

Loote mitteinvasiivse kromosoomhaiguste sõeluuringu rakendamine kõikidele rasedatele. Tervisetehnoloogiate hindamise raporti tutvustus

Janika Alloja¹, Lembi Caroline Nohrin¹, Ele Hanson², Eva Juus¹, Mikk Jürisson¹

Ülevaates on tutvustatud tervisetehnoloogiate hindamise raporti „Loote mitteinvasiivse kromosoomhaiguste sõeluuringu rakendamine kõikidele rasedatele“ peamisi tulemusi. Raporti põhifookus oli hinnata mitteinvasiivset rakuvabal platsentaarse päritoluga DNA-l põhineva testi (ingl *non-invasive prenatal test*, NIPT) universaalse rakendamise kulutõhusust ja eelarvemõju Eestis võrreldes senise tavapraktikaga, kus NIPTi rahastatakse vaid I trimestri kombineeritud sõeluuringul kromosoomhaiguse kõrge riskihinnangu saanud rasedatele. Raport sisaldab ka kirjanduse ülevaadet universaalse NIPTi strateegia tervisemõjudest ja kulutõhususest teistes riikides ning NIPTi ravijuhendite soovitusdest ja NIPTi rakendamisest teistes riikides.

Universaalse NIPTi strateegia täiendkulu tõhususe määr võrreldes Eesti tavapraktikaga oli 91 900 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta, ületades Eesti kulutõhususe piirmäärasid. NIPTi hind peaks senise 256 euro asemel olema 155 või 115 eurot, et universaalse NIPTi strateegia oleks kulutõhus vastavalt 40 000-eurose ja 20 000-eurose piirmäära juures. Universaalse NIPTi strateegia rakendamisega kaasneks esimesel aastal Tervisekassale lisakulu 2,90 miljonit, mis viiendaks aastaks väheneks kromosoomhaiguste tervishoiukulude arvelt 2,80 miljonile eurole.

Ülevaade põhineb tervisetehnoloogia hindamise raportil nr 75 „Loote mitteinvasiivse kromosoomhaiguste sõeluuringu rakendamine kõikidele rasedatele“ (1). Raport sisaldab põhjalikumat metoodika ja tulemuste kirjeldust koos viidatud allikatega.

Kromosoomhaigusi (KH) põhjustavad kõrvalekalded kromosoomide normaalsest arvust või struktuurist

ning need võivad kliiniliselt avalduda väärarendite ning füüsilise ja/või vaimse arengu peetusena. Levinuimad KHD on Downi (T21), Edwardsi (T18), Turneri (monosoomia X) ja Patau (T13) sündroom. KHde suure emotsionaalse ja majandusliku koormuse tõttu püütakse neid tuvastada enne sündi, et anda perele võimalus otsustada, kas ollakse valmis kasvatama KHga last või katkestada rasedus. KHsid diagnoositakse invasiivsete meetoditega, millega kaasneb raseduse katkemise risk, mistõttu on need näidustatud vaid KH kõrge riskitasemega rasedatele.

T21, T18 ja T13 riski hindamiseks rakendatakse Eestis praegu raseda vereanalüüsil ja loote ultraheliuuringul põhinevat I trimestri

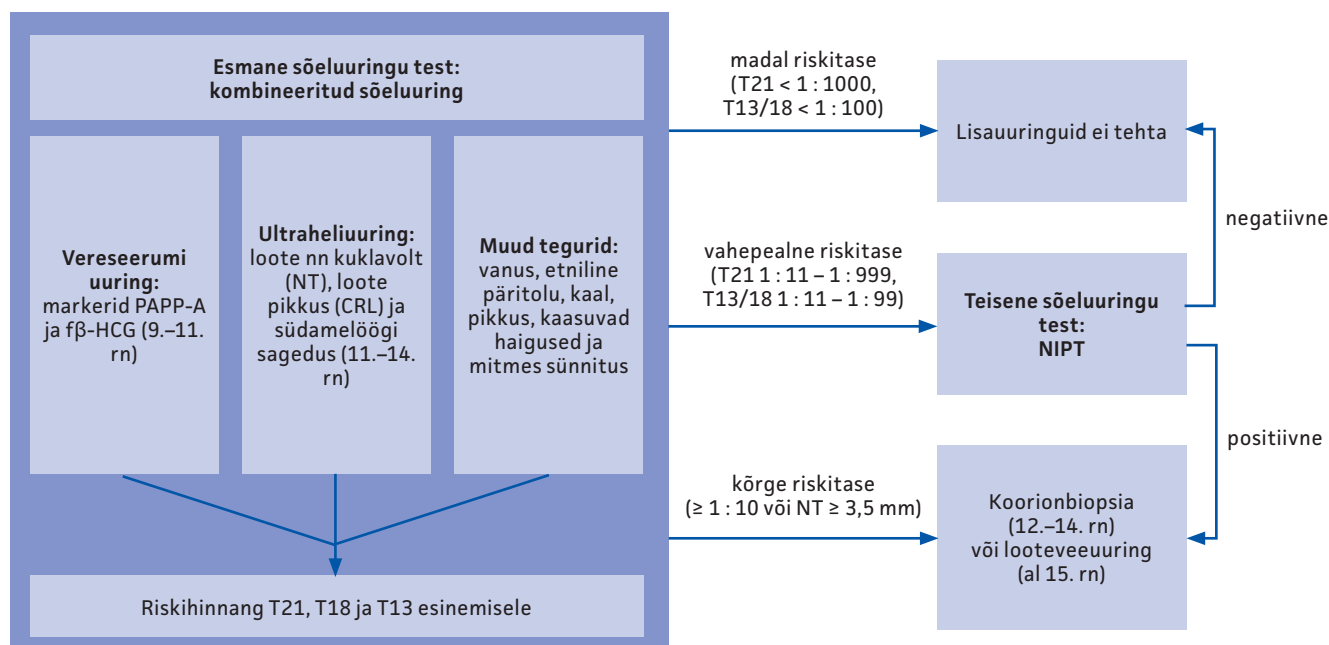
kombineeritud sõeluuringut ning kõrge riskihinnangu saanud rasedatele lisaks mitteinvasiivset rakuvabal platsentaarse päritoluga DNA-l põhinevat testi (ingl *non-invasive prenatal test*, NIPT) (vt ka joonis 1). NIPT on KHde riski hinnangul täpsem kui kombineeritud sõeluuring ja võimaldab testida rohkemate KHde (nt sugukromosoomide aneuploidiaid, harva esinevad autosoomsed trisoomiad, mikroleetsioonid ja -duplikatsioonid) suhtes, seega on hinnanguliselt 10–15% rasedatest Eestis otsustanud testi teha tasulisena. Rakendades NIPTi esmase sõeltestina, võib tõusta KHde avastamise määr 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.

Tervisetehnoloogia hindamise raporti eesmärk oli selgitada, milline on NIPTi kulutõhusus, kui seda testi rakendada kõikidele üksik- ja kaksikrasedusega naistele (edaspidi universaalse NIPTi strateegia) ja kui suur on selle kasutuselevõtu mõju eelarvele võrreldes Eesti senise praktikaga, kus NIPTi pakutakse vaid KH kõrge riskitasemega rasedatele (edaspidi riskipõhise NIPTi strateegia). Raportis tehti ka ülevaade NIPTi käsitlevate ravijuhendite soovitusdest, NIPTi rakendamisest teistes riikides, NIPTi täpsusest

¹ Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi tervisetehnoloogiate hindamise keskus,
² TÜ Kliinikumi naistekliinik

Kirjavahetajaautor:
Janika Alloja
janika.alloja@ut.ee

Võtmesõnad:
sünnieelne kromosoomhaiguste sõeluuring,
NIPT, kulutõhusus, tervisetehnoloogiate
hindamine



NIPT – mitteinvasiivne rakuvabal platsentaarse päritoluga DNAl põhinev test, NT – kuklapiirkonna läbikuumavus, rn – rasedusnädal, T21 – Downi sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T13 – Patau sündroom

Joonis 1. Raseduse I trimestri kromosoomhaiguste sõeluuring Eestis.

esmasel sõeltestina ja varasematest kulutõhususe uuringutest.

NIPTi Näidustus Ravijuhendites

NIPTi käsitlevate ravijuhendite ülevaateks tehti süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed. Leitud 13 ravijuhendist anti konkreetne soovitus NIPTi näidustuse kohta eelkõige uuemates, alates 2021. aastast avaldatud ravijuhendites ning seetõttu keskendutigi kuue organisatsiooni – Belgian Society for Human Genetics, American College of Medical Genetics and Genomics, International Society for Prenatal Diagnosis, Fetal Medicine Foundation Germany, Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians and the Polish Society of Human Genetics ja National Society of Genetic Counselors – ravijuhendile. Neist neljas (kaks USA, üks Belgia ja üks rahvusvaheline ravijuhend) soovitati NIPTi selle suurema täpsuse pärast kõikidele rasedatele, kuid Poola ravijuhendis vaid KH kõrge riskitasemega rasedatele. Saksamaa ravijuhendis nimetati

alternatiivina nii riskipõhise kui ka universaalse NIPTi strateegiat.

Uuritavate KHde kohta anti soovitusi uuematest ravijuhenditest viies. Lisaks enim levinud trisoomiatele (T21, T18 ja T13) soovitati kolmes – rahvusvahelises, Saksamaa ja ühes USA – ravijuhendis testida sugukromosoomide aneuploidse suhtes ja neist kahes viimases ka teatud mikrodeletsioonide suhtes. Belgia ja Poola ravijuhendites jäeti teised KHd täpsustamata. Neljas ravijuhendis käsitleti ultraheli rolli universaalse NIPTi strateegias ning kõigis tõsteti esile, et ultraheli jääb sõeluuringu osana alles ja see tuleks teha enne NIPTi.

NIPTi Rakendamine Teistes Riikides

NIPTi rakendamise kohta teistes Euroopa riikides tehti sirveotsing. Piisavat infot leiti 12 riigi kohta. NIPTi rahastatakse riigi kõigile rasedatele vaid Belgias ja Hollandis ning regionaalse prooviuuringu kaudu Soomes. Teistes Euroopa riikides on NIPT rahastatud vaid KH kõrge riskitasemega rasedatele

(ülejäänud Soome, Rootsi, Prantsusmaa, Inglismaa, Taani, Saksamaa, Island, Norra) või rahastus puudub (Läti, Leedu). Peamine takistus universaalse NIPTi strateegiale üleminekul on selle suur mõju eelarvele.

Kõigis ülevaatesse kaasatud Euroopa riikides testitakse rasedaid T21, T18 ja T13 suhtes. Lisaks hinnatakse Soomes, Saksamaal, Taanis ja Islandil ning piirkonniti Rootsis sugukromosoomide aneuploidse riski, seevastu Belgias ja Hollandis seda (peamiselt sünnieelse soovaliku riski tõttu) otstarbekaks ei peeta, kuigi võimalik on teha kogu ülejäänud genoomi uuring.

Universaalse NIPTi Strateegia Tervisekasu ja -kahju

Süstemaatilise otsinguga ei leitud infot, et võrrelda KHde avastamise, valepositiivsuse ja diagnostiliste uuringute määra riskipõhise ja universaalse NIPTi strateegias ühe riigi kontekstis. NIPTi pakutakse kõigile rasedatele Hollandis ja Belgias, kuid Belgias pakuti rase-

datele enne seda ainult kombineeritud sõeluuringut. Kuigi Hollandis pakuti enne universaalse NIPTi strateegiat NIPTi riskipõhiselt, on selle perioodi kohta infot avaldatud ainult nende rasedate kohta, kes tegid NIPTi, mitte kõigi kombineeritud sõeluuringus osalejate kohta. Seetõttu keskenduti universaalse NIPTi strateegia tervisekasu kirjeldamisel vaid NIPTi täpsusele KHde avastamisel. Sõeltesti täpsust kirjeldasid tundlikkus (s.o kui hästi NIPT KHd üles leiab) ja spetsiifilisus (s.o kui palju esineb valepositiivseid testitulemusi).

Esmase sõeltestina rakendatava NIPTi täpsuse kohta info kogumiseks tehti süstemaatiline otsing metaanalüüside ja seda strateegiat rakendavate riikide kohta. Üheteistkümne metaanalüüsi ning Hollandi ja Belgia üleriigiliste NIPTi uuringute põhjal ei leitud, et NIPTi täpsus esmase ja teise sõeltestina statistiliselt oluliselt erineks. Tõenduse kvaliteedi tase varieerus KHde ja täpsuse mõõdikute kaupa mõõdukast kuni väga madalani.

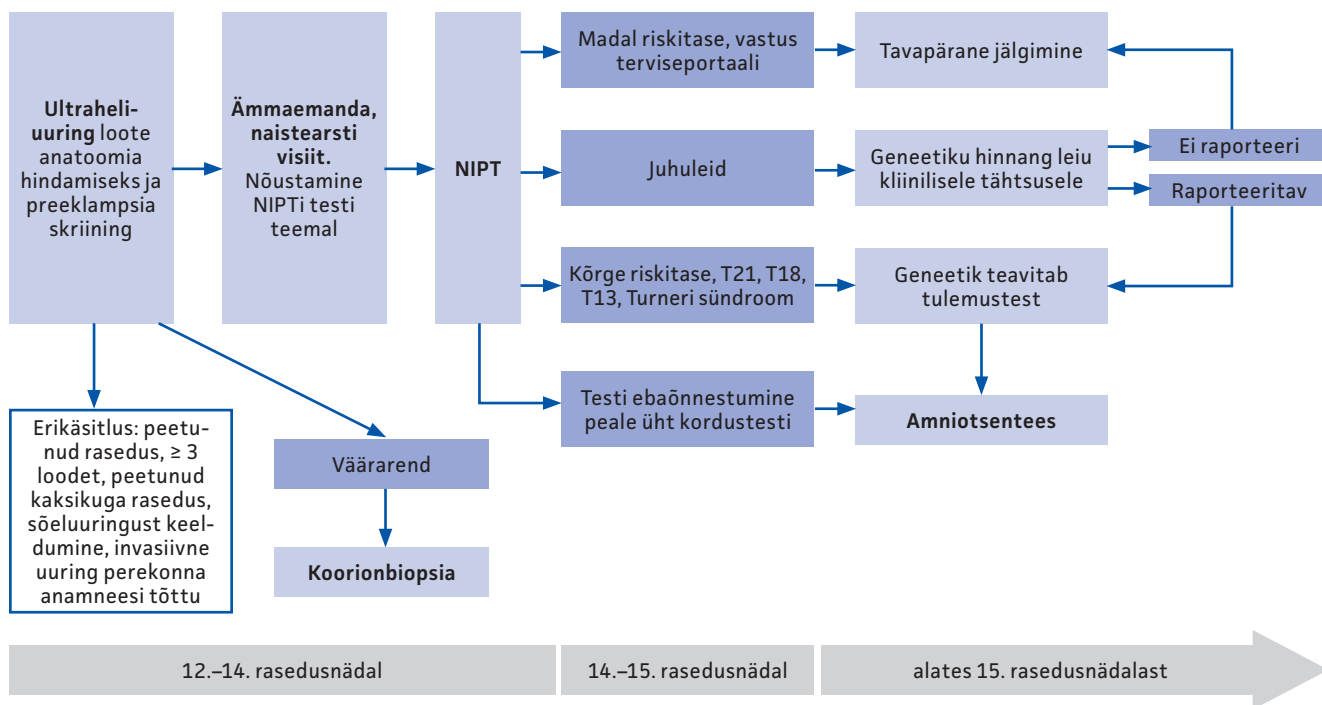
UNIVERSAALSE NIPTi STRATEEGIA KULUTÕHUSUS TEISTES RIIKIDES

Universaalse NIPTi strateegia kulutõhususe ülevaateks tehtud süstemaatilise otsinguga 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 NIPTi strateegia täiendkulu tõhususe määr 88 000 kuni 6 625 000 eurot täiendavalt avastatud KH-juhu kohta. Suur varieeruvus täiendkulu tõhususe määras tulenes eelkõige erinevatest eeldustest NIPTi hinna ja universaalse NIPTi efektiivsuse kohta. KHga laste kuludega arvestamine ning vähem levinud KHde suhtes sõelumine võib universaalse NIPTi strateegia kulutõhusust parandada, kuid selle kohta oli vähe kulutõhususe uuringuid. Avastatud KH-juhtude arvu põhjal arvutatud täiendkulu tõhususe määra puuduseks on universaalse NIPTi strateegia muude tervisekasude ja -kahjudega mitteametamine ning raskesti

tõlgendatavus kokkulepitud kulutõhususe piirmäära puudumise tõttu. Kahest uuringust, kus tervisekasu mõõdeti kvaliteetsetes eluaastates, oli ühes universaalse NIPTi strateegia täiendkulu tõhususe määr 196 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta, mida enamiku riikide piirmäärade põhjal ei saa pidada kulutõhusaks, ning teises oli strateegia domineeritud ehk väiksema tervisekasuga ja kallim.

UNIVERSAALSE NIPTi STRATEEGIA VÕIMALIK KORRALDUS EESTIS

Raportis käsitleti ka raseduse I trimestri sõeluuringu võimalikku korraldust Eestis, kui NIPTi pakutaks kõigile üksik- ja kaksikrasedusega naistele. Universaalse NIPTi strateegias hinnataks endiselt I trimestril enim levinud KHde riski, kuid riskihinnangu aluseks oleks kombineeritud sõeluuringu asemel NIPT. NIPTi alusel jagataks rasedad KH kõrge riskitasemega rühma, kellele pakutakse invasiivset uuringut, ja KH madala riskitase-



Lühendid: T13 – Patau sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T21 – Downi sündroom

Joonis 2. Mitteinvasiivse rakuval platsentaarse päritoluga DNA-I põhineva testi ehk NIPTi rakendamine raseduse I trimestri sõeluuringus esmase sõeltestina pärast ultraheliuuringut.

mega rühma, keda KHde suhtes edasi ei uurita. Ära kaob KH vahepealse riskitaseme kategooria. NIPTi spetsiifikast tulenedes suureneks juhuleidude (s.o sugukromosoomide trisoomiad, harva esinevad auto-soomsed trisoomiad ning mikrodeletsioonid ja -duplikatsioonid) arv ja seeläbi geneetiku töökoormus.

Universaalse NIPTi strateegias jääb sõeluuringu osana alles ultraheli väärarendite tuvastamiseks. Raportis kirjeldati kahe stsenaariumi – ultraheli enne või pärast NIPTi – tugevaid ja nõrku külgi ning selgelt eelistatava variandi puudumise tõttu tuleks uuringute järjekorras kokku leppida laiemas ringis. Joonisel 2 on kujutatud universaalse NIPTi töövoogu juhul, kui ultraheli pakutaks enne NIPTi, raportis on esitatud sarnane skeem ka pärast NIPTi pakutava ultraheli kohta.

UNIVERSAALSE NIPTi STRATEEGIA KULUTÕHUSUS JA MÕJU EELARVELE EESTIS

Universaalse NIPTi strateegia kulutõhususe analüüsiks kasutati modelleerimist, mis võimaldab kombineerida erinevaid analüüsiks vajalikke andmeid, sh andmeid KHde üldlevimuse, raseduse katkemise ja katkestamise riski, sõeluuringus osalemise määra, sõeltestide täpsuse, sõeluuringus osalemise või KHga lapse sünniga seotud elukvaliteedi ning sõeluuringu ja KHga laste tervishoiukulude kohta. Põhjalik sisendandmete kirjeldus koos viidetega on toodud raportis. Universaalse NIPTi strateegiat võrreldi riskipõhise NIPTi strateegia ja tasulise NIPTi kombinatsiooniga (edaspidi tavapraktika). Ajaperspektiiviks võeti 18 aastat. Analüüs tehti Tervisekassa ja patsiendi perspektiivist, et arvestada patsiendi kuludega

tasulise NIPTi tegemisel. Info KHga laste tervishoiukulude kohta küsiti Tervisekassast.

Analüüsi põhjal leiti, et universaalse NIPTi strateegia rakendamisel avastataks 10 000 raseda kohordis sõeluuringuga 21,1 KH-juhtu rohkem võrreldes tavapraktikaga. Neist enamik, 19,4 juhtu, oleks muud KHd ja 1,7 juhtu T21, T18 või T13-ga looted. Kuna nii kombineeritud sõeluuringu kui ka NIPTiga esineb valenegatiivsuse risk ja KH avastamisel ei katkestata iga rasedust, sünniks KHga lapsi mõlema strateegia rakendamise korral, kuid universaalse NIPTi strateegia puhul 6,6 last vähem 10 000 raseda kohta, sealhulgas oleks neist 0,8 T21, T18 või T13-ga. Diagnostiliste uuringute arvu suurenemise tõttu kahekordistuks universaalse NIPTi strateegia korral iatrogenetise raseduse katkemiste arv, kuid see jääks

Tabel 1. Kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumi tulemused

	Universaalse NIPTi strateegia	Tavapraktika	Absoluutne erinevus	Suhteline erinevus
Tervisetulemid 10 000 raseda kohta				
Sõeluuringuga avastatud KH-juhud	75,0	53,9	+21,1	+39%
sh T21, T18, T13	52,7	51,0	+1,7	+3%
sh muud KHd (juhuleiud)	22,3	2,8	+19,4	+686%
KHga laste sünnid	9,6	16,3	-6,6	-41%
sh T21, T18, T13	1,2	2,1	-0,8	-40%
sh muud KHd (juhuleiud)	8,4	14,2	-5,8	-41%
Iatrogenetised katkemised	0,5	0,2	+0,3	+134%
Valepositiivsed sõeltestid	122,5	686,9	-564,4	-82%
Tervisetulemid ühe raseda kohta				
QALYd	10,228	10,226	+0,002	+0,02%
Kulu ühe raseda kohta eurodes				
Kulu kokku	2188	2009	+179	+9%
sh NIPT	254	55	+200	+364%
sh vereseerumi analüüs ja ultraheliuuring	105	120	-15	-12%
sh diagnostika	13	5	+7	+144%
sh raseduse katke(sta)mine, sünnitus	1798	1800	-1	0%
sh KHga lapse tervishoiukulud	17	29	-12	-41%
Täiendkulu tõhususe määr eurodes				
Lisakulu täiendavalt avastatud KH-juhu kohta				84 775
Lisakulu võidetud QALY kohta				91 916

Lühendid: NIPT – mitteinvasiivne rakuvabal platsentaarse päritoluga DNA-l põhinev test, KH – kromosoomhaigus, QALY – kvaliteetne eluaasta, T13 – Patau sündroom, T18 – Edwardsi sündroom, T21 – Downi sündroom

absoluutarvudes väikseks (0,5 juhtu 10 000 raseda kohta). Universaalse NIPTi strateegia korral väheneks valepositiivsete testitulemuste arv märkimisväärselt – 82%.

Universaalse NIPTi strateegia kulu ühe raseda kohta oleks 179 eurot suurem võrreldes tavapraktikaga. Kulu suureneks peamiselt NIPTi sagedasema rakendamise tõttu (200 eurot), diagnostika sagedasem rakendamine mõjutaks lisakulu vähe (7 eurot). Kuigi universaalse NIPTi strateegias jäaks ära vereseerumi analüüsid (15 eurot) ja väheneks KHga laste tervishoiukulud (12 eurot), jäaks sääst lisanduva kuluga võrreldes tagasihoidlikuks. Universaalse NIPTi strateegia täiendkulu tõhususe määr võrreldes Eesti tavapraktikaga oli 84 800 eurot täiendavalt avastatud KH-juhu kohta ja 91 900 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta.

Tundlikkuse analüüsi põhjal mõjutas täiendkulu tõhususe määr kõige rohkem harva esinevate KHde avastamisega arvestamine ja pikk ajaperspektiiv, mille jooksul kumuleerusid universaalse NIPTi strateegia tervisekasu ja sääst, sest KHga lapsi sünniks selle strateegia korral 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. NIPTi hind peaks 256 euro asemel olema 155 või 115 eurot, et universaalse NIPTi strateegia oleks kulutõhus vastavalt 40 000-eurose ja 20 000-eurose piirmäära juures.

Universaalse NIPTi strateegia eelarvemõju analüüs tehti Tervisekassa viie aasta perspektiivist. Esimesel aastal kaasneks universaalse NIPTi strateegiaga Tervisekassale võrreldes tavapraktikaga lisakulu 2,9 miljonit eurot (kasv

142%). Viiendaks aastaks väheneks lisakulu 2,8 miljonile, sest KHga laste sünni vähenemisel tekiks igaaastane kokkuvõtte nende tervishoiukulude arvelt. Juhul kui NIPTi hind oleks universaalse NIPTi strateegias 155 eurot või 115 eurot, oleks universaalse NIPTi strateegia lisakulu esimesel aastal vastavalt 1,6 ja 1,1 miljonit eurot.

KOKKUVÕTE

Tervistehnoloogiate hindamise eesmärk on toetada põhjendatud rahastusotsuste tegemist tervishoiu piiratud eelarve tingimustes. Hindamises on keskne roll kulutõhususe analüüsil, milles võetakse arvesse uue sekkumise tervise- ja rahalist mõju ning mis võimaldab anda hinnangu uue sekkumisega kaasneva lisakulu mõistlikkusele võrreldes lisanduva tervisekasuga.

Universaalse NIPTi strateegia täiendkulu tõhususe määr võrreldes tavapraktikaga oli 91 900 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta, mida Eesti kulutõhususe piirmäärade põhjal ei saa pidada kulutõhusaks. Kõrge täiendkulu tõhususe määr tuleneb suuresti NIPTi kõrge hinnast võrreldes vereseerumi analüüside hinnaga (ultraheli tehakse mõlemas strateegias): 256 eurot vs. 16 eurot. NIPTi hind peaks olema 155 või 115 eurot, et universaalse NIPTi strateegia oleks kulutõhus, kui piirmäär on vastavalt 40 000 eurot ja 20 000 eurot. Kuigi KHga laste sünde on universaalse NIPTi strateegias 41% vähem, on KHga lapse sünnid harv ning seetõttu tervisekasu ja tervishoiukulude kokkuvõtte kogu rasedate kohordi kohta väike. Lisaks, kuigi universaalse NIPTi strateegiaga väheneks valepositiivsete sõeltestide arv 82%, on selle mõju elukvaliteedile ajaliselt piiratud ja seetõttu mõju kvaliteetsete eluaastate arvule väike.

Kulutõhususe uuringute ülevaatesse kaasatud uuringutes esitati universaalse NIPTi strateegia täiendkulu tõhususe määr enamasti lisakuluna täiendavalt avastatud KH-juhu kohta ning see jäi vahemikku 88 000 kuni 6 625 000 eurot täiendavalt avastatud KH-juhu kohta. Siinses analüüsis oli see 85 000 eurot täiendavalt avastatud KH-juhu kohta. Madalam täiendkulu tõhususe määr tulenes suuresti sellest, et siinses analüüsis võeti arvesse kõikide KHde avastamine, kuid kulutõhususe analüüsid valdavalt vaid enam levinud KHde avastamine. Kui Eesti kulutõhususe arvutustes võtta vaatluse alla ainult T21, T18, T13 ja Turneri sündroomi avastamine, oleks täiendkulu tõhususe määr 522 000 eurot täiendavalt avastatud KH-juhu kohta. Ka teistes kulutõhususe analüüsid vähenes täiendkulu tõhususe määr harva esinevate KHdega arvestamisel: Soukshaphone jt uuringus 88 000 eurot 52 000 eurole ning Xie jt uuringus 278 000 eurot 125 000 eurole täiendavalt avastatud KH-juhu kohta.

Seega võimaldaks NIPTi universaalne rakendamine avastada rohkem (eelkõige harva esinevaid) KHsid ja vähendada korduvat testimist, kuid Eesti kulutõhususe piirmäärasid arvestades on sellise testimisega kaasnev lisakulu võrreldes tervisekasuga liiga kõrge. Universaalse NIPTi strateegia oleks kulutõhus odavam NIPTi korral.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses käsitatud teemaga.

KIRJANDUS

1. Alloja J, Nohr LC, Hanson E, Juus E, Jürisson M. Loote mitteinvasiivse kromosoomhaiguste sõeluuringu rakendamine kõikidele rasedatele: tervistehnoloogia hindamise raport TTH75. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2024. <https://hdl.handle.net/10062/106821>.