike. Täiendkulu tõhususe määra mõjutab kõige rohkem harvaesinevate KH-de avastamisega arvestamine ja pikk ajaperspektiiv, mille jooksul kumuleerusid universaalse NIPT-i strateegia tervisekasu ja sääst, sest KH-ga lapsi sündis selles strateegias vähem. Viieaastase ajaperspektiivi või ainult enim levinud trisoomiate ja Turneri sündroomi avastamisega arvestades oleks täiendkulu tõhususe määr tunduvalt kõrgem, vastavalt 148 000 ja 399 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta.

Universaalse NIPT-i strateegia eelarve mõju analüüs tehti Tervisekassa viie aasta perspektiivist. Esimesel aastal kaasneks universaalse NIPT-i strateegiaga Tervisekassale võrreldes tavapraktikaga lisakulu 2,90 miljonit eurot (kasv 142%). Viiendaks aastaks väheneks lisakulu 2,83 miljonile eurole, sest KH-ga laste sünni vähenemisel tekiks iga-aastane kokkuhoid nende tervishoiukulude arvelt. Juhul kui NIPT-i hind oleks universaalse NIPT-i strateegias 155 eurot või 115 eurot, oleks universaalse NIPT-i strateegia lisakulu esimesel aastal vastavalt 1,59 ja 1,08 miljonit eurot.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Siinse raporti eesmärk on hinnata mitteinvasiivset rakuvabal platsentaarse päritoluga DNA-l põhinevat testi (ingl *non-invasive prenatal test*, NIPT) kõikidele rasedatele rakendamise kulutõhusust ja eelarve mõju Eestis võrreldes senise tavapraktikaga, kus NIPT-i pakutakse vaid raseduse I trimestri kombineeritud sõeluuringul kõrge kromosoomhaiguse (KH) riskihinnangu saanud rasedatele (edaspidi vastavalt universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegia). Seega ei võrrelda raportis sõeluuringu meetodeid, s.o NIPT-i kombineeritud sõeluuringuga, vaid sõeluuringu strateegiaid, s.o universaalse NIPT-i strateegiat riskipõhisega. Raportis ei käsitleta üldjuhul ka teisi I trimestri kombineeritud sõeluuringuga tuvastatavaid seisundeid (nt preeklampsia risk ja loote väärarengud, mis pole seotud KH-ga).

Raporti lähteülesandes (vt lisa 1) olid järgmised uurimisküsimused:

1. Milline on NIPT-i rakendamise praktika eri riikides, sealhulgas uuringu sihtrühmad?
2. Milline on tõendus NIPT-i tervisekasu kohta?
3. Milline on tõendus NIPT-i kulutõhususe kohta?
4. Milline on NIPT-i optimaalne korraldus Eestis?
5. Milline on NIPT-i kulutõhusus Eestis?
6. Milline on NIPT-i eelarve mõju Eestis?

Raporti fookusest lähtudes täpsustati uurimisküsimusi ja lisati veel üks uurimisküsimus:

1. Milline on NIPT-i rakendamise praktika eri riikides, sealhulgas uuringu sihtrühmad?
2. Millised on ravijuhendite soovitus NIPT-i rakendamise kohta?
3. Milline on tõendus universaalse NIPT-i strateegia tervisekasu kohta?
4. Milline on tõendus universaalse NIPT-i strateegia kulutõhususe kohta?
5. Milline on universaalse NIPT-i strateegia optimaalne korraldus Eestis?
6. Milline on universaalse NIPT-i strateegia kulutõhusus Eestis?
7. Milline on universaalse NIPT-i strateegia eelarve mõju Eestis?

Raporti peatükis 2 tehakse sissejuhatus uurimisteemasse, sellele järgneb teiste riikide praktika (peatükk 3) ja ravijuhendite soovituste (peatükk 4) ülevaade. Kirjanduse ülevaade universaalse NIPT-i strateegia tervisekasu ja kulutõhususe kohta võrreldes riskipõhise NIPT-i strateegiaga tuuakse peatükkides 5 ja 6. Seitsmendas peatükis kirjeldatakse universaalse NIPT-i strateegia 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. Sünnieelne sõeluuring loote kromosoomhaiguste suhtes

Siinses peatükis antakse lühiülevaade KH-dest ja nende sünnieelse tuvastamise meetoditest, sealhulgas NIPT-ist. Seejärel kirjeldatakse sünnieelset sõeluuringut Eestis ja arutletakse, milline on oodatav tervisekasu juhul, kui NIPT-i pakutaks kõigile rasedatele.

2.1. Kromosoomhaigused

KH-d on geneetiliste haiguste rühm, mida põhjustab kromosoomide arvu või struktuuri anomaalia. Inimese normaalne karüotüüp sisaldab 46 kromosoomi: 22 paari homogeenseid kromosoomi ehk autosoomi ja kahte sugukromosoomi. Üks komplekt autosoomi ja X-sugukromosoom päritakse emalt (s.o munarakust) ning teine komplekt autosoomi ja X- või Y-sugukromosoom isalt (s.o seemnerakust). Kromosoomide arvu anomaalia ehk aneuploidsuse korral võib mõnes kromosoomipaaris olla üks kromosoom kahekordselt (trisoomia) või puudu (monosoomia) või on kõigis kromosoomipaarides üks kromosoom kahe- (triploidia) või enamkordselt (polüploidia). Kromosoomide struktuuri kõrvalekalde korral võib näiteks ühe kromosoomi segment puududa (deletsioon), korduda (duplikatsioon), olla ümberpööratud (inversioon) või asuda vales kohas (translokatsioon). (1, 2)

KH-d tekivad enamasti raku jagunemise vea tõttu muna- või seemneraku moodustumisel, harvem ka loote varases arengufaasis, mil see võib põhjustada mosaiiksust ehk olukorda, kus mõnes rakus esineb kromosoomianomaalia ja teistes mitte (1, 2). Aneuploidsuse risk kasvab ema vanusega, kuid struktuuri kõrvalekallete risk on vanusest sõltumatu (3). KH ja eelkõige aneuploidsuse tõttu rasedus sageli katkeb – see on põhjuseks 60–70% raseduse katkemiste korral (4–6). KH-d võivad põhjustada ka väärendeid ning füüsilise ja/või vaimse arengu peetust. Näiteks autosoomide trisoomiaid iseloomustab sageli vaimne alaareng ja organite kaasasündinud arenguhäired, seevastu sugukromosoomide trisoomiate korral esinevad pigem õpiraskused ja käitumisprobleemid (vt tabel 2.1). Kromosoomide struktuuri kõrvalekaltest on tõsiseimad tagajärjed geneetilise materjali kaotsiminekul: näiteks mikrodeletsioonide korral võib esineda sügavat intellektipuuet ja organite väärendeid, kuid inversiooni korral enamasti sümptomid ei avaldu (7, 8). Teada on üle tuhande KH (1, 2).

Seega võivad KH-d mõjutada lapse elumust, lapse ja tema pere elukvaliteeti ning tervishoiu- ja teisi kulusid. Näiteks oli Tervisekassa 2023. aasta statistika (9) põhjal alla viieaastaste KH-ga (raviarvel diagnoosikood D82.1 või Q90–99) laste keskmine tervishoiukulu aastas kahekordne võrreldes ülejäänud samas vanuses lastega: vastavalt 1147 ja 582 eurot.

Tabel 2.1. Levinumate KH-de risk ja kliiniline avaldumine (järjestatud sageduse järgi Euroopas) (10–17)

KH	Põhjus	Risk 10 000 elussünni kohta		Kliiniline avaldumine
		Euroopa 2000–2021 (13–15)	Eesti 2020 (16, 17)	
Downi sündroom (T21)	21. kromosoomipaari trisoomia	25,3 ^a	39,8	Kerge kuni mõõdukas intellektipuu, võib esineda südame- või muude organite vääramendeid.
Edwardsi sündroom (T18)	18. kromosoomipaari trisoomia	6,7 ^a	12,2	Sügav intellektipuu ning südame ja teiste organite kaasasündinud arenguhäired. Enamik sureb enne esimest eluaastat.
Turneri sündroom (monosoomia X)	Sugukromosoomi aneuploidia X naistel	2,8 ^a	3,1	Võib esineda südame või neeru arengurikkeid, kuulmisprobleeme ja õpiraskusi, täiskasvanueas viljatust.
Patau sündroom (T13)	13. kromosoomipaari trisoomia	2,5 ^a	0,8	Sügav intellektipuu ning aju, südame ja teiste organite kaasasündinud arenguhäired. Enamik sureb enne esimest eluaastat.
Triploidia	Kõikide kromosoomide trisoomia	1,7 ^b	3,1	Elussünd üksikutel juhtudel, tõsised arengurikked, mis põhjustavad surma.
DiGeorge'i sündroom	22. kromosoomi mikrodeletsioon (22q11.2)	1,0 ^b	–	Enamasti kerge kuni mõõdukas intellektipuu ja/või hilinevad kõneareng, ka südamerikked, immuunsüsteemi puudulikkus ja/või teised terviseprobleemid. Võib esineda autismi ja psüühilisi haigusi.
Klinefelteri sündroom	Sugukromosoomi trisoomia XXY meestel	0,8 ^c	0,8	Võib esineda õpiraskusi, täiskasvanueas viljatust.
Trisoomia X sündroom	Sugukromosoomi trisoomia XXX naistel	0,6 ^b	–	Võib esineda õpiraskusi, käitumisprobleeme, arenguhäireid.
Jacobi sündroom	Sugukromosoomi trisoomia XYY meestel	0,3 ^b	–	Võib esineda õpiraskusi, kõne- ja käitumisprobleeme.
Prader-Willi sündroom	15. kromosoomi isapoolne mikrodeletsioon (15q11.2) ^d	0,1 ^b	–	Sünni järel sageli toitumisraskused ja madal lihastoonus. Hiljem võivad esineda arengus mahajäämus, käitumisprobleemid, ülekaalulisus.
Williamsi sündroom	7. kromosoomi mikrodeletsioon (7q11.23)	0,1 ^b	–	Kerge kuni mõõdukas intellektipuu, südame-veresoonkonnahaigused.
Angelmani sündroom	15. kromosoomi emapoolne mikrodeletsioon (15q11.2) ^d	< 0,1 ^b	–	Sügav intellektipuu, arengust mahajäämus, krampid, probleemid tasakaalu ja kõndimisega.

Märkused: ^a vahemikus 2017–2021, ^b vahemikus 2000–2006, ^c vahemikus 2006–2010, ^d esineb ka ühelt vanemalt mõlema 15. kromosoomi pärimise korral.

KH-de üldlevimus (s.o võttes arvesse elus- ja surnultsüüde ning KH tõttu raseduse katke(sta)misi) Euroopas oli 2006.–2010. aastal keskmiselt 36,4 juhtu 10 000 elussünni kohta, tuginedes Euroopa kaasasündinud väärarendite ja kaksikute registreeritud võrgustikku (ingl European Registration of Congenital Anomalies and Twins, EUROCAT) kuuluva 21 riigi andmetele (13). Eestis mõõdeti 2020. aastal sama meetodikaga KH-de üldlevimuseks 77,3 juhtu 10 000 elussünni kohta (16). EUROCAT-i andmetel esines kõige rohkem Downi (edaspidi T21), Edwardsi (edaspidi T18), Patau (edaspidi T13) ja Turneri sündroomi: vastavalt 58%, 13%, 6% ja 6% KH-dest (13). Teiste, harvaesinevate autosoomsete trisoomiate (ingl *rare autosomal trisomy*, RAT) üldlevimus on EUROCAT-i varasemate, 2000.–2006. aasta andmete põhjal üks juht, sugukromosoomide trisoomiate (ingl *sex chromosome trisomy*, SCT) üldlevimus kaks juhtu ja kromosoomide struktuuri kõrvalekallete (ingl *structural abnormality*, SA) üldlevimus viis juhtu 10 000 elussünni kohta (15).

KH-de diagnoosimine võib ajas kasvada nii sünnitajate vanuse suurenemise (13) kui ka üha rohkemate KH-de suhtes testimise tõttu. EUROCAT-i andmetel suurenes perioodil 2009–2018 T21, T18 ja T13 üldlevimus keskmiselt vastavalt 0,7%, 1,7% ja 1,9% aastas (18).

KH-de elussünni levimus oli Euroopa riikides keskmiselt 14,8 ja Eestis 10,7 juhtu 10 000 elussünni kohta (13, 16). Ka elussündide seas esines kõige sagedamini T21 juhte (66%). Eestis 2020. aastal T21-ga lapsi ei sündinud, sest kõik selle diagnoosiga rasedused katkestati (16). KH-ga laste sünni sagedust mõjutavad riigiti nii sünnieelse sõeluuringu ülesehitus kui ka raseduse katkestamise ja puudega lapse kasvatamisega seotud tõekspidamised (19, 20).

KH-sid ei ole võimalik välja ravida. Suure emotsionaalse ja majandusliku koormuse tõttu püütakse KH-sid tuvastada enne sündi, et anda perele võimalus otsustada, kas rasedus katkestada või mitte.

2.2. KH-de sünnieelne diagnoosimine ja sõeltesti meetodid

Enne sündi saab KH-sid diagnoosida loote või platsentast saadud geneetilise materjali põhjal, mida saadakse amniotsenteesi või koorionbiopsiaga (21). Amniotsenteesi ehk looteveeuuringu korral võetakse loote rakud transabdominaalse punktsiooninõelaga looteveest, koorionbiopsia korral punkteeritakse koorioni ehk areneva platsenta kudet (21). Mõlema meetodiga kaasneb raseduse katkemise risk: Salomoni jt 2019. aasta metaanalüüsi põhjal vastavalt 0,30% ja 0,20% (22). Seetõttu on invasiivne diagnostika näidustatud vaid loote kõrge KH riskitaseme korral.

Enne sündi KH riski hindamine võib põhineda erinevatel meetoditel, sealhulgas ema vanusel, seerum- ja ultraheliuuringul, ning ka hindamise aeg võib varieeruda (23). Seerumuuringuga mõõdetakse teatud markerite väärtusi raseda vereanalüüsis (23). Ultraheliuuringul hinnatakse lootel nähtavaid KH-dele viitavaid anatoomilisi markereid (23). Alates 2000ndatest on esmase sõeltestina laialdaselt kasutusel raseduse I trimestri kombineeritud sõeluuring, kus riskihinnang põhineb kõigi eespool nimetatud meetodite kombineerimisel (23).

Uue sõeluuringu meetodina kasutatakse üha enam mitteinvasiivset sünnieelset testi (ingl *non-invasive prenatal testing*, NIPT; ka *non-invasive prenatal screening*, NIPS), mis põhineb ema veres ringleva platsentaarset päritolu rakuvaba DNA fragmentide analüüsil (24). DNA analüüsiks saab kasutada ülegenoomset või vaid valitud DNA segmentide sekveneerimist (24). Kuna NIPT võib anda valepositiivseid ja -negatiivseid tulemusi, on see sõeltest ja loote KH kahtluse korral tuleb diagnoos kinnitada invasiivse meetodiga (24). NIPT-i saab kasutada sünnieelses KH sõeluuringus esmase testina, s.o kõigil rasedatel, või teisese testina pärast kombineeritud sõeluuringut.

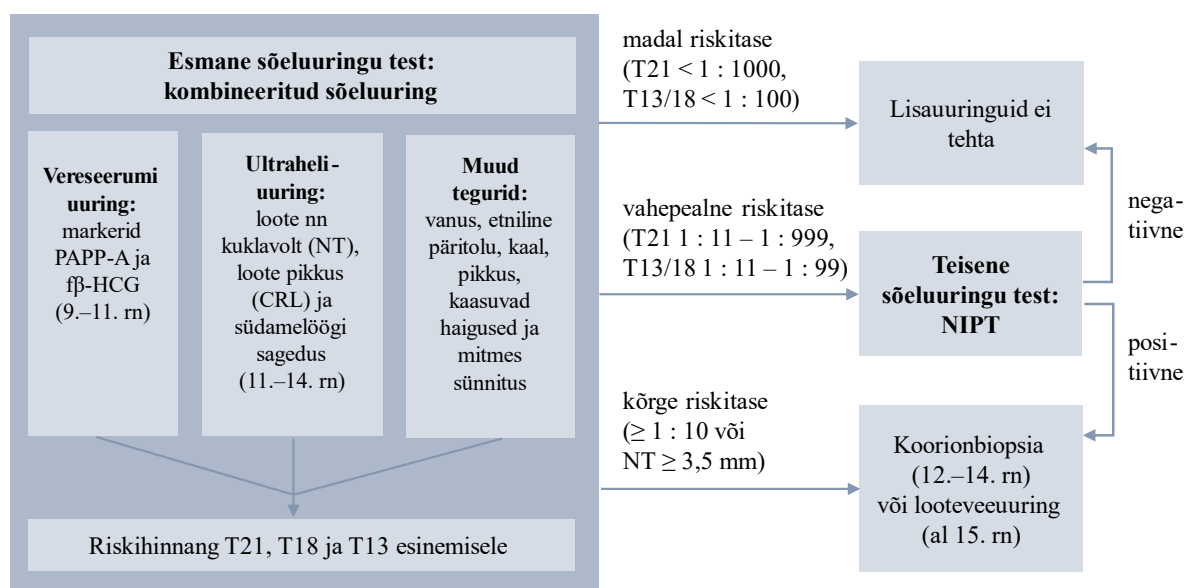
NIPT-i tugevuseks on KH-de kõrgem avastamismäär ning madalam valepositiivsuse määr. Näiteks Santorumi jt 2017. aasta uuringus (25) tuvastati kombineeritud sõeluuringuga 4,7% valepositiivsuse määra juures 91,2% T21 juhtudest ning valepositiivsuse määra langedes alanes ka avastamismäär. Seevastu NIPT-i tundlikkus ja valepositiivsuse määr T21 tuvastamisel on metaanalüüside põhjal vastavalt 98,8–99,7% ja alla 0,1% (26–30). NIPT-i eelis on ka loote soo täpne tuvastamine, mis võib olla vajalik pärilike haiguste riski hindamisel (31). Ka on NIPT-i võimalik teha varem, alates 10. rasedusnädalast (31) võrreldes 11.–14. rasedusnädalaga kombineeritud sõeluuringus. NIPT on rasedale ja lootele ohutu ning eeldab tervishoiuasutuses vaid vereanalüüsi võtmise pädevust (32).

NIPT-i puudus on testi ebaõnnestumise risk raseda veres ringleva platsentaarset päritolu DNA fragmentide vähesuse tõttu, seepärast võib tekkida vajadus teha kordustest. DNA fragmentide vähesuse võivad tehniliste põhjuste kõrval tekitada madal gestatsioonivanus, raseda ülekaal, raseda teatud tervises seisundid (nt vähk, autoimmuunhaigused), loote aneuploidsus, mosaiiksus jt (33). Mosaiiksus või rasedal esinev vähk, samuti ema enda KH ja kahest arenevast lootest ühe peetumine (ingl *vanishing twin*) võivad põhjustada ka valepositiivseid ja -negatiivseid tulemusi (34). NIPT üksi ei võimalda hinnata väärendite ja rasedusaegsete komplikatsioonide riski (32, 35). Samuti on NIPT kallim kui kombineeritud sõeluuring, Eesti näitel kolm korda (vt ptk 8.1.2.7). Kumbki sõeluuringu meetod ei võimalda hinnata avastatud KH fenotüüpi ehk avaldumist.

2.3. Sünnieelne KH-de sõeluuring Eestis

Eestis hinnatakse kõigil sünnieelses KH-de sõeluuringus osalejatel T21, T18 ja T13 riski. Sõeluuringus osalemine on vabatahtlik.

2016. aastal Eesti Naistearstide Seltsi ja teiste erialaseltside koostöös valminud ja 2024. aastal uuendatud „Sünnieelse diagnostika juhendi“ (21, 36) soovitude põhjal on sünnieelse KH-de sõeluuringu esmane test Eestis raseduse I trimestri kombineeritud sõeluuring, kus T21, T18 ja T13 risk arvutatakse ultraheliuuringu markerite (üldjuhul kuklapiirkonna läbikumavus ehk NT mõõt), seerummarkerite (PAPP-A ja fβ-HCG) ning naise vanuse jm tunnuste põhjal (vt joonis 2.1). Kõrge riskitaseme ($\geq 1 : 10$) korral pakutakse rasedale kohe diagnostilist uuringut, kuid vahepealse riskitaseme (T21 risk $1 : 11 - 1 : 999$, T18 või T13 risk $1 : 11 - 1 : 99$) korral NIPT-i ehk järgmist sõeltesti. Kui NIPT-iga tuvastatakse lisaks T21, T18, T13 või ka Turneri sündroomile teisi KH-sid, siis raporteeritakse need üldiselt juhuleidudena. Kombineeritud sõeluuring ja NIPT on näidustatud vaid üksik- ja kaksikraseduse korral. Kolme ja enama lootega raseduse korral hinnatakse KH riski vaid ultraheliuuringu markerite põhjal.



Joonis 2.1. Raseduse I trimestri KH-de sõeluuring Eestis (kohandatud „Sünnieelse diagnostika juhendist“ (21), (37))

Lühendid: NT – kuklapiirkonna läbikumavus, rn – rasedusnädal, T21 – Downi sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T13 – Patau sündroom

Tervisekassa rahastab NIPT-i alates 2020. aasta algusest ja vaid teatud juhtudel (kõrge KH riskitase ja diagnostilised uuringud on vastunäidustatud, vahepealne KH riskitase, varem

sündinud lapsel diagnoositud trisoomia, varasema raseduse katkemine trisoomia tõttu) (37, 38). Nende näidustuste puudumisel Tervisekassa NIPT-i ei rahasta, kuid rasedal on võimalus teha NIPT ja tasuda selle eest ise. NIPT on Eestis rasedatele tasuta kättesaadav alates 2014. aastast.

II trimestri sõeluuringus KH-de suhtes ei sõeluta, kuid ultraheliga võib olla võimalik tuvastada anotoomilisi viiteid KH-dele. Meditsiinilisel näidustusel on raseduse katkestamine Eestis lubatud 21. rasedusnädala lõpuni (39).

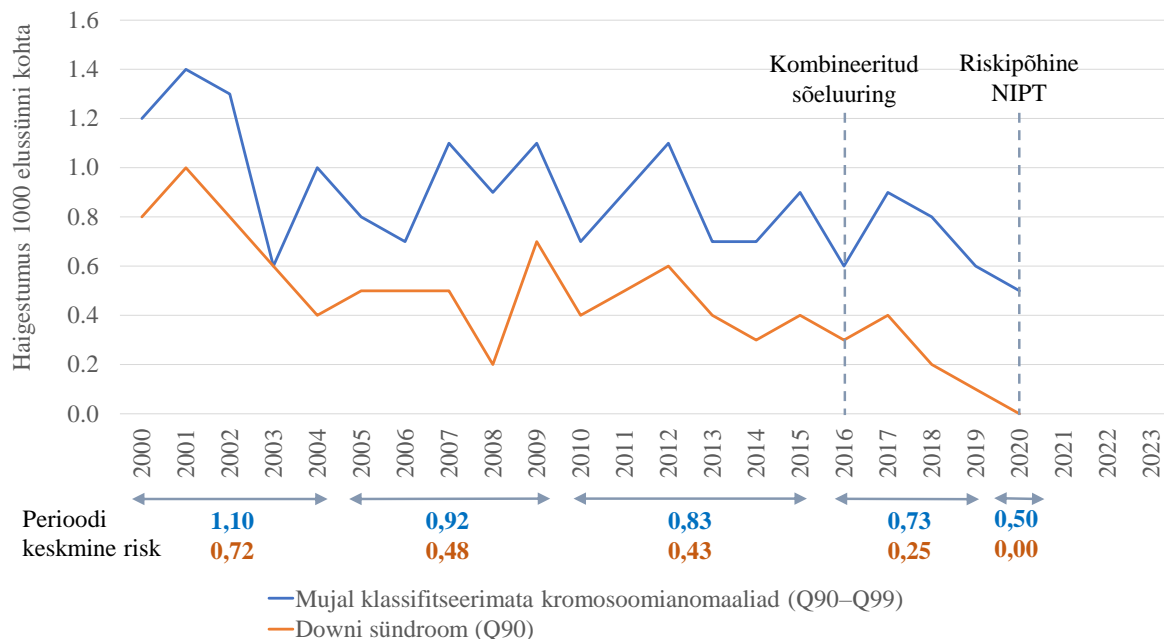
Raseduse infosüsteemi põhise statistika järgi oli kombineeritud sõeluuringu ehk KH-de esmase sõeltesti hõlmatus 2021.–2023. aastal sünnitajate seas 95–96%, lisaks tehti 2–3%-le sünnitajatest raseduse I trimestri ultraheliuuring ilma seerummarkeriteta (vt tabel 2.2). NIPT tehti selle statistika põhjal 9–16% sünnitajatele, kuid tegelik NIPT-i kasutus on ilmselt suurem, sest ainuüksi Tervisekassa rahastas 2022. ja 2023. aastal üle 1400 NIPT-i (9). NIPTIFY ja Tervisekassa andmetele tuginedes ulatub NIPT-i tegijate osakaal 29%-ni sünnitajatest, kusjuures ligikaudu pooled neist on NIPT-i eest ise tasunud (vt ka ptk 8.1.2.3). Koorionbiopsia või looteveeuuring tehti vastavalt 0,4% ja 0,7–1,1% sünnitajatele.

Tabel 2.2. Sünnieelse sõeluuringu ja diagnostika kasutamine Eestis 2021–2023 (40)

	2021		2022		2023	
	Arv	%	Arv	%	Arv	%
Sünnitajad kokku	12 902		11 396		10 631	
Osales I trimestri kombineeritud sõeluuringus	12 258	95,0	10 806	94,8	10 161	95,6
Osales ainult I trimestri ultraheliuuringus	410	3,2	196	1,7	163	1,5
Tehti NIPT	1126	8,7	1370	12,0	1668	15,7
Tehti koorionbiopsia	47	0,4	43	0,4	43	0,4
Tehti amniotsentees	87	0,7	84	0,7	114	1,1

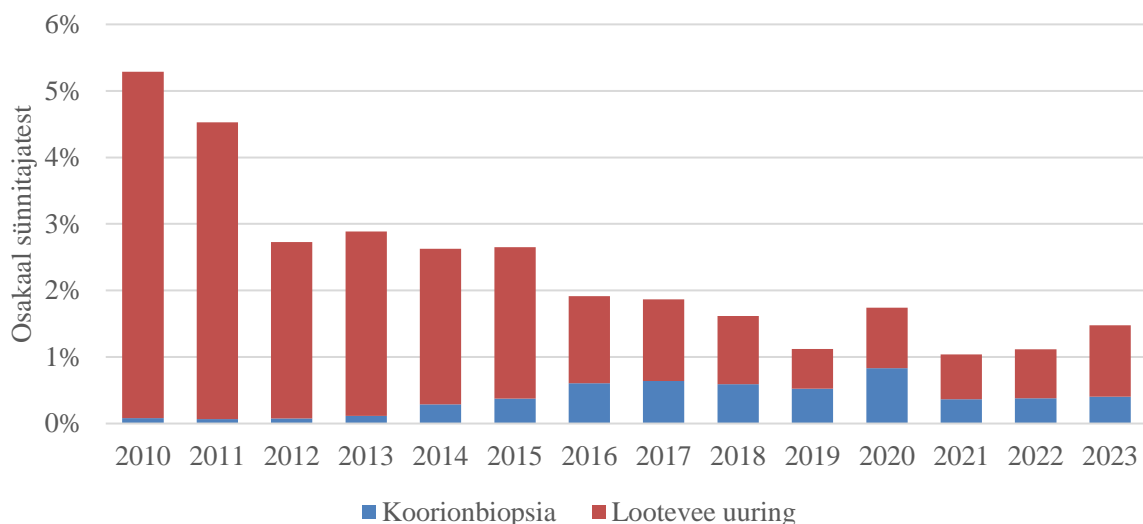
Märkus: sünnitajad võisid ka sõeluuringust keelduda ja info sõeluuringus osalemise kohta võis puududa.

Sünnieelse sõeluuringu kaasajastamise tulemusena on enamik KH-ga looteid Eestis varakult tuvastatud. Kuna suurem osa peresid otsustab KH-ga raseduse katkestada, on vähenenud KH-ga laste sünid (vt joonis 2.2). Näiteks vahemikus 2010–2015 sündis Eestis keskmiselt 0,83 KH-ga last aastas 1000 elussünni kohta, pärast kombineeritud sõeluuringu üleriigilist rakendamist aga 0,73 (lapsi keskmiselt aastas vastavalt 12,0 ja 10,3 (41)). KH-ga laste sünni kohta pärast riskipõhise NIPT-i rahastamist on kahjuks vähem infot, kuid 2020. aasta näitel sündis vaid 0,50 KH-ga last 1000 elussünni kohta (7 last (41)). Sarnane trend on toimunud ka T21-ga laste sünnis, kusjuures 2020. aastal ei sündinud ühtki selle KH-ga last (41). Teiste KH-de kohta sarnast statistikat ei avaldata.



Joonis 2.2. KH-ga vastsündinud Eestis aastatel 2000–2020 (41)

Rasedusaegse sõeluuringu eesmärk on vähendada ka invasiivsete uuringute hulka, et neid tehtaks sihitult vaid kõrge KH riskitaseme korral. Kombineeritud sõeluuringu rakendamisega 2016. aastast ja riskipõhise NIPT-i rahastamisega 2020. aastast on invasiivsete uuringute arv sünnitajate kohta mõnevõrra vähenenud (vt joonis 2.3).



Joonis 2.3. KH-de diagnostilised uuringud Eestis aastatel 2010–2023 (40, 42)

Märkus: sünnikaardiga kogutav andmekoosseis on alates 2020. aastast muutunud. Näiteks 2010.–2019. aasta statistikas esitati enne 21. rasedusnädalat tehtud lootevee uuringute arv, alates 2020. aasta statistikas selline täpsustus puudub.

2.4. Universaalse NIPT-i strateegia oodatav tervisekasu

Järgnevalt kirjeldatakse universaalse NIPT-i strateegia oodatavat tervisekasu võrreldes riskipõhise NIPT-i strateegiaga, tuginedes kahele asjaolule: esiteks on NIPT täpsem kui kombineeritud sõeluuring ehk vähem esineb valepositiivseid ja -negatiivseid tulemusi ning teiseks võib NIPT ebaõnnestuda (vt ptk 2.2).

NIPT-i suurem tundlikkus võrreldes kombineeritud sõeluuringuga tähendab, et universaalse NIPT-i strateegias võib suureneda T21, T18 ja T13 avastamismäär raseduse I trimestril. Teiste KH-de avastamismäär võib suureneda veelgi enam, sest kombineeritud sõeluuringuga neid ei otsita. KH-ga laste sündide arvu mõjutavad teisedki tegurid: KH avastamine raseduse II trimestri sõeluuringul, raseduse katkemise või surnultsünni risk ja raseduse katkestamise määr.

Valepositiivsuse määr mõjutab invasiivsete uuringute arvu ja seeläbi invasiivsest uuringust tingitud (edaspidi iatrogenesete) raseduse katkemiste arvu. NIPT-i madalam valepositiivsuse määr võrreldes kombineeritud sõeluuringuga tähendab, et universaalse NIPT-i strateegias pakutakse invasiivset uuringut vähematele rasedatele. Teisalt võib invasiivsete uuringute arv universaalse NIPT-i strateegias suureneda sõeltesti ebaõnnestumise tõttu.

Universaalse NIPT-i strateegias väheneb nende rasedate osakaal, kes peavad tegema kaks erinevat sõeltesti, sest positiivse NIPT-i saanutele pakutakse kohe diagnostilise uuringu tegemise võimalust. Siiski tuleb ka siin arvesse võtta NIPT-i ebaõnnestumise riski, mistõttu tuleb sõeltesti korrata. Iga järgmine test võib põhjustada rasedale ärevust ja pikendab aega diagnoosini.

2.5. Kokkuvõte

Kõrvalekalded kromosoomide normaalsest arvust või struktuurist lootel võivad põhjustada vääramendeid ning füüsilise ja/või vaimse arengu peetust, mõjutades seeläbi tervishoiukulusid ning nii lapse enda kui ka lapsevanemate tervisetulemeid. KH-de suure emotsionaalse ja majandusliku koormuse tõttu püütakse neid tuvastada enne sündi, et anda perele võimalus otsustada, kas rasedus katkestada või mitte. KH-sid diagnoositakse invasiivsete meetoditega, millega kaasneb raseduse katkemise risk – seetõttu on need näidustatud vaid kõrge KH riskitasemega rasedatele.

Eestis pakutakse kõigile rasedatele I trimestri kombineeritud sõeluuringut, mis põhineb ema veres esinevatel markeritel ja loote ultraheliuuringu markeritel. Sõeluuringuga hinnatakse

kolme levinuma trisoomia, T21, T18 ja T13 riski. Kõrge KH riskitaseme korral pakutakse rasedale diagnostilist uuringut, vahepealse riskitaseme korral aga järgmist sõeluuringu testi – ema veres ringleva platsentaarset päritolu rakuvaba DNA-l põhinevat NIPT-i. NIPT on täpsem kui kombineeritud sõeluuring, seega esineb vähem nii valepositiivseid kui ka -negatiivseid tulemusi. Teisalt võib NIPT ebaõnnestuda, samuti on see kallim kui kombineeritud sõeluuring.

Universaalse NIPT-i strateegias pakutakse NIPT-i kõigile rasedatele esmase KH-de sõeltestina. Seeläbi võib suurenda KH-de sünnieelne diagnoosimine ning väheneda kordustestimise ja diagnostiliste uuringute vajadus. NIPT-i olulisusele rasedate jaoks viitab asjaolu, et paljud rasedad Eestis otsustavad testi teha tasulisena. Universaalse NIPT-i strateegia vähendaks ka ebavõrdsust tervishoiuteenuste kättesaadavuses, sest praegu sõltub NIPT-i tegemine ka raseda majanduslikust võimekusest.

3. Ravijuhendite soovitusel NIPT-i rakendamiseks

Selle peatüki eesmärk on anda ülevaade NIPT-i käsitlevatest ravijuhenditest. Ravijuhendite leidmiseks tehti süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed. Otsingu metoodikat ja ravijuhendite valikut on täpsemalt kirjeldatud lisas 2. Ülevaatesse ei kaasatud enne 2015. aastat avaldatud ravijuhendeid. Ravijuhendite ülevaate koostamisel keskenduti järgmistele aspektidele: millisele sihtrühmale on NIPT-i soovitatud, milliste KH-de suhtes soovitatakse sõeluda ning kas ja millal teha universaalse NIPT-i strateegia korral ultraheliuuring.

Otsingu tulemusena leiti 13 aastatel 2015–2024 publitseeritud ravijuhendit (vt tabel 3.1), neist 11-s sõnastati soovitus NIPT-i sihtrühma kohta. Peaaegu kõigis uuemates ülevaatesse kaasatud ravijuhendites soovitati NIPT-i kõikidele rasedatele: selline soovitus esitati Belgia 2024. aasta, ACMG 2023. aasta, ISPD 2023. aasta ja NSGC 2021. aasta ravijuhendis. Põhjenduseks toodi NIPT-i suurem täpsus võrreldes traditsioonilise sõeluuringuga (24, 43). Saksamaa 2023. aasta ravijuhendis soovitati NIPT-i rakendada kas riskipõhiselt või kõigile rasedatele. Vaid Poola 2022. aasta ravijuhendis piirati sihtrühma, soovitades NIPT-i invasiivse uuringu alternatiivina rasedatele, kelle KH risk jääb kombineeritud sõeluuringul vahemikku 1 : 300 kuni 1 : 1000. Üle 1 : 100 riski korral oli näidustatud invasiivne uuring.

Vanemates, enne 2021. aastat avaldatud ravijuhendites ei olnud NIPT-i näidustus nii selgelt määratletud. Näiteks ACOG-SMFM-i 2020. aasta, SOGC-CCMG 2017. aasta ning Austraalia ja Uus-Meremaa 2018. aasta ravijuhendis soovitati kõikidele rasedatele kombineeritud sõeluuringut või NIPT-i, kuid ei täpsustatud, kas NIPT-i peaks eelistama. Lisaks soovitati ACOG-SMFM-i ravijuhendis NIPT-i lisavõimalusena nendele rasedatele, kes soovivad invasiivseid uuringuid vältida, ning Austria, Saksamaa ja Šveitsi 2015. aasta ravijuhendis kõrge KH riskitaseme korral. ISUOG 2017. aasta ravijuhendis kalduti pigem riskipõhise NIPT-i strateegia poole.

Peaaegu kõigis ülevaatesse kaasatud ravijuhendites soovitati NIPT-i kasutada T21, T18 ja T13 tuvastamiseks (ühes ravijuhendis ei toodud soovitusi uuritavate KH-de kohta). Vanemates, enne 2018. aastat avaldatud ravijuhendite soovitustes piirduiti vaid nende kolme, sealjuures kolmes (ESHG-ASHG, Austria, Saksamaa ja Šveitsi ning Itaalia ravijuhend) tõsteti eraldi esile, et sugukromosoomide aneuploidiate (ingl *sex chromosome aneuploidy*, SCA ehk SCT-d ja Turneri sündroom) ja muude KH-de sõelumist ei soovitata. Austraalia ja Uus-Meremaa 2018. aasta ravijuhendis SCA-de rutiinset tuvastamist ei soovitatud, küll aga võib seda teha raseda soovil.

Tabel 3.1. Ravijuhendite soovitusel NIPT-i kohta

Juhend, riik	NIPT-i näidustus	Uuritavad KH-d	Ultraheliuuring ja NIPT-i järjekord	Kaksikrasedused
BeSHG 2024 (44, 45), Belgia	Kõik rasedad	T21, T18, T13, teised KH-d esitatakse juhuleidudena	UH enne NIPT-i, NT mõõtmine, kõrvalekallete korral kohe diagnostika	Kasutada ettevaatusega mitmikraseduse ja peetunud kaksiku korral
ACMG 2023 (43), USA	Kõik rasedad	T21, T18, T13, SCA, nõrga soovitusena ka 22q11.2	–	Võib kasutada
ISPD 2023 (24), rahvusvaheline	Kõik rasedad	T21, T18, T13, SCA	UH enne NIPT-i, NT mõõtmine, kõrvalekallete korral kohe diagnostika	–
FMF 2023 (32), Saksamaa	Kõrge KH riskitase KS-i põhjal või kõik rasedad	T21, T18, T13, SCA, valitud mikrodeletsioonid	UH enne NIPT-i, NT mõõtmine, kõrvalekallete korral kohe diagnostika	–
Poola 2022 (46)	Kõrge KH riskitase KS-i põhjal (1 : 300 – 1 : 1000)	T21, T18, T13, teised valitud KH-d (täpsustamata)	UH enne NIPT-i KS-i raames	Võib kasutada, kuid väiksem täpsus
NSGC 2021 (47), USA	Kõik rasedad	–	–	–
ACOG-SMFM 2020 (48), USA	Kõik rasedad, kuid valida võib ka KS-i, väga kõrge KH riskitase ja soov vältida diagnostilist uuringut	T21, T18, T13, SCA	–	Võib kasutada, kuid väiksem täpsus (sama peetunud kaksiku korral)
RANZCOG 2018 (49), Austraalia ja Uus-Meremaa	Kõik rasedad, kuid valida võib ka KS-i, kõrge KH riskitase KS-i põhjal	T21, T18, T13, raseda soovil ka SCA	Järjekorda pole täpsustatud	Võib kasutada, vajalik täiendav nõustamine
ISUOG 2017 (35), rahvusvaheline	Pigem kõrge KH riskitasemega rasedad	T21, T18, T13	Järjekorda pole täpsustatud, alles jääb NT mõõtmine	Soovitust pole sõnastatud tõenduse vähesuse tõttu
SOGC-CCMG 2017 (50), Kanada	Kõik rasedad, kuid valida võib ka KS-i	T21, T18, T13	Järjekorda pole täpsustatud, alles jääb NT mõõtmine	Võib kasutada ettevaatusega
ESHG-ASHG 2015 (51), USA ja Euroopa	–	T21, T18, T13	–	–
Austria, Saksamaa ja Šveits 2015 (52)	Kõik rasedad, kõrge KH riskitase KS-i põhjal	T21, T18, T13	UH enne NIPT-i või NIPT-iga koos	–
Itaalia 2015 (53)	–	T21, T18, T13	UH enne NIPT-i	Võib kasutada

Lühendid: „–“ – info puudub, ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics, ACOG-SMFM – The American College of Obstetricians and Gynecologists ja Society for Maternal-Fetal Medicine, BeSHG – Belgian Society for Human Genetics, ESHG-ASHG – The European Society of Human Genetics ja American Society of Human Genetics, FMF – Fetal Medicine Foundation, ISPD – International Society for Prenatal Diagnosis, ISUOG – The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, KH – kromosoomhaigus, KS – kombineeritud sõeluuring, NT – kuklapiirkonna läbikumavus, SCA – sugukromosoomide aneuploidia, SOGC-CCMG – Society of Obstetricians ja Gynaecologists of Canada ja Canadian College of Medical Genetics, T21 – Downi sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T13 – Patau sündroom, UH – ultraheliuuring

Enamikus uuemates ravijuhendites – ACOG-SMFM-i, Saksamaa, ISPD ning ACMG ravijuhendis – soovitati NIPT-iga sõeluda ka SCA-de suhtes. Mikrodeletsioonide suhtes testimist ei soovitatud või oldi soovitustes pigem ettevaatlikud – ACMG 2023. aasta ravijuhendis anti nõrk soovitus 22q11.2 deletsioonisündroomi kohta ja Saksamaa 2023. aasta ravijuhendis valitud mikrodeletsioonide kohta (mainiti nt 22q11.2 ja 13q31.1). RAT-ide ja teiste SA-de testimise kohta soovitusi polnud. Erand oli uusim, Belgia 2024. aasta ravijuhend ja sellega seotud juhuleidude käsitlemise juhend, mille põhjal on rasedal võimalus saada infot ka teiste KH-de kohta. Ravijuhendites soovitati läbivalt sõeluuringueelset nõustamist NIPT-i tugevuste ja piirangute kohta.

Lisaks sooviti ülevaate raames teada, kas ja millal tuleks universaalse NIPT-i strateegia korral teha ultraheliuuring. Belgia 2024. aasta, ISPD 2023. aasta ja Saksamaa 2023. aasta ravijuhendites soovitati I trimestri ultraheli teha enne NIPT-i ning kõrvalekallete korral suunata rase kohe invasiivsele uuringule. Kõigis kolmes soovitati ultraheliuuringul kuklapiirkonna läbipaistvuse mõõtmist. ISPD ja Saksamaa ravijuhendis täpsustati lisaks, et ultraheli tuleks teha 11.–13. rasedusnädalal. ACMG ravijuhendis, kus samuti soovitati NIPT-i kõigile rasedatele, I trimestri ultraheli kohta soovitusi ei antud.

Seitsmes ravijuhendis sõnastati soovitus NIPT-i kasutamise kohta kaksikraseduse korral. Üldjuhul soovitati NIPT-i ka kaksikraseduse korral, kuid juhendites rõhutati vajadust rasedaid nõustada kaksikraseduse mõju asjus NIPT-i täpsusele. Erand oli ISUOG 2017. aasta ravijuhend, mille põhjal tuleks NIPT-i täpsust kaksikraseduste korral veel uurida.

Kokkuvõtteks, NIPT-i sihtrühm ja testitavate KH-de valik on ravijuhendites ajas laienenud. Ka universaalse NIPT-i strateegia korral soovitatakse endiselt teha ultraheliuuring ja seda pigem enne NIPT-i.

4. NIPT-i rakendamine teistes riikides

Järgnevalt kirjeldatakse NIPT-i rahastamist valitud Euroopa riikides. Ülevaatesse on kaasatud nii Eesti naaberriigid kui ka teised Euroopa riigid, et kirjeldada eri NIPT-i rahastusmudeleid. Peatükis kirjeldatakse riigiti NIPT-i näidustust, hinnatavaid KH-sid ning NIPT-i hõlmatust.

Informatsiooni otsiti sirveotsinguga. Peamiselt kasutati PubMedist leitud teemat käsitlevaid teadusartikleid, kuid vajadusel ka muid allikaid. Vaatluse all olid kõik Euroopa riigid, aga peatükis keskendutakse nendele riikidele, mille kohta leiti piisavalt ajakohast informatsiooni: Läti, Leedu, Soome, Rootsi, Norra, Taani, Prantsusmaa, Inglismaa, Saksamaa, Belgia, Holland ja Island (vt tabel 4.1). Vastukäiva info korral kasutati uusimat allikat.

Nimetatud Euroopa riikidest kolmes on NIPT kättesaadav universaalse sõeltestina kõikidele rasedatele Belgias ja Hollandis üle riigi ning Soomes regionaalse prooviuuringu kaudu. Belgia oli üks esimesi riike, kus NIPT võeti kasutusele esmase sõeltestina kõikidele rasedatele 2017. aastal. Lisaks NIPT-ile pakutakse rasedatele ultraheliuuringut, mille eesmärk on hinnata kuklapiirkonna läbikumavust ja loote väärarendeid. (54)

Ka Hollandis hakati rasedatele NIPT-i esmase sõeltestina pakkuma alates 2017. aastast TRIDENT-2 uuringu raames (20, 55). Tegemist oli rakendusuuringu, mille eesmärk oli hinnata, kuidas NIPT-i oleks kõige parem juurutada riikliku sünnieelse sõeluuringuprogrammi esmase sõeltestina. Naised said valida I trimestri kombineeritud sõeluuringu ja NIPT-i vahel. Kõrge riskitasemega ($\geq 1 : 200$) patsiendid jäeti uuringust kõrvale, kuid soovi korral oli neil võimalus valida NIPT-i või invasiivse testimise vahel (20). Uuringusse ei kaasatud rasedaid ka järgnevatel põhjustel: ühe kaksiku peetumine varases raseduses, eraldi platsentadega kaksikud, arenguanomaalia ultrahelis, gestatsiooniaeg NIPT-i tegemisel vähem kui 11 nädalat ning raseda vähk, KH, vanus alla 18 aasta või võimetus anda informeeritud nõusolekut (55). Ultraheliuuring tehti 8.–12. rasedusnädalal loote vanuse täpsustamiseks, väärarenguid hinnati alles 20. nädala ultrahelis (55). Uuring lõppes aprillis 2023, kuid raporti koostamise ajal ei ole infot Hollandi edasiste plaanide kohta seoses sünnieelse testimisega.

Soomes pakutakse riiklikult hüvitatud NIPT-i kõrge KH riskitasemega rasedatele, kuid 2023. aasta mais alustati lisaks prooviuuringut eesmärgiga hinnata NIPT-i kasutamist universaalse sõeltestina. Prooviuuringu algatas Soomes Turu Ülikooli Keskhaigla (soome k Turun Yliopistollinen Keskussairaala, TYKS). Uuringu käigus pakutakse NIPT-i sõeluuringuna kõigile Päris-Soome maakonna rasedatele. NIPT-i kasutamisega esmase sõeltestina loodetakse kõrge riskitasemega rasedad veelgi täpsemini üles leida ning vähendada

invasiivsete protseduuride hulka ja seeläbi nendega kaasnevaid riske. Esmase sõeltestina pakutavale NIPT-ile eelneb raseduse 12. nädalal tehtav ultraheliuuring. Ülejäänud Soomes pakutakse kombineeritud sõeluuringu põhjal riskirühma liigitatud rasedatele NIPT-i, amniotsenteesi või koorionbiopsiat. (56)

Tabel 4.1. NIPT-i rakendamine valitud Euroopa riikides (56–65)

Riik	NIPT-i näidustus	Riskipiir KS-i põhjal	Uuritavad KH-d	Omaosalus
Soome	Kõrge KH riskitase, TYKS-i prooviprojektis kõik rasedad	–	T21, T18, T13, SCA	Puudub
Rootsi	Vahepealne KH riskitase	1 : 51 – 1 : 1000	T21, T18, T13, piirkonniti SCA	–
Läti	Riiklik rahastus puudub			
Leedu	Riiklik rahastus puudub			
Prantsusmaa	Vahepealne KH riskitase	1 : 51 – 1 : 1000	T21, T18, T13	Puudub
Inglismaa	Kõrge KH riskitase	> 1 : 150	T21, T18, T13	Puudub
Belgia	Kõik rasedad		T21, T18, T13, piirkonniti kogu genoom (v.a SCA)	9 eurot
Holland	Kõik rasedad		T21, T18, T13, soovi korral kogu genoom (v.a SCA)	175 eurot
Taani	Kõrge KH riskitase	> 1 : 300, võib piirkonniti erineda	T21, T18, T13, SCA	–
Saksamaa	Kõrge KH riskitase, juhupõhine lähenemine	Puudub	T21, T18, T13, SCA	Puudub
Island	Kõrge KH riskitase, juhupõhine lähenemine	–	T21, T18, T13, SCA	Puudub
Norra	Vanus üle 35 aasta		T21, T18, T13	Puudub

Lühendid: „–“ – info puudub, KH – kromosoomhaigus, KS – kombineeritud sõeluuring, SCA – sugukromosoomide aneuploidia, TYKS – Turu Ülikooli Keskaigla, T21 – Downi sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T13 – Patau sündroom

Mitmes käsitletud riigis on kasutusel riskipõhise NIPT-i strateegia, kus NIPT on näidustatud vaid kombineeritud sõeluuringuga kõrge KH riskitaseme hinnangu saanud rasedatele. Riskipiir erineb siiski riigiti. Näiteks Prantsusmaal ja Rootsis pakutakse NIPT-i rasedatele, kelle KH risk jääb vahemikku 1 : 51 – 1 : 1000, kõrge KH riskitasemega rasedatele pakutakse kohe invasiivset uuringut. Seevastu Inglismaal on NIPT näidustatud alates KH riskist 1 : 150 ja Taanis riskist 1 : 300 (64). Erinevad riskipiirid võivad peegeldada sõeluuringu erinevaid eesmärke: näiteks Inglismaal valiti kõrgem riskipiir, sest sooviti vähendada invasiivsete uuringute arvu, seevastu Prantsusmaal sooviti riskipõhise NIPT-i strateegiaga parandada KH-de avastamismäära, mispärast valiti madalam riskipiir (66). Soome ja Islandi riskipiiri

kohta info puudub. Norras defineeritakse kõrge KH riskitase vanuse kaudu: NIPT on riiklikult hüvitatud kõigile üle 35-aastastele rasedatele (65).

Eespool kirjeldatud standardiseeritud riskipõhise NIPT-i strateegiast kalduvad kõrvale Saksamaa ja Island. Saksamaal ei peeta kõrget KH riskitaset piisavaks NIPT-i hüvitamise põhjuseks. Test on põhjendatud ainult situatsioonides, kui rasedus ja selle tagajärjed põhjustavad rasedale kannatusi, mis võivad viia tõsise ohuni tema vaimsele tervisele. Otsused NIPT-i rakendamise kohta langetatakse juhupõhiselt (63). Islandis pakutakse kõrge KH riskitasemega rasedatele esmase valikuna invasiivset testimist, kuid raseda soovil on see võimalik asendada riiklikult hüvitatud NIPT-iga (64).

Lätis ja Leedus NIPT-i riiklikult ei rahastata, soovi korral saavad rasedad analüüsi teha tasulisena.

Kõigis käsitletud riikides testitakse rasedaid T21, T18 ja T13 suhtes. Inglismaal ja Prantsusmaal on riiklikult rahastatud ainult nimetatud trisoomiate testimine, põhjenduseks on toodud NIPT-i täpsus nende KH-de tuvastamisel (63). Ka Norras hinnatakse vaid T21, T18 ja T13 riski. Lisaks hinnatakse Soomes, Saksamaal, Taanis ja Islandil ning piirkonniti Rootsis SCA-de riski, seevastu Belgias ja Hollandis seda ei tehta, kuigi võimalik on teha kogu ülejäänud genoomi uuring. Hollandis uuritakse rasedaid T21, T18 ja T13 suhtes, kuid naiste soovil informeeritakse neid ka teistest leidudest (20, 55).

NIPT-i hõlmatus infot leiti vaid Belgia ja Hollandi kohta. 2019. aastal oli Hollandis NIPT-i hõlmatus 46%, Belgias aga 79%, mille põhjuseks võib olla erinevus testi omaosaluses: Hollandis oli see 175 eurot ja Belgias 9 eurot (62). Võrdluseks, teistes riikides on riiklikult pakutav NIPT täielikult hüvitatud. Hollandi vähese hõlmatus põhjuseks on toodud ka sõeltesti tutvustamise viisi, milles keskendutakse raseda õigusele „mitte teada“, positiivset suhtumist Downi sündroomi ja negatiivset suhtumist raseduse katkestamisse (55).

Universaalse NIPT-i strateegiale on esitatud ka vastuargumente. Inglismaal ja Prantsusmaal on riskipõhise NIPT-i strateegia juurde jäädud peamiselt majanduslikel põhjustel (66). Inglismaa, Saksamaa ja Prantsusmaa vastavasisuliste diskussioonide kohta tehtud uuringus (63) esitati ka eetilisi aspekte. Näiteks tõsteti esile oht sünnieelseks lapse soo valimiseks ning kergemate või alles täiskasvanueas avalduvate haiguste suhtes sõelumiseks. Samuti loetleti eetilisi küsimusi seoses info jagamisega juhuslikult avastatud leidude kohta, näiteks ema või teiste pereliikmete tervist ohustavad haigused või valesti omistatud isadus.

5. Tõendus universaalse NIPT-i strateegia tervisekasu kohta

Siinse ülevaate eesmärk on hinnata NIPT-i tervisekasu riskipõhise ja universaalse NIPT-i strateegia korral. Peatüki tarbeks tehti andmebaasis PubMed kaks süstemaatilist otsingut. Esimese otsingu eesmärk oli võrrelda universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegia tervisetulemeid, seega keskenduti asjakohastele uuringutele universaalse NIPT-i strateegiat rakendavate riikide (vt ptk 4) kohta. Teine otsing keskendus metaanalüüside leidmisele, et kirjeldada NIPT-i diagnostilist täpsust erinevate KH-de leidmisel ainult kõrge KH riskitasemega rasedatel või kõigil rasedatel ehk vastavalt riskipõhise ja universaalse NIPT-i strateegia kontekstis. Kuna viimastel aastatel avaldatud NIPT-i täpsust käsitlevates metaanalüüsidest on keskendutud peamiselt SCA-dele, RAT-idele ning mikrodeletsioonidele ja -duplikatsioonidele (kirjanduses ka *copy number variation*, CNV), kaasati ülevaatesse ka vanemaid artikleid (alates 2016. aastast), milles käsitleti NIPT-i täpsust levinumate trisoomiate (T21, T18, T13) avastamisel. Otsingumetoodika täpsem kirjeldus on toodud lisas 2.

Mistahes diagnostilise testi tulemus võib olla õigepositiivne (positiivne tulemus haiguse korral), õigenegatiivne (negatiivne tulemus haiguse puudumisel), valepositiivne (positiivne tulemus haiguse puudumisel) ja valenegatiivne (negatiivne tulemus haiguse korral). Siinses peatükis kirjeldatakse diagnostilist täpsust tundlikkuse, spetsiifilisuse ja positiivse ennustusväärtuse (PEV) abil. NIPT-i kontekstis on tundlikkus tõenäosus, et KH-ga loote sõeltest on positiivne, ja spetsiifilisus on tõenäosus, et KH-ta loote sõeltest on negatiivne. PEV on õigepositiivsete sõeltestide osakaal kõigist positiivsetest sõeltestidest. Lisaks kirjeldatakse NIPT-i ebaõnnestumise riski.

5.1. Universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegia tervisetulemid

Siinse peatüki eesmärk oli võrrelda kogu rasedate kohordis tehtava universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegia tervisetulemeid. Riskipõhise NIPT-i strateegia sisaldab ka kombineeritud sõeluuringut. Peamised tulemusnäitajad olid KH-de avastamise, valepositiivsuse ja diagnostiliste uuringute määr. Tõenduse otsimisel keskenduti reaalelu andmetele, seega otsiti infot universaalse NIPT-i strateegiat rakendavate riikide kohta.

Hollandis tehti aastatel 2014–2023 kaks uuringut NIPT-i rakendamise kohta üleriigilises sõeluuringuprogrammis. TRIDENT-1 uuringus pakuti NIPT-i rasedatele, kellel oli I trimestri kombineeritud sõeluuringu põhjal kõrge KH riskitase ($> 1 : 200$) T21, T18 või T13 esinemiseks (67), TRIDENT-2 käigus pakuti NIPT-i kõigile rasedatele (20). Kahjuks ei saa tulemusnäitajaid

kahe sõeluuringu strateegias võrrelda, sest TRIDENT-1 uuringus avaldati info ainult nende rasedate kohta, kes tegid NIPT-i, mitte kõigi kombineeritud sõeluuringus osalejate kohta.

De Groot-van der Mooren jt uuringus (68) hinnati NIPT-i rakendamise mõju T21-ga laste elussündide arvule Hollandis. Uurimisperiood oli 1991–2018, kusjuures 2014. aastal alustati TRIDENT-1 ja 2017. aastal TRIDENT-2 uuringut. Uuringus leiti, et T21-ga elussündide arv on üldiselt vähenemas, kuid NIPT-i kasutuselevõtt seda trendi mõjutanud ei ole. Samas arutleti artiklis, et kuna universaalse NIPT-i strateegia kohta olid uuringuks kättesaadavad ainult lühikese ajaperioodi andmed, ei pruugi NIPT-i mõju KH-ga laste elussünni määrale olla veel väljendunud. Uuringu tulemuste tõlgendamisel tuleb arvesse võtta ka Hollandi sünnieelse sõeluuringu vähest hõlmatust (vt ptk 4), mistõttu NIPT-i mõju ei avaldu täielikult.

Belgias hakati NIPT-i kõigile rasedatele pakkuma 2017. aastal. Universaalse NIPT-i strateegia kohta on avaldatud kahe esimese aasta tulemused T21 avastamise ja invasiivsete uuringute kohta, mida on võrreldud universaalse NIPT-i strateegia eelse ajaga (54). Paraku pakuti Belgias rasedatele enne universaalse NIPT-i strateegiat ainult kombineeritud sõeluuringut, mistõttu ei ole võimalik universaalse NIPT-i strateegiat võrrelda riskipõhise NIPT-i strateegiaga.

Soome prooviprojekti tulemuste kohta infot ei leitud.

5.2. NIPT-i diagnostiline täpsus kõigil rasedatel võrreldes ainult kõrge KH riskitasemega rasedatega

Siinse ülevaate peaesmärk oli võrrelda NIPT-i diagnostilist täpsust universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegia kontekstis ehk kõigil rasedatel ja ainult kõrge KH riskitasemega rasedatel. Lisaks kasutati metaanalüüside andmeid NIPT-i tundlikkuse ja spetsiifilisuse kohta Eesti kulutõhususe analüüsis (vt ptk 8.1.2.4).

Otsingu tulemusena leiti 15 aastatel 2016–2023 avaldatud metaanalüüsi, mida on kirjeldatud tabelis 5.1. Kaasatud metaanalüüsides kümnnes hinnati NIPT-i täpsust T21, T18 ja T13 avastamisel, sealhulgas ühes neist ainult T21 avastamisel, ning kuus metaanalüüsi SCA-de, kaks RAT-ide ja üks CNV-de avastamisel. Mõnes metaanalüüsis keskenduti vaid üksik- või kaksikrasedustele. Metaanalüüsid erinesid ka selle poolest, kas analüüsi kaasati uuringuid keele, avaldamiskoha, uuringudisaini, NIPT-i tegemise meetodi või uuritavate arvu alusel (vt lisa 3 tabel L3.1). Enamikus metaanalüüsides kasutati keskmise tundlikkuse ja spetsiifilisuse arvutamisel statistilist meetodit, mis võtab arvesse kahe näitaja omavahelist korrelatsiooni (vt lisa 3 tabel L3.1). Kuna ülevaate eesmärk oli võrrelda NIPT-i diagnostilist täpsust kõigil

rasedatel ja ainult kõrge KH riskitasemega rasedatel, kirjeldati võimalusel tulemusi nende rühmade kaupa. Selleks sobisid 11 metaanalüüsi andmed.

Tabel 5.1. Metaanalüüside ülevaatesse kaasatud uuringute kirjeldus

Metaanalüüs	Raseduse liik	KH riskitase	KH-d
NIPT-i diagnostiline täpsus KH riskitaseme kaupa			
Acreman 2023 (69)	–	kõrge KH riskitase, madal KH riskitase	RAT
Bussolaro 2023 (70)	–	kõrge KH riskitase, madal KH riskitase	SCA
Raymond 2023 (71)	–	kõrge KH riskitase, madal KH riskitase	CNV
Shear 2023 (72)	üksik-	kõrge KH riskitase	SCA
Rose 2022 (29)	üksik-, kaksik-	kõik rasedad	T21, T18, T13, SCA ^b , RAT ^b
Soukxhapone 2021 (73)	üksik-	kõrge KH riskitase, kõik rasedad	SCA
He 2020 (74)	kaksik-	kõrge KH riskitase, kõik rasedad	T21, T18 ^a , T13 ^a
Gil 2017 (75)	üksik-, kaksik-	kõrge KH riskitase, kõik rasedad	T21, T18, T13 ^{ab} , SCA ^{ab}
Iwarsson 2016 (27)	üksik-	kõrge KH riskitase, kõik rasedad	T21, T18 ^a , T13 ^a
Mackie 2016 (28)	üksik-	kõrge KH riskitase, kõik rasedad	T21, T18, T13 ^a , Turneri sündroom ^a
Taylor-Philips 2016 (30)	üksik-, kaksik-	kõrge KH riskitase, kõik rasedad	T21, T18, T13
NIPT-i diagnostiline täpsus täpsustamata KH riskitaseme korral			
Judah 2021 (76)	kaksik-	pole eristatud	T21, T18, T13
Geppert 2019 (26)	mõlemad koos	pole eristatud	T21, T18, T13
Jin 2017 (77)	–	–	T21
Liao 2017 (78)	kaksik-	–	T21, T18, T13

Märkused: ^a ei analüüsitud KH riskitaseme kaupa, ^b ei analüüsitud raseduse liigi alusel.

Lühendid: „–“ – täpsustamata, CNV – mikrodeletsioonid ja -duplikatsioonid, KH – kromosoomhaigus, RAT – harvaesinev autosoomne trisoomia, SCA – sugukromosoomide aneuploidia, T21 – Downi sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T13 – Patau sündroom

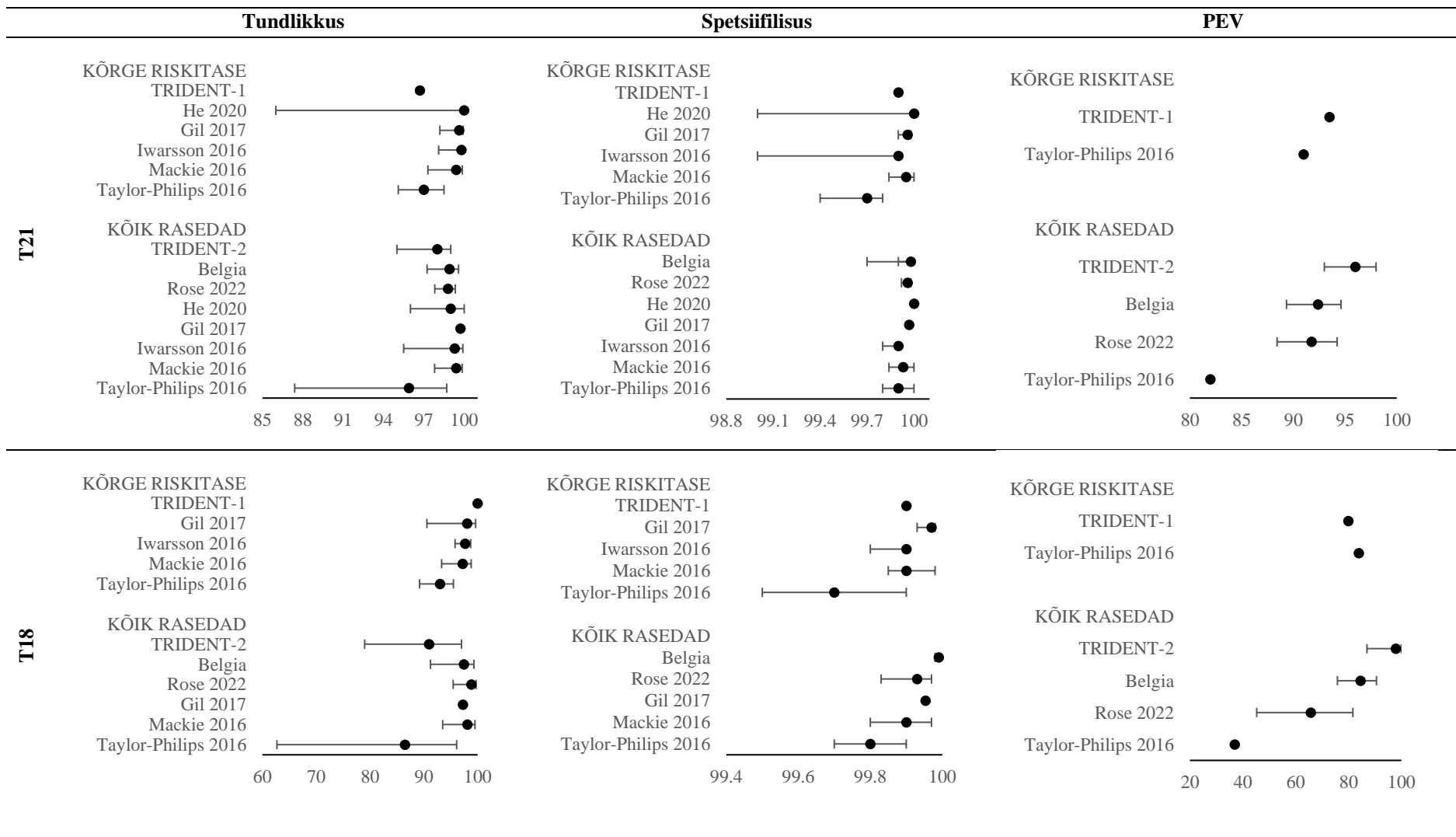
Metaanalüüside tulemused NIPT-i diagnostilise täpsuse kohta on esitatud lisas 3 tabelites L3.2 ja L3.3. Lühidalt, NIPT-i tundlikkus T21 tuvastamisel oli vahemikus 98,8–99,7% (seitse metaanalüüsi, $n = 7$), T18 tuvastamisel 97,4–98,8% ($n = 6$) ja T13 tuvastamisel 90,6–100% ($n = 6$). NIPT-i spetsiifilisus oli samade uuringute põhjal T21 osas 99,9–100%, T18 osas 99,9–99,97% ja T13 osas 99,9–100%. Kaksikraseduste korral võib NIPT-i tundlikkus T21, T18 ja T13 kohta olla veidi väiksem, kuid spetsiifilisus oli sarnane üksikrasedusega (vt tabel L3.3 lisas 3). Teiste KH-de kohta kaksikute populatsioonis info puudus. NIPT-i tundlikkus SCA-de avastamisel oli 94,1–99,6% ja spetsiifilisus 99,5–99,8% ($n = 2$), sealhulgas Turneri sündroomi avastamisel oli NIPT-i tundlikkus 91,0–98,8% ja spetsiifilisus 99,4–99,9% ($n = 5$) ning SCT-de kohta olid näitajad sarnased. NIPT-i täpsuse kohta RAT-ide ja CNV-de avastamisel oli infot vähe: RAT-ide avastamismäär oli 92,3% ja spetsiifilisus 99,95% ($n = 1$) ning CNV-de avastamismäär 77,4% ja spetsiifilisus 99,4% ($n = 1$). NIPT-i PEV oli metaanalüüside põhjal

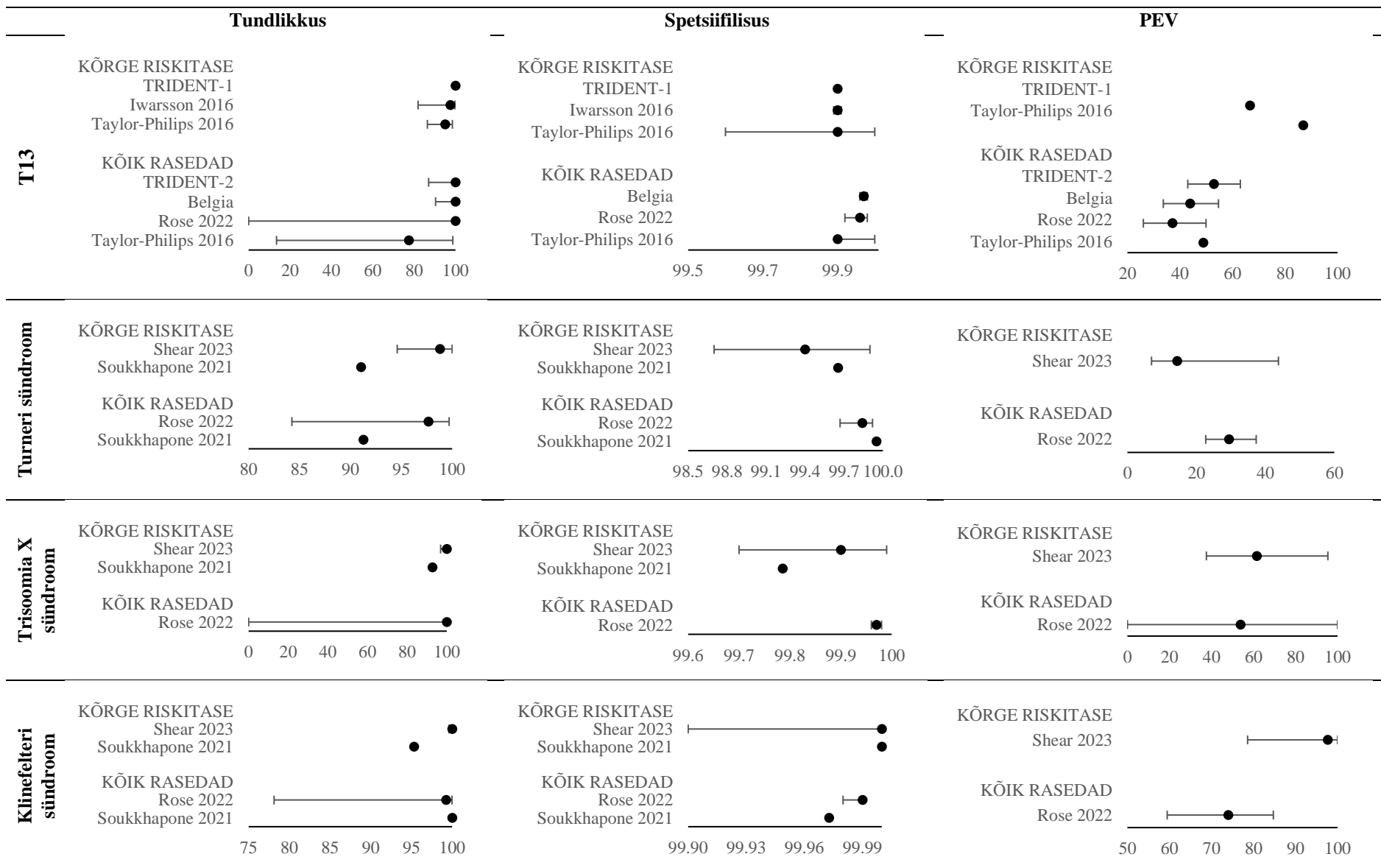
T21 osas 91,8% ($n = 1$), T18 osas 65,8% ($n = 1$), T13 osas 37,2% ($n = 1$), SCA-de osas 43,1–49,4% ($n = 2$), RAT-ide osas 11,5–13,4% ($n = 2$) ja CNV-de osas 37,5% ($n = 1$).

Tabelis L3.4 lisas 3 on esitatud metaanalüüside tulemused NIPT-i diagnostilise täpsuse kohta kõigil (või madala KH riskitasemega) rasedatel ja kõrge KH riskitasemega rasedatel ning joonisel 5.1 on kahte rühma võrreldud KH-de ja diagnostilise täpsuse mõõdikute kaupa. Lisaks metaanalüüsidele kaasati analüüsi Belgia ja Hollandi uuringute andmed. Rühmadevahelise erinevuse esinemist hinnati joonisel 5.1 selle põhjal, kas kahe rühma punkthinnangute usaldusintervallid kattuvad.

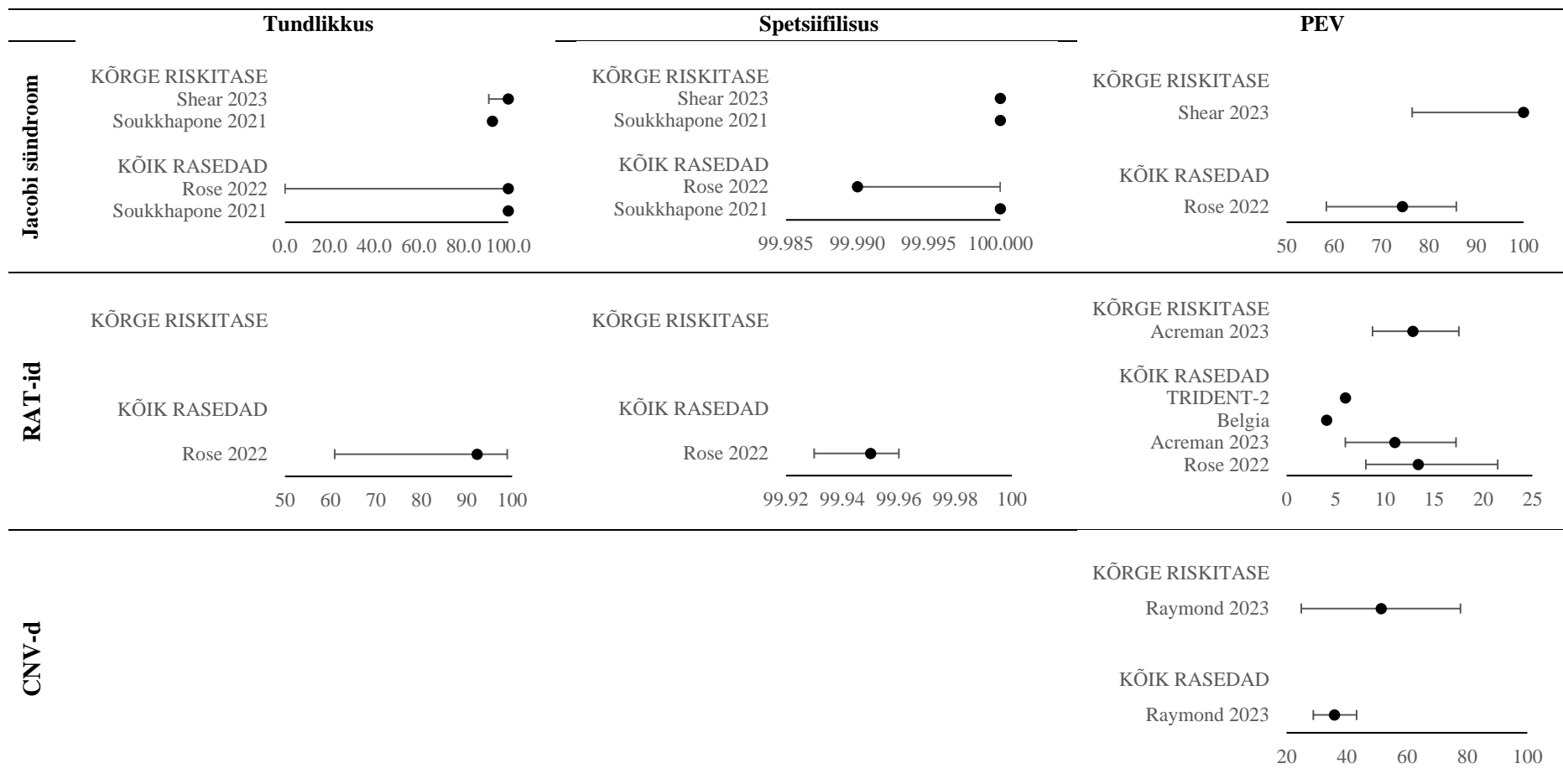
NIPT-i tundlikkus T21, T18 ja T13 tuvastamisel kahes riskirühmas märgatavalt ei erinenud, s.o punkthinnangute usaldusintervallid kattusid kahes rühmas. NIPT-i tundlikkus oli T21 korral kõrge KH riskitasemega rasedatel 96,7–100% (viis metaanalüüsi ja Hollandi uuring) ja kõigil rasedatel 95,9–99,7% (kuus metaanalüüsi ning Hollandi ja Belgia uuring), T18 korral vastavalt 93,0–100% (neli metaanalüüsi ja Hollandi uuring) ja 86,5–98,8% (neli metaanalüüsi ning Hollandi ja Belgia uuring) ning T13 korral vastavalt 95,0–100% (kaks metaanalüüsi ja Hollandi uuring) ja 77,5–100% (kaks metaanalüüsi ning Hollandi ja Belgia uuring). Ka NIPT-i spetsiifilisus oli T21, T18 ja T13 suhtes riskirühmades sarnane – nii ainult kõrge KH riskitasemega rasedatel kui ka kõigil rasedatel kokku oli see enamikus metaanalüüsidest vähemalt 99,9%. NIPT-i PEV oli kõigil rasedatel ja kõrge KH riskitasemega rasedatel järgmine: T21 osas vastavalt 82–96% ja 91–94%, T18 osas vastavalt 37–98% ja 80–84% ning T13 osas vastavalt 37–53% ja 67–87%. Kahjuks ei saa hinnata rühmadevahelise erinevuse statistilist olulisust, sest kõrge KH riskitaseme rühmas PEV-ide usaldusintervallide kohta infot ei olnud.

NIPT-i täpsuse kohta teiste KH-de tuvastamisel kõrge KH riskitasemega rasedatel ja kõigil rasedatel on vähem infot. NIPT-i diagnostilist täpsust SCA-de avastamisel käsitleti riskirühmade kaupa vaid kolmes metaanalüüsis – tulemuste põhjal ei erine NIPT-i tundlikkus, spetsiifilisus ja PEV kõrge KH riskitaseme rühmas ja kõigil rasedatel. NIPT-i tundlikkuse ja spetsiifilisuse kohta RAT-ide ja CNV-de avastamisel pole piisavalt infot, et näitajaid kahes rühmas võrrelda, infot on vaid PEV-i kohta. NIPT-i PEV RAT-ide avastamisel on kõrge KH riskitaseme rühmas ja kõigil rasedatel vastavalt 13% (üks metaanalüüs) ja 4–13% (kaks metaanalüüsi ning Belgia ja Hollandi uuring) ning CNV-de avastamisel vastavalt 52% ja 36% (üks metaanalüüs). Näitaja erinevus kahes riskirühmas ei olnud statistiliselt oluline.





järgneb



Joonis 5.1. NIPT-i diagnostiline täpsus kõrge KH riskitasemega rasedatel ja kõigil rasedatel: punkthinnangud ja 95% usaldusintervallid

Märkused: jooniste alusandmed on esitatud lisas 3 tabelis L3.4.

Lühendid: CNV – mikrodeletsioonid ja -duplikatsioonid, PEV – positiivne ennustusväärtus, RAT – harvaesinev autosoomne trisoomia, T21 – Downi sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T13 – Patau sündroom

Mitmes metaanalüüsis koguti infot ka NIPT-i ebaõnnestumise määra kohta, kuid keskmine ebaõnnestumise määr arvutati vaid neljas. Gepperti jt 2019. aasta metaanalüüsi (26) põhjal oli NIPT-i ebaõnnestumise määr esimesel katsel keskmiselt 1,1% (95% CI 0,8–1,6, neli uuringut). Rose'i jt 2022. aasta metaanalüüsis (29) hinnati keskmiseks ebaõnnestumise määraks 0,85% (95% CI 0,58–1,23, 31 uuringut), kuid märgiti lisaks, et mõnes uuringus esitati näitaja esimese testi järel, mõnes pärast kordustesti. Liao jt 2017. aasta metaanalüüsis (78), kus vaatluse all olid ainult kaksikrasedused, oli NIPT-i ebaõnnestumise määr 2,6% (kümme uuringut).

Ebaõnnestumise määr võib sõltuda DNA analüüsimeetodist: Soukkhaphone jt 2021. aasta metaanalüüsi (73) põhjal oli NIPT-i ebaõnnestumise määr SCA-de avastamist käsitlevates uuringutes, kus kasutati ülegenoomset analüüsi, 0,2% (95% CI 0–13,6, uuringute arv täpsustamata) ja vaid valitud kromosoomide analüüsi korral 5,6% (95% CI 3,7–8,4). Ka ebaõnnestumise põhjused võivad erineda: test võib ebaõnnestuda proovivõtu ja transpordiprobleemide või proovide kehva kvaliteedi tõttu (75).

Hollandi üleriigilistes NIPT-i uuringutes kõrge KH riskitasemega rasedatele ja kõigile rasedatele (vastavalt TRIDENT-1 ja TRIDENT-2) oli NIPT-i ebaõnnestumise määr sama, 0,3% (20, 67). Belgia üleriigilises NIPT-i uuringus kõigile rasedatele ebaõnnestus NIPT 0,7%-l rasedatest (54).

5.3. Kokkuvõte

Süsteematilise otsinguga ei leitud infot, et võrrelda riskipõhise ja universaalse NIPT-i strateegia tervisetulemeid ühe riigi kontekstis. Seega puudub tõendus KH-de avastamise, valepositiivsuse ja diagnostiliste uuringute tegemise määra kohta universaalse NIPT-i strateegia korral võrreldes riskipõhise NIPT-i strateegiaga.

Kaheteistkümne metaanalüüsi põhjal oli üksikraseduse korral NIPT-i tundlikkus aneuploidiate tuvastamisel valdavalt üle 90% ja spetsiifilisus üle 99%. Täpsemalt oli NIPT-i tundlikkus T21 suhtes 98,8–99,7%, T18 suhtes 97,4–98,8%, T13 suhtes 90,6–100%, SCA-de suhtes 94,1–99,6% ja RAT-ide suhtes 92,3%. NIPT-i spetsiifilisus oli vastavalt 99,9–100%, 99,9–99,97%, 99,9–100%, 99,5–99,8% ja 99,95%. CNV-de avastamismäär oli mõnevõrra madalam – 77,4% –, kuid spetsiifilisus endiselt suur, 99,4%. Harvaesinevate haiguse korral on informatiivsem näitaja PEV ehk õigepositiivsete testide osakaal kõigist positiivsetest testidest. NIPT-i PEV oli suur vaid T21 korral, 91,8%, teistest KH-dest oli see T18 korral 65,8%, T13 korral 37,2%, SCA-de korral 43,1–49,4%, RAT-ide korral 11,5–13,4% ja CNV-de korral 37,5%.

Ülevaate peamine eesmärk oli hinnata, kas NIPT-i diagnostiline täpsus on universaalse NIPT-i strateegias ehk kõigil rasedatel vähemalt samaväärne NIPT-i diagnostilise täpsusega riskipõhise NIPT-i strateegias ehk kõrge KH riskitasemega rasedatel. Tuginedes 11 metaanalüüsile ning Hollandi ja Belgia üleriigilistele NIPT-i uuringutele ei leitud siinses raportis, et NIPT-i diagnostiline täpsus universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegias statistiliselt oluliselt erineks. Tõenduse kvaliteet on mõõdukas NIPT-i tundlikkuse ja spetsiifilisuse kohta T21, T18 ja T13 avastamisel, sest kuigi infot NIPT-i keskmise täpsuse kohta oli piisavalt, ei esitatud mõnes uuringus punkthinnangute usaldusintervalle, mistõttu oli keeruline hinnata rühmadevahelise erinevuse statistilist olulisust. Tõenduse kvaliteedi tase on madal NIPT-i tundlikkuse kohta Turneri, trisoomia X ja Jacobi sündroomi osas, spetsiifilisuse kohta Turneri, trisoomia X ja Klinefelteri sündroomi osas ning PEV-i kohta nelja SCA, RAT-ide ja CNV-de osas, sest ühe või mõlema riskirühma kohta oli vaid üks allikas, milles esitati ka usaldusintervallid. Ülejäänud näitajate ja KH-de kohta (sh nt PEV T21, T18 ja T13 kohta) on tõenduse kvaliteedi tase väga madal, sest mõnes võrdlusrühmas puudusid usaldusintervallidega punkthinnangud või puudusid andmed üldse. Probleemiks oli ka kõrge KH riskitaseme definitsiooni varieerumine uuringuti ning tulemuste varieerumine metaanalüüsiti, mis osaliselt võib tuleneda DNA sekveneerimismeetodite arengust. Teada ei ole ka see, kas tundlikkuse ja spetsiifilisuse arvutamisel võeti arvesse NIPT-i ebaõnnestumist. On leitud, et NIPT-i diagnostiline täpsus esitatakse enamasti ainult õnnestunud testidele tuginedes, mis näitab tulemusi soodsamas suunas (79).

NIPT-i keskmine ebaõnnestumise määr oli ühe metaanalüüsi põhjal 0,85%, kuid see sisaldas ka uuringuid, kus ebaõnnestumist mõõdeti vaid esimese NIPT-i järel. Belgia ja Hollandi üleriigilistes NIPT-i uuringutes on kordustestiga arvestades näidatud madalamat ebaõnnestumise määra, 0,3–0,7%, kusjuures Hollandis ei erinenud näitaja kõrge KH riskitasemega rasedatel ja kõigil rasedatel.

6. Tõendus universaalse NIPT-i strateegia kulutõhususe kohta

Siinse peatüki eesmärk on anda ülevaade universaalse NIPT-i strateegia kulutõhususest teistes riikides võrreldes riskipõhise NIPT-i strateegiaga. Peatüki alguses tutvustatakse kaasatud uuringute metoodikat ja seejärel tulemusi.

Ülevaate jaoks tehti märtsis 2024 süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed (vt metoodikat lisa 2). Ülevaatesse kaasati uuringud, kus 1) sihtrühm oli rasedad, 2) sekkumine oli universaalse NIPT-i strateegia, 3) võrdlus oli riskipõhise NIPT-i strateegia ning 4) analüüsis mõõdeti nii tervisetulemeid kui ka kulusid. Võrreldavuse tagamiseks teisendati uuringutes esitatud kulud eurodesse, kasutades Euroopa Keskpannga 01.04.2024 päevakursse (80), ning tervisetulemite arv esitati 100 000 raseda kohta.

6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika

Ülevaatesse kaasati 21 uuringut (24 artiklit), mille kirjeldus on toodud tabelis 6.1. Kõige rohkem uuringuid – kaheksa – tehti Kanada vaatenurgast, kolmes uuringus oli vaatluse all USA, kahes Suurbritannia ning Soome, Hispaania, Prantsusmaa, Itaalia, Hollandi, Belgia, Saksamaa ja Austraalia kohta leiti üks uuring.

Kaheksas uuringus oli sihtrühm üksikrasedusega naised, ülejäänud uuringutes sihtrühma raseduse liiki ei täpsustatud. Kõigis uuringutes testiti rasedaid T21 suhtes, seitsmes uuringus lisaks T18 ja T13 suhtes ning kahes lisaks eespool nimetatule teiste KH-de suhtes.

Riskipõhise NIPT-i strateegias oli enamikus uuringutes esmane sõeltest kombineeritud sõeluuring, s.o riskihinnang anti raseduse I trimestril mõõdetud PAPP-A ja fβ-HCG (kahes uuringus lisaks PIGF ja AFP) ning ultraheliuuringu markerite (enamasti NT mõõt) põhjal. Kahes uuringus oli esmane sõeltest integreeritud sõeluuring ehk riskihinnang anti raseduse I trimestril mõõdetava PAPP-A ning II trimestril mõõdetava AFP, tβ-HCG, uE3 ja inhibiin-A põhjal (koos ultraheliuuringu markeritega või ilma nendeta). Ühes uuringus põhines esmane sõeltest ainult ultraheliuuringu markeritel. Ka NIPT-i näidustus varieerus uuringuti. 12 uuringus pakuti NIPT-i kõrge KH riskitasemega rasedatele. Riskipiir varieerus vahemikus 1 : 150 – 1 : 1500. Neljas uuringus pakuti kõrge KH riskitasemega naistele invasiivset uuringut ja NIPT-i vahepealse KH riskitasemega naistele. Neis kõigis oli riski ülemine piir 1 : 10 ja alumine piir oli vahemikus 1 : 300 – 1 : 3000. Viies uuringus riskipiiri ei raporteeritud.

Tabel 6.1. Kaasatud kulutõhususe uuringute metoodika

Viide	Riik	Sihtrühm	Testitavad KH-d	Esmane test riskipõhise NIPT-i strateegias	NIPT-i näidustus riskipõhise NIPT-i strateegias	Analüüsi-perspektiiv	Ajaperspektiiv	Peamine tervisetulem	KH kulu arvestamine	NIPT-i hind eurodes
Soukxhaphone 2023 (81)	Kanada	üksikrasedusega naised	T21, T18, T13, RAT, SCA, CNV	kombineeritud sõeluuring	kõrge riskitase (1 : 325)	riiklik rahastaja	rasedus	avastatud KH juhud	ei	254
Cuckle 2021 (19)	Soome	täpsustamata rasedad	T21	kombineeritud sõeluuring	kõrge riskitase (1 : 250, 10–30% rasedatest)	–	–	avastatud KH juhud	kaudselt ^b	155–245
Huang 2020 (82)	Kanada, Ontario	täpsustamata rasedad	T21	lisamarkeritega kombineeritud sõeluuring ^a	kõrge riskitase (1 : 1000)	–	–	avastatud KH juhud	ei	273
Xie 2020 (83), Heft 2019 (84)	Kanada, Ontario	üksikrasedusega naised	T21, T18, T13, SCA, 22q11.2	lisamarkeritega kombineeritud sõeluuring ^a	–	riiklik rahastaja	rasedus	avastatud KH juhud	ei	266
Bayon 2019 (85)	Hispaania	üksikrasedusega naised	T21	kombineeritud sõeluuring	kõrge riskitase (1 : 270 või NT 3,5)	riiklik rahastaja	rasedus	avastatud KH juhud	ei	550
Le Bras 2019 (86)	Prantsusmaa	täpsustamata rasedad	T21, T18, T13	kombineeritud sõeluuring	kõrge riskitase (1 : 250, 1 : 1000)	tervishoiu-süsteem	sõeluuring	avastatud KH juhud	ei	390
Zhang 2019 (87)	Kanada, Briti Columbia	üksikrasedusega naised	T21	integreeritud sõeluuring	–	riiklik rahastaja	rasedus + 18 a	QALY	jah	334
Colosi 2017 (88)	Itaalia	üksikrasedusega naised	T21, T18, T13	kombineeritud sõeluuring	vahepealne riskitase (1 : 10 – 1 : 1000)	–	–	avastatud KH juhud	ei	260
Huang 2017 (89)	Kanada, Ontario	täpsustamata rasedad	T21	kombineeritud sõeluuring	kõrge riskitase (1 : 1500)	riiklik rahastaja	–	avastatud KH juhud	ei	136–375
Nshimyumukiza 2017 (90)	Kanada, Quebec	täpsustamata rasedad	T21, T18, T13	kombineeritud sõeluuring	kõrge riskitase (1 : 300)	tervishoiu-süsteem	rasedus	avastatud KH juhud	ei	542
Beulen 2015 (91)	Holland	täpsustamata rasedad	T21	kombineeritud sõeluuring	kõrge riskitase (1 : 200)	tervishoiu-süsteem	rasedus	avastatud KH juhud	kaudselt ^b	776
Evans 2015 (92)	USA	täpsustamata rasedad	T21	kombineeritud sõeluuring	kõrge riskitase (1 : 300, 1 : 1000)	tervishoiu-süsteem	–	avastatud KH juhud	jah	925

Viide	Riik	Sihtrühm	Testitavad KH-d	Esmane test riskipõhise NIPT-i strateegias	NIPT-i näidustus riskipõhise NIPT-i strateegias	Analüüsi-perspektiiv	Ajaperspektiiv	Peamine tervise-tulem	KH kulu arves-tamine	NIPT-i hind eurodes
Gyselaers 2015 (93), Hulstaert 2014 (94), Neyt 2014 (95)	Belgia	üksikrasedusega naised	T21	kombineeritud sõeluuring	vahepealne riskitase (1 : 10 – 1 : 300, 1 : 10 – 1 : 600)	riiklik rahastaja ja patsient	rasedus	avastatud KH juhud	ei	460
Kagan 2015a (96)	Suur-britannia	üksikrasedusega naised	T21, T18, T13	ultraheliuuring	vahepealne riskitase (1 : 10 – 1 : 3000)	–	–	avastatud KH juhud	ei	500
Kagan 2015b (97)	Saksamaa	täpsustamata rasedad	T21	kombineeritud sõeluuring	vahepealne riskitase (1 : 10 – 1 : 1000)	–	–	avastatud KH juhud	ei	500
Kaimal 2015 (98)	USA	täpsustamata rasedad	T21	integreeritud sõeluuring	–	–	eluiga	QALY	ei	1661
Walker 2015 (99)	USA	täpsustamata rasedad	T21, T18, T13	kombineeritud sõeluuring	kõrge riskitase (KH ja analüüsiperspektiivi spetsiifiline)	ühiskond, valitsus, sõeluuringu-programm	eluiga	avastatud KH juhud	jah	370
Ayres 2014 (100)	Austraalia	üksikrasedusega naised	T21	kombineeritud sõeluuring	kõrge riskitase (1 : 300)	riiklik rahastaja ja patsient	–	avastatud KH juhud	ei	346, 542
IHE 2014 (101)	Kanada, Alberta	täpsustamata rasedad	T21	kombineeritud sõeluuring	–	riiklik rahastaja ja patsient	sõel-uuring	avastatud KH juhud	ei	542
Morris 2014 (102)	Suur-britannia	täpsustamata rasedad	T21	kombineeritud sõeluuring	kõrge riskitase (1 : 150)	sõeluuringu-programm	rasedus	avastatud KH juhud	ei	585
Okun 2014 (103)	Kanada, Ontario	täpsustamata rasedad	T21	kombineeritud sõeluuring	–	–	üks aasta	avastatud KH juhud	ei	542

Märkused: ^a PIGF ja AFP lisaks PAPP-A-le ja fβ-HCG-le. ^b KH-ga lapse kulu kasutatakse ainult täiendkulu tõhususe määraga võrdlemiseks.

Lühendid: CNV – mikrodeletsioonid ja -duplikatsioonid, HQO – Health Quality Ontario, IHE – Institute of Health Economics, KH – kromosoomhaigus, NT – kuklapiirkonna läbikumavus, QALY – kvaliteetne eluaasta, RAT – harvaesinev autosoomne trisoomia, SCA – sugukromosoomide aneuploidia, T13 – Patau sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T21 – Downi sündroom

Analüüsiperspektiiv esitati 15 uuringus: viies oli selleks riiklik rahastaja, neljas riiklik rahastaja ja patsient ning viies muu perspektiiv (tervishoiusüsteem, sõeluuringuprogramm). Walkeri jt uuringus (99) analüüsiti kulutõhusust eri perspektiividest. Uuringud koostati valdavalt lühiajalise ajaperspektiivi kohta, mis tähendab, et arvesse võeti vaid rasedusaegsed kulud. Kolmes uuringus tehti analüüs eluea perspektiivist – Evansi jt (92) ning Walkeri jt (99) uuringutes võeti arvesse KH-ga lapse tervishoiukulu ning Kaimali jt uuringus (98) mõju lapsevanema elukvaliteedile. Zhangi jt uuringu (87) analüüsiperspektiiv oli 18 aastat ning selles arvestati nii KH-ga lapse tervishoiukulu kui ka mõju lapsevanema elukvaliteedile. Lühikese ajaperspektiivi tõttu väljendati enamikus uuringutes tervisekasu avastatud KH juhtudena, kvaliteetseid eluaastaid mõõdeti vaid kahes.

NIPT-i hind varieerus uuringuti vahemikus 136–1661 eurot ja see oli mõnevõrra odavam uuemates uuringutes.

6.2. Kulutõhususe uuringute tulemused

Tabelis 6.2 on esitatud kulutõhususe uuringute tulemused: avastatud KH-de ja iatrogensete raseduste katkemiste arv 100 000 raseda kohta ning lisakulu täiendavalt avastatud KH juhu ja võidetud kvaliteetse eluaasta kohta. Kõigis uuringutes põhineb hinnang tervisetulemite arvule NIPT-i diagnostilisel täpsusel ja ebaõnnestumise määral, s.o mitte võrdlusuuringutel. Mitme baasstsenaariumi korral valiti tulemuste esitamiseks selline, mis oli Eesti sõeluuringuga sarnasem (nt riskipiir riskipõhise NIPT-i strateegias, ultraheliuuringu markerid), NIPT-i mitme hinna korral valiti odavaima hinna stsenaarium.

Kõigis uuringutes suurenes universaalse NIPT-i strateegias KH-de avastamine, mis tulenes NIPT-i suuremast tundlikkusest võrreldes traditsioonilise sõeltestiga. Avastamismäära tõus oli uuringuti 2–92%. Ainus erand oli Colosi jt uuring (88), milles KH juhtude arv oli universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegias sama. Autorid tulemust ei põhjendanud. 12 uuringust, kus esitati iatrogensete raseduste katkemiste arvud, prognoositi juhtude arvu suurenemist universaalse NIPT-i strateegias üheksas. See oli enamasti seotud NIPT-i ebaõnnestumisega, mille korral eeldati invasiivse uuringu tegemist, ja seeläbi suurenes universaalse NIPT-i strateegias iatrogensete raseduste katkemiste arv. Kolmest uuringust, kus prognoositi universaalse NIPT-i strateegias iatrogensete raseduse katkemiste arvu vähenemist, ei võetud kahes arvesse NIPT-i ebaõnnestumise riski ja ühes eeldati universaalse NIPT-i strateegias NIPT-i ebaõnnestumise korral invasiivse uuringu asemel kombineeritud sõeluuringu tegemist.

Tabel 6.2. Universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegia tervisetulemid 100 000 raseda kohta ning lisakulu täiendavalt avastatud KH juhu ja võidetud kvaliteetse eluaasta kohta eurodes

	Avastatud KH-d			Iatogeensed raseduse katkemised		Lisakulu täiendavalt avastatud KH juhu kohta	Lisakulu võidetud QALY kohta
	Univ NIPT	Riskip NIPT	%	Univ NIPT	Riskip NIPT		
Ainult rasedusaegsed kulud, enim levinud trisoomiate tuvastamine							
Soukkhaphone 2023 (81)	517	269	92	–	–	88 239	–
Cuckle 2021 (19)	163	149	9	0,2	< 0,1	207 644	–
Huang 2020 (82)	257	245	5	4	0	1 312 743	–
Xie 2020 (83), Heft 2019 (84)	186	130	43	< 1	< 1	277 985	–
Bayon 2019 (85)	296	269	10	5	4	1 232 763	–
Le Bras 2019 (86)	179	172	4	–	–	5 268 972	–
Zhang 2019 (87)	257	237	8	–	–	717 367	195 646
Colosi 2017 (88)	648	648	0	–	–	domineeritud ^a	–
Huang 2017 (89)	258	244	5	3	0	527 285	–
Nshimyumukiza 2017 (90)	17	13	25	–	–	557 730	–
Beulen 2015 (91)	251	222	13	6	9	1 179 730	–
Gyselaers 2015 (93), Neyt 2014 (95), Hulstaert 2014 (94)	176	150	17	7	14	1 148 574	–
Kagan 2015a (96)	480	469	2	–	–	2 393 946	–
Kagan 2015b (97)	262	256	2	–	–	4 390 712	–
Kaimal 2015 (98)	139	118	18	24	16	6 624 646	domineeritud ^a
Walker 2015 (99)	341	273	25	–	–	244 123	–
Ayres 2014 (100)	219	177	24	4	2	647 863	–
IHE 2014 (101)	198	179	10	7	1	1 839 165	–
Morris 2014 (102)	165	113	46	1	< 1	729 623	–
Okun 2014 (103)	205	175	17	1	8	1 046 000	–
Rasedusaegsed ja KH-ga lapse kulud, enim levinud trisoomiate tuvastamine							
Zhang 2019 (87)	257	237	8	–	–	667 241	181 975
Evans 2015 (92)	1 ^b	11 ^b	–89 ^b	–	–	5 738 675 ^b	–
Walker 2015 (99)	341	308	11	–	–	domineeriv ^c	–
Harvaesinevate KH-de avastamine, ainult rasedusaegsed kulud							
Soukkhaphone 2023 (81) ^d	757	269	181	–	–	52 324	–
Xie 2020 (83), Heft 2019 (84) ^d	356	130	174	1	< 1	124 763	–

Märkused: ^a Universaalse NIPT-i strateegiaga kaasneb vähem või sama palju tervisetulemeid ja suurem kulu kui riskipõhise NIPT-i strateegiaga. ^b Avastamata KH juhud ja lisakulu ühe avastamata juhu kohta. ^c Universaalse NIPT-i strateegias avastatakse rohkem KH-sid ja kaasneb väiksem kulu kui riskipõhise NIPT-i strateegiaga. ^d T21, T18, T13-le lisanduvad Soukkhaphone jt uuringus SCA-d, RAT-id ja CNV-d ning Xie jt uuringus SCA ja 22q11.2.

Lühendid: IHE – Institute of Health Economics, KH – kromosoomhaigus, QALY – kvaliteetne eluaasta

Kõigis uuringutes väljendati tervisekasu avastatud KH-de arvuna, mistõttu on tabelis 6.2 esitatud lisakulu täiendavalt avastatud KH juhu kohta. Võttes arvesse ainult enim levinud trisoomiate avastamist ning rasedusaegseid kulusid, oli universaalse NIPT-i strateegia täiendkulu tõhususe määr 88 000 – 6 625 000 eurot täiendavalt avastatud KH juhu kohta. Ühes uuringus oli universaalse NIPT-i strateegia domineeritud, s.o sama efektiivne, kuid kallim kui riskipõhise NIPT-i strateegia. Täiendkulu tõhususe määr 88 000 eurot oli siiski erandlik ja teistes uuringutes ulatus see üle 200 000 euro. Kahjuks puudub selliselt arvatud täiendkulu tõhususe määra kohta riiklikult aktsepteeritud piirmäär – see võib olla põhjus, miks enamikus uuringutes täiendkulu tõhususe määra ei arvatudki või ei hinnatud selle põhjal kulutõhusust. Cuckle'i jt (19) ning Beuleni jt (91) uuringus võrreldi täiendkulu tõhususe määra KH-ga lapse eluea meditsiiniliste ja kaudsete kuludega (vastavalt 902 000 ja 715 000 eurot). Esimeses uuringus leiti, et täiendkulu tõhususe määr on tunduvalt väiksem kui T21-ga lapse eluea kulude nüüdisväärtus, teises järelitati vastupidist. Täiendkulu tõhususe määra suurus ei olnud üheselt seotud NIPT-i hinnatasemega.

Kolmes uuringus arvestati täiendkulu tõhususe määra arvutamisel KH-ga lapse kuluga: Walkeri jt uuringus (99) arvestati eluea meditsiinilise ja kaudse kuluga (sõltuvalt trisoomiast 1,3–1,4 miljonit eurot), Evansi jt uuringus (92) eluea meditsiinilise kuluga (977 000 eurot) ning Zhangi jt uuringus (87) lapse- ja noorukiea meditsiinilise lisakuluga võrreldes terve lapsega (87 000 eurot). Tulemused erinesid märkimisväärselt: Walkeri jt uuringus osutus universaalse NIPT-i strateegia domineerivaks ehk efektiivsemaks ja odavamaks kui riskipõhise NIPT-i strateegia, Evansi jt uuringus oli täiendkulu tõhususe määr 5 739 000 ühe avastamata KH juhu kohta ning Zhangi jt uuringus 667 000 eurot täiendavalt avastatud KH juhu kohta.

Kahes uuringus analüüsiti universaalse NIPT-i strateegia kulutõhusust juhul, kui peale T21, T18 ja T13 testitakse teiste KH-de suhtes. Mõlemas uuringus vähenes täiendkulu tõhususe määr rohkemate KH-dega arvestamisel: Soukkhaphone jt uuringus (81) 88 000 eurolt 52 000 eurole ning Xie jt uuringus (83) 278 000 eurolt 125 000 eurole täiendavalt avastatud KH juhu kohta.

Vaid kahes uuringus mõõdeti tervisekasu kvaliteetsetes eluaastates. Zhangi jt uuringus (87) oli täiendkulu võidetud kvaliteetse eluaasta kohta 196 000 eurot ning Kaimali jt uuringus (98) oli universaalse NIPT-i strateegia domineeritud.

6.3. Kokkuvõte

Süsteematilise kirjanduse otsinguga leiti 21 uuringut, milles esitati universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegia tervisekasu ja kulud ning mille põhjal oli arvatud või võimalik arvutada täiendkulu tõhususe määr. Valdavas osas uuringutes väljendati tervisekasu avastatud KH juhtude arvuna ning arvesse võeti vaid rasedusaegsed kulud ja kuni kolme levinuma trisoomia avastamine. Nendes uuringutes oli universaalse NIPT-i strateegia täiendkulu tõhususe määr 88 000 – 6 625 000 eurot täiendavalt avastatud KH juhu kohta, ühes uuringus oli universaalse NIPT-i strateegia domineeritud. Täiendkulu tõhususe määra suur varieeruvus tulenes eelkõige erinevustest NIPT-i hinnas ja efektiivsuses. KH-ga laste meditsiiniliste ja kaudsete kuludega arvestamine ning rohkemate KH-de suhtes sõelumine võib universaalse NIPT-i strateegia kulutõhusust parandada, kuid tõendus on selle kohta vähene.

Selliselt arvatud täiendkulu tõhususe määra puudus on see, et muude tervisekasude ja -kahjudega ei arvestata: näiteks võib universaalse NIPT-i strateegias väheneda valepositiivsete tulemuste arv, kuid suurenda iatrogensete raseduste katkemiste arv. Samuti on ebaselge, millist täiendkulu tõhususe määra saab pidada kulutõhusaks, kui tervisekasu mõõdetakse avastatud KH juhtude arvuna, kuna puudub kokkulepitud piirmäär. Kahest uuringust, kus tervisekasu mõõdeti kvaliteetsetes eluaastates, oli ühes täiendkulu tõhususe määr 196 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta, mida enamiku riikide piirmäärade põhjal ei saa pidada kulutõhusaks, teises oli universaalse NIPT-i strateegia domineeritud.

Siiski tuleb arvestada, et kirjeldatud uuringute mõned sisendandmed võivad olla vananenud. Näiteks Eestis on riiklikult rahastatava NIPT-i hind 257 eurot (37), mis on odavam kui enamikus kulutõhususe uuringutes kasutatud hind (vt tabel 6.1). Samuti on hiljutises, Rose'i jt 2022. aasta metaanalüüsis (29) näidatud madalamat NIPT-i ebaõnnestumise määra (0,85%) kui kulutõhususe analüüsid rakendatud määr 1–2%, mis mõjutab NIPT-i efektiivsust ja invasiivsete protseduuride arvu. Seetõttu ei saa kirjeldatud kulutõhususe uuringute põhjal teha lõplikku järeldust universaalse NIPT-i strateegia kulutõhususe kohta, vaja on ajakohast Eesti andmetel tehtud kulutõhususe analüüsi.

7. Universaalse NIPT-i strateegia korraldus Eestis

Siinse peatüki fookuses on universaalse NIPT-i strateegia rakendamine rasedusaegseks KH-de sõeluuringuks võrreldes praegu kasutusel oleva riskipõhise sõeluuringuga.

Universaalse NIPT-i strateegia sihtrühma kuuluvad kõik rasedad naised, kellel on ultraheliuuringul kinnitunud ühe või kahe elusa loote olemasolu ning raseduse kestus on vähem kui 18 nädalat. NIPT ei ole näidustatud järgmistel juhtudel: 1) diagnoositud on kolme või enama lootega mitmikrasedus, 2) rasedus on alanud kaksikrasedusena, kuid üks loode on hukkunud enne NIPT-i (n-ö *vanishing twin*), 3) perekonna anamneesi tõttu on näidustatud invasiivne diagnostika, mida on tehniliselt võimalik teha ja millega pere nõustub. NIPT ei ole näidustatud ka siis, kui rase pöördub esimest korda arsti või ämmaemanda poole raseduse arvele võtmiseks hiljem kui 18 + 0 rasedusnädalal – kuna NIPT-i positiivne tulemus tuleb kinnitada diagnostilise uuringuga, siis pärast 18. rasedusnädalat tehtud NIPT-i korral ei pruugi jääda aega diagnostilise testi vastuse äraootamiseks enne 21 + 6 rasedusnädalat, mis on seaduse järgi viimane võimalus meditsiiniliselt näidustatud rasedus katkestada (39).

Testimise eesmärk on tuvastada sagedamini esinevate KH-de (T21, T13, T18) kõrge riskitase, loote sugu ning NIPT-i tehnoloogiast tingituna ka märgatavad kõrvalekalded normist ehk juhuleiud. NIPT-i ebaõnnestumisel on võimalik testi ühe korra uuesti teha. Testi teistkordsel ebaõnnestumisel on perel võimalik valida invasiivne diagnostika (amniotsentees).

Testi tulemused ilmuvad terviseportaali ühe kuni kahe nädala jooksul pärast vereanalüüsi. Madala KH riskitaseme korral jätkub tavapärane raseduse jälgimine, kõrge KH riskitaseme korral võtab rasedaga ühendust geneetik, kes kutsub raseda visiidile, et arutada diagnostilise uuringu võimalusi (koorionbiopsia või amniotsentees). Juhuleidude korral arutab geneetik rasedaga diagnostilise uuringu vajadust ja naistearst vajadusel erisusi raseduse jälgimisel.

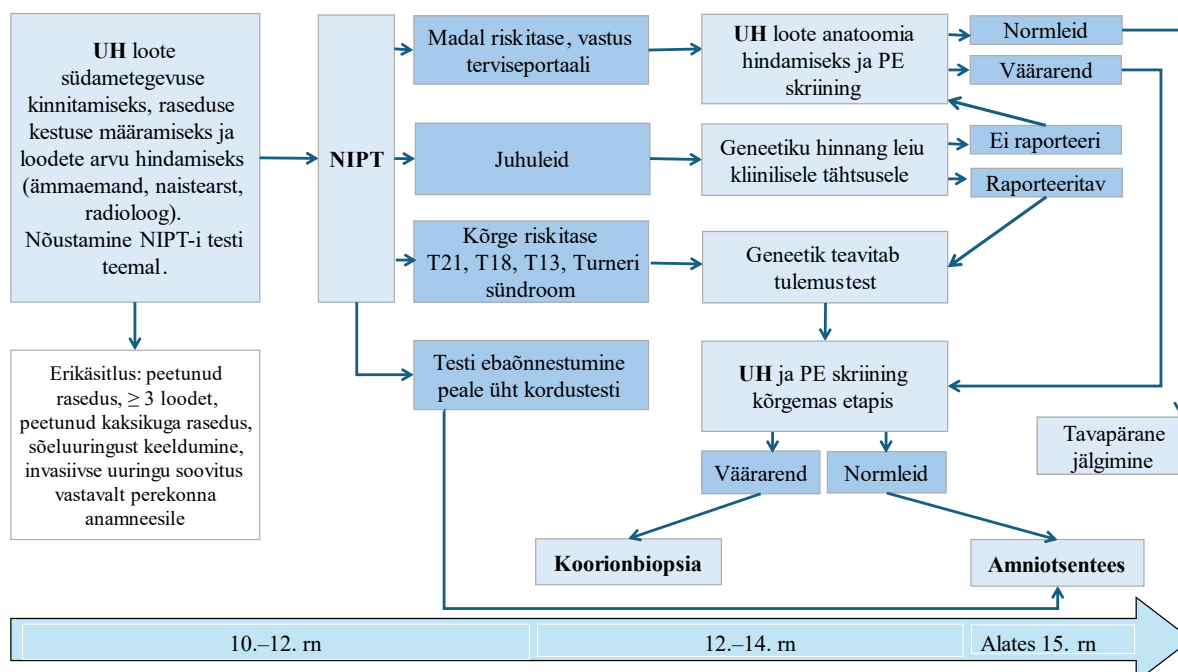
Ultraheliuuring I trimestril (raseduse kestuses 12 + 0 kuni 14 + 0 nädalat) on vajalik loote anatoomia hindamiseks ega ole asendatav NIPT-iga. Universaalse NIPT-i strateegias saab ultraheliuuringu teha enne või pärast NIPT-i. Mõlemal lähenemisel on tugevused ja puudused, mis on kokku võetud tabelis 7.1.

Tabel 7.1. NIPT-i ja ultraheliuuringu järjekord universaalse NIPT-i strateegias

	Plussid	Miinused
UH enne NIPT-i	<ul style="list-style-type: none"> väärarendi diagnoosimisel kohe invasiivne uuring, tänu millele väheneb TK rahastatavate NIPT-ide arv puudub võimalus ebasobiva loote soo korral rasedus omal soovil katkestada puudub vajadus lisa-UH-ks enne NIPT-i loodete arvu ja südametegevuse visualiseerimiseks lühem ooteaeg NIPT-i vastuse ja amniotsenteesi vahel 	<ul style="list-style-type: none"> lisanduv vereanalüüs pärast UH-d, hiljem kui teised raseduse jälgimise raames tehtavad analüüsid suurendab tasuliselt tehtavate NIPT-ide hulka (pere soovib infot varem) patsiendipoolne surve varasemaks UH-ks, et saaks NIPT-i teha
NIPT enne UH-d	<ul style="list-style-type: none"> madala KH riskitaseme korral perele varane kindlustunne kõik raseduse jälgimise I trimestri vereanalüüsid saab teha samal ajal kõrge KH riskitaseme korral suunatakse rase kohe UH-le kõrgemas etapis (väheneb UH-de dubleerimine) 	<ul style="list-style-type: none"> võib olla pikem ooteaeg NIPT-i tulemuse ja invasiivse uuringu tegemise vahel enne NIPT-ile suunamist on vajalik teha UH loote südametegevuse hindamiseks, lisaviisit ebasobiva loote soo puhul võimalik rasedus omal soovil katkestada enne 12. rasedusnädalat

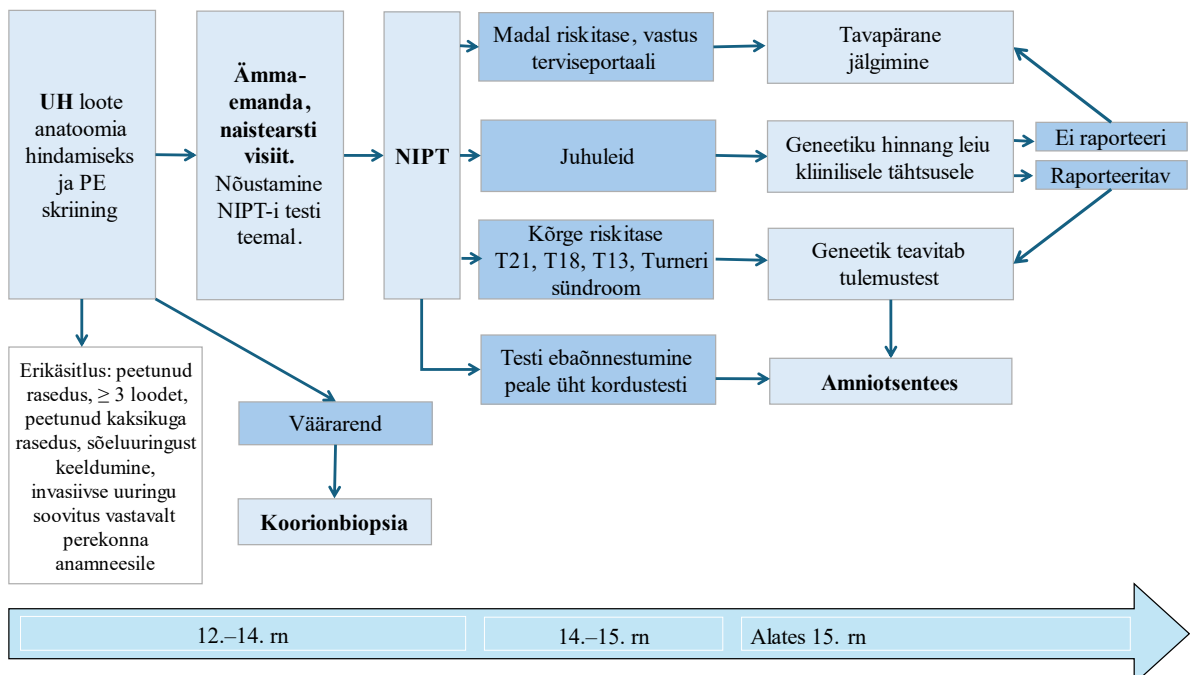
Lühendid: KH – kromosoomhaigus, TK – Tervisekassa, UH – ultraheliuuring

Joonistel 7.1 ja 7.2 on kirjeldatud universaalse NIPT-i strateegia korraldust, kui ultraheliuuring tehakse vastavalt enne ja pärast NIPT-i.



Joonis 7.1. NIPT-i rakendamine enne ultraheliuuringut universaalse NIPT-i strateegias

Lühendid: PE – preeklampsia, rn – rasedusnädal, UH – ultraheliuuring



Joonis 7.2. NIPT-i rakendamine pärast ultraheliuuringut universaalse NIPT-i strateegias

Lühendid: PE – preeklampsia, rn – rasedusnädal, UH – ultraheliuuring

8. Universaalse NIPT-i strateegia kulutõhususe analüüs Eestis

Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk on hinnata universaalse NIPT-i strateegia kulutõhusust võrreldes riskipõhise NIPT-i strateegia ja tasulise NIPT-i kombinatsiooniga (edaspidi tavapraktika) Eesti rasedatel I trimestri KH sõeluuringuks. Universaalse NIPT-i strateegias pakutakse riiklikult rahastatavat NIPT-i kõigile rasedatele esmase sõeltestina, kuid tavapraktikas ainult kombineeritud sõeluuringuga kõrge KH riskitaseme hinnangu saanud rasedatele. Peatüki alguses kirjeldatakse kulutõhususe analüüsi metoodikat, s.o mudelit ja selle sisendeid, seejärel esitatakse kulutõhususe analüüsi tulemused.

8.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika

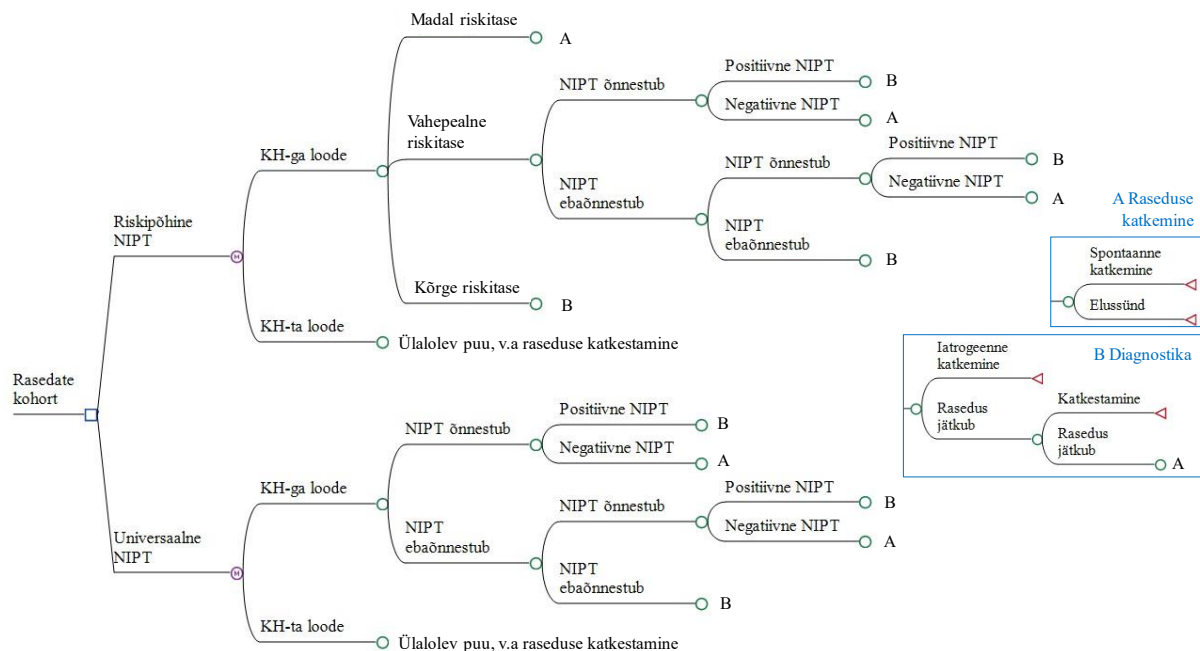
Analüüs koostati rahastaja ehk Tervisekassa ja patsiendi perspektiivist, sest Eestis soovivad NIPT-i teha ja selle eest ise maksta ka paljud need rasedad, kellele see ei ole Tervisekassa reeglite põhjal näidustatud. Arvesse võeti sõeluuringu kulud, rasedusega seotud kliiniliste sündmuste kulud ja KH-ga lapse tervishoiukulud.

Kuigi teistes universaalse NIPT-i strateegia kulutõhususe uuringutes väljendati sõeluuringu tervisekasu enamasti avastatud KH juhtude arvuna (vt ptk 6), ei võimalda selline lähenemine arvesse võtta teisi sõeltesti tervisekasusid ja -kahjusid, näiteks muutusi valepositiivsete testitulemuste või iatogeensete raseduste katkemiste arvus. Samuti on täiendavalt avastatud KH juhu kohta arvatud lisakulu põhjal raske hinnata universaalse NIPT-i strateegia kulutõhusust, sest puuduvad kokkulepitud piirmäärad (104). Seetõttu hinnati sarnaselt mõne teise kulutõhususe uuringuga (87, 98) siinses analüüsis tervisekasu kvaliteetsetes eluaastates. Lisaks mõõdeti tervisetulemitena avastatud KH-de, KH-ga laste sündide, iatogeensete raseduste katkemiste ja valepositiivsete testitulemuste arvu. Kulutõhusust väljendati täiendkulu tõhususe määrana ehk lisakuluna ühe võidetud kvaliteetse eluaasta kohta.

8.1.1. Mudeli kirjeldus

Mudelis jälgiti rasedate osalemist I trimestri KH-de sõeluuringus (vt joonis 8.1). Tavapraktikas oli rasedal võimalik osaleda riiklikult rahastatud kombineeritud sõeluuringus, mille tulemuste põhjal suunati rase diagnostilisele uuringule (kõrge KH riskitase) või NIPT-ile (vahepealne KH riskitase) või edasist uurimist ei toimunud (madal KH riskitase). Ka positiivse ja ebaõnnestunud NIPT-i korral suunati rase diagnostilisele uuringule, negatiivse tulemuse korral edasi ei uuritud. Lihtsustatult eeldati, et diagnostilist uuringut ei asendata NIPT-iga. Lisaks

võis rase tavapraktikas NIPT-i eest ise tasuda. Mudelis eeldati, et tasuline NIPT tehakse enne kombineeritud sõeluuringut. Universaalse NIPT-i strateegias oli kõigil rasedatel võimalus teha riiklikult rahastatud NIPT ja ultraheliuuring, kusjuures viimane tehti enne NIPT-i (s.o strateegias ei lisandunud teist ultraheliuuringut, vt korralduse ptk 7).



Joonis 8.1. Kulutõhususe analüüsi mudeli lihtsustatud skeem

Märkus: joonisel ei ole kujutatud tasulise NIPT-i tegemist tavapraktikas ja sõeluuringust keeldumist.

Mudelis arvestati, et rase võib sõeluuringust loobuda, sõeltest võib anda valepositiivse või -negatiivse tulemuse ning NIPT võib ebaõnnestuda. Mudelis eeldati, et NIPT-i ebaõnnestumisel tehakse kordustest ja diagnostiline uuring on täiesti täpne.

Rasedus lõppes terve või KH-ga lapse sünniga, spontaanse või iatrogenne katkemisega või KH tõttu katkestamisega. Raseduse katkestamist modelleeriti lihtsustatult vaid diagnostilise uuringu järel (kliinilises praktikas võimalik ka peale ultraheli leidu). II trimestri sõeluuringu tulemusi ei modelleeritud, sest selle eesmärk ei ole üldjuhul KH-sid tuvastada.

8.1.2. Mudeli sisendandmed

Järgnevalt kirjeldatakse baasstsenaariumis ja tundlikkuse analüüsis kasutatud sisendandmeid. Tabelites on esitatud sisendparameetri punkthinnang, mida kasutatakse baasstsenaariumi arvutustes, selle alumine ja ülemine piir deterministliku tundlikkuse analüüsi ning jaotuse parameetrid tõenäosusliku tundlikkuse analüüsi jaoks.

8.1.2.1. Sihtrühm ja ajaperspektiiv

Analüüsi sihtrühmas olid Eesti rasedad, kellele on näidustatud I trimestri KH-de sõeluuring. Lihtsuse eesmärgil keskenduti vaid üksikrasedustele, mille osakaal elussündidest oli 2023. aastal Eestis 97,5% (105). 2023. aastal oli Eesti rasedate keskmine vanus 31 aastat (106).

Naisi jälgiti mudelis 18 aasta jooksul ehk kuni lapse täiskasvanuks saamiseni. Tundlikkuse analüüsis kasutati lühemat ehk viie aasta ja pikemat ehk 30 aasta perspektiivi, sest KH-ga laps võib vajada märkimisväärset tuge ka täiskasvanueas.

8.1.2.2. Kromosoomhaiguste üldlevimus

Mudelisi jälgiti KH-de levimust raseduse I trimestril (vt tabel 8.1). Tavapraktikas testitakse rasedaid T21, T18 ja T13 sündroomi suhtes, teised on juhuleiud. Mudelisi käsitleti T21, T18, T13 ja Turneri sündroomi eraldi, kuid SCT-sid, RAT-e ja triploidiat ning CNV-sid rühmadena. T21 ja T18 levimused võeti Süüdeni jt uuringust (16), kus vaatluse all oli 13 381 rasedust Eestis 2020. aastal. Nende andmete põhjal oli nimetatud KH-de levimus vastavalt 0,398% ja 0,122%, mis on mõnevõrra suurem võrreldes EUROCAT-i 2022. aasta üleeuroopaliste andmetega (vastavalt 0,256% ja 0,062%) (14). T13 ja Turneri sündroomi levimus võeti viidatud EUROCAT-i andmetest, sest Süüdeni jt uuringus põhines nende levimus vaid vastavalt ühel ja neljal tuvastatud juhul.

Tabel 8.1. KH-de levimus raseduse I trimestril protsentides

KH	BS-i parameeter	Tundlikkuse analüüsi parameetrid		Viide
		Deterministlik ^a	Tõenäosuslik ^b	
T21	0,398	0,296–0,501 (95% CI)	beeta (52; 13 329)	(16)
T18	0,120	0,055–0,184 (95% CI)	beeta (16; 13 365)	(16)
T13	0,029	0,007–0,037 ((16), ül 95% CI)	beeta (74; 251 603)	(14)
Turneri sündroom	0,023 ^c	0,018–0,030 (95% CI)	beeta (58; 251 619)	(14)
SCT-d	0,024 ^c	0,012–0,036 (\pm 50%)	beeta (137; 565 571)	(107)
RAT-id ja triploidia	0,032	0,016–0,047 (\pm 50%)	beeta (179; 565 529)	(107)
CNV-d	0,193	0,058–0,200 (–70%, ül 95% CI)	beeta (1091; 564 617)	(107)

Märkused: ^a sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, sulgudes allikas või põhjendus, ^b sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid, ^c esineb ainult naistel (Turneri ja trisoomia X sündroom) või meestel (Klinefelteri ja Jacobi sündroom), kuid levimus on arvatud kogu sünnikohordi kohta.

Lühendid: BS – baasstsenaarium, CI – usaldusintervall, CNV – mikrodeletsioonid ja -duplikatsioonid, KH – kromosoomhaigus, RAT – harvaesinev autosoomne trisoomia, SCT – sugukromosoomide trisoomia, T13 – Patau sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T21 – Downi sündroom, ül – ülemine

Teiste KH-de levimuse andmed võeti 2024. aasta Taani registriandmetel ($n = 565\,708$) põhinevast Gadsbølli jt uuringust (107). Nimetatud uuringu põhjal hinnati SCT-de levimuseks

0,024%, RAT-ide ja triploidia levimuseks kokku 0,032% ning CNV-de levimuseks 0,193%. Esimese kahe KH-de rühma sarnast levimust, vastavalt 0,022% ja 0,021%, on kirjeldatud ka Wellesley jt 2012. aasta uuringus (15), milles uuriti harvaesinevate KH-de levimust EUROCAT-i 2000.–2006. aasta andmetel. Süüdeni jt uuringus oli CNV-de levimus sarnane, 0,169% (17). Siin ja edaspidi on arvesse võetud ka KH-de mosaiikseid juhte.

8.1.2.3. Sõeluuringus osalemine ja tasulise NIPT-i osakaal

Kuna sõeluuring on vabatahtlik, võib osa rasedatest sellest keelduda. Sõeluuringus osalemise määr tugineb Eesti Meditsiinilise Sünniregistri põhisele statistikale (40). 2023. aastal osales raseduse I trimestri kombineeritud sõeluuringus 95,6% sünnitajatest, 1,5% tegi ainult I trimestri ultraheli ja 0,8% ei teinud ühtki sõeltesti. Ülejäänud 2,1% kohta eeldati, et need on ainult II trimestri sõeluuringus osalejad. Seega tavapraktikas on raseduse I trimestri sõeluuringu hõlmatus 97,1% (s.o 95,6% + 1,5%). Eeldades, et sõeluuringust keeldujaid on ka tulevikus, saab universaalse NIPT-i strateegia hõlmatus tõusta n-õ hilinejate arvelt ehk olla kuni 99,2% (s.o 97,1% + 2,1%), sest NIPT-i saab teha pikema perioodi vältel. Ka Hollandis suurenes raseduse I trimestri sõeluuringu hõlmatus universaalse NIPT-i strateegias 34%-lt 42%-le võrreldes riskipõhise NIPT-i strateegiaga (20).

Tabel 8.2. Rasedate osalemine I trimestri sõeluuringus ja NIPT-i eest ise tasumine protsentides

	BS-i parameeter	Tundlikkuse analüüsi parameetrid		Viide
		Deterministlik ^a	Tõenäosuslik ^b	
Sõeluuringus osalemine				
Tavapraktika	97,1	95–100	beeta (10 324; 307)	(40)
Universaalse NIPT-i strateegia	99,2	95–100	beeta (10 544; 87)	eeldus (40) põhjal
Tasulise NIPT-i tegemine tavapraktikas	13,0	10–15	beeta (1588; 10 627)	otsesuhtlus K. Krjutskoviga
...neist kombineeritud sõeluuringu tegijad	89,7	50–100	beeta (9540; 1091)	eeldus (40) põhjal

Märkused: ^a sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, ^b sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid.

Lühendid: BS – baasstsenaarium

Mudelis ei arvestatud kombineeritud sõeluuringu järgsest NIPT-ist keeldumisega, sest Tartu Ülikooli Kliinikumi (TÜK) 2021.–2023. aasta andmetel selliseid rasedaid ei olnud. Samuti ei modelleeritud lihtsustatult diagnostilisest uuringust keeldumist, sest seda võib esineda mõlemas strateegias. Viidatud andmete põhjal loobus diagnostikast 9% kõrge KH riskitaseme hinnangu saanutest, kõik neist otsustasid raseduse katkestada kombineeritud sõeluuringu või ultraheliuuringu leiu alusel.

Tasulise NIPT-i osakaal tavapraktikas põhineb NIPTIFY testi andmetel (otsesuhtlus Celvia tegevjuhi K. Krjutskoviga). Nende põhjal tehti 2023. aastal 3001 NIPTIFY testi, neist 1413 Tervisekassa rahastusega ja 1588 patsiendi soovil. Tervisekassa rahastas 2023. aastal 1453 NIPT-i (9), seega oli NIPTIFY osakaal 97%. Ülejäänud testid tehti arvatavasti mitmikraseduste korral, mille puhul NIPTIFY ei ole näidustatud. 2023. aastal oli Eestis 15 564 rasedat ja 10 631 sünnitajat (106), I trimestri sõeluuringul osalejate arv jääb nende vahele. Seega tasub ise NIPT-i eest umbes 10–15% rasedatest ($1588 / 15\ 564 = 10\%$ ja $1588 / 10\ 631 = 15\%$). Siinses analüüsis kasutati osakaalu 13%. Mudelis eeldati, et kõigile tasulise NIPT-i tegijatele tehakse ultraheliuuring. Kuna ainult ultraheliuuringul osalejaid oli 2023. aasta statistika põhjal vähe (163 rasedat vs. 1588 tasulise NIPT-i tegijat, s.o 10%), eeldati mudelis, et 90%-le tasulise NIPT-i tegijatest tehakse lisaks ultrahelile ja NIPT-ile vereseerumi test ehk kombineeritud sõeluuring.

8.1.2.4. Sõeltestide diagnostiline täpsus

Tartu Ülikooli Kliinikumi (TÜK) 2021.–2023. aasta andmetel sai 567 KH-ta lootega rasedat 7266-st kombineeritud sõeluuringul kõrge või vahepealse KH riskitaseme hinnangu, seega oli kombineeritud sõeluuringu valepositiivsuse määr 7,9%. Kuna KH-ga loodete arv oli nimetatud andmestikus väike ning kõik T21, T18 ja T13-ga looted leiti sõeluuringuga üles, võeti andmed kombineeritud sõeluuringu tundlikkuse kohta kirjandusest (vt tabel 8.3). Kombineeritud sõeluuringu tundlikkus T21, T18 ja T13 avastamisel võeti Santorumi jt 2016. aasta uuringust (25), mis tugines Suurbritannia rasedusaegse sõeluuringu andmetele ($n = 108\ 982$). Mudelis kasutati T21 puhul andmeid riskipiiri 1 : 1000 ning T18 ja T13 puhul 1 : 100 kohta, et peegeldada Eesti sünnieelse KH-de sõeluuringu ülesehitust. Kõrge KH riskitaseme hinnangu ($> 1 : 10$) osakaal positiivsetest (T21 korral $> 1 : 1000$ ning T18 ja T13 korral $> 1 : 100$) kombineeritud sõeluuringu testidest oli TÜK-i andmetel KH-ga ja KH-ta loodetel vastavalt 71,8% ja 2,3%. Kombineeritud sõeluuringu tundlikkus teiste KH-de suhtes oli mudelis null, tuginedes Eesti sõeluuringu ülesehitusele (vt ptk 2.3). Kuigi teisi KH-sid võidakse leida kombineeritud sõeluuringu raames tehtava ultraheliuuringuga, tehakse ultraheliuuring ka universaalse NIPT-i strateegias. Tundlikkuse analüüsis testiti selle eelduse mõju tulemustele.

NIPT-i diagnostiline täpsus tugineb peatükis 5.2 tutvustatud metaanalüüsidel. Mudelis kasutati metaanalüüsidel esitatud punkthinnangute kaalutud keskmisi (vt tabel 8.3). Kuna peatükis 5 ei leitud, et NIPT-i diagnostiline täpsus kõigil rasedatel ja kõrge KH riskitasemega rasedatel märgatavalt erineks, kasutati riskipõhise ja universaalse NIPT-i strateegias NIPT-i tundlikkuse ja spetsiifilisuse kohta samu numbreid. Diagnostilise uuringu täpsuseks eeldati 100%.

Tabel 8.3. Sõeluuringu meetodite diagnostiline täpsus protsentides

	BS-i para-meeter	Tundlikkuse analüüsi parameetrid		Viide
		Deterministlik ^a	Tõenäosuslik ^b	
Kombineeritud sõeluuring				
Tundlikkus				
T21	98,84	97,3–99,6 (95% CI)	beeta (427; 5)	(25)
T18	96,39	92,3–98,7 (95% CI)	beeta (160; 6)	(25)
T13	91,07	80,4–90,7 (95% CI)	beeta (51; 5)	(25)
Turneri sündroom	0	0–25	ei varieeri	eeldus
SCT-d	0	0–25	ei varieeri	eeldus
RAT-id ja triploidia	0	0–25	ei varieeri	eeldus
CNV-d	0	0–25	ei varieeri	eeldus
Valepositiivsuse määr	7,91	4,7–8,7 ((25), +10%)	beeta (575; 6690)	TÜK-i andmed
Kõrge KH riskitaseme osakaal positiivsetest testidest				
KH-ga loode	71,79	64,6–79,0 ($\pm 10\%$)	beeta (28; 11)	TÜK-i andmed
KH-ta loode	2,26	1,7–2,8 ($\pm 25\%$)	beeta (13; 562)	TÜK-i andmed
NIPT				
Tundlikkus				
T21	99,39	98,8–99,7 (min–max)	beeta (12 106; 74)	(26–30, 75, 77)
T18	97,74	97,4–98,8 (min–max)	beeta (2 431; 56)	(26–30, 75)
T13	97,09	90,6–100 (min–max)	beeta (571; 17)	(26–30, 75)
Turneri sündroom	95,25	91,1–98,8 (min–max)	beeta (583; 29)	(28, 29, 72, 73, 75)
SCT-d	97,97	94,1–100 (min–max)	beeta (533; 11)	(29, 70, 72, 73, 75)
RAT-id ja triploidia ^c	92,31	60,9–98,9 (95% CI)	beeta (92; 8)	(29)
CNV-d	77,40	65,7–86,0 (95% CI)	beeta (262; 76)	(71)
Spetsiifilisus				
T21	99,95	99,9–100 (min–max)	beeta (1 024 341; 531)	(26–30, 75, 77)
T18	99,93	99,9–100 (min–max)	beeta (681 685; 497)	(26–30, 75)
T13	99,96	99,9–100 (min–max)	beeta (695 148; 307)	(26–30, 75)
Turneri sündroom	99,75	99,4–99,9 (min–max)	beeta (37 562; 93)	(28, 29, 72, 73, 75)
SCT-d	99,81	99,5–100 (min–max)	beeta (66 590; 124)	(29, 70, 72, 73, 75)
RAT-id ja triploidia ^c	99,95	99,9–100 (95% CI)	beeta (9995; 5)	(29)
CNV-d	99,40	98,0–99,8 (95% CI)	beeta (34 445; 208)	(71)
Testi ebaõnnestumine	0,5	0,1–1	beeta (366; 72 873)	(30)

Märkused: ^a sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, sulgudes allikas või põhjendus, ^b sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid, ^c andmed ainult RAT-i kohta.

Lühendid: BS – baasstsenaarium, CNV – mikrodeletsioonid ja -duplikatsioonid, KH – kromosoomhaigus, RAT – harvaesinev autosoomne trisoomia, SCT – sugukromosoomide trisoomia, TÜK – Tartu Ülikooli Kliinikum, T13 – Patau sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T21 – Downi sündroom

Kordustestijärgseks NIPT-i ebaõnnestumise määraks arvestati 0,5%, tuginedes Hollandi ja Belgia sünnieelse sõeluuringu programmidele, kus ebaõnnestus vastavalt 0,3% ja 0,7% NIPT-idest, kusjuures Hollandis oli see 0,3% nii universaalse kui ka riskipõhise NIPT-i korral (20, 54, 67) (vt ka ptk 5.2).

8.1.2.5. Raseduse katkemine ja katkestamine

Iatrogeenne raseduse katkemise määr tugines mudelis Salomoni jt 2019. aasta metaanalüüsile (22), milles arvutati amniotsenteesist ja koorionbiopsiast tingitud raseduse katkemise määraks vastavalt 0,3% (12 uuringut) ja 0,2% (seitse uuringut). Koorionbiopsia osakaal diagnostilistest uuringutest 27,4% tugineb 2023. aasta Eesti statistikale (40). Universaalse NIPT-i strateegias eeldati väiksemat koorionbiopsia osakaalu (20%), sest juhuleidude tõttu võib amniotsenteeside arv suurenedada. Eeldust testiti tundlikkuse analüüsis.

Tabel 8.4. Raseduse katkemine ja katkestamine protsentides

	BS-i para-meeter	Tundlikkuse analüüsi parameetrid		Viide
		Deterministlik ^a	Tõenäosuslik ^b	
Iatrogeenne raseduse katkemine				
Amniotsentees	0,3	0,1–0,5 (95% CI)	beeta (191; 63 532)	(22)
KB	0,2	0–0,5 (95% CI)	beeta (26; 12 985)	(22)
Diagnostiliste uuringute jagunemine				
KB % tavapraktikas	27,4	21,9–32,9 (±20%)	beeta (43; 114)	(40)
KB % universaalse NIPT-i strateegias	20	15–27,4	beeta (31; 126)	eksperthinnang
Raseduse katkestamine^c				
T21-ga loode	96	87–100 (–10%; 100%)	beeta (110; 4)	(16), sama uuringu avaldamata andmed
T18-ga loode	100	90–100 (–10%; 100%)	ei varieeri	(16), sama uuringu avaldamata andmed
T13-ga loode	100	90–100 (–10%; 100%)	ei varieeri	eksperthinnang
Turneriga loode	92	83–100 (–10%; 100%)	beeta (12; 1)	(16), sama uuringu avaldamata andmed
SCT-ga loode	80	72–100 (–10%; 100%)	beeta (3,2; 0,8)	eksperthinnang
RAT-i või triploidiaga loode	100	90–100 (–10%; 100%)	ei varieeri	eksperthinnang
CNV-ga loode	45	41–100 (–10%; 75%)	beeta (20; 24)	(16), sama uuringu avaldamata andmed
Spontaanne raseduse katkemine või antenataalne hukk^c				
Terve loode	5,8	2,9–8,6 (±50%)	beeta (61; 994)	(117)
T21-ga loode	43	31–54 (95% CI)	beeta (340; 450)	(108)
T18-ga loode	70	66–75 (95% CI)	beeta (328; 140)	(109)
T13-ga loode	52	44–61 (95% CI)	beeta (83; 77)	(109)
Turneriga loode	84	75–92 (±10%)	beeta (26; 5)	(111)
SCT-ga loode	3	1–4 (±75%)	beeta (11; 431)	(112, 113)
RAT-i või triploidiaga loode	89	80–97 (±10%)	beeta (46; 6)	(114, 116)
CNV-ga loode	38	30–46 (±20%)	beeta (38; 62)	(115)

Märkused: ^a sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, sulgudes põhjendus, ^b sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid, ^c sisaldab ka mosaiikseid KH juhte.

Lühendid: BS – baasstsenaarium, CNV – mikrodeletsioonid ja -duplikatsioonid, KB – koorionbiopsia, RAT – harvaesinev autosoomne trisoomia, SCT – sugukromosoomide trisoomia, T13 – Patau sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T21 – Downi sündroom

Raseduse katkestamise määr KH korral võeti Süüdeni jt uuringust (16) 2020. aasta kohta ja sama uuringu avaldamata andmetest 2021. aasta kohta (otsesuhtlus K. Rulliga). Nende andmete põhjal katkestati Eestis T18 ($n = 25$), triploidia või polüploidia ($n = 5$) ja Klinefelteri sündroomi ($n = 4$) korral 100% rasedustest, T21 korral ($n = 114$) 96% rasedustest, T13 ($n = 12$) ja Turneri sündroomi ($n = 13$) korral 92% rasedustest ning CNV-de korral ($n = 44$) 45% rasedustest. Tegelik katkestamise määr võib olla veidi kõrgem, sest uuringus võeti arvesse ka sünni järel avastatud KH juhud. Seetõttu eeldati, et ka T13 korral katkestatakse 100% rasedustest. SCT-de korral eeldati raseduse katkestamise määraks eksperthinnangu põhjal 80%.

Mudelisi arvestati ka spontaanse raseduse katkemise ja antenataalse hukkumisega. Andmete valikul võeti võimalusel aluseks raseduse katkemine alates 11. nädalast. T21-ga lootel võeti raseduse katkemise määraks 43% (108) ning T18 ja T13-ga lootel vastavalt 70% ja 52% (109). Nimetatud näitajad olid sarnased Cuckle'i jt 2020. aasta ülevaateartikliga (110), kus katkemise määrad olid vastavalt 31–54%, 70–87% ja 49–82%. Ka teiste KH-de korral võeti spontaanse katkemise määr kirjandusest (111–116) ja on esitatud tabelis 8.4. KH puudumisel oli raseduse katkemise määr mudelis 5,8%, mis põhines Ammon Avalose jt 2012. aasta ülevaateartiklil (117).

8.1.2.6. Elukvaliteet

Hinnang rasedate elukvaliteedile enne sõeluuringut tugines 2022. aasta Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringu (118) avaldamata andmetele. 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. Uuringus leiti, et 30–34-aastaste naiste elukvaliteet oli 0,835 (95% CI 0,805–0,864).

Raseda elukvaliteet sõltus mudelis sõeltestide arvust ja rasedusega seotud sündmustest (vt tabel 8.5). Selleks kasutati andmeid Kuppermanni jt 2016. aasta uuringust (119), kus küsiti TTO instrumendiga 281 naise hinnangut erinevatele sünnieelse sõeluuringu tulemusi kirjeldavale stsenaariumitele. Alternatiivseid sama põhjalikke uuringuid teadaolevalt avaldatud ei ole. Uuringu põhjal vähenes elukvaliteet valepositiivse testi korral 0,041 võrra ja selle mõju kestuseks eeldati kaks nädalat. Raseda elukvaliteet vähenes ka raseduse katkestamise, iatogeense katkemise ja spontaanse katkemise korral, vastavalt 0,725, 0,663 ja 0,735 korda. Mudelis eeldati, et raseduse katkemine või katkestamine mõjutab elukvaliteeti üks aasta.

Tabel 8.5. Elukvaliteet mudelis

	BS-i para-meeter	Tundlikkuse analüüsi parameetrid		Viide
		Deterministlik ^a	Tõenäosuslik ^b	
Baaselukvaliteet	0,835	0,805–0,864 (95% CI)	beeta (522; 103)	(118)
Elukvaliteedi vähenemine				
Valepositiivne test	0,041	0,033–0,049 ($\pm 20\%$)	beeta (8; 178)	(119)
Raseduse katkestamine ^c	0,725	0,683–0,767 (95% CI)	beeta (312; 118)	(119)
Iatrogeenne raseduse katkemine ^c	0,663	0,623–0,703 (95% CI)	beeta (353; 179)	(119)
Muu raseduse katkemine ^c	0,735	0,706–0,764 (95% CI)	beeta (664; 240)	(119)
KH-ga laps ^c	0,488	0,451–0,524 (95% CI)	beeta (347; 364)	(119)
Elukvaliteedi vähenemise kestus aastates				
Valepositiivne test	2/52	1/52–3/52	beeta (2; 44)	eksperthinnang
Raseduse katke(sta)mine	1	1–5	ei varieeri	eksperthinnang
T21-ga või SCT-ga laps	18	5–30	ei varieeri	eksperthinnang
Muu KH-ga laps	5	1–18	gamma (100; 20)	eksperthinnang

Märkus: ^a sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, sulgudes põhjendus, ^b sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid, ^c elukvaliteedi vähenemine: baaselukvaliteet \times (1 – sündmusega seotud elukvaliteet).

Lühendid: BS – baasstsenaarium, KH – kromosoomhaigus, SCT – sugukromosoomide trisoomia, T21 – Downi sündroom

Kuppermanni jt uuringu (119) põhjal vähenes T21-ga lapse sünniga naise elukvaliteet 0,480 korda ja T18 või T13 korral 0,495 korda. Mudelis kasutati kõigi KH-de korral keskmist hinnangut 0,488. KH-ga lapse sünniga kaasnev naise elukvaliteedi vähenemine kestis mudelis T21-ga või SCT-ga lapse sünni korral modelleeritava ajaperspektiivi lõpuni ja teiste KH-de korral viis aastat sarnaselt KH-ga laste tervishoiukulude arvestusega (vt ptk 8.1.2.7).

8.1.2.7. Kulud

Mudelis arvestati tavapraktika kuluks kõigile rasedatele eriarsti vastuvõtt, seerumuuring ja ultraheli, kõrge KH riskitaseme hinnangu saanutele lisaks diagnostiline uuring ning vahepealse KH riskitaseme hinnangu saanutele NIPT ja ämmaemanda 30-minutiline vastuvõtt. Tasulise NIPT-i korral eeldati sarnaseid kulusid, v.a NIPT vahepealse KH riskitaseme hinnangu saanutele. Universaalse NIPT-i strateegia kuluks arvestati kõigile rasedatele eriarsti vastuvõtt, NIPT ja ultraheli ning kõrge KH riskitaseme hinnangu saanutele diagnostiline uuring. Mudelis eeldati, et NIPT-i ebaõnnestumisel on üks kordustest tasuta. Kõik riikliku sõeluuringu kulud põhinesid Tervisekassa piirhindadel ((37), vt tabel 8.6). Tasulise NIPT-i hind oli teenust pakkuvate tervishoiuasutuste veebilehtede põhjal kõige sagedamini 300 eurot (120–123). Tasulise NIPT-i tegijate osakaal on toodud peatükis 8.1.2.3 ning amniotsenteesi ja koorionbiopsia osakaal peatükis 8.1.2.5.

Tabel 8.6. Kulud mudelis (eurodes)

	BS-i para-meeter	Tundlikkuse analüüsi parameetrid		Viide
		Deterministlik ^a	Tõenäosuslik ^b	
Sõeluuringu kulu				
Eriarsti esmane vastuvõtt ^c	39,74	ei varieeri	ei varieeri	(37)
Ämmaemanda vastuvõtt ^d	24,13	ei varieeri	ei varieeri	(37)
Ultraheli ^e	66,51	ei varieeri	ei varieeri	(37)
Seerumuuring ^f	16,12	ei varieeri	ei varieeri	(37)
TK rahastatud NIPT ^g	256,54	205–307 (±20%)	ei varieeri	(37)
Tasuline NIPT	300	270–330 (±10%)	ei varieeri	(120–123)
Amniotsentees ^h	469,80	ei varieeri	ei varieeri	(37)
Koorionbiopsia ⁱ	521,64	ei varieeri	ei varieeri	(37)
Raseduse tulemuste kulu				
Raseduse katkestamine ^j	172	138–206 (±20%)	gamma (100; 2)	(9, 124)
Raseduse katkemine ^k	230	184–276 (±20%)	gamma (100; 2)	(9, 124)
Sünnitus ^l	1906	1525–2288 (±20%)	gamma (100;19)	(9, 124)
KH-ga laste tervishoiukulud				
T21, 1. eluaasta	8714	0–17428 (±100%)	gamma (46; 190)	Päring TK-sse
T21, 2.–5. eluaasta	3042	0–6084 (±100%)	gamma (6; 523)	Päring TK-sse
T18, T13, RAT, triploidia, 1. eluaasta	3995	0–7989 (±100%)	gamma (17; 242)	Päring TK-sse
T18, T13, RAT, triploidia, 2.–5. eluaasta	1128	0–2257 (±100%)	gamma (12; 93)	Päring TK-sse
Turneri sündroom, 1. eluaasta	3309	0–6619 (±100%)	gamma (6; 569)	Päring TK-sse
Turneri sündroom, 2.–5. eluaasta	1176	0–2351 (±100%)	gamma (9; 127)	Päring TK-sse
SCT, 1. eluaasta	3287	0–6573 (±100%)	gamma (7; 457)	Päring TK-sse
SCT, 2.–5. eluaasta	1635	0–3270 (±100%)	gamma (5; 322)	Päring TK-sse
CNV, 1. eluaasta	8178	0–16356 (±100%)	gamma (3; 2451)	Päring TK-sse
CNV, 2.–5. eluaasta	1780	0–3560 (±100%)	gamma (27; 65)	Päring TK-sse

Märkused: ^a sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, sulgudes põhjendus, ^b sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid, ^c kood 3002, ^d kood 3112 (30 min vastuvõtt), ^e koodid 7947 (raseduse ultraheliuuring) ja 7969 (loote ultraheliuuring dopleriga), ^f 2 × kood 66706 (sõeluuringud, hormoonuuringud, haigustekitajate uuringud immuunmeetodil), ^g kood 66642 (loote rakuvaba DNA sünnieelne sõeluuring (NIPT) üksikraseduse korral), ^h koodid 7947 (raseduse ultraheliuuring), 7890 (peennõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all) ja 66622 (kromosoomianalüüs amnionist), ⁱ koodid 7947 (raseduse ultraheliuuring), 7891 (jämenõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all) ja 66623 (kromosoomianalüüs koorionist), ^j O04 diagnoosikoodiga raviarved ja retseptid, ^k O02–03 diagnoosikoodiga raviarved ja retseptid, ^l O80–82 diagnoosikoodiga raviarved ja retseptid.

Lühendid: BS – baasstsenaarium, CNV – mikrodeletsioonid ja -duplikatsioonid, RAT – harvaesinev autosoomne trisoomia, SCT – sugukromosoomide trisoomia, TK – Tervisekassa, T13 – Patau sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T21 – Downi sündroom

Raseduse katkestamise ja katkemise ning sünnituse keskmine kulu arvutati Tervisekassa 2023. aasta tervishoiuteenuste (9) ja retseptiravimite (124) statistika põhjal. Arvesse võeti kulu Tervisekassale ja patsiendile. Käsimüügiravimite kulu arvesse ei võetud, sest eksperthinnangu põhjal on see marginaalne.

KH-ga lapse tervishoiukulude kohta info saamiseks tehti päring Tervisekassasse (vt lisa 4). Vaatluse alla võeti 2014.–2023. aastal sündinud lapsed, kelle raviarvel oli samal perioodil vähemalt üks KH diagnoosikood (Q90, Q91, Q92.0–92.3, Q92.7, Q92.8, Q93.8, Q96–98, D82.1) põhidiagnoosina. Vaatluse alla võeti kõik Tervisekassa ja patsiendi kulud tervishoiuteenustele ja retseptiravimitele lapse esimesel viiel eluaastal. Mudelis rakendati eraldi esimese ja 2.–5. eluaasta keskmist kulu (vt kõigi eluaastate kulusid lisast 4). Mitmete KH-de korral on ilmselt tegemist mosaiiksete juhtudega, sest mittemosaiiksete juhtude elumus on umbes aasta (nt T18, T13 ja RAT). Kuna KH-ga lapsi sünnib harva ja seetõttu võeti vaatluse alla alates 2014. aastast sündinud lapsed, on tervishoiukulud ilmselt alahinnatud. Tundlikkuse analüüsis modelleeriti 100% kõrgemaid kulusid. Baasstsenaariumis eeldati, et T21-ga või SCT-ga lapse puhul jätkub 2.–5. eluaasta kulu modelleeritava ajaperspektiivi lõpuni, kuid teiste KH-de korral mitte, sest teada ei ole nende laste oodatav eluiga (eelkõige mosaiiksed juhud). Tundlikkuse analüüsis testiti selle eelduse mõju tulemustele.

Kulud ja kvaliteetsed eluaastad diskonteeriti mudelis 5% aastamääraga.

8.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused

Tabelis 8.7 on esitatud kulutõhususe analüüsi tulemused baasstsenaariumis kasutatud parameetrite väärtuste korral. Tervisetulemid on üldjuhul esitatud 10 000 raseda kohta, mis ligikaudu kirjeldab raseduse I trimestri KH-de sõeluuringu kohordi suurust ühes aastas Eestis (2023. aastal oli Eestis 10 602 elussünniga lõppenud rasedust, (106)). Kulud ja kvaliteetsed eluaastad on esitatud ühe raseda kohta.

Mudeli prognoos KH-ga laste sünni kohta tavapraktikas oli üldjuhul sarnane tegelike andmetega: 2020.–2021. aastal sündis Eestis keskmiselt 14,6 KH-ga (v.a SCT) last 10 000 elussünni kohta aastas ((16), sama uuringu avaldamata andmed), mudel prognoosis 15,1 sündi. Mudeli prognoos SCT-de kohta oli mõnevõrra kõrgem (vt ka tabel L5.1 lisas 5).

Universaalse NIPT-i strateegias avastati 10 000 raseda kohordis sõeluuringuga 21,1 KH juhtu rohkem võrreldes tavapraktikaga. Neist enamik, 12,9 juhtu, olid CNV-ga looted ja 3,6 juhtu T21, T18, T13 või Turneri sündroomiga looted. Kuna nii kombineeritud sõeluuringu kui ka NIPT-iga esines valenegatiivsuse risk ja KH avastamisel ei katkestatud iga rasedust, sündis KH-ga lapsi mõlemas strateegias, kuid universaalse NIPT-i strateegias 6,6 last vähem 10 000 raseda kohta, sealhulgas neist 1,1 olid T21, T18, T13 või Turneri sündroomiga. Diagnostiliste uuringute arvu suurenemise tõttu kahekordistus universaalse NIPT-i strateegias iatrogensete

raseduse katkemiste arv, kuid jäi absoluutarvudes väikseks (0,5 juhtu 10 000 raseda kohta). Universaalse NIPT-i strateegias vähenes valepositiivsete testitulemuste arv märkimisväärselt – 82%. Võttes arvesse KH-ga laste sündide arvu ja valepositiivsete testide arvu vähenemist, võideti universaalse NIPT-i strateegiaga 0,002 kvaliteetset eluaastat ühe raseda kohta 18 aasta jooksul.

Tabel 8.7. Kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumi tulemused

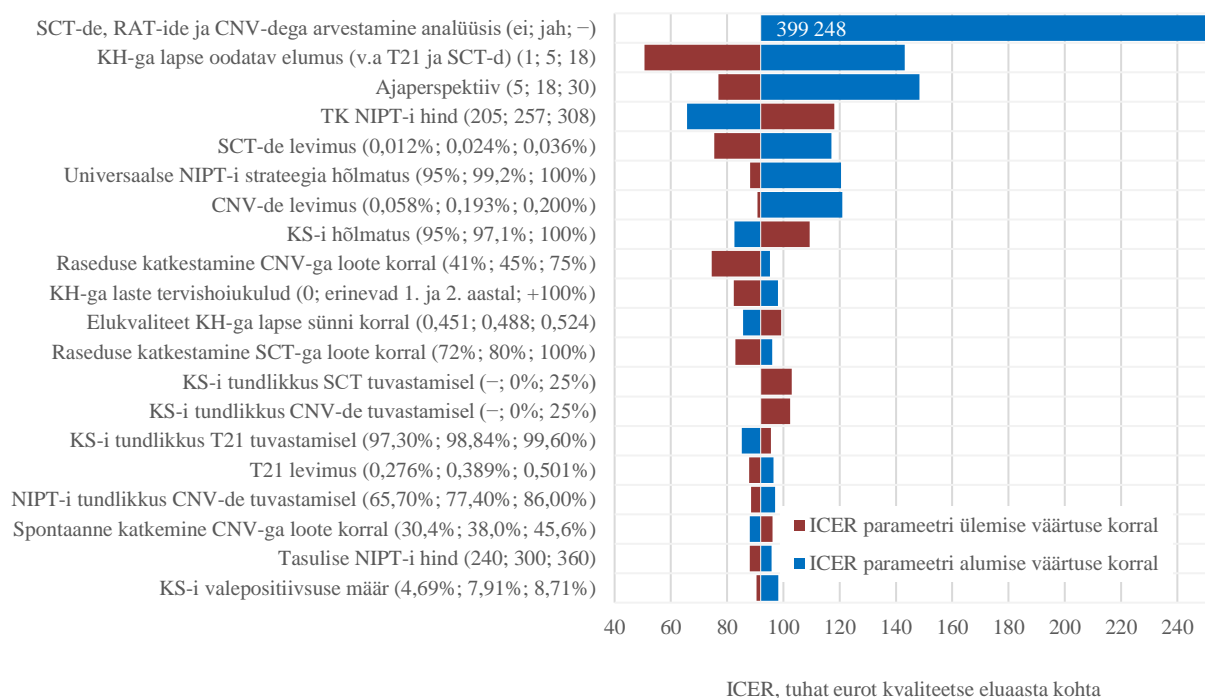
	Universaalse NIPT-i strateegia	Tava- praktika	Absoluutne erinevus	Suhteline erinevus
Tervisetulemid 10 000 raseda kohta				
Sõeluuringuga avastatud KH juhud	74,99	53,86	+21,13	+39%
sh T21	38,31	37,27	+1,04	+3%
sh T18	11,59	11,15	+0,44	+4%
sh T13	2,83	2,60	+0,23	+9%
sh Turneri sündroom	2,18	0,28	+1,90	+686%
sh SCT-d	2,35	0,30	+2,05	+686%
sh RAT-id ja triploidia	2,90	0,37	+2,53	+686%
sh CNV-d	14,83	1,89	+12,94	+686%
KH-ga laste sünid	9,61	16,25	-6,64	-41%
sh T21	1,08	1,65	-0,57	-35%
sh T18	0,11	0,24	-0,13	-55%
sh T13	0,05	0,16	-0,11	-68%
sh Turneri sündroom	0,05	0,33	-0,28	-86%
sh SCT-d	0,52	2,13	-1,60	-75%
sh RAT-id ja triploidia	0,03	0,32	-0,29	-90%
sh CNV-d	7,77	11,42	-3,66	-32%
Iatogeensed katkemised	0,54	0,23	+0,31	+134%
Valepositiivsed sõeltestid	122,54	686,95	-564,41	-82%
Tervisetulemid ühe raseda kohta				
QALY-d	10,228	10,226	+0,002	+0,02%
Kulu eurodes ühe raseda kohta				
Kulu kokku	2 188	2 009	+179	+9%
sh NIPT	254	55	+200	+364%
sh vereseerumi analüüs, ultraheli, visiivid	105	120	-15	-12%
sh diagnostika	13	5	+7	+144%
sh raseduse katke(sta)mine, sünnitus	1 798	1 800	-1	0%
sh KH-ga lapse tervishoiukulud	17	29	-12	-41%
ICER eurodes				
Lisakulu täiendavalt avastatud KH juhu kohta				84 775
Lisakulu võidetud QALY kohta				91 916

Lühendid: CNV – mikrodeletsioonid ja -duplikatsioonid, ICER – täiendkulu tõhususe määr, KH – kromosoomhaigus, QALY – kvaliteetne eluaasta, RAT – harvaesinev autosoomne trisoomia, SCT – sugukromosoomide trisoomia, T13 – Patau sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T21 – Downi sündroom

Universaalse NIPT-i strateegia kulu ühe raseda kohta oli 179 eurot suurem võrreldes tavapraktikaga. Kulu suurenes peamiselt NIPT-i sagedasema rakendamise tõttu (+200 eurot), diagnostika sagedasem rakendamine mõjutas lisakulu vähe (+7 eurot). Kuigi universaalse

NIPT-i strateegias jäid ära vereseerumi analüüsid (–15 eurot) ja vähenesid KH-ga laste tervishoiukulud (–12 eurot), jäi sääst lisanduva kuluga võrreldes tagasihoidlikuks. Rasedusega seotud muud kulud (raseduse katkemine ja katkestamine, sünnitus) olid mõlemas strateegias sama suured. Võttes arvesse lisakulu ja muutusi tervisetulemites, kujunes täiendkulu tõhususe määraks 84 775 eurot täiendavalt avastatud KH juhu kohta ja 91 916 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta.

Üheparameetrisel tundlikkuse analüüsis testiti 161 stsenaariumit parameetrite väärtuste või eelduste muutmise mõju kohta täiendkulule võidetud kvaliteetse eluaasta kohta. Joonisel 8.2 on esitatud 20 olulisemat stsenaariumit, joonisel L5.1 lisas 5 on esitatud kõik tulemused.



Joonis 8.2. Deterministliku tundlikkuse analüüsi tulemused Tornado diagrammina, millel on esitatud 20 kõige suurema mõjuga parameetrit ja eeldust analüüsis

Märkused: joonisel ristub vertikaaltelg horisontaalteljega baasstsenaariumi ICER-i juures (91 916 eurot võidetud QALY kohta). ICER-i väärtus 399 248 eurot QALY kohta (stsenaarium, kus analüüsis ei arvestata SCT-de, RAT-ide ja CNV-dega) ei mahtunud täies ulatuses joonisele.

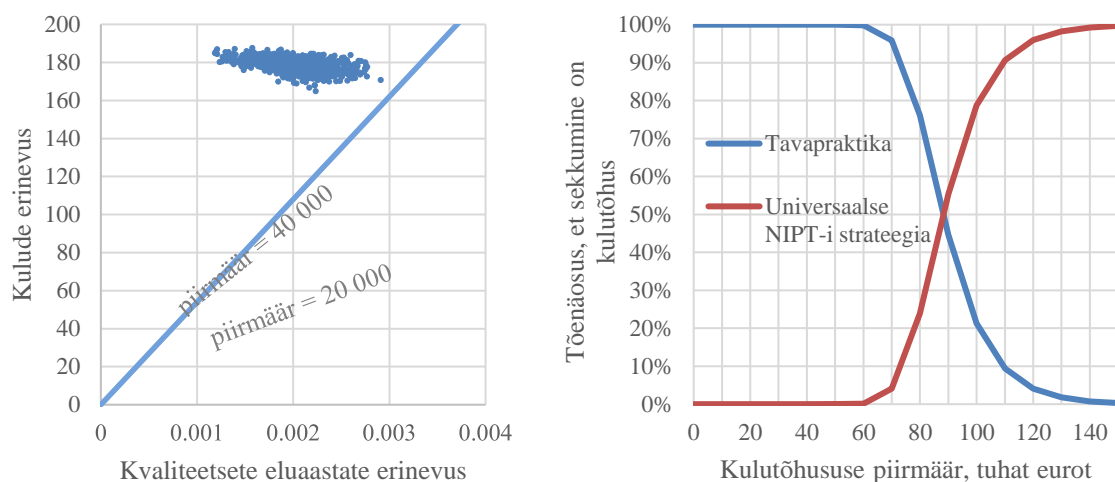
Lühendid: CNV – mikrodeletsioonid ja -duplikatsioonid, ICER – täiendkulu tõhususe määr, KH – kromosoomhaigus, KS – kombineeritud sõeluring, RAT – harvaesinev autosoomne trisoomia, SCT – sugukromosoomide trisoomia, TK – Tervisekassa, T21 – Downi sündroom

Kõige rohkem mõjutas täiendkulu tõhususe määra harvaesinevate KH-dega mitteamvestamine: täiendkulu tõhususe määr oleks siis vastavalt 399 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta. Tuntav mõju oli täiendkulu tõhususe määrale ka ajaperspektiivil, mille kestel arvestati KH-ga

laste sünniga seotud tervishoiukulude säästu ja lapsevanema elukvaliteedi kadu: lühendades seda perioodi 18 aastalt viiele (T21 ja SCT-de korral) või viielt aastalt ühele (ülejäänud KH-de korral), oli täiendkulu tõhususe määr vastavalt 148 000 ja 143 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta. Pikendades perioodi 18 aastalt 30-le (T21 ja SCT-de korral) või viielt 18 aastale (ülejäänud KH-de korral), oli täiendkulu tõhususe määr vastavalt 77 000 ja 51 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta.

Täiendkulu tõhususe määr ulatus üle 110 000 euro ehk oli ligikaudu 20% kõrgem baasstsenaariumi täiendkulu tõhususe määrast ka siis, kui CNV-de levimus oleks 70% väiksem (peegeldades Wellesley 2012. aasta EUROCAT-i andmetel tehtud uuringu tulemusi), kui SCT-de levimus oleks poole väiksem või kui universaalse NIPT-i strateegia rakendamisel väheneks sõeluuringus osalemine alla tänase määra, 95%-le. Ühegi stsenaariumi korral ei olnud täiendkulu tõhususe määr alla 40 000 euro. NIPT-i hind, mis baasstsenaariumis oli 256 eurot, peaks universaalse NIPT-i strateegias olema 155 eurot, et täiendkulu tõhususe määr oleks teiste parameetrite samaks jäädes 40 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta, ja 115 eurot, et täiendkulu tõhususe määr oleks 20 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta.

Lisaks üheparameetrilisele tundlikkuse analüüsile tehti tõenäosuslik tundlikkuse analüüs, milles üheaegselt varieeriti kõikide parameetrite väärtusi ptk-s 8.1.2 defineeritud jaotuste põhjal 100 000 korda. Joonisel 8.3 esitatud hajuvusdiagrammi põhjal ei sattunud ükski iteratsioon alla 40 000 euro piirmäära, seega on tõenäosus 0%, et universaalse NIPT-i strateegia oleks 40 000-eurose piirmäära juures kulutõhus. Universaalse NIPT-i strateegia kulutõhususe tõenäosus on üle 50% alles 90 000-eurose piirmäära juures (vt joonise 8.3 parem pool).



Joonis 8.3. Tõenäosusliku tundlikkuse analüüsi tulemused hajuvusdiagrammina (vasakul) ja kulutõhususe aktsepteeritavuse kõverana (paremal)

8.3. Kokkuvõtte kulutõhususe analüüsi tulemustest

Universaalse NIPT-i strateegia täiendkulu tõhususe määr võrreldes tavapraktikaga oli 84 800 eurot täiendavalt avastatud KH juhu kohta ja 91 900 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta. Seega ei saa Eesti kulutõhususe piirmäärade põhjal universaalse NIPT-i strateegiat pidada kulutõhusaks. See tuleneb suuresti NIPT-i kallist hinnast võrreldes vereseerumi analüüsi hinnaga (ultraheli tehakse mõlemas strateegias): 256 eurot vs. 16 eurot. NIPT-i hind peaks universaalse NIPT-i strateegias olema 155 eurot, et see strateegia oleks kulutõhus 40 000-eurose piirmäära juures, ja 115 eurot 20 000-eurose piirmäära juures.

Kuigi KH-ga laste sünde on universaalse NIPT-i strateegias 41% vähem, on KH-ga lapse sünd vähese KH-de levimuse ja suure üsasise suremuse tõttu harv ning seetõttu tervisekasu ja tervishoiukulude kokkuhoid kogu rasedate kohordi kohta väike. Lisaks, kuigi universaalse NIPT-i strateegiaga väheneb valepositiivsete sõeltestide arv 82%, on sellise testitulemuse mõju elukvaliteedile ajaliselt piiratud, mistõttu mõju on kvaliteetsetele eluaastatele väike. Universaalse NIPT-i strateegias tekib tervisekahju iatrogeensete raseduse katkemiste arvu suurenemisest diagnostiliste uuringute arvu suurenemise tõttu, sest NIPT-iga kaasneb testi ebaõnnestumise risk. Teisalt ei ole analüüsis arvesse võetud teisi NIPT-i tervisekasusid, näiteks mutatsioonide avastamine, mille korral teatud antibiootikumid võivad põhjustada kurtust (125), RAT-ide tuvastamisel teiste rasedusaegsete komplikatsioonide prognoosimine (126) või ema pahaloomulise kasvaja avastamine (127).

Võrdluseks on toodud teiste kulutõhususe uuringute tulemused (vt ka ptk 6.2). Universaalse NIPT-i strateegia täiendkulu tõhususe määr oli neis 88 000 – 6 625 000 eurot täiendavalt avastatud KH juhu kohta, ühes uuringus oli universaalse NIPT-i strateegia domineeritud ja teises domineeris võrreldes tavapraktikaga. Kahes uuringus, kus tervisekasu mõõdeti kvaliteetsetes eluaastates, oli ühes täiendkulu tõhususe määr 182 000 ja teises oli universaalse NIPT-i strateegia domineeritud. Siinse kulutõhususe analüüsi madalam lisakulu võidetud kvaliteetse eluaasta kohta tulenes suuresti sellest, et arvesse võeti kõikide KH-de avastamine. Kui vaatluse alla võtta ainult T21, T18, T13 ja Turneri sündroomi avastamine, oleks täiendkulu tõhususe määr 399 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta ja 497 000 eurot täiendavalt avastatud KH juhu kohta.

Ka teistes kulutõhususe analüüsidest vähenes täiendkulu tõhususe määr harvaesinevate KH-dega arvestamisel: Soukkhaphone jt uuringus 88 000 eurolt 52 000 eurole ning Xie jt uuringus 278 000 eurolt 125 000 eurole täiendavalt avastatud KH juhu kohta (vt ptk 6.2). Teine

siinse analüüsi madalama täiendkulu tõhususe määra põhjus on analüüsi pikk ajaperspektiiv – 18 aastat, mille jooksul kumuleerisid universaalse NIPT-i strateegia tervisekasu ja sääst, sest KH-ga lapsi sündis selles strateegias vähem. Viieaastase ajaperspektiivi korral (nii pika perioodi kohta on teada KH-ga laste tervishoiukulud Eestis) oleks täiendkulu tõhususe määr 148 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta. Tasulise NIPT-iga mitteamustamine tulemusi märkimisväärselt ei mõjuta: sel juhul on küll universaalse NIPT-i strateegia tervisekasu suurem, kuid suuremad on ka sõeluuringu kulud.

9. Universaalse NIPT-i strateegia eelarve mõju analüüs Eestis

Siinses peatükis on esitatud universaalse NIPT-i strateegia eelarve mõju analüüs ehk näidatakse, kui palju rohkem tuleks universaalse NIPT-i strateegia rakendamisel maksta võrreldes riskipõhise NIPT-i strateegiaga. Analüüs koostati Tervisekassa perspektiivist viie aasta kohta.

Analüüsis võeti raseduse I trimestri KH-de sõeluuringu kohordi suuruseks 13 000 rasedat (2023. aastal oli Eestis 15 564 rasedat naist ja 10 602 elussünniga lõppenud rasedust, (106)). Universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegia kulud ühe raseda kohta võeti kulutõhususe analüüsist, rakendades 0% diskontomäära ja jättes kõrvale patsiendi tasutava NIPT-i kulu. Lihtsuse eesmärgil ei võetud arvesse raseduse katke(sta)mise ja sünnituse kulusid, sest need ei erinenud kahes strateegias (vt tabel 8.7).

Eelarve mõju analüüsi tulemused on esitatud tabelis 9.1. Universaalse NIPT-i strateegiaga kaasneb Tervisekassale lisakulu I trimestri KH-de sõeluuringule 2,97 miljonit eurot aastas (kasv 158%). KH-ga laste sündide arvu vähenemisel tekib esimesel aastal KH-ga laste tervishoiukulude arvelt sääst 64 000 eurot, mis viiendaks aastaks kahekordistub, sest igal aastal lisandub olemasolevatele KH-ga lastele uusi. Sääst ei kumuleeru siiski piiramatult, seda piirab KH-ga laste eluiga. Võttes arvesse nii sõeluuringuga lisanduvaid kulusid kui ka säästu, kaasneb universaalse NIPT-i strateegia rakendamisega Tervisekassale lisakulu 2,90 miljonit eurot esimesel aastal, mis väheneb 2,83 miljonile eurole viiendaks aastaks.

Tabel 9.1. Universaalse NIPT-i strateegia eelarve mõju eurodes võrreldes riskipõhise NIPT-iga Eestis

	1. aasta	2. aasta	3. aasta	4. aasta	5. aasta
Universaalse NIPT-i strateegia	4 939 872	4 963 584	4 987 295	5 011 006	5 034 717
sh sõeluuringu kulud	4 841 642	4 841 642	4 841 642	4 841 642	4 841 642
sh KH-ga laste tervishoiukulud	98 230	121 942	145 653	169 364	193 075
Riskipõhise NIPT-i strateegia	2 037 333	2 078 341	2 119 350	2 160 358	2 201 366
sh sõeluuringu kulud	1 875 567	1 875 567	1 875 567	1 875 567	1 875 567
sh KH-ga laste tervishoiukulud	161 766	202 775	243 783	284 791	325 800
Lisakulu	+2 902 539	+2 885 242	+2 867 945	+2 850 648	+2 833 351
Lisakulu % muutus	+142%	+139%	+135%	+132%	+129%
sh sõeluuringu kulud	+2 966 075	+2 966 075	+2 966 075	+2 966 075	+2 966 075
sõeluuringu kulude % muutus	+158%	+158%	+158%	+158%	+158%
sh KH-ga laste tervishoiukulud	-63 536	-80 833	-98 130	-115 427	-132 724
KH-ga laste tervishoiukulude % muutus	-39%	-40%	-40%	-41%	-41%

Lühendid: KH – kromosoomhaigus

Lisaks arvatati universaalse NIPT-i strateegia eelarve mõju peatükis 8.2 esitatud NIPT-i hindade juures, mille korral oleks universaalse NIPT-i strateegia kulutõhus 40 000- ja 20 000-eurose kulutõhususe piirmäära korral. Juhul kui NIPT-i hind oleks universaalse NIPT-i strateegias 155 eurot, oleks sõeluuringu kulu universaalse NIPT-i strateegias 3,53 miljonit eurot aastas ja sõeluuringu lisakulu 1,66 miljonit eurot aastas. Kui NIPT-i hind oleks 115 eurot, oleks sõeluuringu kulu universaalse NIPT-i strateegias 3,02 miljonit eurot aastas ja sõeluuringu lisakulu 1,14 miljonit eurot aastas. Mõlemal juhul väheneb toodud lisakulu KH-ga laste sünni vältimisest tekkiva tervishoiukulude säästu arvelt (vt tabel 9.1).

10. Järeldused

1. Siinses raportis võrreldi NIPT-i kõikidele rasedatele ja vaid kombineeritud sõeluuringul kõrge KH riskihinnangu saanud rasedatele rakendamist ehk universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegiat. Universaalse NIPT-i strateegias võib tõusta KH-de avastamismäär ja väheneda valepositiivsete testide arv, sest NIPT on tundlikum ja spetsiifilisem kui kombineeritud sõeluuring. Teisalt on NIPT kallim kui kombineeritud sõeluuring ning sellega kaasneb testi ebaõnnestumise risk, mis võib invasiivsete uuringute arvu suurendada.
2. Süstemaatilise otsinguga leitud 13 ravijuhendist anti soovitus NIPT-i sihtrühma kohta eelkõige uuemates, alates 2021. aastast avaldatud ravijuhendites. Neist neljas soovitati NIPT-i kõikidele rasedatele, ühes vaid kõrge KH riskitasemega rasedatele ja ühes selge eelistus puudus. Uuemates ravijuhendites on laienenud KH-de valik, mille suhtes soovitati testida (peamiselt lisandusid SCA-d ja valitud mikrodeletsioonid). Levinud oli soovitus teha ultraheli ka universaalse NIPT-i strateegias.
3. NIPT-i rahastatakse üle riigi kõigile rasedatele vaid Belgias ja Hollandis ning regionaalse prooviuuringu kaudu Soomes. Teistes Euroopa riikides rahastatakse NIPT-i vaid kõrge KH riskitasemega rasedatele või rahastus puudub. Peamine universaalse NIPT-i strateegia takistus on suur mõju eelarvele.
4. Tuginedes süstemaatilise otsinguga leitud 11 metaanalüüsile ning Hollandi ja Belgia üleriigilistele NIPT-i uuringutele ei leitud siinses raportis, et NIPT-i diagnostiline täpsus universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegia korral statistiliselt oluliselt erineks. Tõenduse kvaliteedi tase oli sõltuvalt KH-st ja diagnostilise täpsuse näitajast mõõdukas kuni väga madal. Puudus info, et võrrelda avastatud KH-de, valepositiivsete testide ja diagnostiliste uuringute arvu riskipõhise ja universaalse NIPT-i strateegiates ühe riigi kontekstis.
5. Süstemaatilise otsinguga leiti 21 kulutõhususe uuringut, milles võrreldi universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegia tervisetulemeid ja kulusid. Üldjuhul mõõdeti tervisekasu avastatud T21, T18 ja T13 juhtude arvuna. Universaalse NIPT-i strateegia täiendkulu tõhususe määr oli 88 000 – 6 625 000 eurot täiendavalt avastatud KH juhu kohta ning ühes uuringus oli strateegia domineeritud. Selliselt arvatud täiendkulu tõhususe määra on raske tõlgendada, sest puudub kokkulepitud kulutõhususe piirmäär. Tervisekasu mõõdeti kvaliteetsetes eluaastates vaid kahes uuringus, ühes oli universaalse NIPT-i strateegia täiendkulu tõhususe määr 196 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta, mida ei saa

pidada kulutõhusaks, ja teises oli strateegia domineeritud. Universaalse NIPT-i strateegia kulutõhusust võib parandada KH-ga laste kulude ning vähem levinud KH-de suhtes sõelumisega arvestamine.

6. Universaalse NIPT-i strateegia optimaalse ülesehituse põhjal hinnataks Eestis I trimestril enim levinud KH-de riski kombineeritud sõeluuringu asemel NIPT-iga ja kõrge KH riskitaseme korral pakutaks rasedale invasiivset uuringut. Suureneks juhuleidude arv ja seetõttu geneetiku töökoormus sõeluuringus. Sõeluuringu osana jääb alles ultraheli, et tuvastada väärarendeid.
7. Universaalse NIPT-i strateegia täiendkulu tõhususe määr võrreldes Eesti tavapraktikaga oli 84 800 eurot täiendavalt avastatud KH juhu kohta ja 91 900 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta, mida ei saa Eesti kulutõhususe piirmäärade põhjal pidada kulutõhusaks. NIPT-i hind peaks olema 155 eurot, et universaalse NIPT-i strateegia oleks kulutõhus 40 000-eurose piirmäära juures, ja 115 eurot 20 000-eurose piirmäära juures.
8. Eelarve mõju analüüsi põhjal kaasneb universaalse NIPT-i strateegiaga esimesel aastal Tervisekassale lisakulu 2,90 miljonit eurot võrreldes praeguse riskipõhise NIPT-i strateegiaga. Igal aastal lisakulu mõnevõrra väheneb KH-ga laste sünni vähenemisest tekkiva säästu kumuleerumise tõttu, vähenedes viiendaks aastaks 2,83 miljonile eurole.

Kasutatud kirjandus

1. Queremel Milani DA, Tadi P. Genetics, chromosome abnormalities. 2023. StatPearls Publishing. [15.02.2024]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/>
2. Genetic Alliance, The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. Chromosomal abnormalities. In: Understanding genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professionals. 2009. Washington (DC): Genetic Alliance. [15.02.2024]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115545/>
3. Forabosco A, Percesepe A, Santucci S. Incidence of non-age-dependent chromosomal abnormalities: a population-based study on 88 965 amniocenteses. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17(7): 897–903.
4. Soler A, Morales C, Mademont-Soler I, et al. Overview of chromosome abnormalities in first trimester miscarriages: a series of 1,011 consecutive chorionic villi sample karyotypes. *Cytogenet Genome Res.* 2017; 152(2): 81–9.
5. Essers R, Lebedev IN, Kurg A, et al. Prevalence of chromosomal alterations in first-trimester spontaneous pregnancy loss. *Nat Med.* 2023; 29(12): 3233–42.
6. Hardy K, Hardy PJ, Jacobs PA, et al. Temporal changes in chromosome abnormalities in human spontaneous abortions: Results of 40 years of analysis. *Am J Med Genet A.* 2016; 170(10): 2671–80.
7. Unique. Deletions and microdeletions. 2020. [17.02.2024]: <https://rarechromo.org/media/information/Other%20Topics/Deletions%20and%20microdeletions%20QFN.pdf>
8. Unique. Inversions. 2022. [17.02.2024]: <https://rarechromo.org/media/information/Other%20Topics/Inversions%20FTNW.pdf>
9. Tervisekassa. Kõik teenused. 2024. [18.02.2024]: <https://www.tervisekassa.ee/koik-teenused>
10. TÜ Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik. NIPT. [17.02.2024]: <https://www.kliinikum.ee/geneetika/infomaterjalid-2/nipt/>
11. SickKids. Chromosomal problems in newborn babies. 2016. [17.02.2024]: <https://www.aboutkidshealth.ca/Article?contentid=468&language=English>
12. Genetic and Rare Diseases Information Center. Browse by disease. [17.02.2024]: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases?category=&page=1&letter=&search=>
13. Zeitlin J, Mohangoo A, Delnord M. European perinatal health report. Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. 2013. [19.02.2024]: <https://www.euoperistat.com/images/doc/Peristat 2013 V2.pdf>
14. EUROCAT. Prevalence charts and tables. 2023. [18.02.2024]: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
15. Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20(5): 521–6.

16. Süüden EL, Muru K, Pöder K, Rull K. The prevalence of congenital anomalies: nationwide study in 2020 in Estonia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(2): :2259050.
17. Rull K, Süüden EL, Pöder K, Muru K. Sünnieelselt avastatud väärendid Eestis 2020. aastal. *Eesti Arst.* 2022; 101(Lisa 6): 21–8.
18. Kinsner-Ovaskainen A, Perraud A, Lanzoni M, et al. European monitoring of congenital anomalies: JRC-EUROCAT report on statistical monitoring of congenital anomalies (2009–2018). 2021. [19.02.2024]: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/system/files/public/EUROCAT-Statistical-Monitoring-Report-2021.pdf>
19. Cuckle H, Heinonen S, Anttonen AK, Stefanovic V. Cost of providing cell-free DNA screening for Down syndrome in Finland using different strategies. *J Perinat Med.* 2021; 50(3): 233–43.
20. van der Meij KRM, Siermans EA, Macville MVE, et al. TRIDENT-2: National implementation of genome-wide non-invasive prenatal testing as a first-tier screening test in the Netherlands. *Am J Hum Genet.* 2019; 105(6): 1091–101.
21. Ridnõi K, Süüden E, Hanson E, et al. Sünnieelse diagnostika juhend: loote kromosoomhaiguste sõeluurimine ja geneetiliste haiguste diagnoosimine. *Loote ultraheliuuringud.* 2024. [19.02.2024]: <https://www.ens.ee/ravijuhendid/synnitusabi>
22. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, et al. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 54(4): 442–51.
23. Kagan KO, Sonek J, Kozlowski P. Antenatal screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet.* 2022; 305(4): 825–35.
24. Hui L, Ellis K, Mayen D, et al. Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies. *Prenat Diagn.* 2023; 43(7): 814–28.
25. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, et al. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 49(6): 714–20.
26. Geppert J, Stinton C, Johnson S, et al. Antenatal screening for fetal trisomies using microarray-based cell-free DNA testing: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2020; 40(4): 454–62.
27. Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, et al. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population – a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96(1): 7–18.
28. Mackie FL, Hemming K, Allen S, et al. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG.* 2017; 124(1): 32–46.
29. Rose NC, Barrie ES, Malinowski J, et al. Systematic evidence-based review: The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies. *Genet Med.* 2022; 24(7): 1379–91.
30. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016; 6(1): e010002.

31. Carlson LM, Vora NL. Prenatal diagnosis: screening and diagnostic tools. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017; 44(2): 245–56.
32. Merz E, Eiben B, Thode C, et al. The role of ultrasound in first-trimester screening after the introduction of NIPT as a service of public health insurance – a consensus statement of the Fetal Medicine Foundation (FMF) Germany. *Ultraschall Med.* 2023; 44(6): 600–5.
33. Hui L, Bianchi DW. Fetal fraction and noninvasive prenatal testing: what clinicians need to know. *Prenat Diagn.* 2020; 40(2): 155.
34. Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) – a systematic review. *Prenat Diagn.* 2017; 37(6): 527–39.
35. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, et al. ISUOG updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 49(6): 815–6.
36. Ustav EL, Asser K, Haldre K, et al. Sünnieelse diagnostika juhend: loote kromosoomihaiguste sõeluurimine ja diagnoosimine. *Loote ultraheliuuringud.* 2016. [19.02.2024]: <https://www.ens.ee/ravijuhendid/synnitusabi/suennieelse-diagnostika-juhend-loote-kromosoomihaiguste-soeluurimine-ja-diagnoosimine-loote-ultraheliuuringud/download>
37. Vabariigi Valitsus. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu. RT I, 13.06.2024, 6.
38. Tervisekassa. Haigekassa hakkas rahastama NIPT testi. 2020. [17.02.2024]: <https://www.tervisekassa.ee/uudised/haigekassa-hakkas-rahastama-nipt-testi>
39. Riigikogu. Raseduse katkestamise ja steriliseerimise seadus. RT I, 13.03.2019, 134.
40. Tervise Arengu Instituut. SR441: Sünnieelne diagnostika, uuringud ja ravi naise elukoha ja vanuserühma järgi. Tervisestatistika ja tervisuuringute andmebaas. [17.02.2024]: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__02Synnid/SR441.px/
41. Tervise Arengu Instituut. EH20: Vastsündinute terviseprobleemid, haigused ja perinataalperioodis tekivad teatavad seisundid. Tervisestatistika ja tervisuuringute andmebaas. [17.02.2024]: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__01Esmashaigestumus/EH20.px/
42. Tervise Arengu Instituut. SR44: Sünnitajate raseduse ajal tehtud uuringud ja toimingud (1992–2019). Tervisestatistika ja tervisuuringute andmebaas. [17.02.2024]: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__02Synnid/?tablelist=true
43. Dungan JS, Klugman S, Darilek S, et al. Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2023; 25(2): 100336.
44. BeSHG Prenatal Committee. NIPT good clinical practice guidelines. 2024. [19.02.2024]: https://www.college-genetics.be/assets/recommendations/fr/guidelines/BeSHG_prenatal_consortium_guidelines_for_NIPT_good_clinical_practices_V2023.pdf
45. BeSHG Prenatal Committee. Belgian guidelines for managing incidental findings detected by NIPT. 2024. [19.02.2024]: https://www.college-genetics.be/assets/recommendations/fr/guidelines/BeSHG_prenatal_consortium_guidelines_managing_incidental_findings_detected_by_NIPT_V2023.pdf

46. Sieroszewski P, Haus O, Zimmer M, et al. Recommendations for prenatal diagnostics of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians and the Polish Society of Human Genetics. *Ginekol Pol.* 2022; 93(5): 427–37.
47. The National Society of Genetic Counselors. Prenatal cell-free DNA screening. 2021. [24.05.2024]: <https://www.nsgc.org/POLICY/Position-Statements/Position-Statements/Post/prenatal-cell-free-dna-screening-1>
48. Rose NC, Kaimal AJ, Dugoff L, Norton ME. Screening for fetal chromosomal abnormalities: ACOG practice bulletin, number 226. *Obstet Gynecol.* 2020; 136(4): E48–69.
49. Human Genetics Society of Australia, The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Prenatal screening and diagnostic testing for fetal chromosomal and genetic conditions. 2018. [24.05.2024]: <https://ranzcog.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Prenatal-Screening-and-Diagnostic-Testing-for-Fetal-Chromosomal-and-Genetic-Conditions.pdf>
50. Audibert F, De Bie I, Johnson JA, et al. No. 348 – Joint SOGC-CCMG guideline: update on prenatal screening for fetal aneuploidy, fetal anomalies, and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017; 39(9): 805–17.
51. Dondorp W, De Wert G, Bombard Y, et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23(11): 1438–50.
52. Schmid M, Klaritsch P, Arzt W, et al. Cell-free DNA testing for fetal chromosomal anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT). *Ultraschall Med.* 2015; 36(5): 507–10.
53. Italian Ministry of Health Higher Health Council. DNA-based Non-Invasive Prenatal Testing – NIPT. 2015.
54. Van Den Bogaert K, Lannoo L, Brison N, et al. Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. *Genet Med.* 2021; 23(6): 1137–42.
55. van der Meij KRM, de Groot-van Mooren M, Carbo EWS, et al. Uptake of fetal aneuploidy screening after the introduction of the non-invasive prenatal test: a national population-based register study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021; 100(7): 1265–72.
56. Varsinais-Suomen hyvinvointialue. Tyks Naistenklinikka on aloittanut ensimmäisenä Suomessa alkuraskauden kromosomiseulontaan liittyvän NIPT-pilotin. 2023. [24.05.2024]: <https://www.varha.fi/fi/ajankohtaista/tyks-naistenklinikka-aloittanut-ensimmaisena-suomessa-alkuraskauden>
57. Nov-Klaiman T, Bowman-Smart H, Horn R. Negotiating severity behind the scenes: prenatal testing in Germany. *Eur J Hum Genet.* 2024. [24.05.2024]: <https://www.nature.com/articles/s41431-024-01612-z>
58. Steffensen EH, Skakkebæk A, Gadsbøll K, et al. Inclusion of sex chromosomes in noninvasive prenatal testing in Asia, Australia, Europe and the USA: a survey study. *Prenat Diagn.* 2023; 43(2): 144–55.
59. Sebire E, Rodrigo CH, Bhattacharya S, et al. The implementation and impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) for Down’s syndrome into antenatal screening programmes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2024; 19(5): e0298643.

60. Bilardo CM. The implementation of non-invasive prenatal testing (NIPT) in the Netherlands. *J Perinat Med.* 2021; 49(8): 941–4.
61. Jayashankar SS, Nasaruddin ML, Hassan MF, et al. Non-invasive prenatal testing (NIPT): reliability, challenges, and future directions. *Diagnostics.* 2023; 13(15): 2570.
62. Lannoo L, van der Meij KRM, Bekker MN, et al. A cross-country comparison of pregnant women's decision-making and perspectives when opting for non-invasive prenatal testing in the Netherlands and Belgium. *Prenat Diagn.* 2023; 43(3): 294–303.
63. Perrot A, Horn R. The ethical landscape(s) of non-invasive prenatal testing in England, France and Germany: findings from a comparative literature review. *Eur J Hum Genet.* 2022; 30(6): 676–81.
64. Gadsbøll K, Petersen OB, Gatinois V, et al. Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: a graphical presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99(6): 722–30.
65. Salvesen KÅB, Glad R, Sitras V. Controversies in implementing non-invasive prenatal testing in a public antenatal care program. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022; 101(6): 577–80.
66. Perrot A, Clarke A, Vassy C, Horn R. Women's preferences for NIPT as a first-line test in England and France: challenges for genetic counseling practices. *J Genet Couns.* 2024; 33(6):1204–1214.
67. Oepkes D, Page-Christiaens GCL, Bax CJ, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. *Prenat Diagn.* 2016; 36(12): 1083–90.
68. de Groot-van der Mooren M, de Graaf G, Weijerman ME, et al. Does non-invasive prenatal testing affect the livebirth prevalence of Down syndrome in the Netherlands? A population-based register study. *Prenat Diagn.* 2021; 41(10): 1351–9.
69. Acreman ML, Bussolaro S, Raymond YC, et al. The predictive value of prenatal cell-free DNA testing for rare autosomal trisomies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023; 228(3): 292–305.
70. Bussolaro S, Raymond YC, Acreman ML, et al. The accuracy of prenatal cell-free DNA screening for sex chromosome abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023; 5(3): 100844.
71. Raymond YC, Acreman ML, Bussolaro S, et al. The accuracy of cell-free DNA screening for fetal segmental copy number variants: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2023; 130(6): 549–59.
72. Shear MA, Swanson K, Garg R, et al. A systematic review and meta-analysis of cell-free DNA testing for detection of fetal sex chromosome aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2023; 43(2): 133–43.
73. Soukkhaphone B, Lindsay C, Langlois S, et al. Non-invasive prenatal testing for the prenatal screening of sex chromosome aneuploidies: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Mol Genet Genomic Med.* 2021; 9(5): e1654.
74. He Y, Wang Y, Li Z, et al. Clinical performance of non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13 in twin pregnancies: a cohort study and a systematic meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99(6): 731–43.
75. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50(3): 302–14.

76. Judah H, Gil MM, Syngelaki A, et al. Cell-free DNA testing of maternal blood in screening for trisomies in twin pregnancy: updated cohort study at 10-14 weeks and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021; 58(2): 178–89.
77. Jin J, Yang J, Chen Y, Huang J. Systematic review and meta-analysis of non-invasive prenatal DNA testing for trisomy 21: implications for implementation in China. *Prenat Diagn.* 2017; 37(9): 864–73.
78. Liao H, Liu S, Wang H. Performance of non-invasive prenatal screening for fetal aneuploidy in twin pregnancies: a meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017; 37(9): 874–82.
79. Cuckle H. cfDNA screening performance: accounting for and reducing test failures. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 49(6): 689–92.
80. Eesti Pank. Valuutakursid. 2024. [29.05.2024]: <https://www.eestipank.ee/valuutakursid>
81. Soukkhaphone B, Baradaran M, Nguyen BD, et al. Expansion of non-invasive prenatal screening to the screening of 10 types of chromosomal anomalies: a cost-effectiveness analysis. *BMJ Open.* 2023; 13(8): e069485.
82. Huang T, Gibbons C, Rashid S, et al. Prenatal screening for trisomy 21: a comparative performance and cost analysis of different screening strategies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020; 20(1): 713.
83. Xie X, Wang M, Goh ESY, et al. Noninvasive prenatal testing for trisomies 21, 18, and 13, sex chromosome aneuploidies, and microdeletions in average-risk pregnancies: a cost-effectiveness analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020; 42(6): 740–749.
84. Heft H, Soulodre C, Cowan K, et al. Noninvasive prenatal testing for trisomies 21, 18, and 13, sex chromosome aneuploidies, and microdeletions: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2019; 19(4): 1.
85. Bayón JC, Orruño E, Portillo MI, Asua J. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing with cell-free foetal DNA for the detection of Down syndrome in the Spanish National Health Service: a cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc.* 2019; 17: 6.
86. Le Bras A, Salomon LJ, Bussièrès L, et al. Cost-effectiveness of five prenatal screening strategies for trisomies and other unbalanced chromosomal abnormalities: model-based analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 54(5): 596–603.
87. Zhang W, Mohammadi T, Sou J, Anis AH. Cost-effectiveness of prenatal screening and diagnostic strategies for Down syndrome: a microsimulation modeling analysis. *PLoS One.* 2019; 14(12): e0225281.
88. Colosi E, D'Ambrosio V, Periti E. First trimester contingent screening for trisomies 21,18,13: is this model cost efficient and feasible in public health system? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(24): 2905–10.
89. Huang T, Meschino WS, Teitelbaum M, et al. Enhanced first trimester screening for trisomy 21 with contingent cell-free fetal DNA: a comparative performance and cost analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017; 39(9): 742–9.
90. Nshimyumukiza L, Beaumont JA, Duplantie J, et al. Cell-free DNA-based non-invasive prenatal screening for common aneuploidies in a Canadian province: a cost-effectiveness analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018; 40(1): 48–60.

91. Beulen L, Grutters JPC, Faas BH, et al. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 182: 53–61.
92. Evans MI, Sonek JD, Hallahan TW, Krantz DA. Cell-free fetal DNA screening in the USA: a cost analysis of screening strategies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45(1): 74–83.
93. Gyselaers W, Hulstaert F, Neyt M. Contingent non-invasive prenatal testing: an opportunity to improve non-genetic aspects of fetal aneuploidy screening. *Prenat Diagn.* 2015; 35(13): 1347–52.
94. Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21 – health economic aspects. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2014. [29.05.2024]: https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_222_Non_invasive_prenatal_test_Report.pdf
95. Neyt M, Hulstaert F, Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open.* 2014; 4(11): e005922.
96. Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45(1): 42–7.
97. Kagan KO, Schmid M, Hoopmann M, et al. Screening performance and costs of different strategies in prenatal screening for trisomy 21. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015; 75(3): 244–50.
98. Kaimal AJ, Norton ME, Kuppermann M. Prenatal testing in the genomic age: clinical outcomes, quality of life, and costs. *Obstet Gynecol.* 2015; 126(4): 737–46.
99. Walker BS, Nelson RE, Jackson BR, et al. A cost-effectiveness analysis of first trimester non-invasive prenatal screening for fetal trisomies in the United States. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0131402.
100. Ayres AC, Whitty JA, Ellwood DA. A cost-effectiveness analysis comparing different strategies to implement noninvasive prenatal testing into a Down syndrome screening program. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014; 54(5): 412–7.
101. Institute of Health Economics. First and second trimester prenatal screening update. Edmonton, Alberta, Canada: Institute of Health Economics (IHE). 2014. [29.05.2024]: https://www.ihe.ca/download/first_and_second_trimester_prenatal_screening_update.pdf
102. Morris S, Karlsen S, Chung N, et al. Model-based analysis of costs and outcomes of non-invasive prenatal testing for Down’s syndrome using cell free fetal DNA in the UK National Health Service. *PLoS One.* 2014; 9(4): e93559.
103. Okun N, Teitelbaum M, Huang T, et al. The price of performance: a cost and performance analysis of the implementation of cell-free fetal DNA testing for Down syndrome in Ontario, Canada. *Prenat Diagn.* 2014; 34(4): 350–6.
104. Fenwick E, Eze A, D’Hooghe T, et al. The value of treatment for infertility: a systematic literature review of willingness-to-pay thresholds and approaches for determining the cost effectiveness of fertility therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023; 89: 102340.
105. Tervise Arengu Instituut. SR51: Sünnitajad sündinud laste arvu, naise vanuserühma ja elukoha järgi. Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaas. 2024. [03.06.2024]: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__02Synnid/SR51.px/

106. Tervise Arengu Instituut. SR81: Raseduste lõpe naise vanuserühma järgi. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. 2024. [03.06.2024]: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__02Synnid/SR81.px/
107. Gadsbøll K, Vogel I, Kristensen SE, et al. Combined first-trimester screening and invasive diagnostics for atypical chromosomal aberrations: Danish nationwide data on prenatal profiles and detection compared with NIPT. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024; 64(4):470–9.
108. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal Loss in Down Syndrome Pregnancies. *Prenat Diagn.* 1999; 19: 142–5.
109. Cavadino A, Morris JK. Revised estimates of the risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A.* 2017; 173(4): 953–8.
110. Cuckle H, Morris J. Maternal age in the epidemiology of common autosomal trisomies. *Prenat Diagn.* 2021; 41(5): 573–83.
111. Goulart VV, Liao AW, De Carvalho MHB, et al. Intrauterine death in singleton pregnancies with trisomy 21, 18, 13 and monosomy X. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2016; 62(2): 162–70.
112. Gruchy N, Vialard F, Decamp M, et al. Pregnancy outcomes in 188 French cases of prenatally diagnosed Klinefelter syndrome. *Hum Reprod.* 2011; 26(9): 2570–5.
113. Gruchy N, Blondeel E, Le Meur N, et al. Pregnancy outcomes in prenatally diagnosed 47, XXX and 47, YYY syndromes: a 30-year French, retrospective, multicentre study. *Prenat Diagn.* 2016; 36(6):523–9.
114. Pertile MD, Halks-Miller M, Flowers N, et al. Rare autosomal trisomies, revealed by maternal plasma DNA sequencing, suggest increased risk of feto-placental disease. *Sci Transl Med.* 2017; 9(405): ean1240.
115. Peng G, Zhou Q, Chai H, et al. Estimation on risk of spontaneous abortions by genomic disorders from a meta-analysis of microarray results on large case series of pregnancy losses. *Mol Genet Genomic Med.* 2023; 11(8): e2181.
116. Engelbrechtsen L, Brøndum-Nielsen K, Ekelund C, et al. Detection of triploidy at 11–14 weeks' gestation: a cohort study of 198 000 pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42(5): 530–5.
117. Ammon Avalos L, Galindo C, Li DK. A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012; 94(6): 417–23.
118. Reile R, Veideman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2022. 2023. [03.06.2024]: https://www.tai.ee/sites/default/files/2023-04/Taiskasvanud_rahvastiku_tervisekaitumise_uuring_2022.pdf
119. 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(5): 469–75.
120. Lääne-Tallinna Keskhaigla. Naistekliiniku hinnakiri. [03.06.2024]: <https://www.keskhaigla.ee/patsiendile/hinnakiri/naistekliiniku-hinnakiri/>
121. Ida-Tallinna Keskhaigla. NIPTIFY sünnieelne sõeluuring. [03.06.2024]: <https://www.itk.ee/patsiendile/kliinikud/naistekliinik/sunnitusmaja-perinataalkeskus/niptify-sunnieelne-soeluuring>

122. Fertilitas. Analüüside andmine ja hinnad. [03.06.2024]: <https://www.fertilitas.ee/hinnad/ambulatoorne-eriarstiabi/analuusid/>
123. Confido Meditsiinikeskus. Hinnakiri. [03.06.2024]: <https://www.confido.ee/hinnakiri/>
124. Tervisekassa. Tervisekassa poolt kompenseeritud retseptid. 2024. [03.06.2024]: <https://www.tervisekassa.ee/tervisekassa-poolt-kompenseeritud-retseptid>
125. Huang Q, Liu Y, Lei W, et al. Detecting mitochondrial mutations associated with aminoglycoside ototoxicity by noninvasive prenatal testing. *J Clin Lab Anal.* 2023; 37(1): e24827.
126. Mossfield T, Soster E, Menezes M, et al. Multisite assessment of the impact of cell-free DNA-based screening for rare autosomal aneuploidies on pregnancy management and outcomes. *Front Genet.* 2022; 13: 975987.
127. Heesterbeek CJ, Tjan-Heijnen VCG, Heimovaara JH, et al. Prenatal cell-free DNA testing of women with pregnancy-associated cancer: a retrospective cross-sectional study. *Lancet Reg Health Eur.* 2024; 45: 101024.

Lisa 1. Lähteülesanne

Loote mitteinvasiivse kromosoomhaiguste sõeluuringu rakendamine kõikidele lapseootel naistele

Eesmärk

Hinnata loote mitteinvasiivse kromosoomhaiguste sõeluuringu (*non-invasive prenatal testing*, NIPT) kõikidele lapseootel naistele rakendamise kulutõhusust ja eelarve mõju Eestis.

Taust

NIPT on ema vereproovil ning rakuvabal DNA-l põhinev sõeluuring, mida kasutatakse mitmetes riikides. Belgias, Hollandis ja Saksamaal pakutakse NIPT-i kõigile rasedatele sealse sotsiaalkindluste toel. Soomes Helsingi ning Turu piirkonnas alustati NIPT-i pakkumist kõigile peredele pilootprojekti raames. Eestis hüvitatakse NIPT-i rasedatele naistele, kellel on riikliku esimese trimestri sõeluuringu (seerummarkerite ja ultraheli põhine OSCAR test) põhjal kõrgenenud risk kromosoomihaigusega lapsele. NIPT-i eesmärk teise etapi sõeltestina on täpsustada OSCAR testi riskihinnangut enne invasiivset diagnostilist looteveeuuringut. NIPT võimaldab tuvastada lisaks OSCAR testi poolt leitavale neljale sagedasemale kromosoomhaigusele (trisoomia 13, 18, 21 ning Turneri sündroom) mitmeid harvikaiguseid. NIPT on oluliselt tundlikum OSCAR testi uurimisulatuses olevate kromosoomhaiguste tuvastamisel kui OSCAR test.

Teema olulisus

NIPT-i hüvitamisega kõigile rasedatele väheneb valepositiivsete uuringute hulk, sest Tervisetehnoloogiate Arenduskeskus AS-i andmetel osutus 97% Tervisekassa rahastusega NIPT-i proovidest kõrgenenud riskiga rasedatele valepositiivseteks ehk naine ootas tegelikult tervet last. See vähendab stressi last ootavale perekonnale. Teiseks väheneb sõeluuringu kulu ühiskonna perspektiivist ehk topelt sõeluuringute tegemine, sest Tervisetehnoloogiate Arenduskeskus AS-i andmetel tehakse rohkem kui pool NIPT-i uuringutest patsiendi soovil ehk lisaks OSCAR uuringule.

Tehnoloogiad

Universaalne ehk kõigile lapseootel naistele pakutav NIPT vs Eesti tavapraktika ehk NIPT teise etapi sõeltestina.

Sihtrühm

Lapseootel naised.

Uurimisküsimused

1. Milline on NIPT rakendamise praktika eri riikides sh uuringu sihtrühmad?

Lahendus: kirjanduse ülevaade.

2. Milline on tõendus NIPT tervisekasu kohta?

Lahendus: Teaduskirjanduse ülevaade.

3. Milline on tõendus NIPT kulutõhususe kohta?

Lahendus: Teaduskirjanduse ülevaade

4. Milline on NIPT optimaalne korraldus Eestis?

Lahendus: eksperthinnang.

5. Milline on NIPT kulutõhusus Eestis?

Lahendus: kulutõhususe modelleerimine Eesti andmetel.

6. Milline on NIPT eelarvemõju Eestis?

Lahendus: Eelarvemõju hinnang Eesti andmete põhjal

Lisa 2. Raporti metoodika

Ravijuhendite ülevaade

Märtsis 2024 tehti NIPT-i käsitlevate ravijuhendite süstemaatiline otsing. Selleks tehti päring andmebaasis PubMed, kasutades järgmisi otsingusõnu: *(((((guideline[Publication Type]) OR (guideline*[Title/Abstract])) OR (statement[Title/Abstract])) OR (position paper[Title/Abstract])) OR (consensus[Title/Abstract])) OR (recommendation*[Title/Abstract])) AND ((non invasive[Title/Abstract] OR noninvasive[Title/Abstract]) AND (prenatal[Title/Abstract] OR antenatal[Title/Abstract] OR pregnan*[Title/Abstract] OR first-trimester[Title/Abstract]) AND (test*[Title/Abstract] OR screen*[Title/Abstract]))).*

Otsingu tulemusena saadi 316 vastet. Nendest jäeti pealkirja põhjal kõrvale 117 ja lühikokkuvõtte põhjal 138 artiklit, milles käsitleti selgelt otsitavast muid teemasid. Veel jäeti kõrvale 15 artiklit, mis ei olnud inglise keeles. Allesjäänud 46 artikli täistekstid vaadati sobivuse hindamiseks põhjalikumalt läbi. Täisteksti lugemise järgselt jäeti sisu põhjal kõrvale veel 10 artiklit, mis ei käsitlenud teemakohaseid ravijuhendeid. Allesjäänud ravijuhendite põhjaliku hindamise järel jäeti kõrvale veel mõned teemast kõrvale kalduvad juhendid ning vanemad juhendid, mille kohta on avaldatud uuem versioon. Uuemate versioonide leidmiseks kasutati ka Google otsingut. Ülevaatesse kaasati 13 ravijuhendit.

Universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegiaid võrdlevate uuringute ülevaade

Mais 2024 tehti andmebaasis PubMed süstemaatiline otsing, et leida artikleid universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegiate tervisekasu kohta universaalse NIPT-i strateegiat kasutatavates riikides: Hollandis, Belgias ja Soomes. Otsingusõnad olid järgmised: *((non invasive[tiab] AND (prenatal[tiab] OR pregnancy[tiab])) AND (test*[tiab] OR screen*[tiab])) OR NIPT[tiab] OR NIPS[tiab] OR cell free DNA[tiab] OR cell free fetal DNA[tiab] OR cf DNA[tiab] OR cff DNA[tiab] OR cfDNA[tiab] OR cffDNA[tiab] OR "Noninvasive Prenatal Testing"[Mesh]) AND (Belgi*[tiab] OR Netherlands[tiab] OR Dutch[tiab] OR Finland*[tiab]).*

Otsing andis tulemuseks 116 vastet. Leiti kaks artiklit, milles käsitleti universaalse NIPT-i strateegia tervisekasu Hollandi ja Belgia andmetel ning üks artikkel, kus jälgiti T21-ga laste sündide arvu Hollandis, mil rakendati universaalse ja riskipõhise NIPT-i strateegiat.

NIPT-i diagnostilist täpsust käsitlevate metaanalüüside ülevaade

Aprillis 2024 tehti NIPT-i täpsust käsitlevate ülevaateartiklite ja metaanalüüside süstemaatiline otsing. Selleks tehti päring andmebaasis PubMed, kasutades järgmisi otsingusõnu: *((non*

invasive[tiab] AND (prenatal[tiab] OR pregnancy[tiab]) AND (test[tiab] OR screen*[tiab])) OR NIPT[tiab] OR NIPS[tiab] OR cell free DNA[tiab] OR cell free fetal DNA[tiab] OR cf DNA[tiab] OR cff DNA[tiab] OR cfDNA[tiab] OR cffDNA[tiab] OR "Noninvasive Prenatal Testing"[Mesh]) AND (trisom*[tiab] OR ((Down[tiab] OR Down's[tiab] OR Edward[tiab] OR Edward's[tiab] OR Patau[tiab] OR Patau's[tiab]) AND syndrome[tiab]) OR aneuploid*[tiab] OR chomosom*[tiab] OR T21[tiab] OR T18[tiab] OR T13[tiab] OR microdeletion*[tiab] OR copy number varia*[tiab] OR "Chromosome Aberrations"[Mesh]).*

Otsingu tulemusena saadi 56 vastet. Nendest jäeti pealkirja ja lühikokkuvõtte alusel kõrvale 25 artiklit, mis olid selgelt käsitlevale teemale mittevastavad. Lisaks jäeti kõrvale seitse artiklit, mis olid avaldatud enne 2016. aastat. Kõrvale jäeti üks metaanalüüs, mis oli varasema uuendus. Ülevaatesse kaasati 15 artiklit.

Kulutõhususe uuringute ülevaade

Märtsis 2024 tehti süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed, et leida kulutõhususe uuringuid, kus universaalse NIPT-i strateegiat võrreldakse riskipõhise NIPT-i strateegiaga tervisetulemite ja kulude alusel. Päring oli järgmine: *((non invasive[tiab] AND (prenatal[tiab] OR pregnancy[tiab]) AND (test*[tiab] OR screen*[tiab])) OR NIPT[tiab] OR NIPS[tiab] OR cell free DNA[tiab] OR cell free fetal DNA[tiab] OR cf DNA[tiab] OR cff DNA[tiab] OR cfDNA[tiab] OR cffDNA[tiab] OR "Noninvasive Prenatal Testing"[Mesh]) AND (trisom*[tiab] OR ((Down[tiab] OR Down's[tiab] OR Edward[tiab] OR Edward's[tiab] OR Patau[tiab] OR Patau's[tiab]) AND syndrome[tiab]) OR aneuploid*[tiab] OR chomosom*[tiab] OR T21[tiab] OR T18[tiab] OR T13[tiab] OR "Chromosome Aberrations"[Mesh]) AND (cost*[tiab] OR economic[tiab])).* Vaatluse alla võeti vaid inglisekeelsed artiklid. Eesmärk oli leida kulutõhususe uuringuid, kus universaalse NIPT-i strateegiat võrreldakse riskipõhise NIPT-i strateegiaga tervisetulemite ja kulude alusel.

Päring andis tulemuseks 225 vastet, millest 167 jäeti pealkirja või lühikokkuvõtte põhjal kõrvale. Ülejäänud 58 artikli puhul tutvuti täistekstiga. Sobivaks osutus 22 artiklit 20 originaaluuringu kohta. Lisaks leiti vastavasisulistest süstemaatilistest ülevaadetest veel kaks artiklit, millest üks oli juba leitud artikli lisaversioon. Kokku kaasati ülevaatesse 24 artiklit 21 uuringu kohta.

Lisa 3. NIPT-i diagnostiline täpsus metaanalüüside põhjal

Tabel L3.1. Uuringute kaasamise kriteeriumid NIPT-i diagnostilist täpsust käsitlevates metaanalüüsid

Metaanalüüs	Kaasamiskriteeriumid						Bivariate metaanalüüs
	Uuringu disain	Sekveneerimismeetod	Keel	Avaldamiskoht	Uuringutulemused	Muu	
Acreman 2023 (69)	piiramata	piiramata	inglise	piiramata	≥ 10 juhtu	–	ainult PPV
Bussolaro 2023 (70)	piiramata	piiramata	–	piiramata	≥ 10 juhtu	–	jah
Raymond 2023 (71)	piiramata	–	inglise	–	≥ 10 juhtu	–	jah
Shear 2023 (72)	piiramata	piiramata	inglise	–	> 80% kohordist	–	ei
Rose 2022 (29)	–	–	inglise	–	–	–	ei
Judah 2021 (76)	va juhtkontroll-uuringud	piiramata	–	eelretsenseeritud ajakiri	> 85% kohordist	–	jah
Soukhhapone 2021 (73)	piiramata	piiramata	inglise	–	–	–	–
He 2020 (74)	piiramata	piiramata	inglise	eelretsenseeritud ajakiri	–	–	jah
Geppert 2019 (26)	piiramata	mikrokiip	inglise	eelretsenseeritud ajakiri	≥ 15 juhtu (juhtkontroll-uuringud), ≥ 50 juhtu (kohortuuringud)	–	jah
Gil 2017 (75)	va juhtkontroll-uuringud	piiramata	inglise	eelretsenseeritud ajakiri	> 85% kohordist	–	jah
Jin 2017 (77)	piiramata	massiivne paralleelne sekveneerimine	piiramata	eelretsenseeritud ajakiri	–	–	jah
Liao 2017 (78)	piiramata	piiramata	piiramata	eelretsenseeritud ajakiri	≥ 5 juhtu	–	–
Iwarsson 2016 (27)	piiramata	–	inglise, skandinaavia	eelretsenseeritud ajakiri	–	keskmine või kõrge kvaliteet	jah
Mackie 2016 (28)	ainult kohortuuringud	piiramata	piiramata	piiramata	≥ 5 juhtu	–	jah
Taylor-Philips 2016 (30)	piiramata	piiramata	inglise	eelretsenseeritud ajakiri	≥ 15 juhtu (juhtkontroll-uuringud), ≥ 50 juhtu (kohortuuringud)	–	jah

Lühendid: PPV – positiivne ennustusväärtus

Tabel L3.2. NIPT-i diagnostiline täpsus üksikrasedusega naiste või kõigi rasedate populatsioonis

	Tundlikkus				Spetsiifilisus				Positiivne ennustusväärtus			
	keskmine	95% CI	I ²	N	keskmine	95% CI	I ²	N	keskmine	95% CI	I ²	N
T21												
Rose 2022 (29)	98,8	97,8–99,3	0	17	99,96	99,9–99,98	76	14	91,8	88,4–94,2	68	28
Geppert 2019 (26)	99,5	96,3–99,9	–	5	100	99,9–100	–	5	–	–	–	–
Gil 2017 (75)	99,7	99,1–99,9	–	30	99,96	99,9–99,98	–	30	–	–	–	–
Jin 2017 (77)	99,7	98,3–99,9	–	44	100	99,9–100	–	44	–	–	–	–
Iwarsson 2016 (27)	99,4	–	–	32	99,9	–	–	32	–	–	–	–
Mackie 2016 (28)	99,4	98,3–99,8	–	31	99,9	99,9–100	–	31	–	–	–	–
Taylor-Philips 2016 (30)	99,3	98,9–99,6	–	40	99,9	99,9–100	–	40	–	–	–	–
T18												
Rose 2022 (29)	98,8	95,5–99,7	0	6	99,9	99,8–99,97	95	7	65,8	45,3–81,7	89	17
Geppert 2019 (26)	97,7	87,9–99,6	–	5	99,97	99,8–99,99	–	5	–	–	–	–
Gil 2017 (75)	97,9	94,9–99,1	–	25	99,96	99,9–99,97	–	25	–	–	–	–
Iwarsson 2016 (27)	97,7	95,8–98,7	–	22	99,9	99,8–99,9	–	22	–	–	–	–
Mackie 2016 (28)	97,7	95,2–98,9	–	24	99,9	99,8–100	–	24	–	–	–	–
Taylor-Philips 2016 (30)	97,4	95,8–98,4	–	33	99,9	99,9–100	–	33	–	–	–	–
T13												
Rose 2022 (29)	100	0–100	0	7	99,96	99,9–99,98	82	8	37,2	26,1–49,9	72	18
Geppert 2019 (26)	100	83,2–100	–	5	99,97	99,8–99,99	–	5	–	–	–	–
Gil 2017 (75)	99,0	65,8–100	–	23	99,96	99,9–99,98	–	23	–	–	–	–
Iwarsson 2016 (27)	97,5	81,9–99,7	–	18	99,9	99,9–99,9	–	18	–	–	–	–
Mackie 2016 (28)	90,6	82,3–95,8	–	16	100	99,9–100	–	16	–	–	–	–
Taylor-Philips 2016 (30)	97,4	86,1–99,6	–	24	99,9	99,9–100	–	24	–	–	–	–
SCA kokku												
Bussolaro 2023 (70)	94,1	90,8–96,3	–	11	99,5	99,0–99,7	–	11	49,4	45,8–53,1	81	87
Rose 2022 (29)	99,6	94,8–99,98	0	11	99,8	99,7–99,9	88	9	43,1	37,9–48,5	71	29
Turneri sündroom												
Shear 2023 (72)	98,8	94,6–100	–	21	99,4	98,7–99,9	–	21	14,5	7,0–43,8	–	21
Rose 2022 (29)	97,7	84,3–99,7	0	7	99,8	99,7–99,9	89	6	29,5	22,7–37,4	70	23
Soukxhapone 2021 (73)	91,1	–	–	19	99,7	–	–	19	–	–	–	–
Gil 2017 (75)	95,8	70,3–99,5	–	11	99,9	99,6–99,95	–	11	–	–	–	–
Mackie 2016 (28)	92,9	74,1–98,4	–	8	99,9	99,5–99,9	–	8	–	–	–	–
Trisoomia X sündroom												
Shear 2023 (72)	100	96,9–100	–	13	99,9	99,7–99,99	–	13	61,6	37,6–95,4	–	13
Rose 2022 (29)	100	0–100	0	5	99,97	99,96–99,98	0	4	54,0	0–100	68	16
Soukxhapone 2021 (73)	92,8	–	–	7	99,8	–	–	7	–	–	–	–

	Tundlikkus				Spetsiifilisus				Positiivne ennustusväärtus			
	keskmine	95% CI	I ²	N	keskmine	95% CI	I ²	N	keskmine	95% CI	I ²	N
Klinefelteri sündroom												
Shear 2023 (72)	100	99,6–100	–	16	100	99,9–100	–	16	97,7	78,6–100	–	16
Rose 2022 (29)	99,3	78,1–99,98	0	4	99,99	99,98–99,99	0	4	74,1	59,5–84,7	76	17
Soukxhapone 2021 (73)	96,1	–	–	13	100	–	–	13	–	–	–	–
Jacobi sündroom												
Shear 2023 (72)	100	91,3–100	–	9	100	100–100	–	9	100	76,5–100	–	9
Rose 2022 (29)	100	0–100	0	4	99,99	99,99–100	0	4	74,5	58,4–85,8	60	14
Soukxhapone 2021 (73)	94,5	–	–	9	100	–	–	9	–	–	–	–
SCT kokku												
Gil 2017 (75)	100	83,6–100	–	8	100	99,9–100	–	8	–	–	–	–
RAT												
Acreman 2023 (69)	–	–	–	–	–	–	–	–	11,5	7,8–15,7	82	31
Rose 2022 (29)	92,3	60,9–98,9	0	2	99,95	99,9–99,96	47	3	13,4	8,1–21,5	70	17
CNV												
Raymond 2023 (71)	77,4	65,7–86,0	–	9	99,4	98,0–99,8	–	9	37,5	30,6–44,8	94	59
DiGeorge sündroom												
Raymond 2023 (71)	–	–	–	–	–	–	–	–	49	24,5–73,7	96	16

Lühendid: CI – usaldusintervall, CNV – mikrodeletsioonid ja -duplikatsioonid, N – uuringute arv metaanalüüsis, RAT – harvaesinev autosoomne trisoomia, SCA – sugukromosoomide aneuploidia, SCT – sugukromosoomide trisoomia, T21 – Downi sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T13 – Patau sündroom.

Tabel L3.3. NIPT-i diagnostiline täpsus kaksikrasedusega naiste populatsioonis

	Tundlikkus				Spetsiifilisus				Positiivne ennustusväärtus			
	keskmine	95% CI	I ²	N	keskmine	95% CI	I ²	N	keskmine	95% CI	I ²	N
T21												
Rose 2022 (29)	98,2	88,2–99,7	0	7	99,9	99,8–99,98	0	7	94,7	84,9–98,3	0	7
Judah 2021 (76)	99	92,0–99,9	–	13	99,98	99,6–99,99	–	13	–	–	–	–
He 2020 (74)	99	–	0	23	100	–	0	23	98,99	–	–	23
Gil 2017 (75)	100	95,2–100	0	5	100	99,99–100	0	5	–	–	–	–
Liao 2017 (78)	99	92–100	0	10	100	99–98	0	10	99,6	–	–	100
Taylor-Philips 2016 (30)	89,4	75,0–96,0	–	4	99,6	99,6–99,6	–	4	–	–	–	–
T18												
Rose 2022 (29)	90,0	67,6–97,5	0	5	99,95	99,8–99,99	0	6	90	67,6–97,5	0	5
Judah 2021 (76)	92,8	77,6–98,0	–	9	99,99	99,6–100	–	12	–	–	–	–

	Tundlikkus				Spetsiifilisus				Positiivne ennustusväärtus			
	keskmine	95% CI	I ²	N	keskmine	95% CI	I ²	N	keskmine	95% CI	I ²	N
He 2020 (74)	88	–	0	14	100	–	0	14	87,9	–	–	14
Liao 2017 (78)	85	55–98	–	5	100	99–99	–	5	–	–	–	–
Taylor-Philips 2016 (30)	73,7	20,2–96,9	–	2	99,8	98,6–100	–	2	–	–	–	–
T13												
Rose 2022 (29)	80,0	30,9–97,3	0	4	99,9	99,4–99,9	0	5	81,8	1,8–99,9	0	4
Judah 2021 (76)	94,7	9,1–99,97	–	7	99,9	99,6–99,97	–	12	–	–	–	–
He 2020 (74)	85	–	0	10	100	–	43	10	78,6	–	–	10
Liao 2017 (78)	100	30–100	–	3	100	99–100	–	3	–	–	–	–

Lühendid: CI – usaldusintervall, N – uuringute arv metaanalüüsis, T21 – Downi sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T13 – Patau sündroom.

Tabel L3.4. NIPT-i diagnostiline täpsus kõrge KH riskitasemega rasedatel ja kõigil (või madala KH riskitasemega) rasedatel

	KH riskitase	Tundlikkus				Spetsiifilisus				Positiivne ennustusväärtus			
		keskmine	95% CI	I ²	N	keskmine	95% CI	I ²	N	keskmine	95% CI	I ²	N
T21													
Rose 2022 (29)	kõik rasedad	98,8	97,8–99,3	0	17	99,96	99,9–99,98	76	14	91,8	88,4–94,2	68	28
Iwarsson 2016 (27)	kõik rasedad	99,3	95,5–99,9	–	6	99,9	99,8–99,9	–	6	–	–	–	–
Iwarsson 2016 (27)	kõrge	99,8	98,1–99,9	–	26	99,9	99,0–99,9	–	26	–	–	–	–
Taylor-Philips 2016 (30)	kõik rasedad	95,9	87,4–98,7	–	6	99,9	99,8–100	–	6	82	–	–	6
Taylor-Philips 2016 (30)	kõrge	97,0	95,1–98,5	–	22	99,7	99,4–99,8	–	22	91	–	–	22
He 2020 (74) (kaksikud)	kõrge	100	86–100	–	5	100	99–100	–	5	–	–	–	–
He 2020 (74) (kaksikud)	kõik rasedad	99	96–100	–	18	100	100–100	–	18	–	–	–	–
Gil 2017 (75)	kõrge	99,6	98,2–99,9	–	19	99,96	99,9–99,98	–	5	–	–	–	–
Gil 2017 (75)	kõik rasedad	99,7	–	–	11	99,97	–	–	11	–	–	–	–
Mackie 2016 (28)	kõrge	99,4	97,3–99,9	–	23	99,95	99,8–100	–	23	–	–	–	–
Mackie 2016 (28)	kõik rasedad	99,4	97,8–99,9	–	7	99,9	99,8–100	–	7	–	–	–	–
TRIDENT-1 (67)	kõrge	96,7	–	–	–	99,9	–	–	–	93,5	–	–	–
TRIDENT-2 (20)	kõik rasedad	98	95–99	–	–	–	–	–	–	96	93–98	–	–
Belgia (54)	kõik rasedad	98,9	97,2–99,6	–	–	99,98	99,7–99,9	–	–	92,4	89,3–94,6	–	–
T18													
Rose 2022 (29)	kõik rasedad	98,8	95,5–99,7	0	6	99,9	99,83–99,97	95	7	65,8	45,3–81,7	89	17

	KH riskitase	Tundlikkus				Spetsiifilisus				Positiivne ennustusväärtus			
		keskmine	95% CI	I ²	N	keskmine	95% CI	I ²	N	keskmine	95% CI	I ²	N
Iwarsson 2016 (27)	kõrge	97,7	95,8–98,7	–	22	99,9	99,8–99,9	–	22	–	–	–	–
Taylor-Philips 2016 (30)	kõik rasedad	86,5	62,7–96,1	–	5	99,8	99,7–99,9	–	5	37	–	–	5
Taylor-Philips 2016 (30)	kõrge	93,0	89,2–95,5	–	19	99,7	99,5–99,9	–	19	84	–	–	19
Gil 2017 (75)	kõrge	98,0	90,6–99,6	–	16	99,97	99,9–99,98	–	16	–	–	–	–
Gil 2017 (75)	kõik rasedad	97,3	–	–	9	99,95	–	–	9	–	–	–	–
Mackie 2016 (28)	kõrge	97,2	93,3–98,8	–	18	99,9	99,9–100	–	18	–	–	–	–
Mackie 2016 (28)	kõik rasedad	98,1	93,5–99,5	–	7	99,9	99,8–100	–	7	–	–	–	–
TRIDENT-1 (67)	kõrge	100	–	–	–	99,9	–	–	–	80	–	–	–
TRIDENT-2 (20)	kõik rasedad	91	79–97	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Belgia (54)	kõik rasedad	97,5	91,2–99,3	–	–	99,99	99,98–99,99	–	–	98	87–100	–	–
T13													
Rose 2022 (29)	kõik rasedad	100	0–100	0	7	99,96	99,9–99,98	82	8	37,2	26,1–49,9	72	18
Iwarsson 2016 (27)	kõrge	97,5	81,9–99,7	–	18	99,9	99,9–99,9	–	18	–	–	–	–
Taylor-Philips 2016 (30)	kõik rasedad	77,5	13,5–98,7	–	5	99,9	99,9–100	–	5	49	–	–	5
Taylor-Philips 2016 (30)	kõrge	95,0	86,4–98,5	–	11	99,9	99,9–100	–	11	87	–	–	11
TRIDENT-1 (67)	kõrge	100	–	–	–	99,9	–	–	–	66,7	–	–	–
TRIDENT-2 (20)	kõik rasedad	100	87–100	–	–	–	–	–	–	53	43–63	–	–
Belgia (54)	kõik rasedad	100	90,4–100	–	–	99,97	99,96–99,98	–	–	43,9	33,7–54,7	–	–
SCA kokku													
Rose 2022 (29)	kõik rasedad	99,6	94,8–99,98	0	11	99,8	99,7–99,9	88	9	43,1	37,9–48,5	71	29
Bussolaro 2023 (70)	kõrge	–	–	–	–	–	–	–	–	52,1	46,5–57,6	77	38
Bussolaro 2023 (70)	madal	–	–	–	–	–	–	–	–	47,5	42,7–52,4	83	49
Turner													
Rose 2022 (29)	kõik rasedad	97,7	84,3–99,7	0	7	99,8	99,7–99,9	89	6	29,5	22,7–37,4	70	23
Soukkhapone 2021 (73)	kõrge	91,0	–	–	15	99,7	–	–	15	–	–	–	–
Soukkhapone 2021 (73)	kõik rasedad	91,3	–	–	4	100	–	–	4	–	–	–	–
Shear 2023 (72)	kõrge	98,8	94,6–100	–	21	99,4	98,7–99,9	–	21	14,5	7–43,8	–	21
Trisoomia X													
Rose 2022 (29)	kõik rasedad	100	0–100	0	5	99,97	99,96–99,98	0	4	54,0	0–100	68	16
Soukkhapone 2021 (73)	kõrge	92,8	–	–	7	99,8	–	–	7	–	–	–	–
Shear 2023 (72)	kõrge	100	96,9–100	–	13	99,9	99,7–99,99	–	13	61,6	37,6–95,4	–	13
Klinefelter													

	KH riskitase	Tundlikkus				Spetsiifilisus				Positiivne ennustusväärtus			
		keskmine	95% CI	I ²	N	keskmine	95% CI	I ²	N	keskmine	95% CI	I ²	N
Rose 2022 (29)	kõik rasedad	99,3	78,1–99,98	0	4	99,99	99,98–99,99	0	4	74,1	59,5–84,7	76	17
Soukhhapone 2021 (73)	kõrge	95,3	–	–	11	100	–	–	11	–	–	–	–
Soukhhapone 2021 (73)	kõik rasedad	100	–	–	2	100	–	–	2	–	–	–	–
Shear 2023 (72)	kõrge	100	99,6–100	–	16	100	99,9–100	–	16	97,7	78,6–100	–	16
Jacob													
Rose 2022 (29)	kõik rasedad	100	0–100	0	4	99,99	99,99–100	0	4	74,5	58,4–85,8	60	14
Soukhhapone 2021 (73)	kõrge	92,9	–	–	7	100	–	–	7	–	–	–	–
Soukhhapone 2021 (73)	kõik rasedad	100	–	–	2	100	–	–	2	–	–	–	–
Shear 2023 (72)	kõrge	100	91,3–100	–	9	100	100–100	–	9	100	76,5–100	–	9
RAT													
Rose 2022 (29)	kõik rasedad	92,3	60,9–98,94	0	2	99,95	99,9–99,96	47	3	13,4	8,1–21,5	70	17
Acreman 2023	kõrge	–	–	–	–	–	–	–	–	12,9	8,8–17,5	49	11
Acreman 2023	madal	–	–	–	–	–	–	–	–	11,0	6,0–17,2	86	20
TRIDENT-2 (20)	kõik rasedad	–	–	–	–	–	–	–	–	6	–	–	–
Belgia (54)	kõik rasedad	–	–	–	–	–	–	–	–	4,1	–	–	–
CNV													
Raymond 2023 (71)	kõrge	–	–	–	–	–	–	–	–	51,5	24,9–77,8	–	6
Raymond 2023 (71)	madal	–	–	–	–	–	–	–	–	36	28,9–43,3	–	53

Lühendid: CI – usaldusintervall, CNV – mikrodeletsioonid ja -duplikatsioonid, KH – kromosoomhaigus, N – uuringute arv metaanalüüsis, RAT – harvaesinev autosoomne trisoomia, SCA – sugukromosoomide aneuploidia, T21 – Downi sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T13 – Patau sündroom.

Lisa 4. Kromosoomhaigusega laste tervishoiukulud

ANDMEPÄRING TERVISEKASSA RAVIARVETE JA RETSEPTIDE ANDMEBAASIDEST

Eesmärk: hinnata kromosoomhaigusega sündinud laste arvu ja tüüpilist edasiste aastate tervishoiukulu.

Kromosoomhaigusega laps: isik, kes on sündinud perioodil 2014–2023 (k.a) ja kellel samal perioodil alustati raviarve või oli välja kirjutatud retsept, millel oli üks RHK-10 koodidest tabelis 1 põhidiagnoosina.

Tervishoiukulud: kromosoomhaigusega lapse kõik raviarved ja retseptid, sõltumata diagnoosikoodist, alates sünnist kuni viieaastaseks saamiseni.

Tabel L4.1. Uuritavad kromosoomhaigused ja nende RHK-10 koodid

Haigusseisund	Kood
Downi sündroom	Q90
Edwardsi või Patau sündroom, muu autosoomide trisoomia ja triploidsus	Q91, Q92.0–Q92.3, Q92.7–Q92.8
Turneri sündroom	Q96
Muu sugukromosoomide aneuploidia	Q97–Q98
DiGeorge sündroom	D82.1
Muud mikrodeletsioonid	Q93.8

Palume väljastada andmed laste arvu ja nende esimese viie eluaasta tervishoiukulude (välja ostetud retseptid + raviarved) kohta haigusseisundite ja eluaastate lõikes. Tervishoiukulude kirjeldamiseks palume väljastada:

- Tervisekassa kogukulu
 - keskmine kulu isiku kohta
 - keskmise kulu standardviga
 - minimaalne kulu isiku kohta
 - maksimaalne kulu isiku kohta
- Patsiendi kogukulu
 - keskmine kulu isiku kohta
 - keskmise kulu standardviga
 - minimaalne kulu isiku kohta
 - maksimaalne kulu isiku kohta

ANDMEPÄRINGU VASTUS

Tabel L4.2. KH-ga laste (2014–2023. aastal sündinud lapsed, kellel samal perioodil oli vähemalt üks arve või retsept, millel KH-d kirjeldav RHK-10 kood põhidiagnoosina) arv ja tervishoiukulud.

Raviaasta ja KH	Laste arv	Tervisekassa kulud				Patsiendi kulud			
		Keskmine	SE	Min	Max	Keskmine	SE	Min	Max
Downi sündroom (Q90)									
1. eluaasta	46	8 693	1 283	136	38 429	21	4	0	114
2. eluaasta	43	3 870	1 552	5	64 761	16	3	0	85
3. eluaasta	42	5 022	2 445	0	100 287	22	5	0	193
4. eluaasta	37	1 539	432	0	14 402	21	5	0	155
5. eluaasta	32	969	251	0	7 459	24	6	0	192
Edwardsi või Patau sündroom, muu autosoomide trisoomia ja triploidsus (Q91, Q92.0–Q92.3, Q92.7–Q92.8)									
1. eluaasta	52	3 969	974	0	32 946	26	8	0	251
2. eluaasta	47	905	184	0	4 949	9	3	0	80
3. eluaasta	46	752	117	0	3 443	16	4	0	112
4. eluaasta	45	1 020	279	0	12 083	14	3	0	113
5. eluaasta	43	1 816	728	0	30 565	31	9	0	351
Turneri sündroom (Q96)									
1. eluaasta	17	3 302	1 370	75	24 361	8	3	0	44
2. eluaasta	17	1 086	282	8	4 046	15	4	0	54
3. eluaasta	15	661	187	8	2 173	15	4	0	45
4. eluaasta	13	1 239	552	0	5 806	12	5	0	58
5. eluaasta	13	1 739	562	5	5 657	36	11	3	138
Muu sugukromosoomide aneuploidia (Q97–Q98)									
1. eluaasta	42	3 272	1 223	20	50 875	14	3	0	74
2. eluaasta	40	1 183	319	0	10 985	16	3	0	67
3. eluaasta	37	7 900	7 121	0	264 207	19	5	0	135
4. eluaasta	35	1 766	1 037	0	36 705	14	3	0	66
5. eluaasta	32	2 004	881	0	28 001	17	4	0	74
DiGeorge sündroom (D82.1)									
1. eluaasta	16	11 966	5 635	119	88 437	33	13	0	178
2. eluaasta	15	4 296	1 339	0	17 599	28	8	0	101
3. eluaasta	14	2 334	566	3	6 616	26	8	0	97
4. eluaasta	12	1 431	320	0	3 244	27	10	0	101
5. eluaasta	11	1 715	413	15	3 634	22	12	0	133
Muud mikrodeletsioonid (Q93.8)									
1. eluaasta	79	7 386	2 576	19	194 442	15	3	0	178
2. eluaasta	79	2 238	412	0	21 664	14	3	0	126
3. eluaasta	76	1 322	213	0	9 328	19	3	0	171
4. eluaasta	68	1 571	231	0	10 872	23	7	0	443
5. eluaasta	61	1 217	196	0	8 871	19	5	0	256

Lühendid: KH – kromosoomhaigus, SE – standardviga.

Lisa 5. Teised kulutõhususe analüüsi tulemused

Tabel L5.1. KH-ga laste sündid 10 000 elussünni kohta tavapraktikas

KH	Mudeli prognoos	Eestis 2020–2021 ((16), sama uuringu avaldamata andmed)	EUROCAT (13–15)
T21	1,8	1,6	8,9 ^a
T18	0,3	0,0	0,7 ^a
T13	0,2	0,4	0,4 ^a
Turneri sündroom	0,4	0,4	0,8 ^a
SCT-d	2,3	0,0	0,4 ^b (ainult Klienefelteri sündroom)
RAT-id ja triploidia	0,3	0,0	0,2 ^c
CNV-d	12,2	12,2	–
Kokku T21, T18, T13, Turneri sündroom	2,5	2,4	10,7
Kokku kõik KH-d	17,4	14,6	–

Märkused: ^a 2022. aasta andmed, ^b 2006.–2010. aasta andmed, ^c 2000.–2006. aasta andmed.

Lühendid: CNV – mikroleetsioonid ja -duplikatsioonid, KH – kromosoomhaigus, RAT – harvaesinev autosoomne trisoomia, SCT – sugukromosoomide trisoomia, T13 – Patau sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T21 – Downi sündroom.



Joonis L5.1. Tornado diagramm kõigi üheparameetrilise tundlikkuse analüüsi stsenaariumitega

Märkused: Joonisel ristub vertikaaltelg horisontaalteljega baasstsenaariumi ICER-i juures (91 916 eurot võidetud QALY kohta). ICER-i väärtus 399 248 eurot QALY kohta (stsenaarium, kus analüüsis ei arvestata SCT-de, RAT-ide ja CNV-dega) ei mahtunud täies ulatuses joonisele.

Lühendid: CNV – mikrodeletsioonid ja -duplikatsioonid, ICER – täiendkulu tõhususe määr, KB – koorionbiopsia, KH – kromosoomhaigus, KS – kombineeritud sõeluuring, QALY – kvaliteetne eluaasta, RAT – harvaesinev autosomne trisoomia, SCT – sugukromosoomide trisoomia, TK – tervisekassa, T13 – Patau sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T21 – Downi sündroom

Non-invasive prenatal testing for all pregnant women in Estonia

Summary

Background: Non-invasive prenatal testing (NIPT) is a highly effective prenatal screening method for chromosomal aberrations. Similarly to many other countries, NIPT is currently publicly reimbursed only contingently in Estonia, i.e. to high-risk pregnant women, based on a first-tier combined screening. Universal NIPT, i.e. offering NIPT to all pregnant women, may improve the detection of chromosomal aberrations and decrease the false positive rate but at the increased cost of prenatal screening.

Objective: To estimate the cost-effectiveness and budget impact of universal NIPT compared to current contingent NIPT in Estonia.

Methods: A systematic literature search was performed in PubMed to identify relevant studies on diagnostic accuracy and cost-effectiveness of universal NIPT. A systematic review comparing the diagnostic accuracy of NIPT in only high-risk pregnant women and all pregnant women was conducted, as well as a review on the cost-effectiveness of universal NIPT. A Markov cohort model and a budget impact model were constructed to estimate the cost-effectiveness and budgetary effects of universal NIPT compared to contingent NIPT in Estonia.

Results: Based on the systematic review of 11 meta-analyses and other studies, the diagnostic performance of NIPT is similar in universal and contingent settings.

Twenty-one cost-effectiveness studies comparing universal and contingent NIPT were identified. Most studies measured health gain as additionally detected chromosomal aberrations. In these studies, the incremental cost-effectiveness ratio varied between 88,000 and 6,625,000 euros. Unfortunately, no agreed-upon cost-effectiveness threshold exists for incremental cost per additionally detected case. Only two studies measured health gain in quality-adjusted life-years; in both, universal NIPT was not cost-effective.

Based on cost-effectiveness analysis, universal NIPT would increase chromosomal aberration detection by 39% (mainly less prevalent aberrations not screened currently) and decrease false positive results by 82% compared to contingent NIPT. The incremental cost-effectiveness ratios were 85,000 and 92,000 euros per additionally detected case and per added quality-adjusted life-year, respectively. Using a cost-effectiveness threshold of 40,000 euros per added quality-adjusted life-year, universal NIPT is not cost-effective in Estonia compared to contingent NIPT. Providing NIPT to all pregnant women would cost an additional 2,8–2,9 million euros annually for the Estonian Health Insurance Fund compared to current prenatal screening.

Conclusions: Although universal NIPT is more effective in detecting chromosomal aberrations and reducing false positive results, the strategy is not cost-effective in Estonia compared to contingent NIPT.

Citation: Alloja J, Nohrin LC, Hanson E, Juus E, Jürisson M. TTH75 Loote mitteinvasiivse kromosoomhaiguste sõeluuringu rakendamise kõikidele rasedatele. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2024.