

Využití NIPT při definovaném hraničním výsledku konvenčního screeningu dle Doporučení ČSKB a SLG a možnosti úhrady v roce 2020

**Drahomíra Springer¹, Jaroslav Loucký², Vladimír Gregor³, David
Čutka⁴, David Stejskal⁵**

¹ÚLBLD 1. LF UK a VFN, Praha

²Prediko, Zlín

³OLG, Thomayerova nemocnice, Praha

⁴CLG, České Budějovice

⁵Gennet, s.r.o., Praha



Vývoj screeningových testů



1980

Mateřský věk

AFP

DR 57 %

FPR 20 %



1990

Biochemie

AFP, hCG, uE3

DR 65 %

FPR 5 %



2000

Kombinovaný test

β HCG, PAPP-A

DR 85 %

FPR 5 %



2010

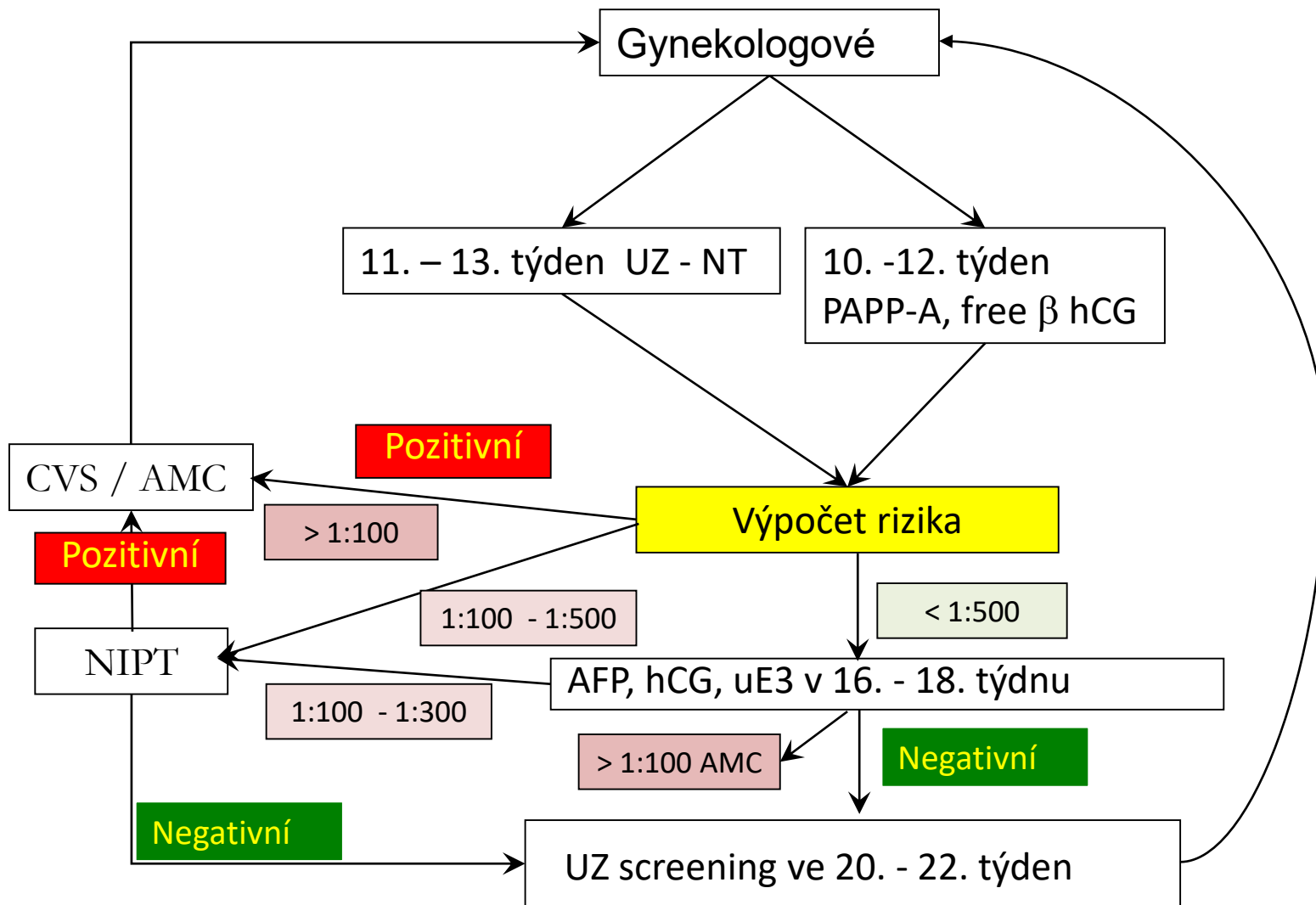
cffDNA

DR 95 – 99 %

FPR 0,1 %

NIPT

- Odbornými společnostmi SLG a ČSKB ČLS JEP navrhované schéma prenatálního screeningu umožní velmi dobrou detekci vrozených vývojových vad při využití technik NIPT
- Navrhovaný systém hrazení NIPT není plošným screeningem, jde o vyšetření u žen s definovaným hraničním rizikem bez UZ nálezu
- Jde o alternativní metodu, která je v indikovaných případech nejen šetrnější, ale zároveň i finančně výhodnější alternativou (invazivní vyšetření a následný genetický test jsou v souhrnu téměř dvojnásobně dražší než samotné NIPT).
- <https://www.cskb.cz/doporuceni/#28>
- <https://www.slg.cz/2018/indikace-neinvazivniho-prenatalniho-testovani-nipt>
-



- **NIPT, jakožto screeningová alternativa invazivního vyšetření plodu, je indikováno při riziku mezi $1/101$ až $1/500$ a při negativním ultrazvukovém nálezu**
 - Týká se cca 4 - 6 % vyšetřovaných žen v závislosti na jejich věkové distribuci. Pozitivní nález NIPT (při daných indikačních kritériích odpovídá **cca 1 - 2 % z celkového počtu výsledků NIPT**) musí být potvrzen přímým genetickým vyšetřením tkání plodu
- **NIPT může být indikován na základě výsledku prenatálního integrovaného testu, sérum integrovaného testu, případně i samotného testu ve II. trimestru těhotenství (riziko v rozmezí $1/101$ - $1/300$ s negativním ultrazvukovým nálezem)**
 - Týká se méně než 1 % výsledků integrovaného testu v závislosti na věkové distribuci vyšetřovaných žen.

NIPT – non-invasive prenatal testing

- NIPT – screeningový test s vysokou výtěžností, který může omezit počet invazivních vyšetření
 - UK – doporučen od ledna 2016, placen od roku 2018 pro riziko u všech trizomií vyšší než 1/150
 - Vancouver Kanada - těhotné s rizikem >1 in 300 v 1. trimestru
 - Švýcarsko - Riziko >1 in 1 000
 - Belgie a Holandsko – všechny těhotné se zdravotním pojištěním
 - France – riziko ze screeningu 1/51-1/1000
 - Německo – všechny těhotné se zdravotním pojištěním od srpna 2019
 - Dánsko- zahrnuto do pojištění od 1. 3. 2017
 - Rakousko – zatím nepokryto ze zdravotního pojištění

NIPT v ČR 2017 - 2019

Test	počet vyšetření		
	2017	2018	2019
Clarigo	1618	480	34
Panorama	1585	1972	1840
Prenascan	1494	1225	1180
cffDNA Gennet	1493	1401	1290
Trisomy test	367	106	516
Trisomy test SK		2677	2835
Harmony	156	191	169
MaterniT-genome	21	17	23
MaterniT21Plus	19	11	9
VisibiliT	5	1	0
celkem	6758	8081	7896

NIPT - pozitivní nálezy

	2015	2016	2017	2018	2019	celkem
Down	9	31	34	48	58	180
Edwards	2	8	7	8	14	39

Falešná pozitivita T21 – asi 2 ročně – 0,025 – 0,026 %

NIPT

- je v současnosti screeningovou metodou s nejvyšším záchytem a nejnižší falešnou pozitivitou nejčastějších chromosomálních aberací
- Jde o rutinně používanou metodu, která je vyhledávaná pro svou přesnost a jednoduchou dosažitelnost
- Spektrum genetických onemocnění vyšetřitelných NIPT se stále rozšiřuje (mikrodelece /mikroduplikace, monogenní choroby).

Vývoj screeningových testů



1980



1990



2000



2000



2010

Věk + AFP
DR 57 %
FPR 20 %

2. Trimestr
AFP, hCG, uE3
DR 65 %
FPR 5 %

1. Trimestr
NT + β HCG, PAPP-A
DR 85 %
FPR 5 %

Integrovaný test
NT + β HCG, PAPP-A
AFP, hCG, uE3
DR 90 - 95 %
FPR 2 %

cffDNA
DR 95 - 99 %
FPR 0,1 %

Kombinovaný test jako kritérium pro vyšetření NIPT

- Kvalita měření NT je významně odlišná
- Screeningová vyšetření u pacientek gynekologů bez FMF certifikátu
- Fetal Medicine Foundation – sleduje a ověřuje každoročně správnost měření NT – v ČR má k lednu 2020 platný certifikát 157

Vyšetřované biochemické markery

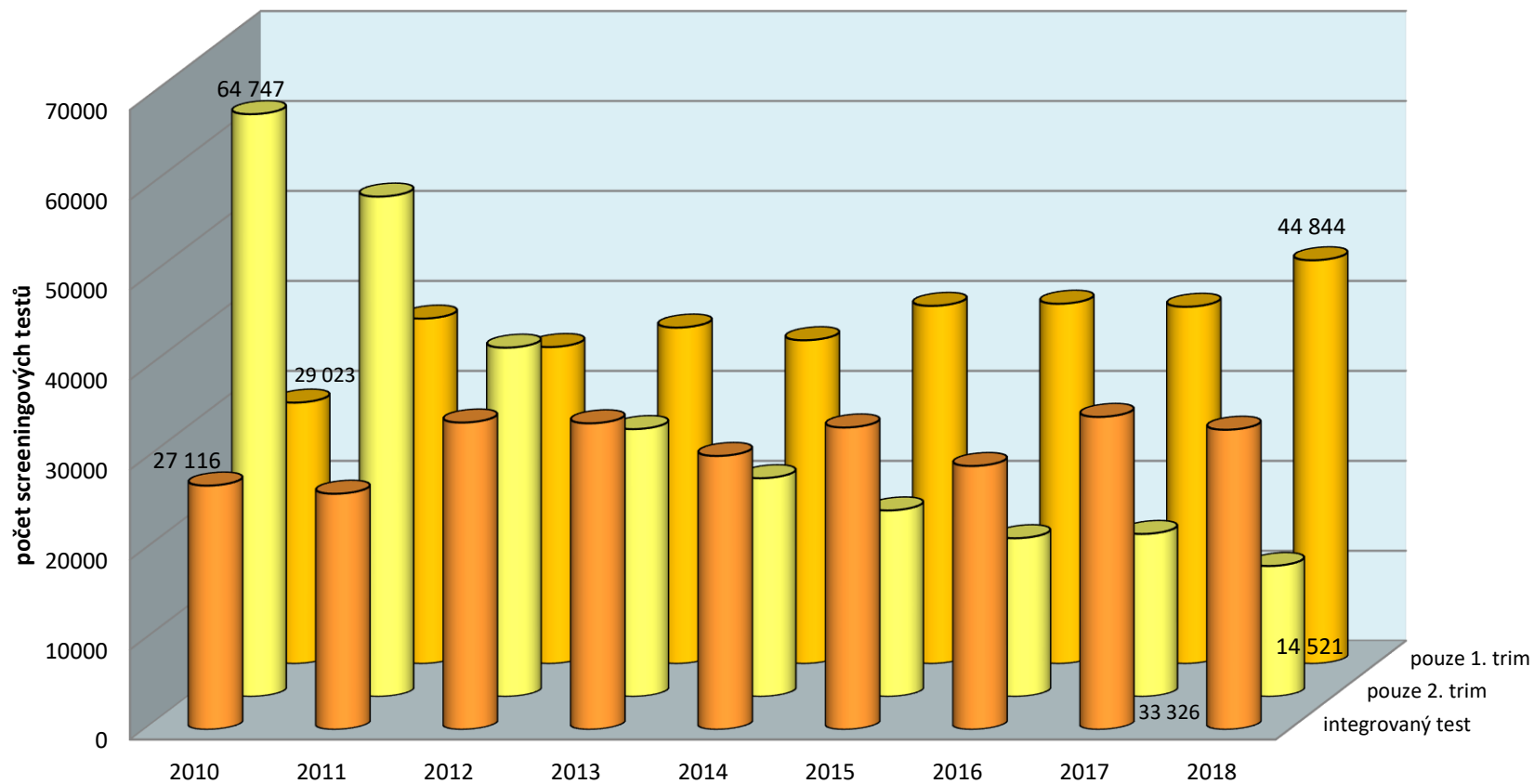
Hrazení zdravotními pojišťovnami:

- 1. trimestr: PAPP-A, free β hCG, PIGF
- 2. trimestr: AFP, hCG, uE3, PIGF/sFlt-1

Jde o biochemická vyšetření (odbornost 801), nikoliv o genetická vyšetření odbornosti 208 nebo 816, **nespadají do regulací při stanovení indexu INU (index nárůstu úhrad) v péči o těhotné!**

- Použití validovaného programu k hodnocení rizika

Struktura screeningu v ČR



Význam integrovaného testu v kazuistikách

age	GA 1 st T	NT		PAPP-A		free b hCG		risk 1 st T	GA 2 nd T	AFP		hCG		uE3		integ. test risk
		mm	MoM	mIU/L	MoM	IU/L	MoM			kIU/L	MoM	kIU/L	MoM	nmol/L	MoM	
39	13+4	1.1	0.61	1.31	0.67			1:340	15+2	12.8	0.45	116.6	4.39	2.89	1.22	1:30
26	13+2	1	0.54	0.47	0.3			1:1700	14+6	11.3	0.55	25.5	1.2	1.4	0.56	1:250
41	12+5	1.3	0.82	1.68	1.35			1:1700	15+0	7.2	0.33	66.2	2.95	1.33	0.68	1:25
31	12+1	1.7	1.2	1.53	0.58	91.8	2.13	1:919	16+0	29.4	1.2	146.7	3.93			1:70
38	12+1	1.7	1.2	0.85	1.24	63.3	1.24	1:930	16+1	23	0.79	103.4	2.87			1:20
37	12+2	2.1	1.54	2.72	0.97	35.3	0.91	1:1200	15+3	14.8	0.54	76.7	1.63	1.82	0.72	1:35

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

Těhotná, věk 41 let

• Screening v I. trimestru

- 26. 11. 2019
- UZ 13+2
- Free β hCG: 35,7 IU/L **0,808 MoM**
- PAPP-A: 0,84 IU/L **0,584 MoM**
- PIGF: 24,1 pg/mL **0,888 MoM**
- NT: 1,67 mm
- Riziko m. Down: **1/ 1 341**

• Integrovaný test

- 23. 12. 2019
- UZ 16+4
- Total hCG: 104,3 kIU/L **3,46 MoM**
- AFP: 29,7 IU/mL **1,03 MoM**
- uE3: 2,07 nmol/L **0,61 MoM**
- Riziko m. Down: **1/ 12**
- Riziko NTD: 1/3 400

• AMC 6. 1. 2020 v Thomayerově nemocnici

- Výsledek prenatalního vyšetření:
- QF-PCR analýza 33 STR markerů prokázala **plod s trizomií chromozomu 21** ve všech detekovaných markerech a bez chromozomálně genetických vad v rámci vyšetřených oblastí chromozomů 18.,13.,X,Y.

Těhotná, věk 31 let

- Screening v I. trimestru
- 15. 11. 2019
- UZ 10+0
- Free β hCG: 25,6 IU/L **0,38 MoM**
- PAPP-A: 0,44 IU/L **0,36 MoM**
- NT: 1,8 mm
- Riziko m. Down: **1/ 6 200**

- Integrovaný test
- 2. 1. 2020
- UZ 16+6
- Total hCG: 55,5 kIU/L **1,54 MoM**
- AFP: 24,8 IU/mL **0,78 MoM**
- uE3: 3,03 nmol/L **0,61 MoM**
- Riziko m. Down: **1/ 230**
- Riziko NTD: 1/3 500

- AMC 13. 1. 2020 v Thomayerově nemocnici
- Výsledek prenatalního vyšetření:
- QF-PCR analýza 33 STR markerů prokázala **plod s trizomií chromozomu 21** ve všech detekovaných markerech a bez chromozomálně genetických vad v rámci vyšetřených oblastí chromozomů 18.,13.,X,Y.