

# Loote kromosoomhaiguste esimese trimestri sõeluuringu tulemused Eestis kahe aasta jooksul

Konstantin Ridnõi<sup>1, 2</sup>, Kai Muru<sup>2, 3</sup>, Eva-Liina Ustav<sup>4</sup>, Pille Tammur<sup>3</sup>, Triin Mõlter-Väär<sup>3</sup>, Karin Asser<sup>5</sup>, Ferenc Szirko<sup>1</sup>, Tiia Reimand<sup>2, 3</sup>, Katrin Õunap<sup>2, 3</sup>

Eesti Arst 2021;  
100(12):674–679

Saabunud toimetusse:  
29.05.2021  
Avaldamiseks vastu võetud:  
30.08.2021  
Avaldatud internetis:  
22.12.2021

<sup>1</sup> Ida-Tallinna Keskhaigla naistekliiniku perinataalkeskus,  
<sup>2</sup> Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi kliinilise geneetika keskus,  
<sup>3</sup> TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus,  
<sup>4</sup> TÜ Kliinikumi naistekliinik,  
<sup>5</sup> TÜ Kliinikumi radioloogikliinik

Kirjavahetajaautor:  
Konstantin Ridnõi  
konstantin.ridnoi@itk.ee

Võtmesõnad:  
kromosoomhaigused,  
sünnieelne sõeluuring,  
trisoomia 21

**Taust ja eesmärgid.** Loote kromosoomhaiguste avastamiseks on Eestis alates 1995. aastast kasutatud erinevaid sõeluuringuid. 2016. aastast kehtinud sünnieelse diagnostika juhendi kohaselt on esimese trimestri kombineeritud sõeluuring kuni praeguseni olnud esmane sünnieelne kromosoomhaiguste sõeluuring. Käesoleva töö eesmärk oli hinnata esimese trimestri kombineeritud sõeluuringu efektiivsust kromosoomhaiguste avastamisel kaheaastase (2017–2018) uuringu alusel.

**Metoodika.** Uuriti rasedaid, kes pöördusid kromosoomhaiguste sõeluuringuks Ida-Tallinna Keskhaiglasse (ITK) või Tartu Ülikooli (TÜ) Kliinikumi. Sõeluuring tehti Eesti sünnieelse diagnostika juhendi standardiseeritud protokollil alusel.

**Tulemused.** Kombineeritud sõeluuring tehti 14 566 rasedal. Sõeltest oli positiivne 3,54%-l naistest. Trisoomia 21 avastamise määr sünni eel oli 94% (95% usaldusvahemik (uv) 84,09–97,98%), trisoomia 18 (95% uv 74,12–100%) ja trisoomia 13 avastati 100% (95% uv 43,85–100%). Valepositiivsuse määr oli 3,12%. Sõeluuringu tundlikkus oli 95,38% (95% uv 86,24–98,80%), spetsiifilisus 96,86% (95% uv 96,56–97,13%), positiivne ennustatav väärtus 11,99% (95% uv 9,38–15,18%), negatiivne ennustatav väärtus 99,97% (95% uv 99,93–99,99%).

**Järeldused.** Esimese trimestri kombineeritud sõeluuring on efektiivne meetod kromosoomhaiguste sünnieelseks avastamiseks. Trisoomia 21 avastamise määr on suurem võrreldes eelmise Eestis korraldatud uuringu tulemustega. Üleminek esimese trimestri kombineeritud sõeluuringule oli Eestis õigustatud.

Uuringuks on andnud loa Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee (protokoll 263/M-19 17.10.2016).

Trisoomia 21 (T21) ehk Downi sündroom on kõige sagedasem kromosoomhaigus sünnil (1) ja selle esinemissagedus suureneb koos naise vanusega (2). Eelkõige T21 avastamisele suunatud sünnieelsete sõeluuringute meetodites on viimase 30 aasta jooksul toimunud suured muutused. Loote kromosoomhaiguste sõeluuringuks on Eestis kasutatud erinevaid metoodikaid: algaastatel rajanesid need vaid naise vanusega seotud riski hindamisel, hiljem lisandusid teise trimestri seerumskriining, esimese trimestri ultraheliuuringu kombineerimine erinevate seerummarkerite määramisega ning mõlema meetodi kombinatsioon (3).

Selle tulemusel on saavutatud T21 sünnieelse avastamise määr 88,3% (4).

Viimase aastakümne saavutuseks sünnieelse kromosoomhaiguste sõeltestimises on vaieldamatult mitteinvasiivne testimine (*non-invasive prenatal testing* ehk NIPT). Selle meetodi tugevus seisneb sagedasemate trisoomiate suures avastamismääras ja väga väikeses valepositiivsete testide hulgas (5). Üldpopulatsiooni kromosoomhaiguste esmaseks sõeluuringuks soovitatakse hetkel siiski esimese trimestri kombineeritud sõeluuringut (KS), kuna NIPT-test ei ole kõigile kättesaadav tasuta tervishoiuteenusena (6).

Lähtudes Eesti sünnieelse diagnostika juhendist, muutus esimese trimestri KS esmaseks kromosoomhaiguste sõeluuringuks 2016. aastal. (7). Käesoleva töö eesmärk oli hinnata esimese trimestri kombineeritud sõeluuringu efektiivsust kolme kõige sagedamini esineva trisoomia avastamisel kaheaastase prospektiivse uuringu käigus. Nendeks on trisoomia 21 ehk Downi sündroom (T21), trisoomia 18 ehk Edwardsi sündroom (T18) ja trisoomia 13 ehk Patau sündroom (T13).

## METOODIKA

### Uuringurühm

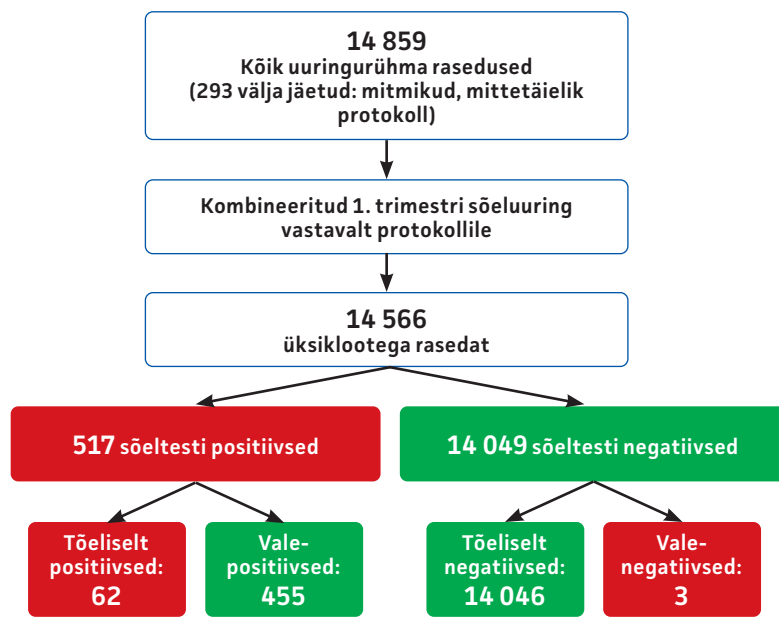
Uuring toimus kahe aasta jooksul (perioodil 01.01.2017–31.12.2018) Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK) ja Tartu Ülikooli (TÜ) Kliinikumi naistekliinikus. Esimese trimestri KS tehti 14 859 rasedale, mis moodustab uuringuperioodil 58% kõigist Eesti rasedatest naistest, kes pöördusid haiglasse enne 12. rasedusnädalat (8). Uuringurühmast arvati välja 293 rasedat mitmikraseduse ja/või sõeluuringu protokollile mittetäieliku järgimise tõttu. Lõplik uuringurühm koosnes 14 566 üksiklootega rasedast (vt joonis 1).

KS-i uuringurühmas oli 517 naisel sõeltesti alusel suur risk kromosoomhaigusega lapse sünniks. Neile pakuti sünnieelse diagnostika juhendi kohaselt nõustamist ja invasiivseid uuringuid. Invasiivse diagnostika valinud rasedaid nõustas juhendist lähtudes protseduuri tegev arst või meditsiinigeneetik.

### Kombineeritud sõeluuringu (KS) meetodika

Esimese trimestri KS tehti kõigile rasedatele, kes pöördusid enne 14. rasedusnädalat ITK või TÜ Kliinikumi naistekliinikusse ja andsid selleks nõusoleku. KS-i protokoll koosneb kahest osast: vereseerumi analüüs ja loote ultraheliuuring. Vereanalüüs võeti 9.–13. rasedusnädalal kahe seerumimarkeri määramiseks: kooriongonadotropiini vaba beetaalaühik (f-βhCG) ja rasedusega seonduv plasmaproteiin A (papp-a). Analüüse tehti TÜ Kliinikumis ja ITKs erinevatel analüsaatoritel, milleks olid vastavalt Roche Cobas ja KRYPTORcompact PLUS.

Loote ultraheliuuring tehti raseduse kestuse korral 11–13<sup>+6</sup> nädalat Fetal Medicine Foundationi (FMF) soovist (9) ja Eesti sünnieelse diagnostika juhendi protokollist lähtudes (7) (vt joonis 2). Ultraheliuuringu



Joonis 1. Kombineeritud sõeluuringu rühm ja sõeluuringu tulemused.

käigus täpsustati raseduse suurus, mõõdeti kuklapiirkonna läbikumavust (*nuchal translucency* ehk NT) ja hinnati loote arengut. Kõigil ultraheliuuringu tegijatel oli FMFi sertifikaat. Ultraheliuuringu ja seerumimarkerite tulemuste alusel kalkuleeriti kolme trisoomia (T21, T18 ja T13) esinemise risk lootel. Riski arvutamiseks kasutati kliinikumi naistekliinikus Astraia tarkvaraprogrammi ja ITK naistekliinikus programmi Viewpoint. Mõlemad tarkvarad on FMF heaks kiitnud.

Kalkuleeritud riski alusel jagati patsiendid kolme rühma (vt joonis 2): 1) suure riskiga rühm (sõeltest oli positiivne) – T21, T18 või T13 esinemise risk oli  $\geq 1 : 100$ ; 2) väikese riskiga rühm (sõeltest oli negatiivne) – T21, T18 või T13 esinemise risk oli  $\leq 1 : 1000$ ; 3) vahepealse riskiga rühm – T21, T18 või T13 esinemise risk oli vahemikus  $1 : 101 - 1 : 999$ . Viimasel juhul tehti ultraheli lisamarkerite hindamine: ninaluu olemasolu/puudumine/hüpoplaasia, kolmikhõlmalise klapi verevoolu hinnang ja venoosjuha pulsatiilsuse indeks. Lisamarkereid hinnati FMFi reeglitest lähtudes (10–12). Pärast lisamarkerite hindamist tehti riski ümberarvutus ja trisoomiate suure riski piiriks oli risk  $\geq 1 : 100$  (vt joonis 2).

Kõigile suure riskiga rasedatele pakuti diagnostilist invasiivset protseduuri – koorionibiopsiat või amniotsenteesi –, võttes aluseks Eesti sünnieelse diagnostika juhendi. Kombineeritud sõeluuringul suure

riskiskoori saanud 517 rasedast 92 valisid teiseks sõeluuringuks NIPT-testi, kuna nad soovisid vältida invasiivset kromosoomhaiguste diagnostikat. Uuringuperioodil olid Eestis kättesaadavad kaks NIPT-testi: PANORAMA™ test (Natera) ja NIPTIFY™ test, mis on Eestis välja arendatud (13). Invasiivne diagnostika tehti vaid nendel rasedatel, kellel NIPT-testi tulemus näitas trisoomiate esinemise suurenenud riski.

## Loote kromosoomianalüüs

Materjal loote tsütogeneetilise analüüsi tegemiseks suure riskiga rasedatel saadi koorionibiopsia või amniotsenteesi teel. Saadud materjal kultiveeriti kliinilise diagnostilise protokolliga kohaselt. Loote karüotüüpi uuriti G-vöödistuse meetodil ja kromosoomanalüüsiti 450–550 vöödi tasemel, lähtudes rahvusvahelisest tsütogeneetika nomenklatuurist (ISCN 2016) (14). Igas proovis analüüsiti vähemalt 12 metafaasi; kahtlustatud mosaiiksuse korral analüüsiti kokku 30 metafaasi.

Kombineeritud sõeluuringu võimalike valenegatiivsete tulemuste avastamiseks koguti trisoomiaga sündinud laste kohta, kel oli see sünni eel diagnoosimata jäänud, infot kliinikumi kliinilise geneetika keskuse andmebaasidest.

## Statistiline analüüs

Statistiline analüüs tehti STATA 16.2 tarkvaraga, kasutades Wilsoni 95% usaldusvahemikku binoomsele proportsioonile.

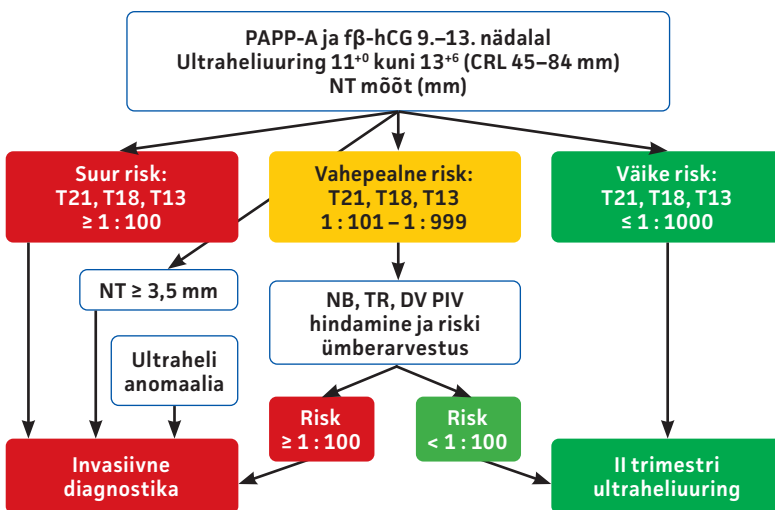
## TULEMUSED

Uuringu käigus tehti kombineeritud sõeluuring 14 566 naisele. Suur risk (risk T21, T18 või T13 suhtes  $\geq 1 : 100$ ) esines 517 naisel ja neile pakuti kromosoomhaiguste invasiivset diagnostikat. Diagnostilise protseduuriga nõustus 392 naist (76%), 92 naist (18%) valis NIPT-testi kromosoomhaiguste riski täpsustamiseks ning 33 naist (6%) keeldus edasistest uuringutest.

KSi tulemusena avastati T21 kokku 48-l, T18 kokku 11-l ja T13 kokku 3 lootel. Kolmel T21 juhul oli esimese trimestri KSi järgi risk väike (valenegatiivne riskihinnang). Üks neist diagnoositi loote südamerikke tõttu pärast esimese trimestri ultraheliuuringut ja kaks juhtu pärast teise trimestri ultraheliuuringut, mille käigus leiti loote arengurike ja tehti invasiivne diagnostiline protseduur.

Lisaks uuritavatele trisoomiatele diagnoositi teisi kromosoomhaigusi: 10 lootel Turner'i sündroom (45,X), 3 juhul triploidia (69,XXX), 1 juhul tetraploidia (92,XXXX), 4 erinevat mosaiikset kromosoomhaigust, 2 tasakaalustamata translokatsiooni, üks Triple X sündroom (47,XXX) ja kahel juhul Klinefelteri sündroom (47,XXY). Kuna esimese trimestri KSi eesmärk oli avastada ainult T21, T18 ja T13-ga lootet, arvati kõik teised diagnoositud kromosoomhaigused valepositiivsete tulemuste hulka. Valepositiivsuse määr kokku oli 3,12%.

Kromosoomhaigused diagnoositi invasiivse protseduuri abil, v.a kahel juhul. Ühel juhul valis naine T21 suure riski korral diagnostilise protseduuri asemel NIPT-testi, mille alusel jäi samuti suur risk, et lootel esineb T21. Loote ultraheliuuringul avastati südame kodade ja vatsakeste vaheseina defekt. Naine keeldus invasiivsest diagnostilisest protseduurist ja avaldas soovi olemasolevate leidude alusel rasedus katkestada. Teisel juhul leiti ultraheliuuringul loote generaliseeritud hüdrops ja naine valis samuti diagnostilise protseduuri asemel NIPT-testi, mille tulemusel oli lootel suur risk Turner'i sündroomi esinemise suhtes. Naine keeldus invasiivsest protseduurist ja valis raseduse katkestamise loote hüdropsi tõttu. Mõlemal juhul jäi kinnitav tsütogeneetiline analüüs



CRL – crown-rump length ehk loote kehatüve pikkus; fβ-hCG – vaba beeta kooriongonadotropiin; PAPP-A – rasedusega seonduv plasma proteiin A; NT – nuchal translucency ehk kukla läbikumavus; T21 – trisoomia 21 ehk Downi sündroom; T18 – trisoomia 18 ehk Edwardsi sündroom; T13 – trisoomia 13 ehk Patau sündroom; NB – nasal bone ehk ninaluu; TR – tricuspid regurgitation ehk kolmikhõlmalise klapi regurgitatsioon; DV PIV – ductus venosus pulsatility index ehk venoosjuha pulsatiivsuse indeks.

**Joonis 2.** Esimese trimestri kombineeritud sõeluuringu tööprotsessi kirjeldus.

peale raseduse katkestamist tegemata, kuid arvestades ultraheli leiu korrelatsiooni NIPT-testiga, oli neil loodetel suure tõenäosusega tegemist vastavalt T21 ja Turneri sündroomiga.

Kokkuvõtvalt olid esimese trimestri KSi kromosoomhaiguste avastamise määrad järgmised: T21 korral 94% (95% usaldusvahemik (uv) 84,09–97,98%) ja nii T18 kui ka T13 korral 100% (95% uv vastavalt 74,12–100% ja 43,85–100%). Kliinikumi kliinilise geneetika keskuse info põhjal ei sündinud uuringuperioodi jooksul uuringurühma kuulunud rasedatel ükski laps sünni eel diagnoosimata trisoomiaga – kõik T21, T18 ja T13 juhud avastati uuringurühmas enne sünni –, kuid kolmel juhul leiti trisoomia täiendaval ultraheliuuringul, mitte kombineeritud sõeluuringuga. Uuringu andmetel oli esimese trimestri KSi tundlikkus 95,38% (95% uv 86,24–98,80%), spetsiifilisus 96,86% (95% uv 96,56–97,13%), positiivne ennustatav väärtus 11,99% (95% uv 9,38–15,18%) ja negatiivne ennustatav väärtus 99,97% (95% uv 99,93–99,99%).

## ARUTELU

Töös hinnati esimese trimestri kombineeritud sõeluuringu efektiivsust kromosoomhaiguste avastamisel Eestis kaheaastase (2017–2018) uuringu põhjal. Uuringu tugevusteks on prospektiivne uuringukavand ja standardse uuringuprotokolli kasutamine, puuduseks aga uuritavate suhteline vähesus. Uuringuperioodil registreeriti Eestis kokku 28 151 elussünni (8), seega oli uuringusse kaasatud 51% Eesti rasedatest ja hõlmatud olid nii Põhja- kui ka Lõuna-Eesti rasedad. Kuigi uuring ei hõlmanud kõiki Eesti rasedaid, on see suure tõenäosusega representatiivne kogu Eesti kohta järelduste tegemiseks.

Uuringu suurim puudus on see, et kaasatud olid ainult käsitletud valdkonna Eesti kaks kõrgemal tasemel ravikvaliteediga tervishoiuasutust. Seetõttu on tulevikus vaja suuremat tähelepanu pöörata ka teistele raviasutustele, mis teevad samuti loote kromosoomhaiguste sõeluuringut standardiseeritud protokolli alusel, ja hinnata nende tulemusi. Samas on teada, et kõik Eesti arstid, kes viivad läbi esimese trimestri KSi, on litsentseeritud FMFi poolt ning see peaks tagama kvaliteedi ühtsuse.

Mitmikrasedused olid käesolevast uurin- gust välja jäetud meetodika ühtlustamise

eesmärgil. Varem avaldatud andmete alusel on teada, et esimese trimestri KSi efektiivsus mitmikraseduse korral sarnaneb selle efektiivsusega üksikraseduse korral, kuid trisoomiate avastamise määr on väiksem ja valepositiivsuse määr suurem (15). Mitmikrasedused moodustasid uuringu perioodil ainult 1,9% kõigist rasedustest, seega oleks trisoomiate arv olnud selles rühmas liiga väike, et teha statistilisi järeldusi sõeluuringu efektiivsuse suhtes.

Loote kromosoomhaiguste sõeluuringu erinevaid protokolle hinnatakse peamiselt T21 avastamise määra ja valepositiivsuse määra alusel. Käesolevas uuringus oli avastamismäär T21 suhtes 94% ning T18 ja T13 suhtes 100%, mis on võrreldavad teiste avaldatud uuringute trisoomiate avastamise määradega (16–19). Käesolevas prospektiivses uuringus leitud T21 avastamise määr on suurem kui aastatel 2005–2008 korraldatud prospektiivses uuringus, kus T21 avastamise määr oli 88,3% (4). Avastamismäära suurenemist võib seletada ultrahelimarke- rite lisamisega sõeluuringu protokollis, aga ka ultraheliseadmete kvaliteedi paranemise ja arstide kogemuse suurenemisega esimese trimestri ultraheliuuringu tegemisel.

Rasedate hõlmatus kromosoomhaiguste sõeluuringuga on Eestis suur. Enam kui 90%-ne hõlmatus saavutati juba rohkem kui 10 aastat tagasi (20). Selle näitaja osas võime ennast võrrelda Taaniga, mis on esimene Euroopa riik, kus 2004. aastal alustati Downi sündroomi riikliku sõeluuringu program- miga, milles kasutati esimese trimestri KSi (21). Taani patsientide hõlmatus sünnieelse kromosoomhaiguste sõeluuringuga on samuti üle 90% ja nende andmed näitavad selgelt, et kasutades KSi tsentraliseeritud riikliku sõeluuringu programmina, on võimalik vähendada invasiivsete protseduuride arvu ja suurendada T21 avastamise määra (17).

Kombineeritud sõeluuringuga tuvas- tatud suure riski puhul valis diagnostilise invasiivse protseduuri 392 naist, mis annab esimese trimestri KSi järel tehtud invasiiv- sete protseduuride määraks 2,7%. Invasiiv- sete protseduuride hulk on Eestis aastate jooksul oluliselt vähenenud, kuid T21 avas- tamise määr on samas suurenenud. Kõige suurem oli invasiivsete protseduuride arv 2007. aastal, mil Eestis tehti lootevee uuring rohkem kui 12%-le rasedatest. Järgnevatel aastatel on invasiivsete protseduuride hulk



järk-järgult vähenenud ning 2016. aastaks oli nende osakaal vaid 4,8% (3). Selline trend on seletatav muutustega kromosoomhaiguste sõeluuringute skeemis: 2007. aastal oli põhiline sõeluuring teise trimestri kolmiktest, mille valepositiivsuse määr on oluliselt suurem kui esimese trimestri KSi.

Wulff kaasautoritega näitas, et Taanis tehakse invasiivseid protseduure 4,7%-le rasedatest (22). Eesti ja Taani KSi-järgsete invasiivsete protseduuride osakaalu erinevus võib olla tingitud asjaolust, et Taanis on suure riski piiriks risk 1 : 300, kuid meie uuringus oli vastav näitaja 1 : 100, mistõttu Taanis pakuti invasiivset diagnostikat suuremale hulgale rasedatest.

Invasiivsete protseduuride arvu vähendamine on sünnieelses diagnostikas oluline teema, kuna iga protseduuriga kaasneb väike risk, et rasedus katkeb: koorionibiopsia korral on see risk 0,1–0,2% ja amniotsenteesi korral 0,1–0,3% (22, 23). Invasiivsete protseduuride hulka oleks võimalik veelgi vähendada, kui võimaldada suuremale valikgrupile rasedatele NIPT-testi. Nii on potentsiaalselt võimalik protseduuride arvu vähendada tasemeni alla 0,5%, ilma et väheneks T21, T18 ja T13 avastamise määr (24). Riigiti on kasutusel erinevaid sõeluuringu protokolle. Kui pakkuda NIPT-testi võimalust ainult suure riskiga rasedatele, siis jääb trisoomiate avastamise määr samaks, kuid saavutatakse invasiivsete protseduuride arvu vähenemine (25). Kui pakkuda invasiivset diagnostikat rasedatele, kelle kromosoomhaiguste risk on suurem kui 1 : 200, ja NIPT-testi neile, kellel risk on vahemikus 1 : 200 – 1 : 1000, siis on võimalik avastada 95% trisoomiatest ja sugukromosoomide anomaaliatest ning 55% teistest kromosoomhaigustest (26).

NIPT-test on Eesti Haigekassa teenuste loetelus 2020. aastast. Rasedatel, kellel pärast esimese trimestri KSi on nn vahepealne risk trisoomiate esinemiseks (1 : 11 – 1 : 1000 T21 ning 1 : 11 – 1 : 100 T18 ja T13 korral), võimaldatakse teha NIPT-test teisese sõeluuringuna. Samas on mõned uuringud näidanud, et kui eelistada vaid NIPT-testi, jäävad avastamata olulised mikrodeletsiooni/mikroduplikatsiooni sündroomid (27, 28). Praegu on võimalik mikrodeletsiooni/mikroduplikatsiooni sündroomide diagnoosida loote submikroskoopilisel kromosoomianalüüsil. Selleks on vajalik invasiivne diagnostika, mis on

suhteliselt ohutu, ning protseduuri järel on raseduse tüsistuse oht väike (22, 23), aga nende protseduuride abil saab diagnoosida ka selliseid geneetilisi haigusi, mida NIPT-test ei võimalda avastada (28).

## JÄRELDUS

Aastatel 2017–2018 korraldatud esimese trimestri kombineeritud sõeluuringu tulemuslikkuse prospektiivne uuring näitas, et tegemist on efektiivse sõeluuringumeetodiga, mille korral on T21 avastamise määr 94%, mis on suurem võrreldes varem kasutatud meetodite avastamismääraga. Seetõttu on väga oluline, et rasedad jõuaksid tervishoiuasutustesse varakult ja kõigile rasedatele peaks olema võimaldatud esimese trimestri KS. Arvestades KSi efektiivsust, peaks see meetod jääma esmaseks kromosoomhaiguste sõeluuringuks Eestis. Edasine uurimistöo peaks keskenduma NIPT-testi tõenduspõhisele rakendamisele olemasolevas sõeluuringuprogrammis.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Uuringu viis autorit on osalenud Eesti sünnieelse diagnostika juhendi koostamisel ja vastutavad loote kromosoomhaiguste sõeluuringute eest asutustes, kus uuring korraldati.

## TÄNUAVALDUS

Autorid tänavad südamest kõiki naisi, kes osalesid uuringus, samuti kõiki arste ja ämmaemandaid, kes olid uuringuga seotud ja kelle igapäevase töö panusega ei oleks uuring õnnestunud. Täname TÜ Kliinikumi ühendlabori töötajaid nende suure panuse eest. Uuringut on toetanud TÜ (baasfinantseerimine) ja Eesti Teadusagentuur (PUT355 ja PRG471 projekt).

## SUMMARY

### A two-year study assessing the performance of combined first trimester screening for chromosomal disease in Estonia

Konstantin Ridnõi<sup>1,2</sup>, Kai Muru<sup>2,3</sup>, Eva-Liina Ustav<sup>4</sup>, Pille Tammur<sup>3</sup>, Triin Mõlter-Väär<sup>3</sup>, Karin Asser<sup>5</sup>, Ferenc Szirko<sup>1</sup>, Tiia Reimand<sup>2,3</sup>, Katrin Õunap<sup>2,3</sup>

**Background.** Combined first trimester screening (cFTS) has been used in Estonia for more than ten years in combination with second trimester serum screening. From 2016 cFTS has become primary screening test for fetal chromosomal disease in Estonia, according to the national prenatal diagnostics guideline. We conducted a two-year prospective study (2017-2018)

<sup>1</sup> Centre for Perinatal Care, Women's Clinic, East-Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia,

<sup>2</sup> Department of Clinical Genetics, Institute of Clinical Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,

<sup>3</sup> Department of Clinical Genetics, United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

<sup>4</sup> Women's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

<sup>5</sup> Radiology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Konstantin Ridnõi [konstantin.ridnoi@itk.ee](mailto:konstantin.ridnoi@itk.ee)

**Keywords:** chromosomal disease, prenatal screening, trisomy 21

to assess the effectiveness of cFTS in two major Estonian hospitals.

**Methods.** A study-group of cFTS consisted of 14,566 women with singleton pregnancies, attending cFTS to East-Tallinn Central Hospital and Tartu University Hospital. Screening was performed according to national guideline protocol.

**Results.** We performed cFTS in 14,566 women with singleton pregnancies. Screen-positive rate was 3.54%. Prenatal detection rate in first trimester was 94% (95CI 84.09%-97.98%) for trisomy 21 and 100% for trisomies 18 (95CI 95CI 74.12%-100%) and 13 (95CI 95CI 43.85-100%) . False-positive rate was 3.12%. Screening sensitivity was 95.38% (95CI 86.24%-98.80%), specificity was 96.86% (95CI 96.56%- 97.13%), positive predictive value 11.99% (95CI 9.38%-15.18%), negative predictive value 99.97% (95CI 99.93%-99.99%).

**Conclusions.** cFTS is an effective method for prenatal screening of chromosomal disease. The detection rate for trisomy 21 was higher compared to previously published Estonian study. The switch to cFTS in Estonia was justified.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Reimand T, Onup K, Zordania R, et al. Descriptive epidemiology of Down's syndrome in Estonia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;20:512-9.
2. Morris J, Mutton D, Alberman E. Corrections to maternal age-specific live birth prevalence of Down's syndrome. *Med Screening* 2005;12:202.
3. Sitska M. Pärilike haiguste sünnieelne diagnoosimine Eestis aastatel 1990–2016. *Eesti Arst* 2018;97:615–22.
4. Muru K, Sitska M, Asser K, et al. Prospective experience with contingent screening strategy for Down syndrome in Estonia. *J Community Genet* 2010;1:133–8.
5. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:302–14.
6. Committee opinion No. 640: Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2015;126:e31–e37.
7. Ustav E-L, Haldre K, Asser Kjt. Sünnieelse diagnostika juhend: loote kromosoomihaiguste sõeluuring ja diagnoosimine. *Loote ultraheliuuringud* 2016.
8. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. Available from: [https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_01Rahvastik\\_02Synnid/SR10.px/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_01Rahvastik_02Synnid/SR10.px/).
9. Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:14–8.

10. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:259–64.
11. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:18–22.
12. Maiz N, Wright D, Ferreira AF, Syngelaki A, Nicolaides KH. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11–13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:221–9.
13. Žilina O, Rekker K, Kaplinski L, et al. Creating basis for introducing non-invasive prenatal testing in the Estonian public health setting. *Prenatal diagnosis* 2019;39:1262–8.
14. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid MM, eds. *ISCN 2016: an international system for human cytogenomic nomenclature*. New York: Karger; 2016.
15. Galeva S, Konstantinidou L, Gil MM, Akolekar R, Nicolaides KH. Routine first-trimester screening for fetal trisomies in twin pregnancy: cell-free DNA test contingent on results from combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:208–13.
16. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221–6.
17. Ekelund CK, Petersen OB, Jorgensen FS, et al. The Danish Fetal Medicine Database: establishment, organization and quality assessment of the first trimester screening program for trisomy 21 in Denmark 2008–2012. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:577–83.
18. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagioti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:714–20.
19. Vogel I, Tabor A, Ekelund C, et al. Population-based screening for trisomies and atypical chromosomal abnormalities: improving efficacy using the combined first trimester screening algorithm as well as individual risk parameters. *Fetal Diagn Ther* 2019;45:424–9.
20. Sitska M, Reimand T. Loote kromosoomihaiguste sünnieelne diagnostika: kokkuvõte II trimestri vereseerumi sõeltesti tulemustest Eestis. *Eesti Arst* 2008;87:31–6.
21. Lou S, Petersen OB, Jorgensen FS, et al. National screening guidelines and developments in prenatal diagnoses and live births of Down syndrome in 1973–2016 in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97:195–203.
22. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, et al. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:38–44.
23. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:16–26.
24. Nicolaides KH, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, Gil MM. First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:41–50.
25. Oepkes D, Page-Christiaens GC, Bax CJ, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. *Prenatal diagnosis* 2016;36:1083–90.
26. Iwarsson E, Conner P. Detection rates and residual risk for a postnatal diagnosis of an atypical chromosome aberration following combined first-trimester screening. *Prenatal diagnosis* 2020;40:852–9.
27. Sotiriadis A, Papoulidis I, Siomou E, Papageorgiou E, Eleftheriades M, Papadopoulos V, et al. Non-invasive prenatal screening versus prenatal diagnosis by array comparative genomic hybridization: a comparative retrospective study. *Prenatal diagnosis* 2017;37:583–92.
28. Muys J, Blaumeiser B, Jacquemyn Y, et al. The Belgian Micro-Array Prenatal (BEMAPRE) database: A systematic nationwide repository of fetal genomic aberrations. *Prenatal diagnosis* 2018;38:1120–8.