

Efektivní využití NIPT v rámci integrovaného screeningu chromozomálních aberací

**Jaroslav Loucký¹, Drahomíra Springer², Vladimír Gregor³, David Čutka⁴,
Martin Hynek⁵, David Stejskal⁵**

¹Prediko, Zlín

²ÚLBD 1. LF UK a VFN, Praha

³OLG, Thomayerova nemocnice, Praha

⁴CLG, České Budějovice

⁵Gennet, s.r.o., Praha



18. celostátní konference fetální medicíny,
Praha, 19.1.2018



Současné screeningové postupy a jejich srovnání

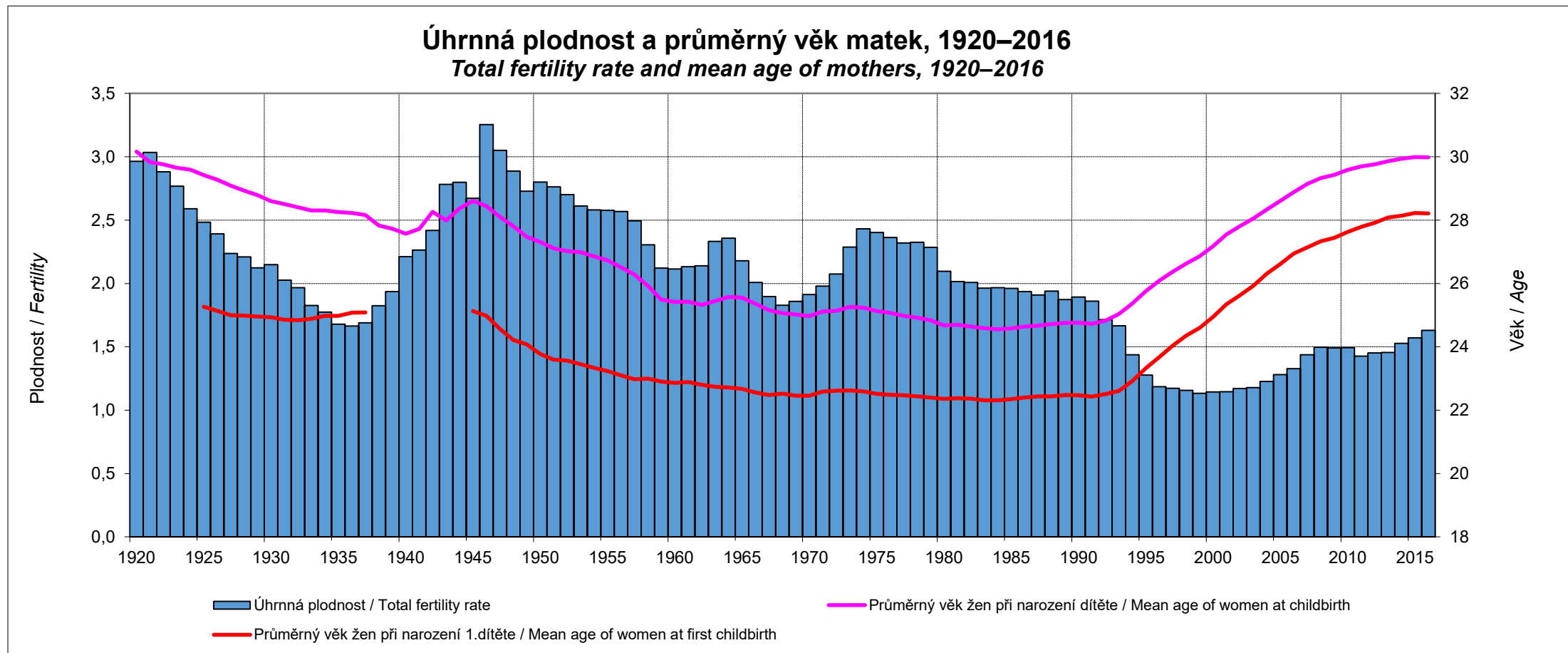
- Kombinovaný test odhalí 80 – 85 % těhotenství s Downovým syndromem (DS)
- Integrovaný test umožní odhalit dalších 5-10 % případů DS, které prošly kombinovaným testem jako negativní *
- Invazivní test (AMC nebo CVS) je doporučen u žen s vysokým rizikem, u žen se středním rizikem je doporučován neinvazivní prenatální test (NIPT)

**Practice Bulletin No. 163 Summary: Screening for Fetal Aneuploidy Obstet Gynecol 2016; 127: 979–981.*

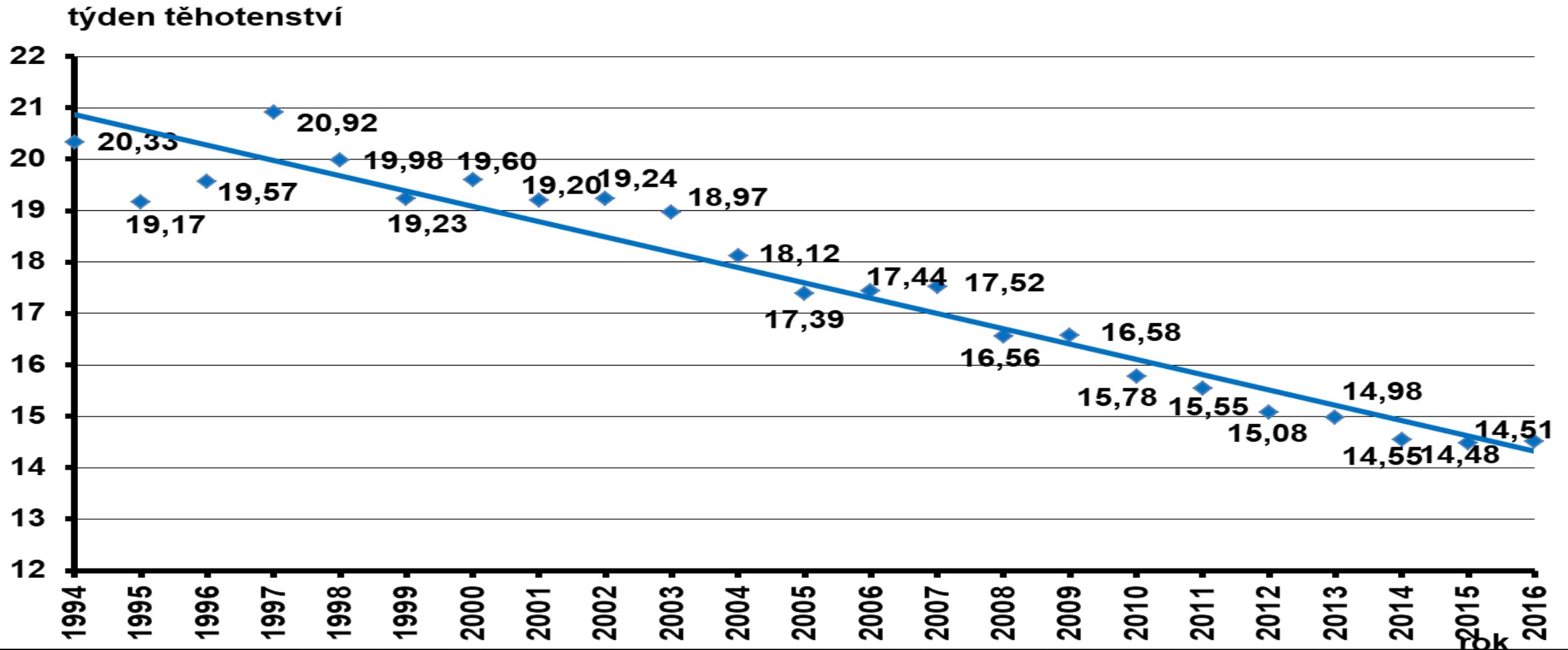
Diagnostika DS se posouvá do časnějších fází těhotenství

- Počet prenatalně diagnostikovaných a ukončených těhotenství s DS se v ČR za posledních 20 let zdvojnásobil
- Situace a hlavní důvody:
 - Plody s DS jsou často (asi ve 30%) spontánně potraceny mezi 1. a 2. trimestrem. Po ukončení 2. trimestru k takovým ztrátám už nedochází
 - zvýšením věku matek při narození prvního dítěte: 1994 - **22,9**, 2016 - **28,2**
 - Snížení gestačního stáří při diagnóze: 1994 - **20,3 týdne**, 2016 - **14,5 týdne**

Dlouhodobý profil plodnosti a věk matek



Downův syndrom v České republice, 1994 – 2016, týden těhotenství při diagnóze

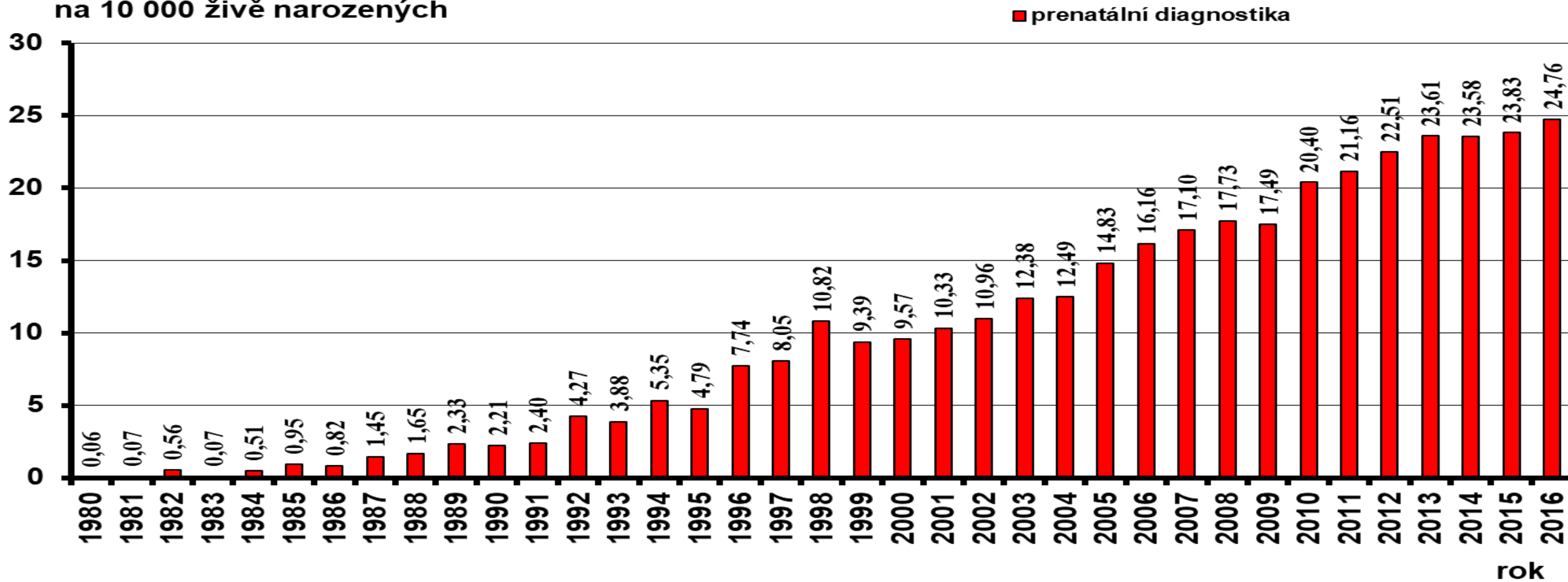


Porodnost vs. případy D.S. v roce 2016

- V roce 2016 se v České republice narodilo 113 083 dětí
- Bylo diagnostikováno 285 těhotenství s DS, z nichž bylo 280 (98.2%) ukončeno
- Dalších 36 dětí s Downovým syndromem se narodilo matkám bez provedení screeningu nebo s jeho negativním výsledkem

Prenatální diagnostika Downova syndromu, ČR 1980 - 2016

na 10 000 živě narozených

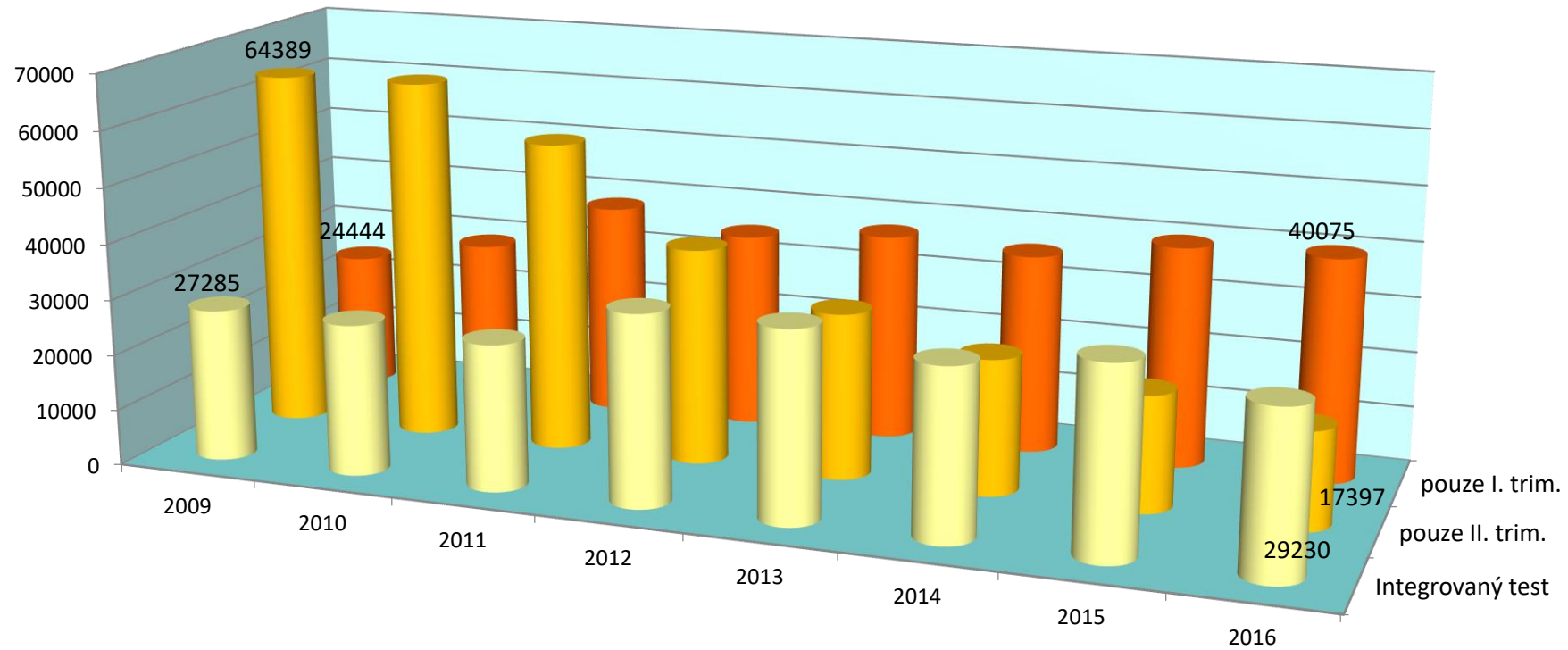


Stanovení dg. Downova syndromu

- Je těžké odlišit případy, kdy byla diagnóza DS stanovena na základě pouze kombinovaného testu a kdy se jedná vlastně o první část sekvenčního integrovaného testu.
- Integrovaný test má v ČR dlouhou tradici a jeho provádění nijak významně nezatěžuje zdravotnický systém.
- Naopak jeho nesporný přínos je možné doložit případy zachycených těhotenství s DS i přes negativní screening v 1. trimestru*

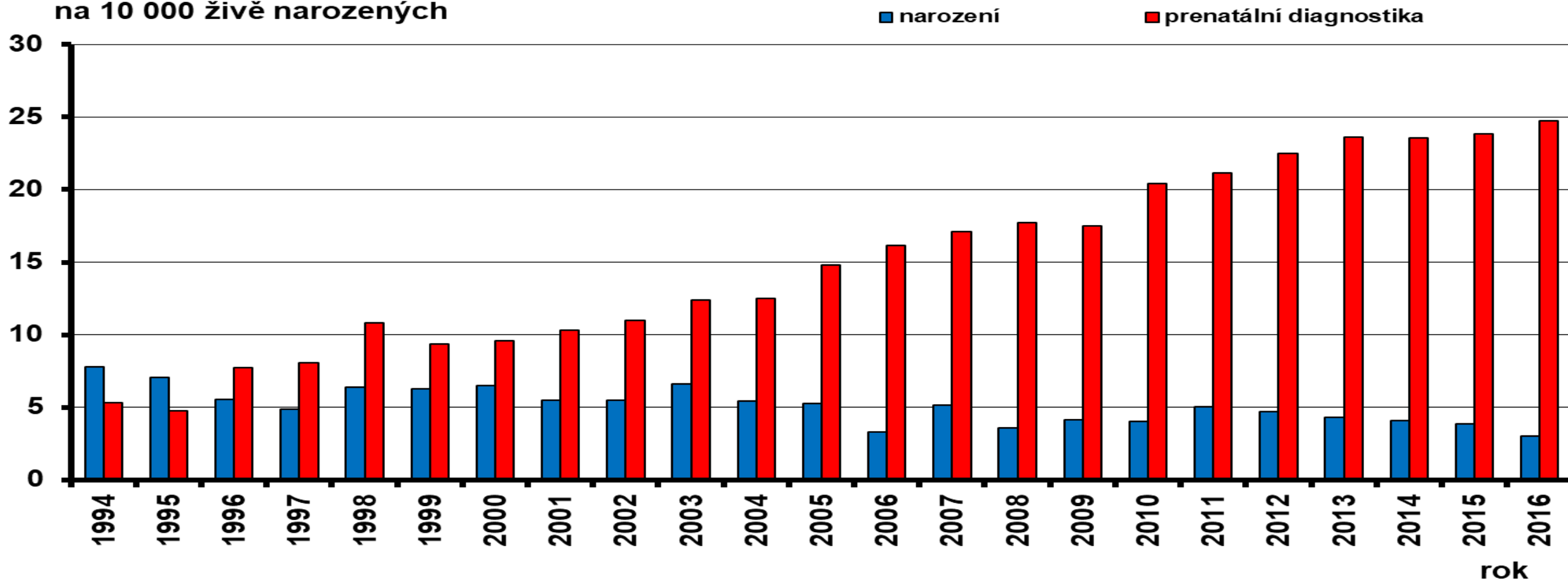
**Springer, Loucky, Cutka, Stejskal, Gregor, Tesner, Zima: The Importance of Integrated Test in Down Syndrome Screening Algorithm. 2018 Journal of Medical Screening*

Struktura screeningu v ČR v roce 2016



Downův syndrom v České republice 1994 - 2016

na 10 000 živě narozených

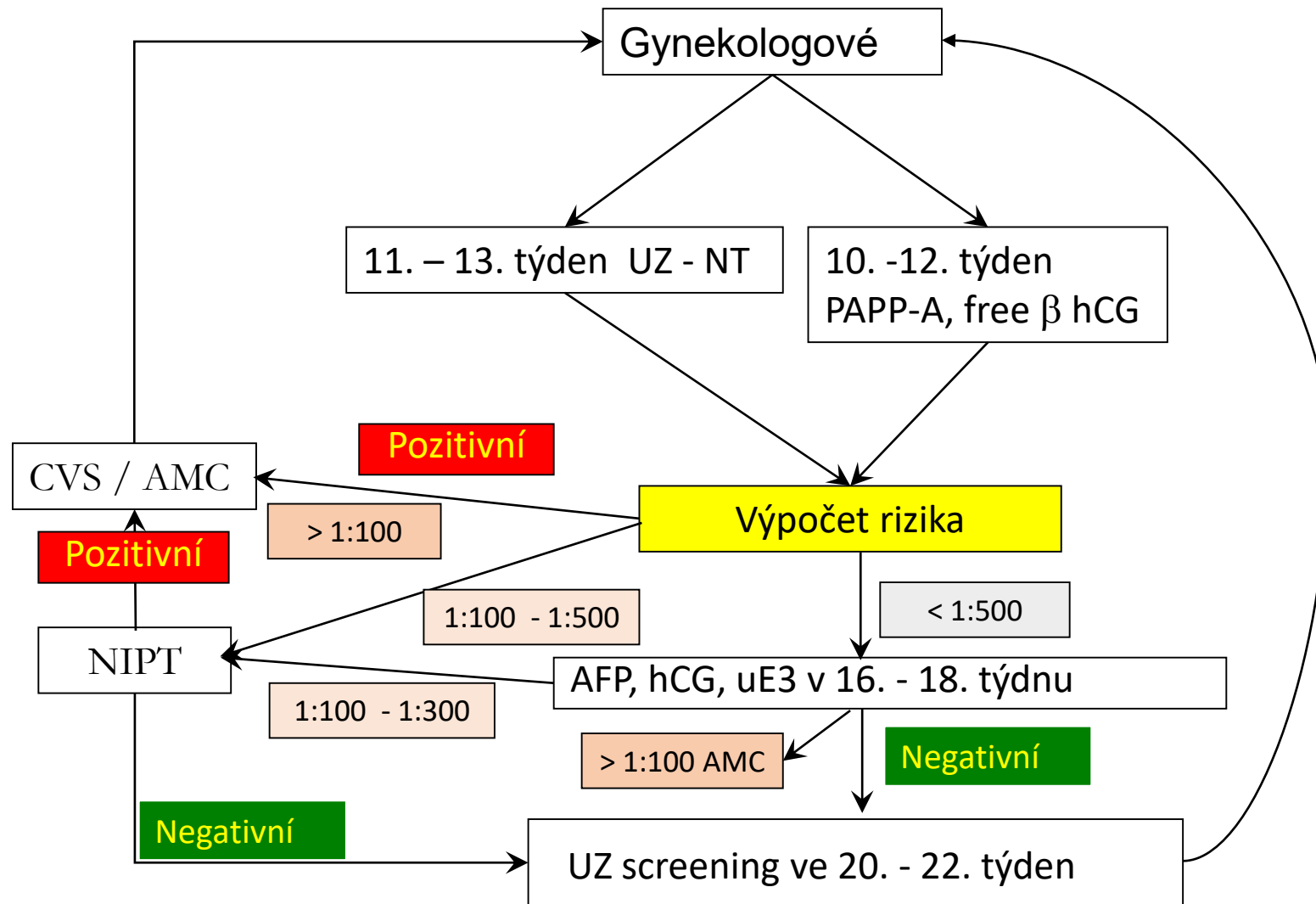


NIPT jako nový screeningový test vs. součást standardního screeningu

- Neinvazivní prenatální test (NIPT) s detekcí volných fragmentů DNA plodu v krvi matky (cffDNA) je stále finančně a metodicky velmi náročný a není tedy možné ho využít pro celou populaci
- Screeningový algoritmus zahrnuje NIPT pro ženy se středním rizikem. Navrhované schéma předpokládá asi 3% z celkové populace těhotných žen, pro které by toto vyšetření mělo být hrazeno ze systému zdravotní péče.
- Při využití integrovaného testu je záchyt plodů s DS asi 90 %
- Pokud bude užito NIPT u žen se středním rizikem, zvýší se záchyt na minimálně 95 %

NIPT jako nový screeningový test vs. součást standardního screeningu

- K indikaci pro NIPT je doporučeno rozmezí výsledného rizika 1:100 – 1:500
- Navrhované schéma umožní velmi dobrou detekci vrozených vývojových vad při využití technik NIPT, které jsou v indikovaných případech nejen šetrnější, ale zároveň i finančně výhodnější alternativou k invazivnímu vyšetřování.



Registr laboratoří při RL pro KB při ÚLBLD 1. LF UK v Praze

- Pracoviště provádějící laboratorní screening VVV je veden od roku 2002
- Seznam laboratoří, aktuální přednášky i odkazy na kontrolu kvality jsou uvedeny na webové stránce
- V roce 2016 bylo v Registru 42 laboratoří provádějících screening VVV
- 37 z nich vyšetřuje v 1. i 2. trimestru
- 1 pouze v 1. trimestru
- <http://www1.lf1.cuni.cz/screeningDS>



Závěry

- Efektivně a dobře prováděný screening není pouze o porovnávání statistických údajů, ale jeho výsledky mnohdy významně zasahují do života celých rodin
- Invazivní vyšetření a následný genetický test jsou v souhrnu téměř dvojnásobně dražší než samotné NIPT.
- Integrace zvyšuje počet zachycených chromozomálních aberací
- Sekvenční integrovaný test v 1. a 2. trimestru se zapojením NIPT se jeví jako významné vylepšení standardního druhu screeningu chromozomálních aberací.
- NIPT je metodou s nejvyšším zachytem a nejnižší falešnou pozitivitou nejčastějších chromozomálních aberací

Závěry

- spektrum genetických onemocnění vyšetřitelných v rámci NIPT se stále rozšiřuje (mikrodelece/mikroduplikace, monogenní choroby)
- Nezbytnou součástí screeningového programu je provedení podrobných UZ vyšetření v 13. a 20. týdnu těhotenství se zaměřením na morfologické vady

Reakce výboru Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP k Dodatku ke Smlouvě o poskytování a úhradě hrazených služeb – poskytovatelé v odbornostech 603, 604 – gynekologie a porodnictví a dětská gynekologie:

- Vzhledem k tomu, že jedním z nejčastěji používaných výkonů odbornosti 208 je výkon **28105 (Genetické hodnocení rizika vrozených chromosomálních aberací a NTD)**, který má účtovaný většina těhotných žen, výbor SLG ČLS navrhuje **vyjmutí tohoto výkonu z regulace**. Pokud by se tak nestalo, téměř všichni registrující gynekologové by přesáhli hranici 40 % geneticky vyšetřených těhotných a hodně z nich by dosáhlo téměř 100 %.
- Existuje riziko rozbití efektivního screeningového systému a forensní následky související se stanovením nesprávné diagnózy.

Děkuji za pozornost!

