

**Loote rakuvaba DNA põhine kromosoomhaiguste sõeluuring Eestis.**  
**Eesti Naistearstide Seltsi (ENS) ja Eesti Meditsiinigeneetika Seltsi (EMGS) ühine**  
**seisukoht.**

Mitte-invasiivne sünnieelne testimine (*non-invasive prenatal testing*, NIPT) on koondnimetus testide grupile, mis analüüsivad loote rakuvaba DNA fragmente raseda naise vereplasmas eesmärgiga avastada loote geneetilisi haigusi, eelkõige kromosoomide arvanomaaliaid trisoomia 21 (T21 e. Downi sündroom), trisoomia 18 (T18 e. Edwardsi sündroom) ja trisoomia 13 (T13 e. Patau sündroom). NIPT kasutamine eeltoodud trisoomiate avastamiseks on valideeritud juba 2011-2013 aastatel [Bianchi *et al.* 2012; Palomaki *et al.* 2011; Zimmermann *et al.* 2012].

NIPT testid kasutavad erinevaid laboritehnoloogiaid, kuid sagedasemate trisoomiate avastamismäärad on ligilähedased sarnased [Gil *et al.* 2017]. Kõrge avastamismäär (98,5-99,9%) ja spetsiifilisuse (99,9%) tõttu on NIPT sobilik T21, T18 ja T13 sünnieelseks sõeltestimiseks [Hui *et al.* 2023; Rose *et al.* 2022]. Positiivne ennustav väärtus ehk leiu kinnitamise tõenäosus invasiivse diagnostilise testiga on kõrgeim T21 suhtes, olles üle 90%, ja madalam T13 puhul, olles 38-43% [Demko *et al.* 2022; Hui *et al.* 2023].

Sõltuvalt kasutatavast tehnoloogiast võimaldavad mitmed NIPT testid avastada segmentaarseid muutusi kromosoomides ning isegi üksikuid geenivariante. Sagedamini antakse vastuseid lisaks levinumate trisoomiate leidudele ka sugukromosoomide ja valitud mikrodeletsioonide – duplikatsioonide kohta [Demko *et al.* 2022].

NIPT teste võib kasutada kahel viisil:

- Universaalne sõeltestimine kõigil rasedatel
- Kasutamine teise etapi sõeltestina kindlatel näidustusel

Universaalset mudelit kasutatakse maailmas vähe eelkõige selle mudeli kõrge hinna tõttu. Euroopas on NIPT kasutusel esmase sõeltestina Hollandis ja Belgias [Van Den Bogaert *et al.* 2021; van der Meij *et al.* 2019]. Enamikes riikides pakutakse NIPTi teisese etapi sõeltestina, kui kombineeritud sõeltesti tulemus (ultraheli uuring ja ema seerumist biomarkerite määramine) on kõrgema riskiga trisoomiate suhtes. Teisese testi ehk nn sõltuvskriiningu eesmärk on vähendada invasiivsete protseduuride hulka. Sõltuvskriiningu taktika on osutunud mitmetes maades kulutõhusaks: sagedasemate trisoomiate üldine avastamismäär sihtrühmas on ligilähedane NIPT universaalse kasutamisele, invasiivsete protseduuride hulk on väike ning tervishoiukulud oluliselt madalamad kui universaalse testimise puhul [Carbone *et al.* 2020].

International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD) toetab NIPT kasutamist nii esmase sõeltestina kui ka teise etapi sõeltestina, kuid toonitab, et otsused peavad olema vastu võetud arvestades riigi tervishoiu süsteemi eripärasid ja sekkumise kulutõhusust [Hui *et al.* 2023]. Ameerika Meditsiinigeneetika Kolleegium (ACMG) soovib universaalset NIPT põhiskriiningut trisoomiate ja 22q11.2 mikrodeletsiooni suhtes, kuid ütleb, et teiste leidude sh teiste mikrodeletsioonide ja mikroduplikatsioonide universaalseks testimiseks ei ole hetkel tõenduspõhist alust [Dungan *et al.* 2023].

Eesti kromosoomhaiguste sünnieelse sõeltestimise süsteem on lihtne, efektiivne ja tõenduspõhine. Esmaseks kromosoomhaiguste sõeltestiks raseduse ajal on I trimestri kombineeritud sõeluuring ja rasedate hõlmatus kombineeritud sõeluuringuga on 95% vastavalt Eesti Raseduse Infosüsteemi andmebaasi andmetele ([https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_01Rahvastik\\_02Synnid/SR441.px](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_01Rahvastik_02Synnid/SR441.px))

Δ). Kasutades vaid kombineeritud I trimestri sõeltesti on sagedasemate trisoomiate avastamismäärad Eestis 94% T21 suhtes, 100% T18 ja T13 suhtes [Ridnõi *et al.* 2021]. Lisaks võimaldab Eestis kasutusel olev I trimestri kombineeritud sõeluuring hinnata ema preeklampsia ja loote kasvupeetuse riski [Ustav *et al.* 2016].

NIPT kompenseeritakse Eesti Tervisekassa poolt praegu kehtiva juhendi kohaselt järgmistel näidustustel:

- Risk T21 suhtes 1:11-1:1000
- Risk T18 ja T13 suhtes 1:11-1:100
- Kromosoomhaigusega (T21, T18, T13) laps või loode anamneesis
- Olukorrad, kus invasiivne diagnostika kannab oluliselt suuremat riski raseduse tüsistusteks (reesus-konflikt, ravimata HIV infektsioon, korduvad raseduse katkemised)

Pärast NIPT kasutuselevõtmist teise etapi skriininguna sünnieelses diagnostikas alates 2020. aastast on invasiivsete protseduuride hulk trisoomiate riski tõusu näidustusel vähenenud, kuid trisoomiate avastamismäär on püsinud kõrge [Suuden *et al.* 2023].

Peamiseks kliiniliseks väljakutseks NIPT testide puhul on raseda nõustamine, selge ja läbipaistev tulemuste raporteerimine ja tõenduspõhine rakendamine kliinilises praktikas. Testi eelselt tuleb patsiendile arusaadavalt selgitada kasutatava NIPT testi võimalusi ja piiranguid [ACOG 2020. ]. Puuduliku informatsiooni levitamisel või ebapiisava nõustamise korral võib jääda rasedal näiteks ekslik mulje, et NIPT testide võime tuvastada haiguse riski on ühesugune kõikide testitavate haiguste suhtes. Mitmed NIPT testimise platvormid on võimelised tuvastama muutusi laiemalt kui antud testi primaarne ulatus. Näiteks võib trisoomiate testil näha ka väiksemaid ja teiste kromosoomide mikrodeletsioone või mikroduplikatsioone. Selliseid leide käsitletakse nn juhuleidudena, sest ei ole kindel, millised on testimise tundlikkus, spetsiifilisus ja positiivne ennustav väärtus. **Seega ei saa väita, et NIPT test oleks sobilik kõigi kromosoomihaiguste tuvastamiseks või välistamiseks.** Juhuleidude osas tuleb selgelt kokku leppida, millised juhuleidud kuuluvad testi vastusesse lisamisele. Kõik juhuleidudega patsiendid tuleb suunata meditsiinigeneetiku nõustamisele ja enne reproduktiivotsuse tegemist on vajalik kõik leiud üle kinnitada invasiivse uuringuga.

Rahvusvaheline konsensus ütleb, et sünnieelselt tuleb uuringud suunitleda avastama raskeid lapseas avalduvaid haigusi; muutusi, mille kliiniline tähendus on ebaselge või mis avalduvad täiskasvanueas, ei ole õigustatud üldjuhul sünnieelses kontekstis uurida ega ka loote kohta teavitada. Oluline on, et NIPT teenus vastaks laboratoorsetele testidele kohalduvatele Euroopa Liidu ja Eesti regulatsioonidele, sh NIPT test peab olema akrediteeritud vastavalt meditsiinilaboritele kohalduvale standardile ISO15189. NIPT rakendamiseks kõikidele rasedatele Eestis universaalse sõeltestina nii T21, T18, T13 kui ka sugukromosoomide ja valitud mikrodeletsioonide-duplikatsioonide avastamiseks **tuleb läbi viia kulutõhususe uuring.** Tuleb arvestada, et sõeltestitakse harvaesinevaid sündroome, mis paljudel juhtudel diagnoositakse ultrahelis leitud väärendi või kombineeritud testi hälbiva leiu põhjal ka praegu.

NIPT positiivsed ennustusväärtused (PPV) sugukromosoomide aberratsioonide suhtes on väga varieeruvad sõltuvalt testi tüübist, skriinitavast haigusest ja ema vanusest, kuid jäävad alla T21 positiivsele prognostilisele väärtusele. Seetõttu nii American College of Medical Genetics (ACMG) kui ka International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD) lubavad kasutada NIPT teste sugukromosoomide anomaaliade skriiningus, kuid rõhutavad nõustamise olulisust ja vastava nõusoleku saamist rasedalt. Eelnimetatud kahe organisatsiooni konsensuse alusel ei ole teiste kromosoomide trisoomiate skriining ja mikrodeletsioonide skriining soovitatav. Põhjuseks on piisava tõenduse puudumine ja andmete väga suur heterogeensus [Dungan *et al.* 2023; Hui *et al.* 2023; Rose *et al.* 2022].

NIPT testide sensitiivsus, spetsiifilisus ja PPV üldrahvastikus T21, T18 ja T13 suhtes [Hui *et al.* 2023].

	<b>Sensitiivsus % (95% CI)</b>	<b>Spetsiifilisus%(95% CI)</b>	<b>PPV% (95% CI)</b>
<b>T21</b>	98,80 (97,81-99,34)	99,96 (99,92-99,98)	91,78 (88,43-94,23)
<b>T18</b>	98,83 (95,45-99,71)	99,93 (99,83-99,97)	65,77 (45,29-81,68)
<b>T13</b>	100 (0-100)	99,96 (99,92-99,98)	37,23 (26,08-49,93)

PPV- positiivne prognostiline väärtus ehk positiivne ennustusväärtus

Kokkuvõtvalt on ENS ja EMGS seisukohal, et:

- Eestis kehtiv kromosoomhaiguste sõeluuringu süsteem on efektiivne ja tõendus põhine
- Eesti solidaarse ravikindlustuse süsteemis NIPT testimise kompenseerimine on põhjendatud nendel tingimustel, mis on sätestatud vastava tervishoiuteenuse taotluses Eesti Tervisekassale
- Enne universaalse NIPT skriiningu heakskiitmist on vajalik kulutõhususe uuring
- Eestis kasutatavad NIPT-id on võrdväärased T21, T18 ja T13 riski tuvastamisel
- Loote sugukromosoomide ja nende anomaaliad võib NIPT-i vastuses olla raporteeritud ainult juhu, kui patsient on eelnevalt andnud oma nõusoleku loote sugukromosoomide uurimiseks
- Kui NIPT platvorm pakub teiste kromosoomide analüüsi, mikroleletsioonide-duplikatsioonide tuvastamise võimalust või kogu genoomi analüüsi, siis neid leide võib vastata ainult juhuleidudena ja vastusesse lisamise eelduseks on patsiendi eelnev nõusolek.
- Testieelselt tuleb patsiendile arusaadavalt selgitada kasutatava NIPT testi võimalusi ja piiranguid. NIPT laboriteenuse osutaja peab enda testi spetsiifilised kvaliteedinäitajad tegema teenuse tellijatele kättesaadavaks.

## Kasutatud kirjandus:

- Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP, MatEternal BISStAdfaSG. 2012. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstetrics and gynecology* 119(5):890-901.
- Carbone L, Cariati F, Sarno L, Conforti A, Bagnulo F, Strina I, Pastore L, Maruotti GM, Alviggi C. 2020. Non-Invasive Prenatal Testing: Current Perspectives and Future Challenges. *Genes* 12(1).
- Demko Z, Prigmore B, Benn P. 2022. A Critical Evaluation of Validation and Clinical Experience Studies in Non-Invasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13 and Monosomy X. *Journal of clinical medicine* 11(16).
- Dungan JS, Klugman S, Darilek S, Malinowski J, Akkari YMN, Monaghan KG, Erwin A, Best RG, Directors ABo. 2023. 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). *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 25(8):100874.
- Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. 2017. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 50(3):302-314.
- Hui L, Ellis K, Mayen D, Pertile MD, Reimers R, Sun L, Vermeesch J, Vora NL, Chitty LS. 2023. 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. *Prenatal diagnosis* 43(7):814-828.
- Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, van den Boom D, Bombard AT, Deciu C, Grody WW, Nelson SF, Canick JA. 2011. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 13(11):913-920.
- Ridnõi K, Muru K, Ustav EL, Tammur P, Mõlter-Väär T, Asser K, Szirko F, Reimand T, Õunap K. 2021. Screening for fetal chromosomal disease in Estonia. Results of a two-year prospective study (available in Estonian). *Eesti Arst*.
- Rose NC, Barrie ES, Malinowski J, Jenkins GP, McClain MR, LaGrave D, Leung ML, Practice AP, Guidelines C. 2022. Systematic evidence-based review: The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 24(9):1992.
- Suuden EL, Muru K, Poder K, Rull K. 2023. The prevalence of congenital anomalies: nationwide study in 2020 in Estonia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 36(2):2259050.
- Ustav E-L, Kai Haldre, Karin Asser, Kai Muru, Konstantin Ridnõi, Ksenia Buts, Liina Rajasalu, Reimand T. 2016. Sünnieelse diagnostika juhend: loote kromosoomihaiguste sõeluuringu ja diagnoosimise. *Loote ultraheliuuringud*
- Van Den Bogaert K, Lannoo L, Brison N, Gatinois V, Baetens M, Blaumeiser B, Boemer F, Bourlard L, Bours V, De Leener A, De Rademaeker M, Desir J, Dheedene A, Duquenne A, Fieremans N, Fieuw A, Gatot JS, Grisart B, Janssens K, Janssens S,

- Lederer D, Marichal A, Menten B, Meunier C, Palmeira L, Pichon B, Sammels E, Smits G, Sznajer Y, Vantroys E, Devriendt K, Vermeesch JR. 2021. Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*.
- van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE, Stevens SJC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EMJ, Boter M, Diderich KEM, de Die-Smulders CEM, Duin LK, Faas BHW, Feenstra I, Haak MC, Hoffer MJV, den Hollander NS, Hollink I, Jehee FS, Knapen M, Kooper AJA, van Langen IM, Lichtenbelt KD, Linskens IH, van Maarle MC, Oepkes D, Pieters MJ, Schuring-Blom GH, Sikkel E, Sikkema-Raddatz B, Smeets D, Srebniak MI, Suijkerbuijk RF, Tan-Sindhunata GM, van der Ven A, van Zelderen-Bhola SL, Henneman L, Galjaard RH, Van Opstal D, Weiss MM, Dutch NC. 2019. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. *Am J Hum Genet* 105(6):1091-1101.
- Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, Demko Z, Banjevic M, Baner J, Ryan A, Sigurjonsson S, Chopra N, Dodd M, Levy B, Rabinowitz M. 2012. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenatal diagnosis* 32(13):1233-1241.