

Současný stav NIPT v ČR

Jaroslav Loucký¹, Drahomíra Springer², Vladimír Gregor³, David Čutka⁴, David Stejskal⁵

¹Prediko, Zlín

²ÚLBLD 1. LF UK a VFN, Praha

³OLG, Thomayerova nemocnice, Praha

⁴CLG, České Budějovice

⁵Gennet, s.r.o., Praha



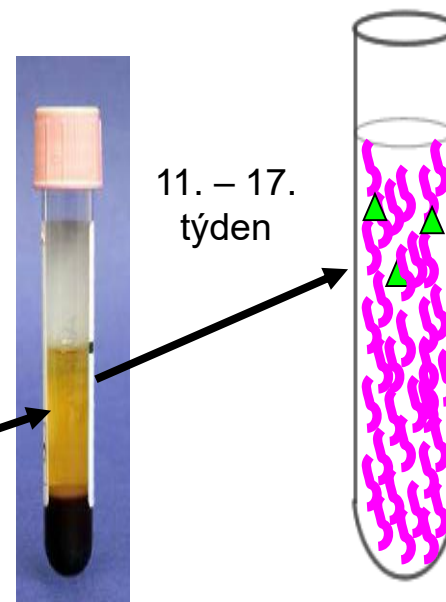
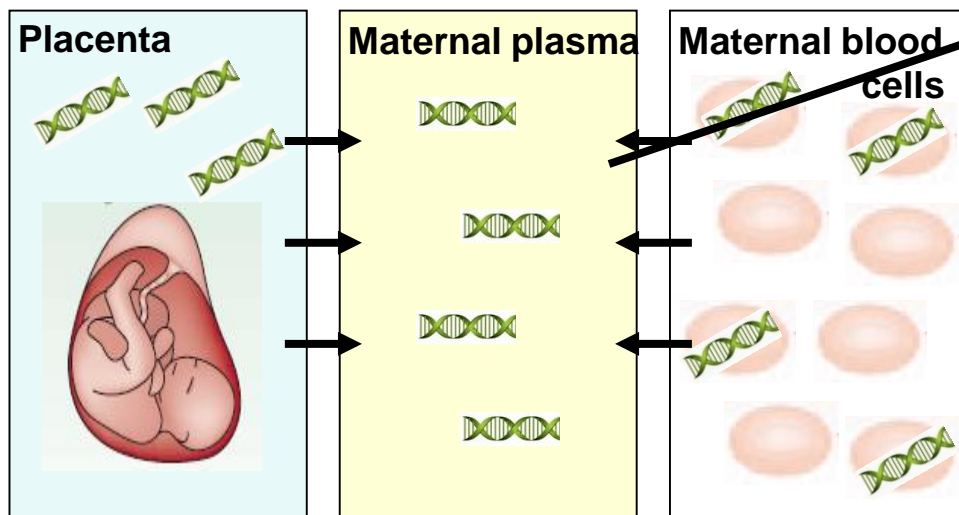
19. celostátní konference fetální medicíny,
Praha, 18.1.2019



NON-INVASIVE PRENATAL TESTING (NIPT)

Izolace volné DNA plodu

•1997 První publikace o cfDNA v krvi matky. (Lo YMD *et al. Lancet* 1997;350:485-7)



▲ Cell free fetální DNA (3,4 %)

⋈ Cell free mateřská DNA (96,6 %)

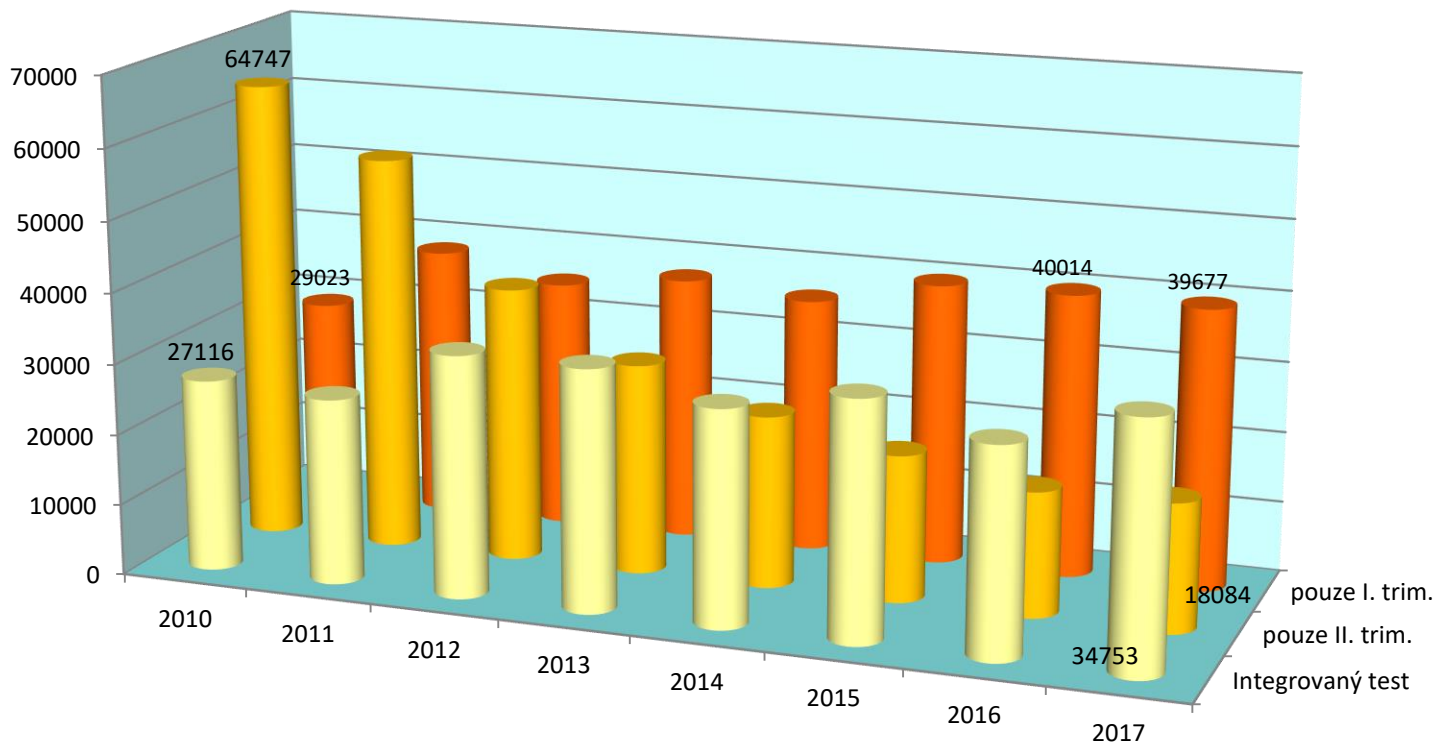


NIPT



- Pro všeobecné použití je v ČR příliš drahé
- UZ vyšetření přináší velmi významné a nezaměnitelné informace o stavu těhotenství a díky tomuto vyšetření mohou být odhaleny mnohé strukturální anomálie plodu
- Je vhodné doporučovat NIPT u žen, které mají pozitivní výsledek těhotenského screeningu

Struktura screeningu v ČR



Doporučený postup ACOG (2016)



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



Society for
Maternal-Fetal
Medicine

(Published Electronically Ahead of Print on March 1, 2016)

PRACTICE BULLETIN

CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN—GYNECOLOGISTS

NUMBER 163, MAY 2016

(Replaces Practice Bulletin Number 77, January 2007)

(See also Practice Bulletin Number 162, Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders)

Screening for Fetal Aneuploidy

Prenatal genetic screening is designed to assess whether a patient is at increased risk of having a fetus affected by a genetic disorder. In contrast, prenatal genetic diagnostic testing is intended to determine, with as much certainty as possible, whether a specific genetic disorder or condition is present in the fetus. The purpose of prenatal screening for aneuploidy is to provide an assessment of the woman's risk of carrying a fetus with one of the more common fetal aneuploidies. This is in contrast to prenatal diagnostic testing for genetic disorders, in which the fetal chromosomes are evaluated for the presence or absence of abnormalities in chromosome number, deletions, and duplications, or the fetal DNA is evaluated for specific genetic disorders. The wide variety of screening test options, each offering varying levels of information and accuracy, has resulted in the need for complex counseling by the health care provider and complex decision making by the patient. No one screening test is superior to other screening tests in all test characteristics. Each test has relative advantages and disadvantages. It is important that obstetrician-gynecologists and other obstetric care providers be prepared to discuss not only the risk of aneuploidy but also the benefits, risks, and limitations of available screening tests. Screening for aneuploidy should be an informed patient choice, with an underlying foundation of shared decision making that fits the patient's clinical circumstances, values, interests, and goals.

The purpose of this Practice Bulletin is to provide current information regarding the available screening test options for fetal aneuploidy and to review their benefits, accuracy, and limitations. For information regarding prenatal diagnostic testing for genetic disorders, refer to Practice Bulletin No. 162, Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders.

Background

Aneuploidy is defined as having one or more extra or missing chromosomes, leading to an unbalanced chromosome number in a cell. Because each chromosome consists of hundreds of genes, the loss or gain of large chromosomal segments disrupts significant amounts of genetic material and often results in a nonviable pregnancy or offspring that may not survive after birth. In the case of a surviving newborn, congenital birth defects; failure to thrive; and functional abnormalities, including mild-to-severe intellectual disability, infertility, and shortened lifespan, may occur.

Although chromosomal abnormalities occur in approximately 1 in 150 live births (1), the prevalence is greater earlier in gestation because aneuploidy accounts for a large proportion of early pregnancy loss. The incidence of fetal aneuploidy increases as a woman ages (Table 1) but can affect any woman regardless of age and is not related to race or ethnicity. Other factors that increase the risk of fetal aneuploidy include a history of a prior aneuploid fetus and the presence of fetal anomalies. Autosomal trisomies are the most common aneuploidies that are not related to sex chromosome disorders. Down syndrome (trisomy 21) is the most common of these, with a prevalence of approximately 1 in 800 live births

Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, and Society for Maternal-Fetal Medicine. This Practice Bulletin was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal-Fetal Medicine in collaboration with Nancy C. Rose, MD and Brian M. Mercer, MD. The information is designed to aid practitioners in making decisions about appropriate obstetric and gynecologic care. These guidelines should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure. Variations in practice may be warranted based on the needs of the individual patient, resources, and limitations unique to the institution or type of practice.

Screeningový test	Týdny těhotenství pro screening	Výtěžnost testu pro DS (%)	Falešná pozitivita (%)
Kombinovaný test	11. - 14.	82 - 87	5
Triple test	15. - 22.	69	5
Quadruple test	15. - 22.	81	5
Integrovaný test	11. - 14. a 15. - 22.	96	5
Sekvenční int. test	11. - 14. a 15. - 22.	95	5
Kontingenční scr.		88 - 94	5
Sérum int. Test	11. - 14. a 15. - 22.	88	5
cffDNA	od 10.týdne	99 (u těch, které dostanou výsledek)	0,5

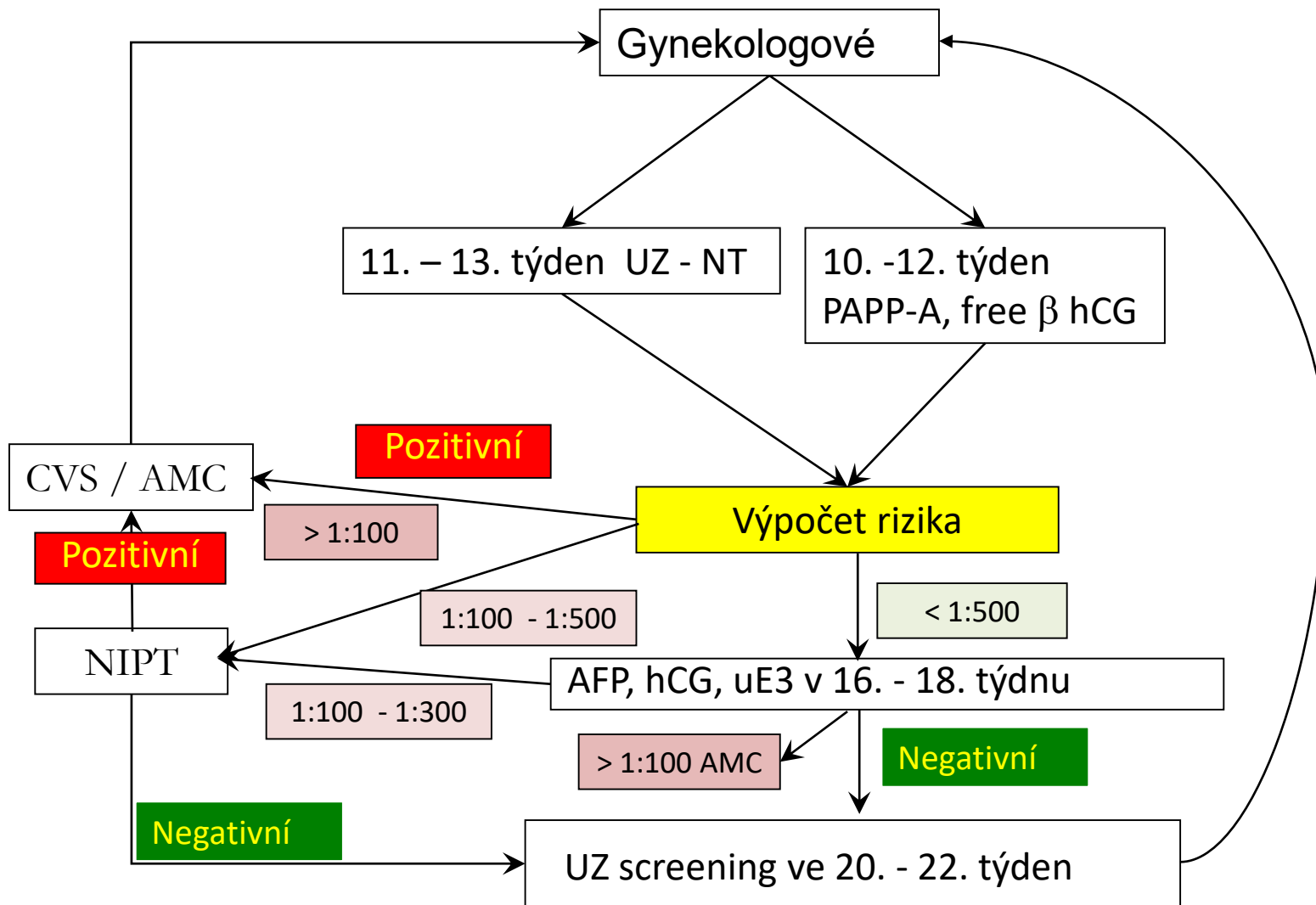
V roce 2018 byl publikován článek Springer, Loucky, Cutka, Stejskal, Gregor, Tesner, Zima: The Importance of Integrated Test in Down Syndrome Screening Algorithm. 2018 Journal of Medical Screening Sep;25(3):114-118. Epub 2018 Mar 25.

19. gynekologická konference fetalní medicíny,

Praha, 18.1.2019

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 screeninem, 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).



Kombinovaný test jako kritérium pro vyšetření NIPT

- Není možné zahrnout do systému hrazené péče vyšetření, jehož provádění se opírá o výsledek UZ vyšetření, které nemá nastavený důsledný systém kontroly kvality
- Kvalita měření NT je významně odlišná
- Tisíce screeningových vyšetření u pacientek gynekologů bez FMF certifikátu
- Fetal Medicine Foundation – sleduje a ověřuje každoročně správnost měření NT – v ČR má k lednu 2019 platný certifikát 147 lékařů a porodních asistentek.

Srovnání ceny **NIPT** a invazivního vyšetření

- **kód 94 995 - 12 500,- Kč** + izolace DNA
- **AMC** – karyotyp u všech
 - QF-PCR + karyotyp asi u 50 % ???
- **CVS** – karyotyp + QF-PCR u všech (na některých pracovištích se provádí QF-PCR + aCGH a na některých pracovištích QF-PCR +karyotyp)
- Pokud je QF-PCR (případně karyotyp) negativní, je indikovaná navíc i aCGH (SNP array kód 94994 - 13 500 Kč)
- Pokud se pouze izoluje DNA z kultivovaného CVS pro budoucí aCGH (a nedělá se QF-PCR), kromě izolace DNA se ještě počítá i fragmentační analýza (kód 94237 - 3 835 bodů)

Srovnání ceny **NIPT** a invazivního vyšetření Detekce chromozomálních aneuploidií, která může být nahrazena NIPT

- **QF-PCR: 7500,00Kč**
- **Komplexní vyšetření CVS**
 - QF PCR + karyotyp + odběr: 18572,18Kč nebo**
 - QF PCR + aCGH + odběr: 22118,00Kč**
- **Komplexní vyšetření AMC**
 - QF PCR + karyotyp + odběr: 16568,10Kč nebo**
 - QF PCR + aCGH + odběr: 21648,90Kč**
- **NIPT (kód 94 995) = 12 500,00Kč + izolace DNA (kód 94235) = celkem 12987,20Kč**

Návrh textu ke kódu 94995

- 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.

Podmínka pro úhradu NIPT

- Zavedení NIPT do hrazené péče pro vybrané rizikové skupiny závisí na všeobecném zajištění kvality kombinovaného testu v 1.trimestru pro všechny těhotné, tedy na zajištění, aby UZ část vyšetření prováděli pouze certifikovaní UZ specialisté.
- Podle slibu předsedy ČGPS ČLS JEP MUDr. Dvořáka z roku 2018 se o to odborná společnost zasadí.



Výrobce	Test	
Ariosa Diagnostic	Harmony Prenatal Test	http://www.ariosadx.com/
Sequenom	MaterniT21 PLUS	http://www.sequenomcmm.com/home/
BGI Health Europe	Prenascan	http://www.prenascan.eu
ILLUMINA	Verifi [®] Prenatal Test Verifi [®] Plus Prenatal Test	https://www.illumina.com/clinical/illumina_clinical_laboratory/verifi-prenatal-tests.html
Natera	Panorama	http://global.panoramatest.com/uk/about
Multiplicom	Clarigo	https://www.agilent.com

NIPT v ČR 2017

- Velká centra (3 - 7 tisíc scr/rok) provedla, vzhledem k celkovým počtům screeningů, NIPT u 11 – 14 % žen

Test	počet vyšetření
Clarigo	1618
Panorama	1585
Prenascan	1494
cffDNA Gennet	1493
Trisomy test	367
Harmony	156
MaterniT-genome	21
MaterniT21Plus	19
VisibiliT	5

CERTIFICATE OF PROFICIENCY
FOR SUCCESSFULLY IMPLEMENTING CLARIGO*

Clarigo™

Enabling NIPT for all

IS AWARDED TO

General Hospital Prague

**Department of Biology and
Human Genetics**

Prague, Czech Republic

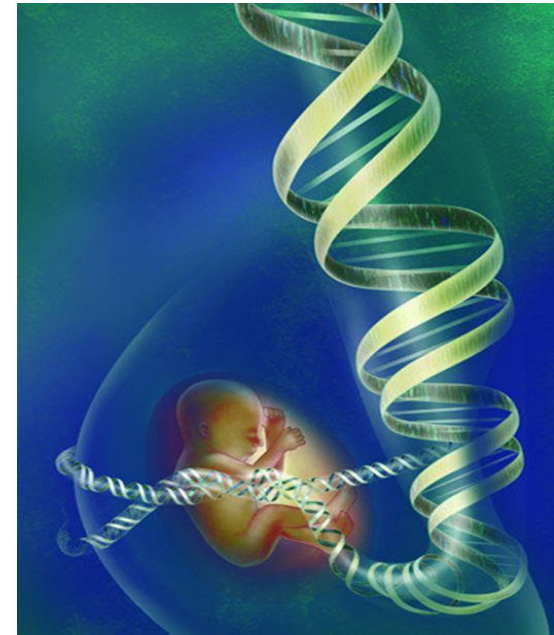


Inès Mademan
Inès Mademan

Customer Service Scientist

Evropa a NIPT

- V řadě vyspělých evropských zemí je NIPT zařazen do systému zdravotní péče. Systém hrazení je různý, nicméně systematický na základě výsledků kombinovaného testu
 - UK – všeobecná úhrada od 2018
 - Švýcarsko - Riziko $>1 / 1\ 000$
 - Belgie a Holandsko – pro všechny těhotné s pojištěním plně hrazeno
 - Francie – doporučeno pro rizika $1/51-1/1000$
 - Německo – hrazeno z pojištění od 8/2019
 - Dánsko – v systému zdravotní péče od 1. 3. 2017
 - Rakousko – není zatím hrazeno



NIPT

- je v současnosti screeningovou metodou s nejvyšším zachytem 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).