

## Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu muutmise taotluse täitmisjuhised

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Naistearstide Selts
Postiaadress	Puusepa 8, TARTU 51014
Telefoni- ja faksinumber	7319902; fax 7319904
E-posti aadress	ens@ens.ee
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Piret Veerus piret.veerus@keskhaigla.ee Konstantin Ridnõi konstantin.ridnoi@itk.ee Eva-Liina Ustav eva-liina.ustav@kliinikum.ee

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	Mitteinvasiivne sünnieelne sõeluuring loote trisoomiate 21, 18 ja 13 suhtes, kasutades loote rakuvaba DNA analüüsimist ema verest. Teenuse nimetus on edaspidi kasutusel lühendina NIPT (ingl.k. <i>Non-invasive prenatal testing</i> ).
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	Uus teenus
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Mitteinvasiivset sünnieelset testimist pakkuda rasedatele kellel on: <ul style="list-style-type: none"> <li>• I trimestri kombineeritud sõeluuringu tõenäosus trisoomia 21 esinemiseks vahemikus 1:11 kuni 1:1000*</li> <li>• trisoomia 18 ja 13 tõenäosus vahemikus 1:11 kuni 1:100*</li> <li>• eelmisel lapsel diagnoositud trisoomia</li> </ul> Kui kombineeritud sõeluuringu risk trisoomiatele on $\geq 1:100$ , peab naise soovi korral jääma talle võimalus koheseks invasiivseks diagnostiliseks protseduuriks.  *Lävendipiirid võivad muutuda peale teenuse kulutõhususe analüüsi
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine <sup>6</sup> <input type="checkbox"/> Muu (selgitada) Uue teenuse lisamise eesmärgiks on uue sõeltesti rakendamisel suurendada loote kromosoomihaiguste sünnieelset avastamismäära ja vähendada invasiivsete diagnostiliste protseduuride arvu.
2.5. Peatükk loetelus, kus	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi

<sup>1</sup> Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>2</sup> Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

<sup>3</sup> Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>4</sup> Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

<sup>5</sup> Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

<sup>6</sup> Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

teenus peaks sisalduma	<input checked="" type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input checked="" type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
------------------------	---

### 3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Igal rasedal on ca 4% tõenäosust, et sünnib päriliku haigusega laps. Sünnieelsete sõeltestide eesmärgiks on selgitada välja rasedad, kellel on suurenenud risk sünnitada kromosoomihaiguse või kaasasündinud arenguhäirega laps ning riskigrupile pakkuda täpsustavaid diagnostilisi analüüse. Sünnieelse diagnostika võimaluste loomise eesmärgiks on tagada naiste õigus nende reproduktiivsele autonoomiale (valikutele).

Kombineeritud kromosoomihaiguste sõeltestimise mudelit, kus ema vanuse juurde arvestati loote NT väärtust koos ema seerumi vaba beeta-kooriongonadotropiini ( $\beta$ -hCG) ja rasedusega seotud plasma valgu A (*pregnancy associated plasma proteiin-A* e. PAPP-A) kohandatud väärtustega, pakuti välja 1999 a. Spencer ja kaasautorite poolt. Sellega saavutati trisoomia 21 (Tr21) avastamismäär fikseeritud valepositiivsuse juures 5% 89% (1). I trimestri kombineeritud sõeluuringu avastamise määra (detection rate DR) on võimalik tõsta, lisades riskikalkulatsiooni sonograafilised lisamarkerid nagu loote ninaluu olemasolu hindamine, trikuspidaalklapi regurgitatsiooni esinemine ja venoosjuha a-laine iseloomustus või pulsatiilsuse indeks. Prospektiivsete uuringutega on näidatud, et nende markerite kaasamisega riskikalkulatsiooni Tr21 DR võib tõusta kuni 92-96%, valepositiivsete juhtude arvu langeb kuni 2.5% (2,3,4,5).

Eestis alustati sünnieelsete sõeluuringutega 1995. a., mil peamiseks riskimarkeriks oli ema vanus. Alates 1999.a. on olnud kasutusel II trimestri (14-18. rasedusnädala) seerumskriining ning 2005. aastal alustati I trimestri kombineeritud skriiniingu pilootuuringuga, mis on nüüdseks ka mõningates keskustes rutiinses kasutusel. Kuni 2015. aasta lõpuni oli Eestis kasutusel järjestikune skriiningmeetod, mille Tr21 DR oli 88.3% ja valepositiivsus 3.4% (6).

I trimestri kombineeritud sõeluuringu põhiliseks puuduseks on suhteliselt kõrge valepositiivsus. Enamik kõrgriskiga tulemustest on tegelikult kromosomaalselt terved looted, kuid diagnoosi kinnitamiseks peab nendele rasedatele tegema invasiivse diagnostilise protseduuri: koorionibiopsia või amniotsenteesi, millega kaasneb 0,1-0,2% risk raseduse katkemisele (7).

Mitteinvasiivne sünnieelne kromosoomihaiguste sõeltestimine, mis põhineb loote rakuvaba DNA analüüsil, on uusim ja kõige tõhusam sünnieelse sõeltestimise meetod.

NIPT on realselt kättesaadav patsientidele alates 2011. aastast, millal esimesed NIPT testid olid tehtud USAs ja Hiinas. Nüüdseks on maailmas teostatud rohkem kui 1 miljon testi.

Esimesed metaanalüüsid on ilmunud juba 2014. a., kus selgelt on näidatud, et NIPT tehnoloogiat kasutades on võimalik avastada 99.0% trisoomia 21, 96.8% trisoomia 18 ja 92.1% trisoomia 13. Monosoomia X, avastamismäär oli 88.6% (8).

NIPT tehnoloogia suurim kasutegur on väga madal valepositiivsuse määr, mis jääb Tr21 testimisel 0.08% tasemele (8). See langetaks mittevajalike invasiivsete protseduuride arvu.

NIPT suurim puudujääk on selle tehnoloogia kõrge hind.

NIPT tõhusust on uuritud alguses eelkõige kõrgriski rasedate hulgas, kuid juba 2014 a. on ilmunud üle 20000 rasedat hõlmavad uuringud, kus on näidatud, et NIPT on sobilik ka primaarseks sõeltestiks üldrahvatsikus. Selline lähenemine tõstab aga oluliselt sünnieelse sõeltestimise hinda.

Londoni Lootemeditsiini Keskuse (FMF-Fetal Medicine Foundation) poolt on väljatöötatud skeem, kus väiksemate tervishoiukulutuste juures rakendatakse mitteinvasiivset sõeltestimist teise rea testina peale I trimestri kombineeritud sõeluuringut. Testi pakutakse nn. vahepealse riskiga rasedatele. FMF defineerib vahepealse riski kui Tr21 tõenäosust suuremana kui 1:3000. Matemaatilisel mudelil on näidatud, et kui

kasutada NIPT rasedatel peale kombineeritud I trimestri skriiningut (ema vanus, NT, vaba b-hCG ja PAPP-a), saab tõsta Tr21 avastamismäära 96.9%-ni, teostades NIPTi keskmiselt 24.2% skriiningu populatsioonist ning vähendades invasiivsete protseduuride arvu 0.39% tasemele. Tr21 avastamismäära on võimalik tõsta lisades kombineeritud I trimestri skriiningule PLGF (platsenta kasvufaktor), AFP (alfafetoproteiin) ja venoosjuha pulsatiilsuse indeksi (DV PIV) arvestamist riskikalkulatsioonis. Sama uuring näitab, et pakkudes NIPTi kõigile rasedatele, kelle kombineeritud risk trisoomia 21,18 ja 13 suhtes on peale I trimestri skriiningut suurem kui 1:1000, on võimalik avastada 94.6% Tr21 juhtu, tehes NIPTi ainult 12.1%-l skriiningu populatsioonist ja invasiivsete protseduuride arv on sellisel juhul 0.37% (9).

NIPT kasutamine sellises sõltuvusskriiningus langetab sõeltestimise hinda, parandab trisoomiate avastamismäära ja langetab invasiivsete protseduuride arvu, võrreldes kombineeritud I trimestri sõeluuringuga üksi, kuid jätab alles I trimestri kombineeritud skriiningu eelised: raseduse suuruse täpne määramine, varajane loote arengurikete avastamine ja võimalikult ka raseduse komplikatsioonide ennustamine (preeklampsia, enneaegne sünnitus) ja nende komplikatsioonide võimalik ennetamine (8,9).

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Pubmed andmebaasist (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) teostati otsing märksõnaga “*non-invasive prenatal testing*” ning kasutatud filtrit süstemaatiliste ülevaadete ja metaanalüüside otsimiseks. Tulemusena on 21 viidet, kust on valitud 2 metaanalüüsi, mida avaldati 2015. ja 2016. aastal.

Pubmed andmebaasist (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) teostati otsing märksõnaga „Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies“. Tulemusena on leitud 4 viidet: 1 metaanalüüs, 2 prospektiivset kohort-uuringut ja 1 ülevaate artikkel. Otsingut teostatid kasutades 5 aasta filtrit.

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet<sup>7</sup></i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostumus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgimise periood</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
1.	Taylor-Phillips S, Freeman K et al (2016)	A - metaanalüüs	41 publitseeritud teadusartikli analüüs. Kaasatud nii kõrge kui madala riskiga rasedad.	2007-2015 avaldatud NIPT uuringuid käsitlevate teadus-uuringute metaanalüüs.	Summerritud/ühendatud ( <i>pooled</i> ingl k) tulemus oli, et NIPT uuringute tundlikkus on 99,3% T21, 97,4% T18 ja 97,4% T13 suhtes. Sepstsiifilisus kõigi markerite suhtes on 99,9%.	Uuringute tulemustes esineb oluline nihe, mis on tingitud uuringu sponsorist	Puudub	Puudub
2.	Gil M.M. et al. (2015)	A - metaanalüüs	37 publitseeritud teadusartikli analüüs	2011-2015 avaldatud NIPT uuringuid käsitlevate teadus-uuringute metaanalüüs	Summerritud/ühendatud ( <i>pooled</i> ingl k) tulemus oli, et NIPT uuringute tundlikkus on 99,2% T21, 99,3% T18 ja 91,0% T13 suhtes. Sepstsiifilisus kõigi markerite suhtes on üle 99,8%.	Analüüsis on toodud välja ka võrdlus NIPTi ja traditsiooniliste sõeltestimise meetodite vahel	Puudub	Puudub

<sup>7</sup> Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

3.	Belacqua et al. (2015)	B-prospektiivne multitsentri line kohortuuring	Uuringusse on kaasatud 515 kaksikurasedust 10-28. rasedusnädalal. 1847 üksiklooteda rasedust, mis läbisid NIPT oli kaasatud uuringusee võrdluseks NIPT mitteõnnestumise osas.	2013-2014 Uuritud on kõrgriski rasedused trisoomiate suhtes (kombineeritud test, ultraheli leid)	Kaksikraseduse korral NIPT ei anna usaldusväärset vastust 3.3-5.6% juhtudest. Täpne trisoomiate avastamismäär ei ole usaldusväärset saadud ja ilmselt on väiksem, kui üksiklootega raseduse korral	Võrreldud NIPT edukust kaksikraseduste ja üksiklootega raseduste vahel	Puudub	2013-2014
4.	Nicolaides et al. (2013)	B-prospektiivne multitsentri line kohortuuring	Uuringusse on kaasatud 87241 rasedust, kellel teostati kombineeritud I trimestri skriining. NIPT tõhusus näidatud matemaatilisel mudelil	2012-2013	Trisoomia 21 avastamismäär on võimalik tõsta kuni 98% invasiivsete protseduuride arvuga alla 0.5% kasutades sõltuvusskriiningu mudelit.	Arendatud välja matemaatiline mudel, kus võrreldi erinevad võimalused NIPT kasutamiseks teise ja esmase rea testina	Puudub	2012-2013

(1) Kõrge riskiga populatsioonis on Downi sündroomi esinemissagedus keskmiselt 3,3%, ehk 10 000 rasedusest 333 juhul esineb Downi sündroom. Nendest keskmiselt 324 detekteeritakse NIPT uuringul ja 9 jäävad rakuvaba DNA testimisel leidmata (põhjuseks nt platsenta mosaitsism). 9667 rasedusest, mille puhul ei esine Downi sündroomi, saavad 31 valepositiivse tulemuse. Seega 91% (PPV – *positive predictive value*) nendest, kelle testi tulemus on positiivne, esineb tegelikult lootel Downi sündroom.

Kõrge riskiga populatsioonis on Edwardsi sündroomi esinemissagedus keskmiselt 1,5% ehk 10 000 raseduse kohta 151. Neist 140 avastatakse NIPT uuringuga ja 11 jääb rakuvaba DNA testimisel leidmata. 9850 rasedusest, mille puhul ei esine Edwardsi sündroomi, saavad 26 valepositiivse tulemuse. Seega 84% neist, kes saavad positiivse tulemuse esineb tegelikult lootel Edwardsi sündroom.

Patau sündroomi esinemissagedus on kõrge riskiga populatsioonis keskmiselt 0,5%, ehk 10 000 rasedusest 50 puhul esineb Patau sündroom. Neist umbes 47 avastatakse NIPT uuringuga ja 3 jääb loote rakuvaba DNA määramisel avastamata. 9950 rasedustest, mille puhul ei esine Patau sündroomi, saavad 7 valepositiivse tulemuse, seega 87% neist, kes saavad positiivse tulemuse, esineb tegelikult Patau sündroom.

Ema verest loote DNA analüüsil põhinev loote trisoomiate sõeluuringu tulemused vajavad kindlasti kinnitamist invasiivse uuringuga. (10)

(2) Metaanalüüsis on kasutatud 24 teadusuuringut, kus summarne Tr21 avastamismäär oli 99.2%, valepositiivsus 0.09%. Kokku analüüsiti 1045 trisoomiaga rasedust ja 21608 normaalset rasedust. Metaanalüüsis on kasutatud 21 teadusuuringut, kus summarne Tr18 avastamismäär oli 96.3%, valepositiivsus 0.13%. Kokku analüüsiti 389 trisoomiaga rasedust ja 21306 normaalset rasedust.

Metaanalüüsis on kasutatud 18 teadusuuringut, kus TR13 avastamismäär oli 91.0%, vale-positiivsus 0.13%. Kokku analüüsiti 139 trisoomiaga rasedust ja 18059 normaalset rasedust.

Metaanalüüs käsitleb ka 4 uuringut, kus NIPT tulemusi on võrreldud teiste sünnieelsete sõeluuringu meetoditega. NIPT peamine eelis kombineeritud I trimestri skriiningu ees on märgatavalt madalam valepositiivsus: 4.4% versus 0,07-1%. II trimestri seerumskriiningul avastatakse võrreldes NIPTiga 2 korda vähem 21.kromosoomi trisoomiat (54.5%) ja teise trimestri sõeltesti valepositiivsus on 14.1%. NIPT on suurema trisoomia 21 avastamismääraga kui I trimestri kombineeritud skriining ja II trimestri seerumskriining. Valepositiivsus on NIPTil väga madal, mis oluliselt vähendab invasiivsete protseduuride arvu. Trisoomia 18 ja 13 avastamismäärad on NIPTil mõnevõrra halvemad kui TR21 avastamismäär, kuid valepositiivsus jääb ikka alla 0.5%. (11)

(3) NIPTiga leiti 10/11 trisoomia 21 juhtust. NIPT kasutamine kaksikraseduste korral on teostatav, kuid hetkel vajab suuremaid uuringuid täpse avastamismäära kindlakstegemiseks.

Kaksikraseduste korral on NIPT mitteinformatiivsete vastuste osakaal oluliselt suurem, võrreldes üksikrasedustega: 5.4% versus 1.7%. (12)

(4) Antud uuringu suurimaks plussiks on suur uuritud rasedate arv. Uuring näitab, et kasutades NIPTi sõltuvusskriiningu kontekstis võib trisoomia 21 avastamismäär tõusta kuni 99%-ni langetades samal ajal mittevajalike invasiivsete protseduuride arvu. (9)

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Euroopa riikides on NIPT valdavalt kasutusel teisese sõeltestina peale I trimestri sõeluuringu teostamist või esmase sõeltestina kromosoomihaiguste kõrge riskiga rasedatel.

**Šveitsis** on alates 07.07.2015 riikliku tervisekindlustuse poolt rahastatud NIPT teisese sõeluuringuna juhtudel, kus kombineeritud sõeluuringu trisoomia risk on  $\geq 1:1000$ . Positiivse või mitteinformatiivse NIPT tulemuse korral soovitatakse naisele invasiivset diagnostilist testi.

Järgnevatel juhtudel:

- I trimestri UH uuringul loote NT  $\geq 95$  protsentiili
- UH-uuringul loote arenguanomaalia
- UH-uuringu alusel kahtlus kromosoomipatoloogiale
- mitmikrasedus

NIPT-i ei tehta ja naisele soovitatakse kohest invasiivset diagnostilist uuringut.

Allikas: Faktenblatt 07.07.2015. Pränatal-Screening der Trisomien 21, 18 und 13  
[www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch)

**Soome** 5 Ülikooli Haiglas on alates 01.01.2015 kasutusel riikliku tervishoiukindlustuse poolt rahastatud NIPT ravijuhis, kus rasedatele kellel on:

- kombineeritud sõeluuringu trisoomia risk 1:10 - 1:250
- I trimestri UH uuringul loote NT mõõt 3-3.4 mm
- II trimestri seerumskriiningu alusel kõrgeenenud risk Tr21 esinemiseks
- vanus  $\geq 40$ .a ja ei ole teostatud kombineeritud sõeluuringut
- eelmise raseduse ajal diagnoositud või sündinud laps 21.,18. või 13.kromosoomi trisoomia või sugukromosoomide arvanomaaliaga,

pakutakse edasiseks sõeluuringuks NIPT-i või diagnostilist invasiivset testi.

Kui tehakse NIPT, siis positiivse või mitteinformatiivse tulemuse korral soovitatakse naisele invasiivset diagnostilist protseduuri.

Järgnevatel juhtudel:

- I trimestri UH uuringul loote NT  $\geq 3.5$  mm
- UH-uuringul loote arenguanomaalia
- kombineeritud sõeluuringu risk trisoomiatele  $\geq 1:10$
- loote kasvupeetus,

NIPT-i ei tehta, naisele soovitatakse invasiivset diagnostilist uuringut.

Antud juhtnööri rakendus on viinud invasiivsete protseduuride arvu vähenemiseni.

Allikas: Stefan Verdanovic Helsingi Ülikooli Keskskaigla Lootemeditsiini Keskusest

**Inglismaa** Riiklik Sõeluuringute Komitee (NSC- National Screening Committee) on avaldanud 15.01.2016 oma soovitusel lisada NIPT sünnieelse testimise riiklikusse skriiningiprogrammi (National Health Service Fetal Anomaly Screening Program).

Nende ravijuhiste alusel soovitatakse NIPTi rasedatele, kelle kombineeritud I trimestri sõeluuringu tulemusena on:

- 21.kromosoomi trisoomia risk  $\geq 1:150$
- 18. ja/või 13.kromosoomi trisoomia risk  $\geq 1:150$

Kuna tegemist on sõeltestiga, siis positiivse NIPT tulemuse korral soovitatakse naisele invasiivset diagnostilist uuringut.

Sellist taktikat kasutades suureneb võrreldes eelnevalt kasutusel olnud kromosoomihaiguste sõeluuringu taktikaga vähesel määral Tr21 avastamismäär, väheneb invasiivsete protseduuride teostamise vajadus ja protseduurist tingitud raseduste katkemiste arv. Inglismaa kontekstis on selline taktika kuluefektiivne. NIPT teostamise riskiväärtuste piiri suurendamisel (risk  $\geq 1:500$  ja  $\geq 1:1000$ ) suureneb 21.trisoomia avastamismäär, väheneb invasiivsete protseduuride ja nendest tingitud raseduste katkemiste arv, aga kulutused tervishoiuteenustele suurenevad.

Allikas:

The UK NSC recommendation on fetal anomaly screening in pregnancy [Internet]. London: UK National Screening Committee (UK NSC); 2016 Jan.

Kättesaadav <http://legacy.screening.nhs.uk/fetalanomalies>

### **Kokkuvõtlik tabel professionaalsete organisatsioonide kooskõlastatud avaldustest ja seisukohavõttudest:**

Soovitus	ACOG <sup>13,</sup> 14	ISPD 15	NSGC <sup>1</sup> 6	ACMG <sup>17</sup>	SOGC 18	ESHG/ ASHG 19	SFMF 20	ISUOG 21
Kõrge risk	jah	jah	jah	jah	jah	-	jah	jah
Madal risk	ei	jah	ei	jah	ei	-	ei	ei
Testieelne nõustamine	jah	jah	jah	jah	jah	jah	jah	jah
Üksikrasedus/ Kaksikrasedus	üksik	üksik ja kaksik	üksik	üksik ja kaksik	-	üksik ja kaksik	üksik	üksik
Diagnostiline test positiivse NIPT korral	jah	jah	jah	jah	jah	jah	jah	jah
Sugukromos. testimine	jah	jah	ainult X	jah	ei	valikuliselt	jah	-
Mikrodelets. testimine	ei	-	-	-	-	ei	ei	-
Ebaõnnestunud testi korral edasine taktika	jah	jah	-	jah	-	ei	jah	jah

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; ISPD: International Society of Prenatal Diagnosis; NSGC: National Society of Genetic Counselors; ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics; SOGC: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; ESHG: European Society of Human Genetics; ASHG: American Society of Human Genetics; SMFM: Society for Maternal-Fetal Medicine; ISUOG: International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; - soovitusel teemat ei käsitleta

#### 3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

- a) Esimesed ema verest loote rakuvaba DNA analüüsil põhinevad kromosoomihaiguste sõeluuringutestid tulid USAs turule 2011. aasta lõpus. Seega on rahvusvahelist kogemust veidi vähem kui 5 aastat. Selle aja jooksul on NIPTi kommertsiaalse teenusena pakkunud mitmed firmad USAs (Illumina Verifi test, Natera Panorama test, Ariosa Diagnostics'i Harmony test, Sequenom'i Materi21 test), lisaks pakuvad teenust Hiinas paiknevad sekveneerimiskeskused (Berry Genomics Bambni Test, BGI Diagnosis Co Nifty uuring), Euroopas on suuremad keskused Inglismaal Premaitha Healthil (IONA test) ja Saksamaal LifeCodexxi labor (PrenaTest). Nimekiri ei ole täielik, sest antud valdkonnas toimub väga kiire areng ja uusi teenusepakkujaid tekib pidevalt juurde. Avaliku sektori poolt on teenus rahastatud hetkel Suurbritannias, Soomes ja Šveitsis. USA's on uuringud kaetud paljude erinevate kindlustuspakkujate poolt.
- b) Eestis alustas teenuse pakkumist Loote Ultraheliskriining OÜ 2013. aasta alguses. Sama aasta lõpus hakkas teenust pakkuma ka Elite kliinik Tartus (vahendati USA laboris teostatavat Natera Panorama testi). Ida-Tallinna Keskhaigla alustas NIPT teenuse pakkumisega 2014. a. alguses (vahendati USA Ariosa Diagnostics Harmony testi) ja 2015. a. lõpust alustati Panorama testi pakkumisega. Teenuse pakkujaks on ka Tartu Ülikooli Kliinik (vahendatakse USA Ariosa Diagnostics Harmony testi või kui naine soovib mõnda teist testi, suunatakse ta vastavat testi pakkuvasse asutusse), Lääne-Tallinna Keskhaigla (Verifi test) ja AS Fertilitas (Materni T21 test). Reeglina on seni maksnud uuringu eest patsient ise. Kuna uuringu maksumus on kõrge, siis ei ole sellise rahastusmudeli puhul võimalik tagada testimine patsientidele, kellele antud uuring oleks näidustatud.

#### 3.5. meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,;

1. **Nicoaides et al 2005, 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**  
Uuringus on näidatud I trimestri kombineeritud skriiningu võimalust avastada trisoomia 21 90% juhtudest valepositiivsuse juures 5%. Kasutades kaheastmelist riskikalkulatsiooni meetodikat, lisades sonograafilisi lisamarkereid on võimalik avastada rohkem kui 90% trisoomia 21 juhtudest, langetades valepositiivsust kuni 2-3%. (22)
2. **Muru et al 2010, Prospective experience with contingent screening strategy for Down syndrome in Estonia**  
Uuringus on kirjeldatud Eesti sõltuvusskriiningu mudelit, kus on kasutatud kombineeritud I trimestri skriiningut kui esimese rea testi ja II trimestri seerumskriiningut kui teise rea testi vahepealse riskiga rasedatele. Selline sõeltestimise skeem avastas prospektiivselt 88.7% trisoomia 21 juhtudest, valepositiivsusega 3.4%. (6)
3. **Nicolaidis KH 2011, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks**  
Selles ülevaateartiklis on kirjeldatud trisoomiate sünnieelse sõeltestimise ajalooline käik ja erinevate meetodite omavaheline võrdlus. (23)

#### 3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga;

Teenuse rakendamine võib vähendada Eesti Haigekassa Tervishoiuteenuste loetelus toodud koodidega teenuseid



- kood 7890 nimetusega “Peennõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all”
- kood 7891 nimetusega “Jämenõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all”,
- kood 66622 nimetusega “Kromosoomianalüüs amnionist”,
- kood 66623 nimetusega “Kromosoomianalüüs koorionist”,
- kood 66625 nimetusega “Interfaasi FISH analüüs amnionist”,
- kood 66626 nimetusega “Interfaasi FISH analüüs koorionist”.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Sünnitusabi ja günekoloogia

Meditsiinigeneetika

Radioloogia

#### 4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad tulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

1. Suurendada sünnieelset loote kromosoomihaiguste avastamise määra.
2. Vähendada mittevajalike invasiivsete protseduuride arvu
3. Vähendada võimalike iatrogensete raseduste katkemiste arvu

4.2.teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega: NIPT tulemus võib olla mitteinformatiivne 1,7% üksikraseduste korral (11) ja 5,6% kaksikraseduste korral (12).

4.3.punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

NIPT mitteinformatiivse vastuse saamisel on võimalik pakkuda rasedale diagnostilist invasiivset protseduuri või teisi kromosoomihaiguste sõeluuringuid. Invasiivse protseduuriga seostatakse väga harva esinevat, kuid olulist riski raseduse katkemistele. Teiste sõeluuringute kromosoomihaiguste avastamise määrad on NIPTiga võrreldes madalamad.

4.4.taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Raseda edasine jälgimine vastavalt raseduse jälgimise juhendile (24).

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

NIPT ei ole näidustatud invasiivse diagnostilise testi alternatiivina juhtudel kui I trimestri kombineeritud sõeluuringu tõenäosus trisoomiatele on  $\geq 1:10$ , kuna nendel juhtudel on 21, 18 või 13 trisoomia esinemise tõenäosus 70%, ülejäänud juhtudel on tegemist mõne teise kromosoomipatoloogiaga, mis võib jääda NIPTi kasutades leidmata. (21)

NIPT ei ole näidustatud ka kui UH-uuringul on loote  $NT \geq 3.5$  mm; UH-uuringul on loote arenguanomaalia või sünnieelse ultraheliuuringu käigus on viited loote kromosoomihaigusele või geneetilisele sündroomile. Nendel juhtudel peaks teostama diagnoosi kinnitamiseks invasiivse diagnostilise protseduuri.

4.6.patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

NIPT uuringu tulemust mõjutavad:

- a) patsiendi kaal ja sellest tingitud loote rakuvaba DNA hulga väikesm osa ema veres (25)
- b) ema enda kromosoomide arvu muutused (CNV)
- c) mosaitsism
- d) platsenta mosaitsism
- e) kaksikrasedus (26)

## 5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Aastas teostatakse Eestis ~12 000 I trimestri kombineeritud sõeluuringut. Neist kromosoomihaiguse osas kõrgriski tulemus ( $\geq 1:100$ ) on 2,5% juhtudest (300 naist). Kohene diagnostiline protseduuri vajadus on kõrgriski naistest 100 juhul (NIPTi ei teostata). Vahepealse riskiga naise on kuni 15% sõeluuringu läbinutest (1800 naist).

Eestis oleks potentsiaalselt NIPT teenuse vajadus 1800-2000 juhul aastas.

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Arvestades üldist trendi sünnituste arvu languseks Eestis on alust prognoosida teenuse vajaduse mõõdukaks languseks aastate lõikes. Arvestade NIPT tehnoloogia kiiret arengut ja teenuse osutajate vahelist konkurentsi on eeldatav NIPT hinna langus.

## 6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Arsti ambulatoorse vastuvõtu kabinet ja protseduuride tuba

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Patsient ei vaja vere võtmiseks eritingimusi. Kuna tegu on DNA uuringuga ei sõltu see paastumisest.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

1. NIPT testi eelnevalt rasedal peab olema teostatud I trimestri kombineeritud kromosoomihaiguste sõeluuring vastavalt Eestis kehtivale korrale. Selle uuringu käigus kalkuleeritakse trisoomiate riski ja täpsustatakse raseduse suurus e. gestatsiooniaeg.
2. Sõltuvalt teenuse pakkujast on sobiv proovi võtmise aeg alates 10.-11. rasedusnädast alates.
3. Enne NIPT teostamist tuleb viia läbi uuringueelne konsultatsioon, mille käigus tuleb rasedale selgitada testi olemust, piiranguid ja võimalikke tulemusi.
4. Vastavalt NIPT teenuse osutaja juhtnööridele võetakse rasedalt veenivere proov.
5. Peale uuringu vastuste saabumist tuleb viia läbi uuringujärgne konsultatsioon ja NIPT uuringul kromosoomihaiguste kõrgriski kinnitumisel informeerida patsienti diagnoosi kinnitamise vajadusest invasiivsel meetodil (amniotsentees või koorionibiopsia).

## 7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionalhaigla, keskaigla, üldhaigla, perearst, vm);

NIPT teenust võivad vahendada keskused, kus teostatakse I trimestri sõeluuringuid, kuna NIPT teenuse osutajaid hetkel Eestis ei ole, siis NIPT teenust saab Eestist teenuse osutajale vahendada.

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

Juhul, kui teenuse osutajal on eelnevalt olemas vajalikul tasemel sünnieelse diagnostika võimalused, siis lisastruktuure looma ei pea.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Personali väljaõppe on vajalik NIPT tehnoloogia olemusest ja selle kasutamisest sünnieelses sõeltestimises. Väljaõppe korraldab teenuse osutaja või teenuse vahendaja.

7.4.minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

NIPT võiks olla teostatud vastavat akrediteeringut omava labori poolt ning NIPT teenuse pakkujal peaksid olema läbiviidud valideerimisuuringud nii kõrgriski kui tavariski populatsioonis. Teenuse kvaliteet ei peaks olenema uuringute mahust. Teostatud NIPTide hulk võib parandada Eestis pakutava sünnieelse diagnostika kvaliteeti. Hinnakirja soovime lisada mikrodeletsioonide suhtes kontrolli sisaldavad NIPT uuringud.

7.5.teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

## 8. Kulutõhusus

8.1.teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

*Esitatakse teenuse soovitatav hind ning hinnas sisalduvad ressursid ning nende hulgad ja hinnad vastavalt määruse "Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika lisa 1 või lisa 14 alusel. Esitatakse selgitused hinna kujunemise ja põhjendatuse kohta.*

8.2.teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

*Esitatakse nii taotletava teenuse kui ka alternatiivsete teenuste kohta p.4.4 nimetatud kaasnevate teenuste ja ravimite, sh soodusravimite kohta järgmised andmed:*

- teenusega kaasnevate teenuste ja ravimite, sh soodusravimite loetelu, nende keskmine kasutuskordade arv ühe isiku kohta aasta lõikes või kuni vajaduse lõppemiseni,*
- kaasnevate teenuste ja ravimite hinnad esitatakse juhul, kui need ei sisaldu loetelus ning soodusravimite loetelud;*

*Näiteks: Ravi kestvus on keskmiselt 1,5 aastat. Esimesel aastal kaasnevad teenuse x osutamisel järgmised teenused*

<i>Teenuse nimetus</i>	<i>Kood</i>	<i>Piirhind (eurodes)</i>	<i>Keskmine kogus</i>
<i>Voodipäev B</i>	<i>2222</i>	<i>63,91</i>	<i>3</i>
<i>vastuvõtt</i>	<i>3002</i>	<i>12,02</i>	<i>1</i>
<i>Korduv vastuvõtt</i>	<i>3004</i>	<i>9,52</i>	<i>3</i>
<i>Kokku</i>			

*Teisel aastal kaasnevad järgmised teenused:*

<i>Teenuse nimetus</i>	<i>Kood</i>	<i>Piirhind (eurodes)</i>	<i>Keskmine kogus</i>
<i>vastuvõtt</i>	<i>3002</i>	<i>12,02</i>	<i>1</i>
<i>Korduv vastuvõtt</i>	<i>3004</i>	<i>9,52</i>	<i>2</i>
<i>Uuring f</i>	<i>1234</i>	<i>164,89</i>	<i>1</i>
<i>Kokku</i>			

*Alternatiivse teenuse y osutamisel ravi keskmine kestvus on 2 aastat ning esimesel aastal osutatakse järgmisi teenuseid:*

<i>Teenuse nimetus</i>	<i>Kood</i>	<i>Piirhind (eurodes)</i>	<i>Keskmine kogus</i>
<i>Voodipäev B</i>	<i>2222</i>	<i>63,91</i>	<i>4</i>
<i>vastuvõtt</i>	<i>3002</i>	<i>12,02</i>	<i>1</i>
<i>Korduv vastuvõtt</i>	<i>3004</i>	<i>9,52</i>	<i>2</i>
<i>Operatsioon</i>	<i>55555</i>	<i>319,56</i>	<i>1</i>
<i>Kokku</i>			

*Teisel aastal osutatakse:*

<i>Teenuse nimetus</i>	<i>Kood</i>	<i>Piirhind (eurodes)</i>	<i>Keskmine kogus</i>
<i>Voodipäev B</i>	<i>2222</i>	<i>63,91</i>	<i>2</i>
<i>vastuvõtt</i>	<i>3002</i>	<i>12,02</i>	<i>1</i>
<i>Korduv vastuvõtt</i>	<i>3004</i>	<i>9,52</i>	<i>2</i>
<i>uuring x</i>	<i>9876</i>	<i>36,37</i>	<i>1</i>
<i>Kokku</i>			

*Juhul kui ei ole võimalik esitada ülaltoodud andmeid nii detailselt, esitatakse kaasnevate teenuste ja soodusravimite kasutuse muutused ühe isiku kohta. Kui teenuse osutamise vajadus on pikaajaline ning teenuse osutamise vajadus hakkab mingist hetkest korduma, esitatakse andmed mitmendast aastast ja millise tsüklilisusega teenuse osutamine korduma hakkab ning milliseks jääb nende taotletava teenuse ja sellega seotud teenuste kasutus.*

*Näiteks: Uue teenuse Z osutamisel väheneb füsioteraapia kasutus ühe isiku kohta aastas 50% ning suureneb tegevusteraapia teenuse vajadus 25% ühe isiku kohta aastas. Patsient vajab teenust Z esimesel aastal 2 korda ning alates teisest aastast 1 kord aastas. Lisaks osutatakse patsiendile alates teisest aastast tegevusteraapiat 10% väiksemas mahus kui esimesel aastal.*

*8.3.ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;*

*Andmed esitatakse üksnes juhul, kui ajutise töövõimetuse hüvitise perioodi kestuse muutuse kohta on andmed tõendus põhistes uuringutes. Esitatakse tõendus põhise uuringu lühikirjeldus ning hinnang, kas antud uuringu andmeid on võimalik kohandada Eesti oludele.*

*8.4.patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega*

*Esitatakse patsiendi poolt tehtavad keskmised kulutused (nt. soodusravimite omaosaluse kulu, visiiditasud, voodipäevade tasu, transpordikulud jm) kuni vajaduse lõppemiseni, mis kaasnevad teenuse ja alternatiivsete teenustega. Esitatakse põhjendused ja selgitused andmete kohta.*

## **9. Omaosalus**

*9.1.hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult*

*Omaosaluse rakendamine sünnieelses diagnostiks on eetiliselt kaheldav. Siiani Eestis teostatud NIPT on patsientide enda poolt tasuta, seega valmisolek teenuse maksmiseks on olemas. See loob majandusliku ebavõrdsuse.*

## **10. Esitamise kuupäev**

01.04.2016

## **11. Esitaja nimi ja allkiri**

*Allkirjastab taotluse esitanud erialaseltsi või - ühenduse, tervishoiuteenuse osutajate ühenduse või haigekassa juhatuse esimees/president või juhatuse liige. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse digitaalselt ning lisatakse nime alla järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".*

## **12. Kasutatud kirjandus**

1. Spencer, K., et al., A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1999. 13(4): p. 231-7.

2. Kagan, K.O., et al., 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(3): p. 259-64.

3. Kagan, K.O., et al., 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(1): p. 18-22.

4. Maiz, N., et al., Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. 33(5): p. 512-7.
5. Maiz, N., et al., A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*, 2012. 31(4): p. 221-9.
6. Muru, K., et al., Prospective experience with contingent screening strategy for Down syndrome in Estonia. *J Community Genet*, 2010. 1(3): p. 133-8.
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. Gil, M.M., et al., Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35:156-173.
9. Nicolaides, K.H., et al., First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013. 42(1): p. 41-50.
10. 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.
11. Gil, M.M., et al., Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. 45(3): p. 249-66.
12. Bevilacqua, E, et al., Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:61-6
13. Committee Opinion No. 640: Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2015; 126:e31.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1532.
15. Benn, P., et al., Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn* 2013; 33:622.
16. Devers, P., et al., Noninvasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2013; 22:291.
17. Gregg, A.R., et al. , ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genet Med* 2013;15:395.
18. Langlois, S., et al., Current status in non-invasive prenatal detection of Down syndrome, trisomy 18, and trisomy 13 using cell-free DNA in maternal plasma. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35:177.
19. Dondorp, W., et al., Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Human Genet* 2015.
20. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. #36: Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:711.
21. Salomon, L.J., et al. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing

(NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Jul;44(1):122-3.

22. Nicolaides, K.H., et al., 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
23. Nicolaides, K.H., Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:7-15.
24. Raseduse jälgimise juhend: <http://rasedajalgimine.weebly.com>
25. Ashoor, G., et al., Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013. 41(1): p. 26-32.
26. Zhang, H., et al., Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 May;45(5):530-8.