

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Mitteinvasiivne sünnieelne sõeluuring loote trisoomiate 21, 18 ja 13 suhtes, kasutades loote raku DNA analüüsimist ema verest.
Taotluse number	1195

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning Eesti oludes põhjendatud. Loote kromosoomihaiguste sünnieelne sõeltestimine ja diagnoosimine on rahvusvaheliselt aktsepteeritud ja Eesti Haigekassa poolt juba aastaid rahastatud tegevus, mille põhjendus ja otstarbekus on väljaspool kahtlust. Loote haiguste sünnieelne avastamine annab perekonnale võimaluse hoida ära raskelt haige lapse sündimine.

2. Tõenduspõhisus

2.1. kliiniliste uuringute ja ravijuhiste järgi

Taotlust on põhjendatud kvaliteetsete teadustöödega. Korrektselt on esitatud 2 süstemaatilise ülevaate/metaanalüüsi tulemused, millest esimene on valminud Suurbritannia *National Screening Committee (UK NSC)* tellimusel (1).

Interneti allikate infopäring märksõnadega "*prenatal diagnosis national guideline*" tuvas tas arvukalt erialaseltside poolt koostatud juhiseid. Lisaks taotluses mainituile ei õnnestunud leida ühtegi täiendavat ravijuhist, mis viidanuks, et sünnieelne mitteinvasiivne sõeluuring (*Non-Invasive Prenatal Testing - NIPT*) oleks mõnes riigis lisaks Šveitsile üleriigiliselt sünnieelsete sõeltestide integreeritud osaks, mida rahastataks avalikest vahenditest. Samas on mitmed erialaorganisatsioonid esitanud oma seisukohavõtte NIPT osas, mis on taotluse punktis 3.3 tõeselt ära toodud.

Šveitsi *Bundesamt für Gesundheit* on otsustanud rakendada NIPT teise sõeluuringuna juhtudel, kui trisoomiate 21, 13, 18 risk on suurem kui 1:1000, kusjuures riik võtab üle NIPT teostamise kulud. Mainitud poliitika jõustati alates 15.07.15 klausliga, et antud sõeltestimise skeemi efektiivsust hinnatakse 2 aasta pärast uuesti (2).

Suurbritannia *National Screening Committee* andis jaanuaris 2016 välja soovitus (3) rakendada NIPT teise sõeluuringuna rasedail, kel esmane skriining on avastanud riskisituatsiooni:

- A. esmase skriiningu tulemusel on trisoomia 21 risk võrdne või suurem kui 1:150;
- B. esmase skriiningu tulemusel on trisoomia 18 ja trisoomia 13 kombineeritud risk võrdne või suurem kui 1:150.

UK NSC soovitas rakendada NIPT-i antud hetkel tingimuslikult, meetodi tõhususe väljaselgitamise eesmärgil (*evaluative implementation*). Otsus tugineb järgmistele soovitustele:

- invasiivne lootediagnostika test kätkeb endas väikest raseduse katkemise riski. Tõendusmaterjal näitab, et NIPT aitab vähendada naiste hulka, kellele säärast invasiivset uuringut pakutakse;

- ehkki on teada, et NIPT on suure täpsusega test, pole teada, kuidas ta hakkab toimima rahvusliku meditsiiniteenistuse (*National Health Service - NHS*) sõeluuringuprogrammi tingimustes;
- naisele, kes otsustab NIPT kasuks, on see veel üks täiendav etapp skriiningu protsessis. Edasised uuringud aitavad loodetavasti teada saada, milline on selle lisauuringu mõju ja milliseid otsuseid naised skriiningu protsessis vastu võtavad;
- seetõttu soovitame NIPT rakendamist esialgu hindamisprotsessi raames, enne lõpliku otsuse vastuvõtmist. Konkreetseid hindamiskriteeriumid on väljatöötamisel;
- pärast hindamistulemuste analüüsi osutub võimalikuks edasiste soovitude andmine.

NIPT programmi uus hindamine on kavas 2018 aastal.

Key findings supporting the UK NSC recommendation

- an invasive diagnostic test carries a small risk of miscarriage. The evidence suggests that NIPT will reduce the number of women being offered an invasive test
- however, while we know that the accuracy of NIPT is very good, we don't yet know how it will perform in an NHS screening programme pathway
- for women who choose to have NIPT, this will add in an extra step in the screening programme. The impact of this, and the choices women make at different points in the pathway, is something that we hope to gain a better understanding of through further research
- a recommendation therefore been made to implement the test as part of an evaluation process to understand these issues better before making a decision to fully roll out. The exact specifications of the evaluation are currently being developed
- the results of the evaluation will need to be further reviewed by the UK NSC in future before any further recommendations can be made

Taotluses ära toodud Soome kogemuse kohta ei õnnestunud internetist dokumentaalset kinnitust leida.

2.2 oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Loote kromosoomihaiguste sünnieelne skriining keskendub peamiselt trisoomia 21 e Downi sündroomi avastamisele (see sündroom on trisoomiatest kõige olulisem). Loote kromosoomihaiguste seos ema vanusega on üldteada. Valdav osa Downi sündroomiga rasedustest tekib siiski naistele, kes ei kuulu vanuseriski rühma. Tänu ema seerumiskriiningu ja loote ultrahelisõeluuringute juurutamisele on trisoomiatega loodete sünnieelne avastamismäär aja jooksul paranenud. Kahjuks ei ole värsket info sünnieelse kromosoomihaiguste avastamismäära kohta Eestis veebiotsinguga kättesaadav, kuid neid andmeid valdab SA TÜ Meditsiinigeneetika keskus.

Viimastel aastatel on märgata invasiivsete sünnieelse diagnostika protseduuride arvu langust. Meditsiinilise sünniregistri andmetel (4) teostati Eestis 2011 aastal 666 sünnieelse diagnostika invasiivset protseduuri (amniotsenteesi v koorini biopsiat), 2014 aastal aga 358. Seda trendi tuleb põhjendada riskirühma täpsema formuleerimisega tänu loote ultraheli- ja ema vereseerumi skriiningule I trimestril.

Internetiotsing võimaldas leida meditsiinigeneetik dr Mari Sitska ettekande (5), millest selgus, et aastatel 2005-2007 sündis 33 Downi sündroomiga last, seevastu sünnieelselt diagnoositi see sündroom 81 lootel (avastamismäär 71%). Vaadeldaval ajavahemikul

sündis Eestis 45209 last. Kuna 2015.a sündis 13692 last, kõneleme ligikaudu 35 Downi sündroomi juhu sünnieelsest või -järgsest diagnoosimisest aastas $((33+81)/45029 * 13700)$.

Hetkel Eestis kasutusel olev sõeltestimise süsteem on ühe kliiniku materjali põhjal (6) näidanud 88,3%-list avastamismäära trisoomia 21 osas, seejuures oli valepositiivsuse määr 3,4% (võrdluseks - meta-analüüsidele tuginedes küündib NIPTi puhul Downi sündroomi avastamise sagedus 99%-ni ning valepositiivsete tulemuste määr on ligikaudu 0,1-0,2%).

Kui oletada, et kogu riiki hõlmavas praktikas võiks sõeluuringu protokollid tõhusus hetkel olla mõnevõrra väiksem (kuid parem kui aastail 2005-2007), – olgu sünnieelne avastamismäär näiteks 80% - sünnib aastas 0,2*35 ehk 7 Downi sündroomiga last. Need lapsed sünnivad rasedail, kes pole soovinud osaleda skriiningprogrammis, kelle puhul on skriining andnud valenegatiivse vastuse või kes on loobunud invasiivsest diagnostikavõttest raseduse katkemise kartuses.

2.3 ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Sünnieelse sõeluuringu peamine soovimatu kõrvaltoime on valepositiivne tulemus. Valepositiivne tulemus kutsub esile mittevajaliku invasiivse uuringu vajaduse, millega kaasnevad lisakulud ja raseduse katkemise oht. Teine, mitte vähem oluline valepositiivse tulemuse negatiivne külg on rasedal ärevuse põhjustamine.

Hetkel kasutusel oleva skriiningprotokollid valepositiivsete tulemuste määr on kõrgem kui NIPT-il. Valepositiivsete tulemuste minimeerimine on NIPT-testimise kaalukas eelis hetkel kasutatavate protokollide ees.

2.4 teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

NIPT kõrgest hinnast lähtudes ei soovitata seda kuskil esmase sõeluuringuna, vaid rakedatakse eelnevalt selekteeritud patsientide grupis. Kui esmane skriining (ultraheli+ema seerumimarkerid) tuvastab kõrge riski, pakutakse naisele kohe invasiivset diagnostilist uuringut. Kui esmase skriiningu risk on väga madal, lõpetatakse sellega skriininguprotsess.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Loote kromosoomianomaaliate sünnieelse diagnostika algusaastail oli riskikriteeriumiks üksnes ema vanus. Ajapikku on jõutud järjestikulise sõeltesti juurutamiseni, mis kombineerib lisaks ema vanusele ka I trimestri ultraheli ja ema vereseerumi markerite tulemusi ning arvutab välja kromosoomianomaalia (eeskätt Downi sündroomi) riskimäära. Seda pakutakse tasuta (HK kulul) kõigile rasedaile, hõlmatus on hea. Kahjuks polnud avalikest allikatest võimalik leida infot sõeltesti efektiivsusnäitajate kohta kogu riigi ulatuses, aga SA TÜ Kliinikumi meditsiinigeneetika keskuses on see info olemas. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (9) hinnangul võib I trimestri skriining kombinatsioonis ema vereseerumi markeritega avastada kuni 90% trisoomia 21 juhtudest 3%-lise valepositiivsuse määra juures.

4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Riiklikes ravijuhendites mainitakse NIPT kui ühte võimalikku testimismeetodit. Üle-Euroopalist konsensusdokumenti ei ole vastu võetud.

Sünnieelse diagnostika Eesti juhendis (10) on NIPT kohta öeldud järgnevat:

NIPT head omadused:

- võime suhteliselt täpselt tuvastada loote mõningaid kromosomaalseid arengurikkeid.
- Uue põlvkonna meetodite avastamismäär loote kromosoomide arvuanomaaliate mää-

ramisel on suur: trisoomia 21 korral üle 99%, trisoomia 18 puhul 97–99%, trisoomia 13 puhul 87–99% ning 45,X korral 95%;

- vähene valepositiivsus (0,03–0,07%) ja valenegatiivsus (0,01%);
- võimalus teha analüüs alates 9.–10. rasedusnädalast.
- **NIPT puudujääd:**
- kõikide firmade pakutavate analüüside abil saab tuvastada trisoomia 21, 18 ja 13 esinemist ning sugukromosoomide anomaaliaid. Mõned firmad pakuvad lisaks ka sagedasemate mikrodeletsioonide cfDNA-analüüsi. Samas moodustavad testitavad haigused vaid 2/3 sünni eel invasiivsel protseduuril leitud kromosoomimuutustest;
- nagu igal sõeluuringul, võib analüüsi tulemus olla nii valenegatiivne kui ka valepositiivne. Positiivse testi korral on praegu diagnoosi kinnitamiseks vaja teha invasiivne protseduur;
- test võib ebaõnnestuda kuni 4%-l juhtudest, tulenevalt naise veres ringleva rakuvaba loote DNA hulga varieeruvusest;
- sõltuvalt meetodikast ei võimalda NIPT vahet teha, kas kromosoomianomaalia esineb emal või lootel;
- kõrge hind (praegu), mida ei kompenseeri Eesti Haigekassa. Praeguse seisuga ei rahasta Eesti Haigekassa NIPT tegemist. Seda on võimalik kasutada naise soovil alternatiivse sõeluuringuna või teise etapina pärast positiivse vastusega sõeluuringut.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

See punkt on taotluses põhjalikult kirjeldatud, öeldu vastab tõele, lisada pole midagi.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Teenuse kirjeldus on taotluses üksikasjalikult ja korrektselt kirjeldatud. Teenuse osutamine ei nõua eritingimusi.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Taotluses esitatud patsientide arvu hinnang vastab tegelikkusele. Vahepealse riski rühma (trisoomia 21 risk 1:50 - 1:1000), kellele NIPT võiks pakkuda, liigitub esmase skriiningu põhjal 15% rasedaist (8). Rahvastikuprognosis näitab, et rasedate üldarv lähiaastatel väheneb.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Testi ebaõnnestumise riskitegurid on (9):

- liiga varajane testimine - loote DNA kogus ema veres võib varajastel rasedusnädalatel (enne 10. r/n) olla liiga väike. Sellise eksituse juhtumine on välistatud, kuna eelnevalt tehakse alate loote ultraheliuuring;
- ema rasvumine - ema veres võib ringelda tavalisest rohkem ema DNAd, mis on pärit rasvarakkudest. Tulemuseks on loote DNA fraktsiooni liiga väike osakaal. Teine võimalik testi ebaõnnestumise põhjus on lahjendusefekt, tingituna tavalisest suuremast ringleva vere mahust ema soonkonnas;
- mitmikrasedus - dikoriaalse raseduse korral on testi hindamine keeruline;
- platsenta mosaitsism - vaba loote DNA pärineb platsentast. Koorionibiopsia tulemustest on selgunud, et 1% juhtudest esineb platsentas hälbivaid rakuliine, mis lootel puuduvad (*confined placental mosaicism*);
- ema teatud (väga harvad) seisundid nagu kromosomaalne mosaitsism, pahaloomuline kasvaja.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. teenuse osutaja;

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Eestis eksisteerib hästitoimiv loote kromosoomihaiguste sõeluuringute süsteem. Kõigile rasedaile pakutakse kombineeritud sõeltesti teostamist koos eelneva nõustamisega. Ka NIPT teenust osutatakse pärast asjakohast nõustamist juba praegu mitmes Eesti tervishoiuasutuses.

Aastas vajab ligikaudu 2000 naist nõustamist seoses võimaliku invasiivse sünnieelse diagnostika protseduuriga. Sellesse nõustamisprotokollis on sisuliselt minimaalse ressursikulu ja personali väljaõppega võimalik liita NIPT-sse puutuv temaatika. Vastukaaluks, seoses invasiivsete sekkumiste arvu eeldatava vähenemisega, jääb väiksemaks vastava nõustamise vajadus.

Teenuse osutamise kvaliteet ei sõltu antud juhul teenuse osutamise mahust.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Nagu taotluses õigesti märgitud, väheneb vajadus koodide 7890, 7891, 66622, 66623, 66625 ja 66626 kasutamise järele.

Teenuse juurutamise kulupõhisuse hinnanguks soovitan algaandmete hankimiseks muu hulgas pöörduda SA TÜ Kliinikum Meditsiinigenetika keskuses poole.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Taotluses esitatud kirjeldus on õige ja asjakohane

12.Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	„Mitteinvasiivne sünnieelne sõeluuring loote trisoomiate 21,18 ja 13 suhtes, kasutades loote rakuvaba DNA analüüsimist ema verest“	
Ettepaneku esitaja	Eesti Naistearstide Selts	
Teenuse tõendus põhjus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Mitteinvasiivne sünnieelne loote trisoomiate skriining (NIPT) on tõendatult efektiivne, väga hea sensitiivsuse ja spetsiifilisusega skriiningtest, mille ulatuslikumat rakendamist on seni piiranud 100% omafinantseerimise vajadus patsientide poolt.	
Senine praktika Eestis	Haigekassa rahastab täiel määral sünnieelset sõeluuringut, mis tugineb loote ultraheli ja ema vereseerumi markerite kombinatsioonile. Võrreldes NIPT-ga on selle lähemisviisi tundlikkus ja spetsiifilisus väiksem.	
Vajadus	Hetkeseisuga jääb hinnanguliselt iga seitsmes Downi sündroomiga rasedus sünnieelselt avastamata. Vajadus skriiningu tõhustamiseks on olemas.	
Muud asjaolud	Puuduvad	
Kohaldamise tingimuste lisamine	Enne NIPT tasumise kohustuse võimalikku ülevõtmist HK poolt tuleks kindlaks teha kriteeriumid, mille alusel saaks teatud aja pärast hinnata selle sekkumise edukust .	

13. Kasutatud kirjandus

1. Taylor-Phillips S, 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 Jan 18;6(1):e010002
2. Pränatal-Screening der Trisomien 21, 18 und 13. Faktenblatt 07.07.2015
www.bag.admin.ch/themen/.../06368/index.html?lang=de
3. UK NSC non-invasive prenatal testing (NIPT) recommendation. January 2016 legacy.screening.nhs.uk/recommendations
4. <http://www.tai.ee/et/tegevused/registrid/meditsiiniline-sunniregister-ja-raseduskatkestusandmekogu/statistika>
5. http://www.kliinikum.ee/geneetikakeskus/images/stories/dokumendid/SeD_strateegia_Sitska.pdf
6. Muru, K et al. Prospective experience with contingent screening strategy for Down syndrome in Estonia. *J Community Genet*, 2010. 1(3): p133-8.
7. Akolekar, R, et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. 45 (1): p 16-26.
8. Nikolaides, K. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 7-15
9. Non-invasive Prenatal Testing for Chromosomal Abnormality using Maternal Plasma DNA
https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/sip_15_04032014.pdf
10. Sünnieelse diagnostika juhend: loote kromosoomihaiguste sõeluurimine ja diagnoosimine. Loote ultraheliuuringud www.ens.ee