

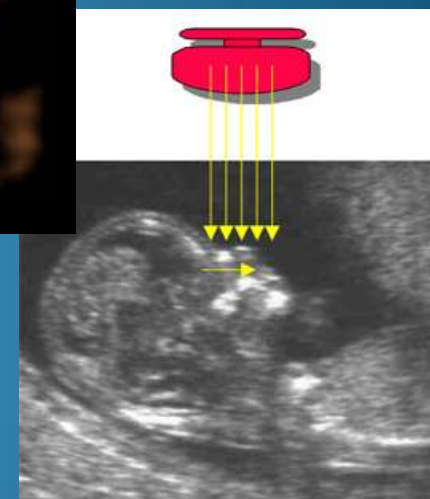
# Ekonomika a specifita prenatálních screeningových programů

Moto:

Nejvyšším štěstím každé rodiny  
je zdravé dítě

Jiří Šantavý, Ishraq Dhaifalah,  
Vladimír Gregor

ČLK, 14. února 2013



# Úvod

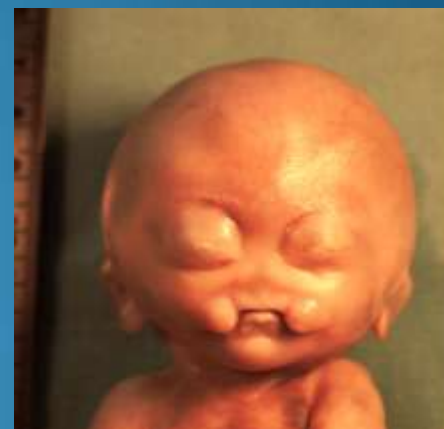
Od poznání možností, které nám nabízí prenatální diagnostika, se embryo či později plod stává pacientem.

Můžeme jej vyšetřovat, diagnostikovat patologické stavy a v některých případech léčit a dokonce i operovat.

A v tuto chvíli začínáme hovořit o fetální medicíně jako o novém oboru, jehož je prenatální diagnostika pouze součástí.

## Zátěž VVV

- Sociální
- Psychologická
- Finanční



# Trendy v prenatální diagnostice

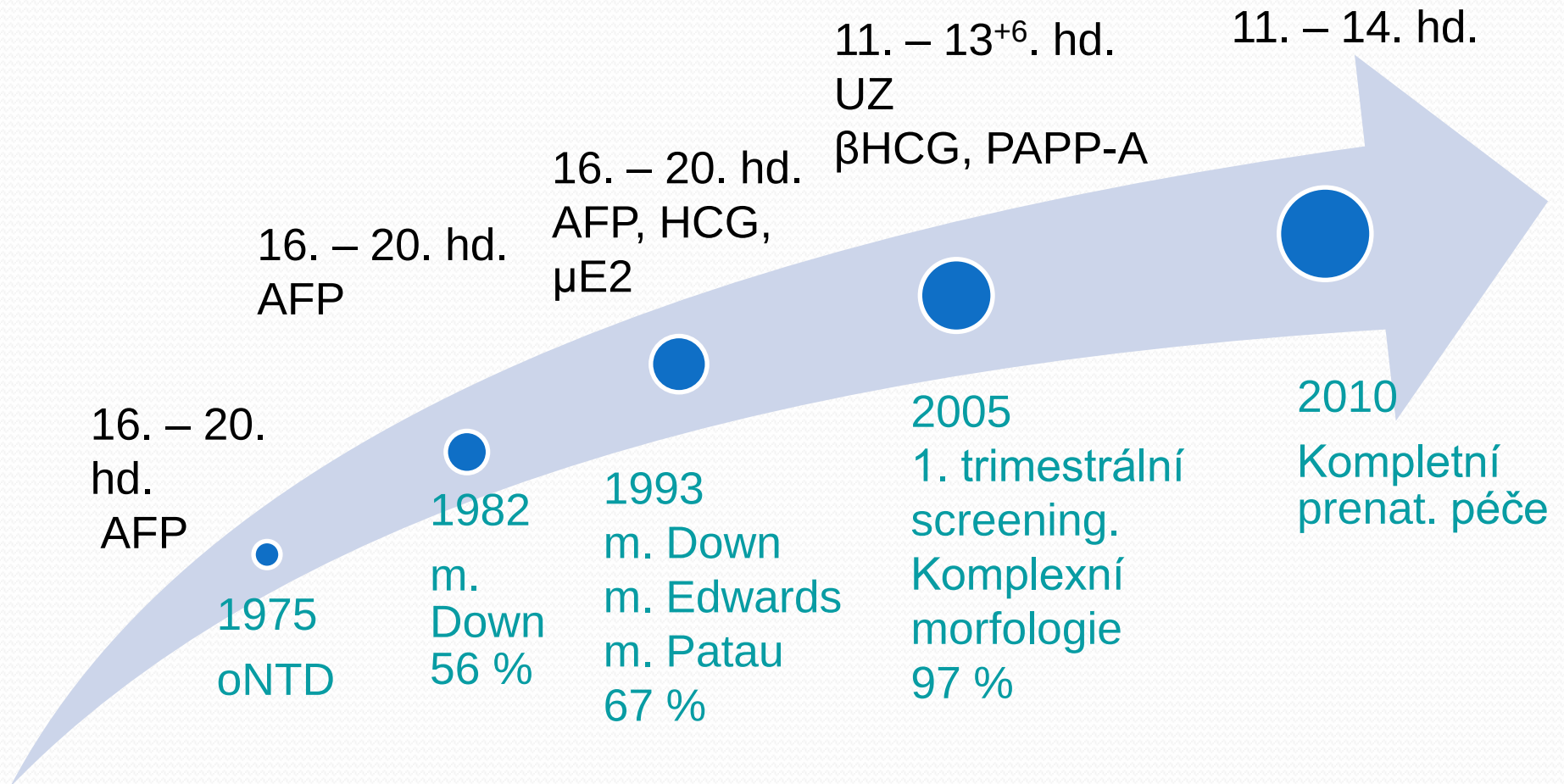
- Zdůraznění etických hledisek v prenatální diagnostice i fetální medicíně s respektováním individuálního a náboženského přesvědčení
- Přesun prenatální diagnostiky do nejčasnějších stádií těhotenství
- Zvýšení záchytnosti a specifiity vyšetření
- Detailní genetické vyšetření plodů též ve III. trimestru těhotenství
- Zavedení ekonomického hlediska vyšetřovacích metod
- Zlepšení informovanosti veřejnosti o možnostech a limitacích prenatální diagnostiky
- Rovný přístup k základním vyšetřovacím postupům

# Metody

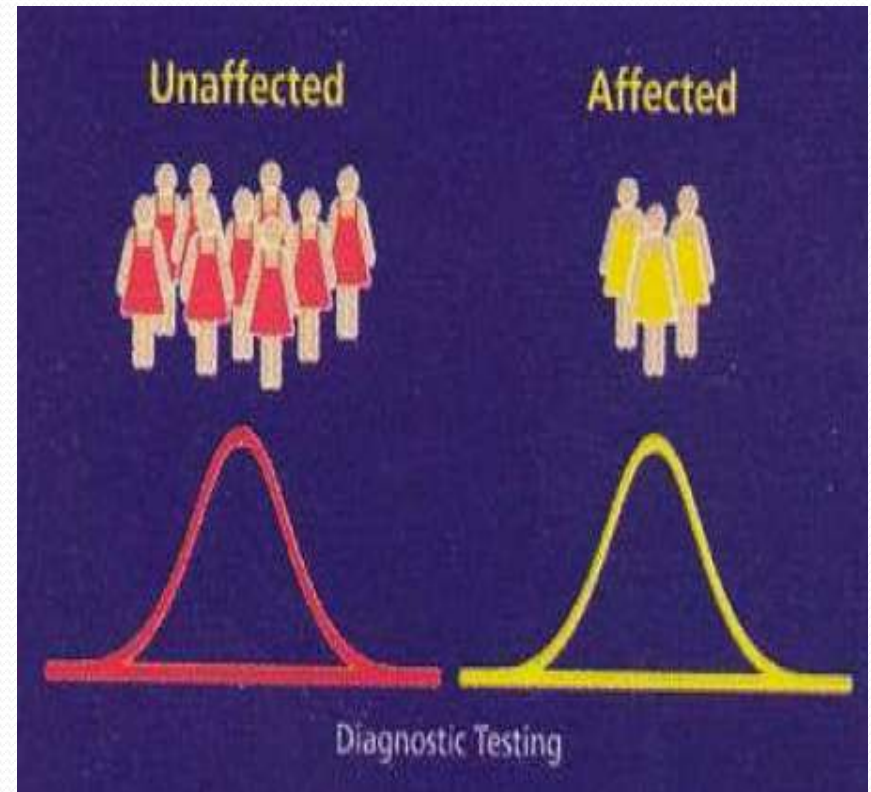
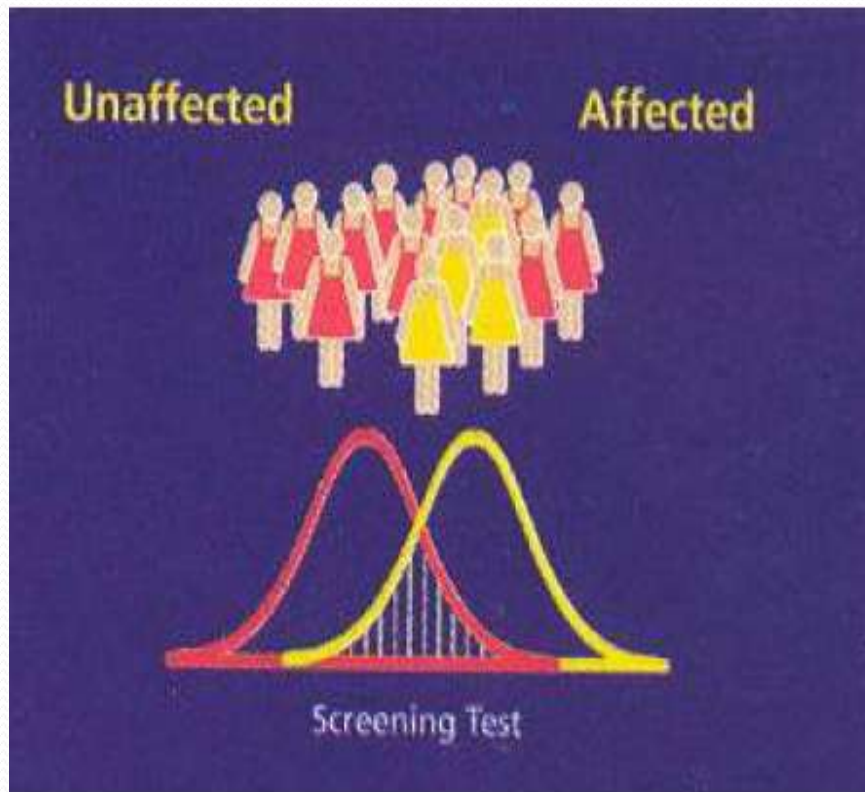
- Ultrasonografie, včetně 3D/4D zobrazení
- Biochemická vyšetření mateřského séra
- **Screeningové metody v těhotenství**
- Magnetická rezonance
- Invazivní vyšetření plodu
- Intrauterinní chirurgie
- Farmakoterapie plodu
- *Genová terapie plodu*



# Screeningové prenatální programy - historie



# Screening



Vyhledávání jedinců ve zdravé populaci s vyšším rizikem výskytu určité nemoci a následné diagnostické vyšetření nebo zákrok



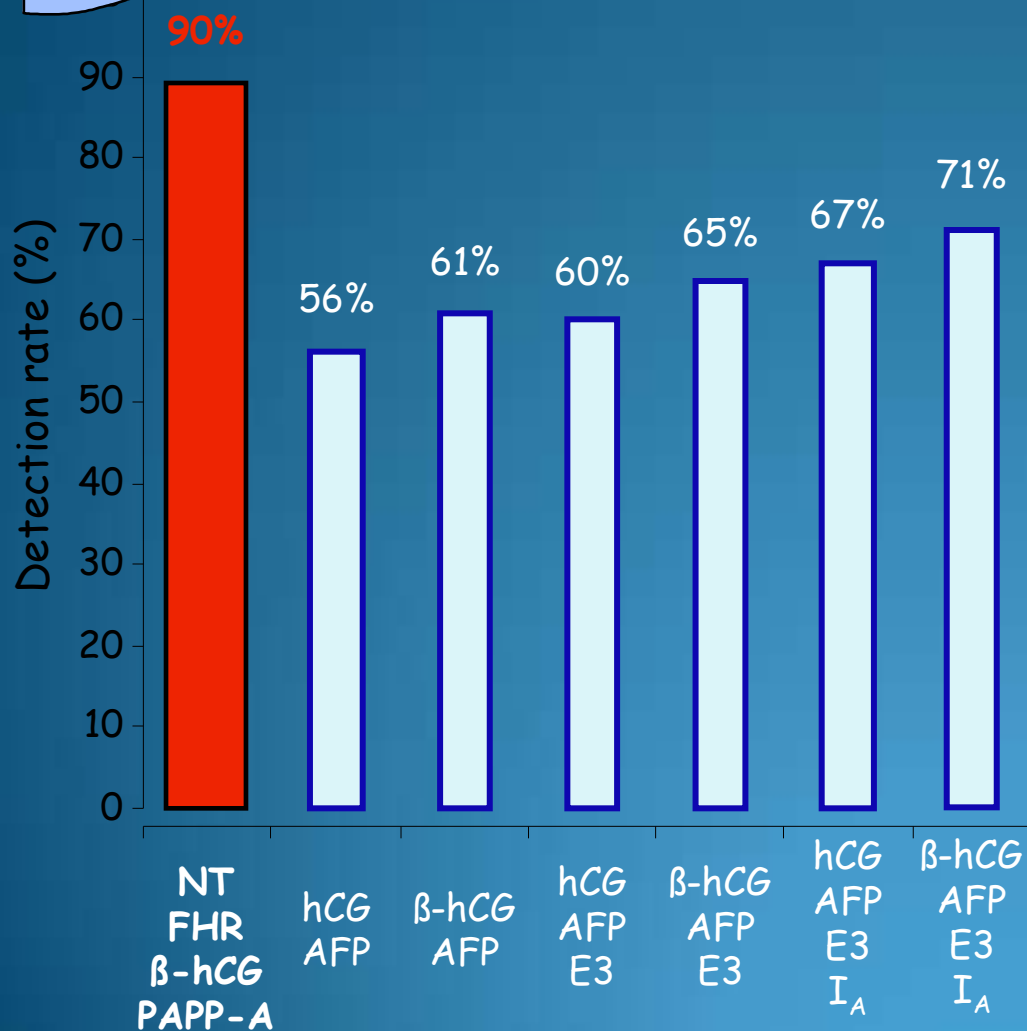
**Před zahájením screeningového programu by měly být posouzeny tyto okolnosti:**

**European Society of Human Genetics - 2009**

- screenovaná choroba je jasně definována
- má významnou incidenci
- časná diagnóza nebo preventivní režim pozitivně ovlivňují prognózu
- screeningový test identifikuje významnou část postižených nebo ohrožených (má **vysokou senzitivitu**)
- screeningový test má **nízkou falešnou pozitivitu** (má vysokou specificitu)
- náklady na screening jsou nižší než náklady na léčení screenované choroby v dané populaci

## II. trimestrální biochemický screening

### vs. I. trimestrální screening

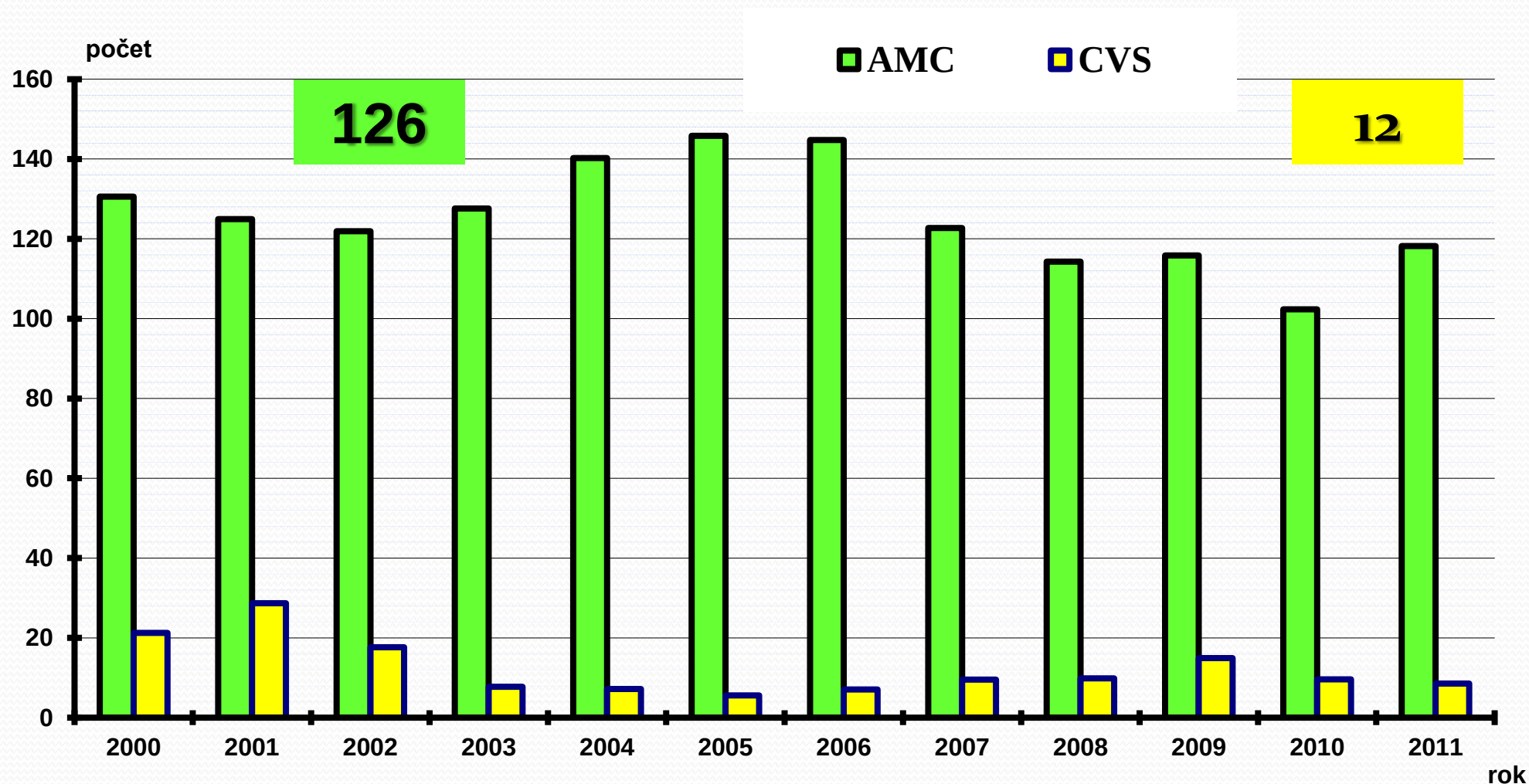


- Screening ve II. trimestru prováděný na základě mateřského věku a nejrůznějších kombinací stanovování celkového hCG nebo volné podjednotky β-hCG, AFP, volného E3 a inhibinu A může odhalit 56 – 71 % trizomií 21 s falešnou pozitivitou 5 %

- Screening v I. trimestru prováděný kombinací věku těhotné ženy, hodnoty NT, srdeční frekvence plodu a hodnoty sérové volné podjednotky β-hCG a PAPP-A odhalí přes 90 % trizomií 21 s falešnou pozitivitou 3 %.



# Počet provedených AMC a CVS pro záchyt 1 DS, ČR 2000 - 2011



# Stav v ČR

- Živě se v roce 2009 narodilo 105 831 dětí
- Počet invazivních prenatalních vyšetření:
  - 17 929 (20 % narozených)
  - Prenatálně zjištěných vad: 2 032
    - z nich prenatalně ukončeno: 817 (4 % z výkonů)
- Bylo provedeno celkem 39 959 potratů:
  - z nich genet. indikace 2 %



# Stav v ČR

- Počet invazivních prenatalních vyšetření v roce 2009:  
17 929 - 1/5 narozených
- Prenatálně zjištěných vad: 2 032
  - z nich prenatalně ukončeno: 817
    - m. Down 142
    - další chrom. trizomie 56
    - celkem 198
  - 1,1 % z invaz. výkonů
  - 25 % z ind. genet. UPT



# Nákladovost na péči

Při respektování staršího údaje MPSV ČR o  
nákladech na péči o jednoho postiženého jedince v  
ústavech sociální péče: cca Kč 1.5 mil ročně  
asi 60 % jejich umístění v těchto ústavech  
mortality syndromů tri 18 a tri 13  
vychází u 100 nezachycených těchto syndromů roční  
náklady asi kolem

Kč 70 000 000,-

# Doporučení o laboratorním screeningu vrozených vývojových vad v prvním a druhém trimestru těhotenství

---

- Česká společnost nukleární medicíny (ČSNM ČLS JEP) -sekce imunoanalytických metod
- Česká společnost klinické biochemie (ČSKB ČLS JEP)
- Společnost lékařské genetiky ČLS JEP (SLG ČLS JEP)
- Referenční laboratoř MZ ČR pro klinickou biochemii

Novelizované doporučení 2011

# Encephalocoele





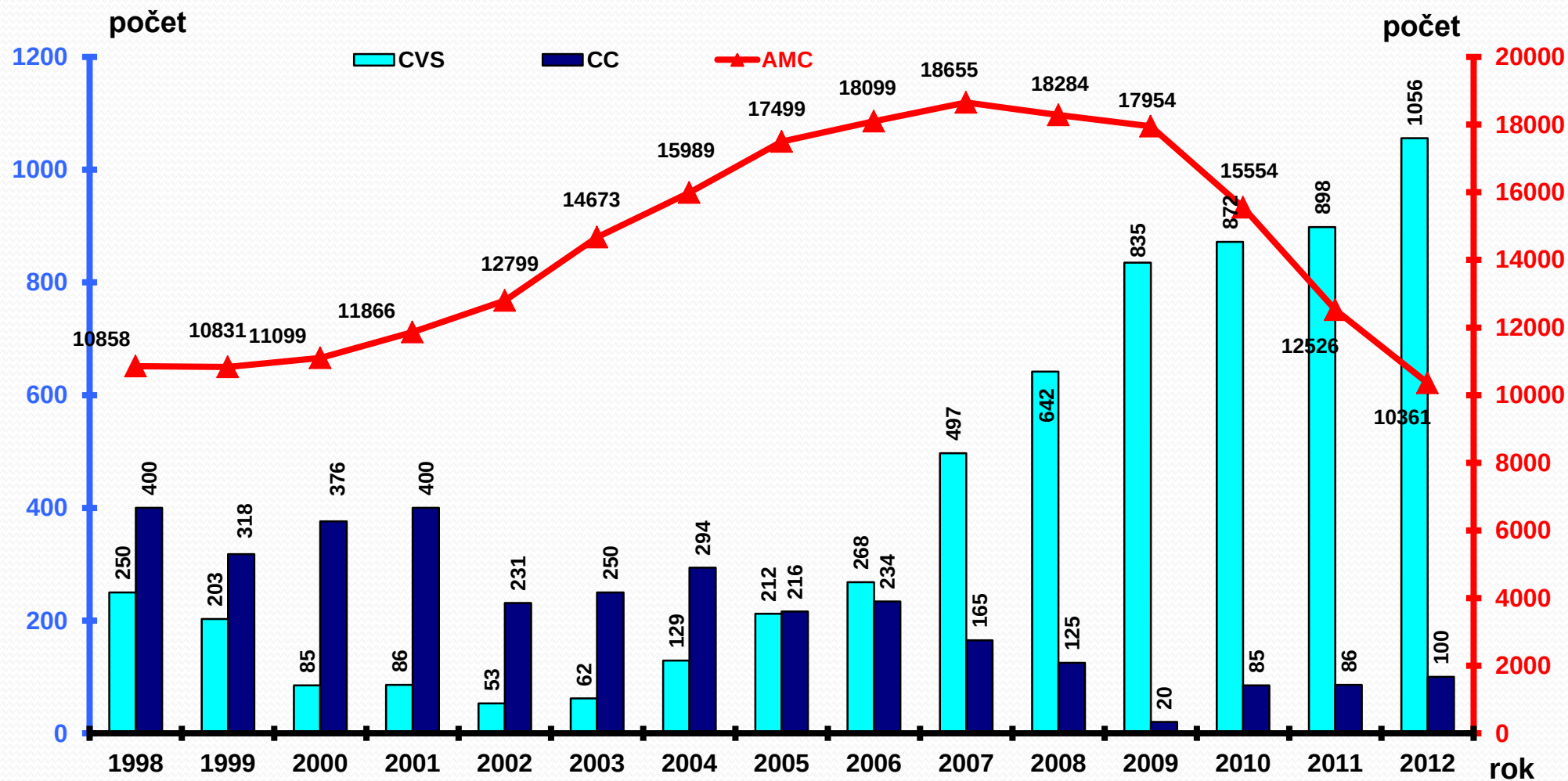
# Acranius



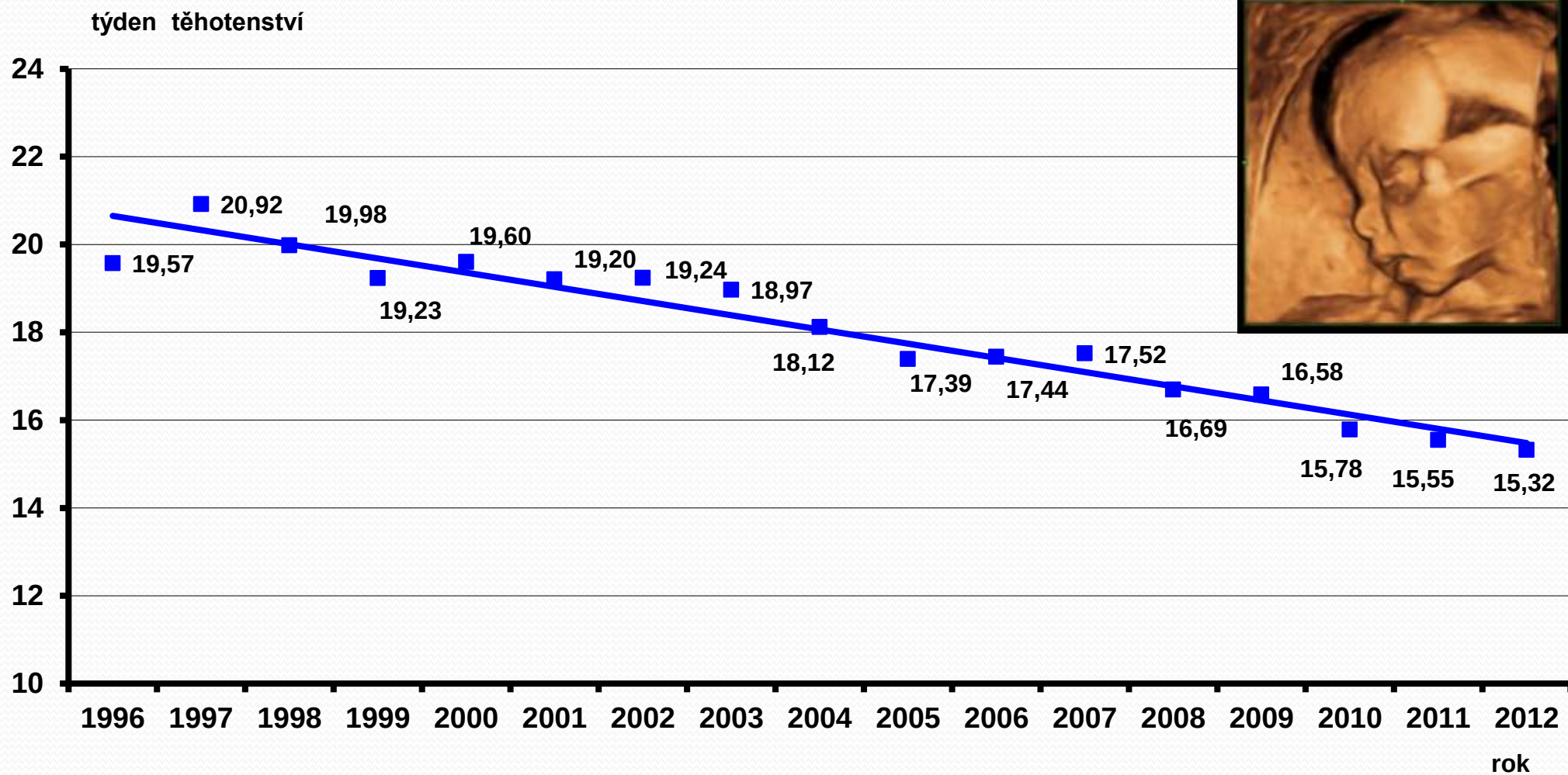
# Fetoskopie versus ultrasonografie



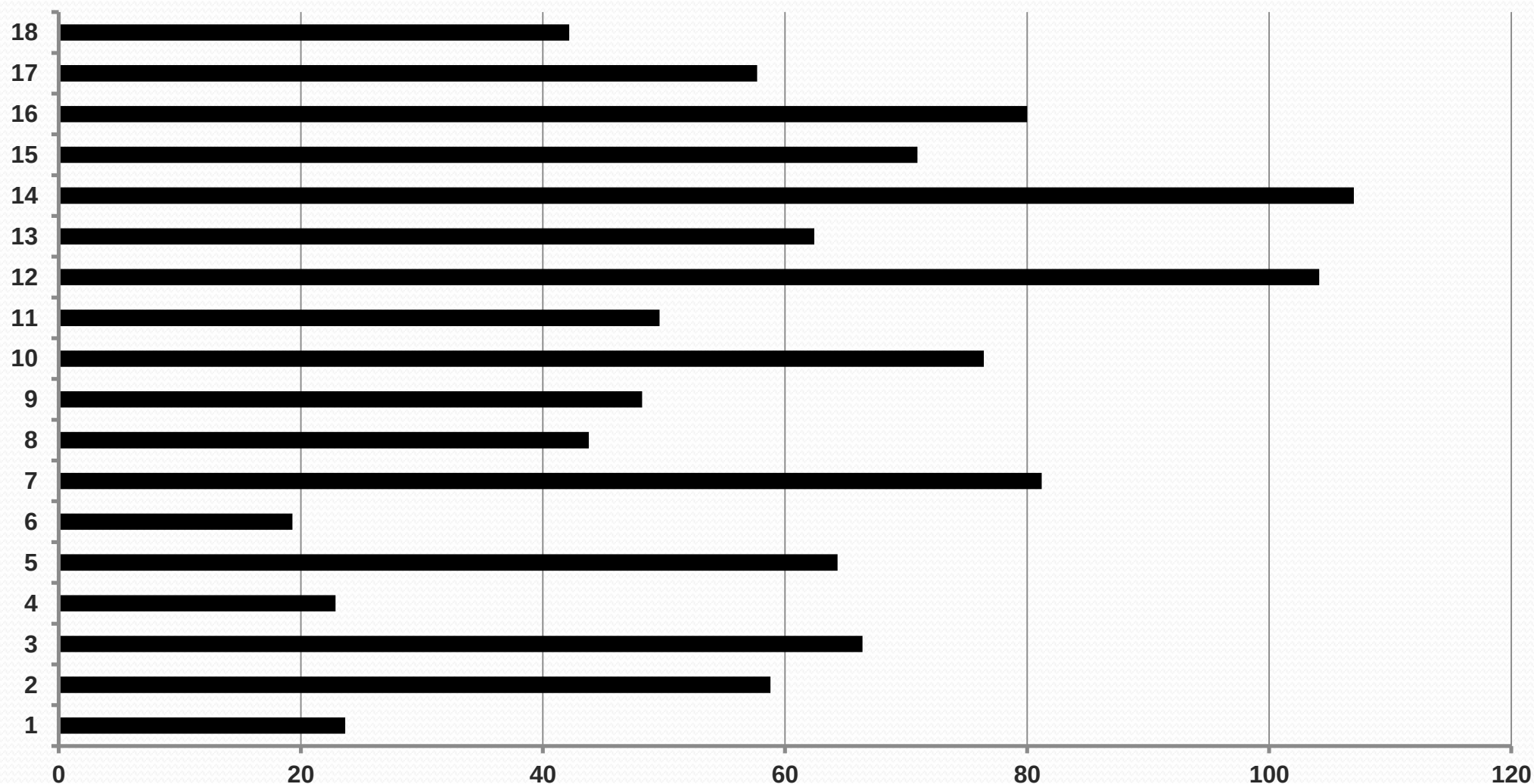
# Vývoj prenatalní diagnostiky vrozených vad v České republice, 1994 - 2012



# Průměrný týden těhotenství při prenatální diagnóze Downova syndromu, ČR 1996 - 2012

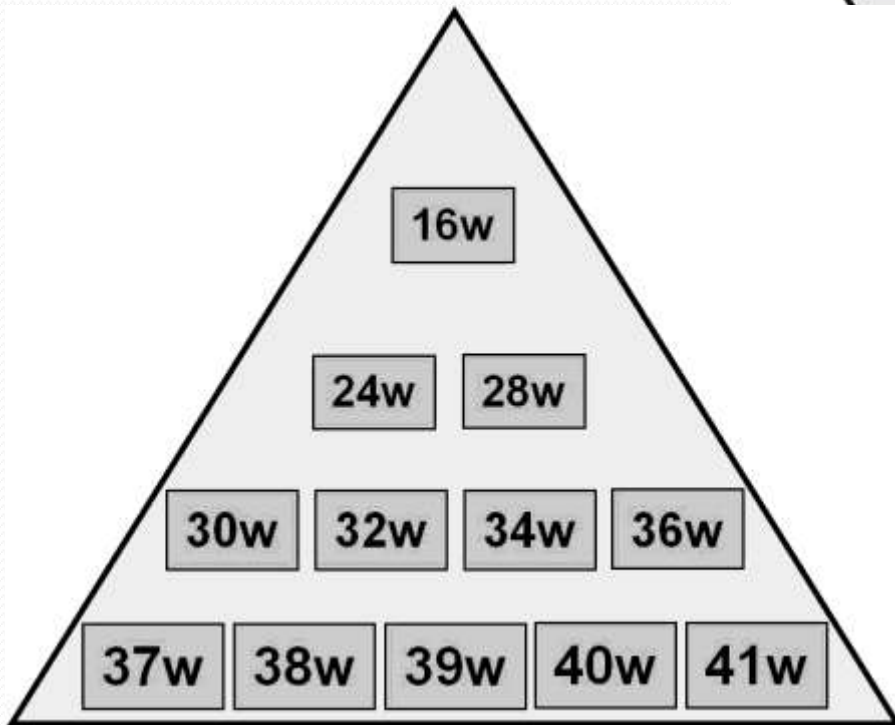


# Počet provedených výkonů invazivní diagnostiky pro záchyt 1 (DS + ES +PS), ČR 2010, jednotlivá pracoviště





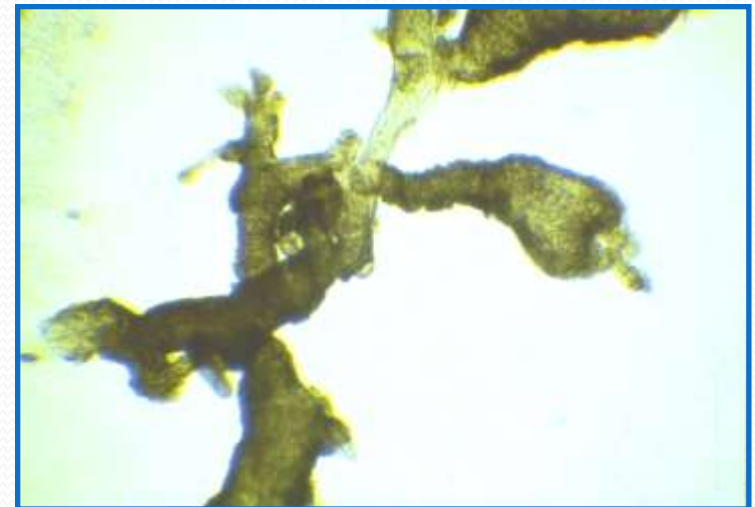
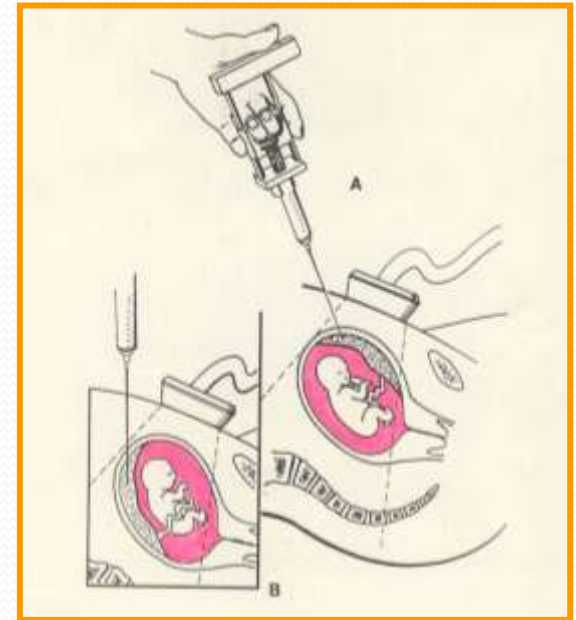
# A new pyramid of prenatal care





# Rizikové stavy předvídatelné v období 11. – 14. týdne gravidity

- ◆ Fetální strukturální abnormality
- ◆ Potraty a mrtvorozenost
- ◆ Předčasné porody
- ◆ Preeclampsie
- ◆ Gestační diabetes mellitus
- ◆ Intrauterinní růstové retardace
- ◆ Fetální macrosomie

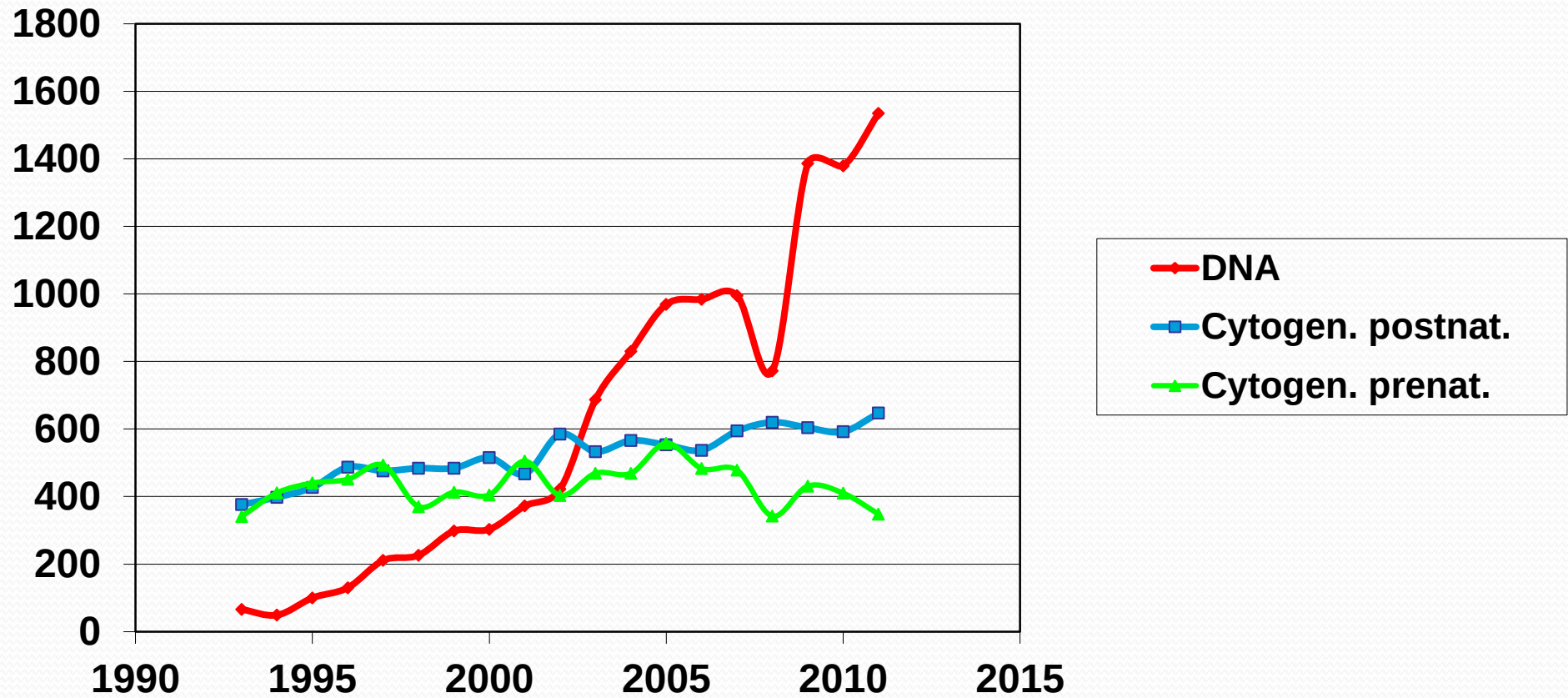


# Metody molekulární diagnostiky

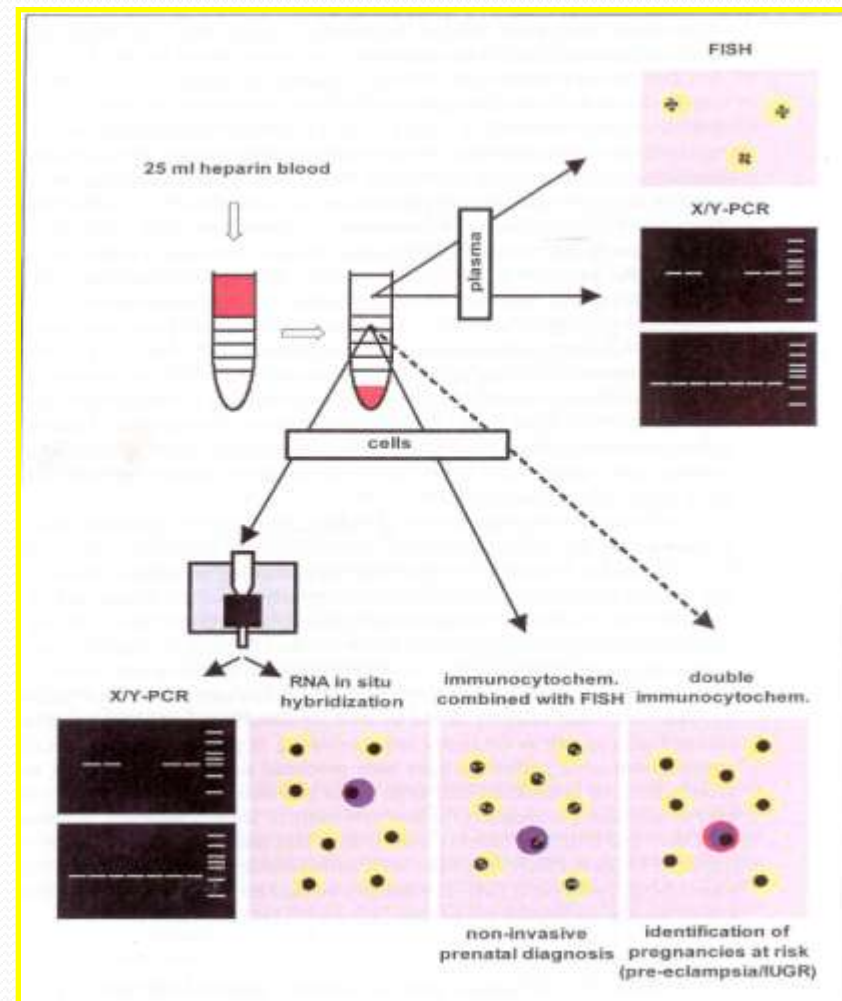
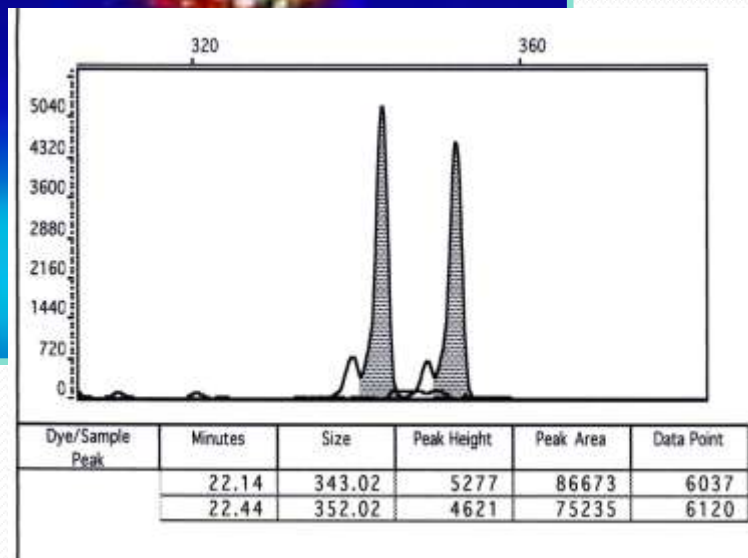
## Nahradí karyotypizaci?

- Ⓢ QF PCR v prenatalní diagnostice (21, 13, 18, X and Y)
- Ⓢ MLPA (21, 13, 18, X a Y)
- Ⓢ Molekulární karyotypizace – array CGH
- Ⓢ Neinvazivní metody prenatalní diagnostiky
  - Fetální buňky v mateřském oběhu detekované pomocí FISH (Bianchi a Klinger, 1992)
  - Extracelulární fetální DNA v mateřském oběhu detekovaná pomocí RT-PCR (Lo, 1997)
  - DNA microarray (oligo-array with high resolution) využívá rozdílnou metylaci mezi mateřskými krevními buňkami a fetálními placentárními buňkami ve studovaných sekvencích (Chim, 2004).

# Cytogenetika vs. DNA



# Izolace fetální DNA z mateřské cirkulace





## DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: An international clinical validation study

Glenn E. Palomaki, PhD<sup>1</sup>, Edward M. Kloza, MS<sup>1</sup>, GERALYN M. Lambert-Messerlian, PhD<sup>1</sup>, James E. Haddow, MD<sup>1</sup>, Louis M. Neveux, BA<sup>1</sup>, Mathias Ehrich, MD<sup>2</sup>, Dirk van den Boom, PhD<sup>2</sup>, Allan T. Bombard, MD, MBA<sup>2,3,4</sup>, Cosmin Deciu, MSc<sup>3</sup>, Wayne F. Miller, PhD<sup>5</sup>, Stanley F. Nelson, MD<sup>6</sup>, and Jacob A. Canick, PhD<sup>7</sup>

### Committee

Peter Benn<sup>1\*</sup>, Antoni Borrell<sup>2</sup>, Howard Cuckle<sup>3</sup>, Lorraine Dugoff<sup>4</sup>, Susan Gross<sup>5</sup>, Jo-Ann Johnson<sup>6</sup>, Ron Maymon<sup>7</sup>, Anthony Odibo<sup>8</sup>, Peter Schielen<sup>9</sup>, Kevin Spencer<sup>10</sup>, Dave Wright<sup>11</sup> and Yuval Yaron<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Department of Genetics and Developmental Biology, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT, USA

<sup>2</sup>Prenatal Diagnosis Unit, Institute of Gynecology, Obstetrics and Neonatology, Hospital Clinic, Maternitat Campus, University of Barcelona Medical School, Catalonia, Spain

<sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA

<sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

<sup>5</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Albert Einstein College of Medicine, New York, NY, USA

<sup>6</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Calgary, Calgary, AB, Canada

<sup>7</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Assaf Harofe Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

<sup>8</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Washington University in St Louis, St Louis, MO, USA

<sup>9</sup>Laboratory for Infectious Diseases and Perinatal Screening, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands

<sup>10</sup>Prenatal Screening Unit, Clinical Biochemistry Department, Barking Havering & Redbridge University Hospitals, King George Hospital, Goodmayes, UK

<sup>11</sup>Department of Mathematics and Statistics, University of Plymouth, Plymouth, UK

<sup>12</sup>Prenatal Diagnosis Unit, Genetic Institute, Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel

\*Chair

E-mail: benn@nso1.uchc.edu

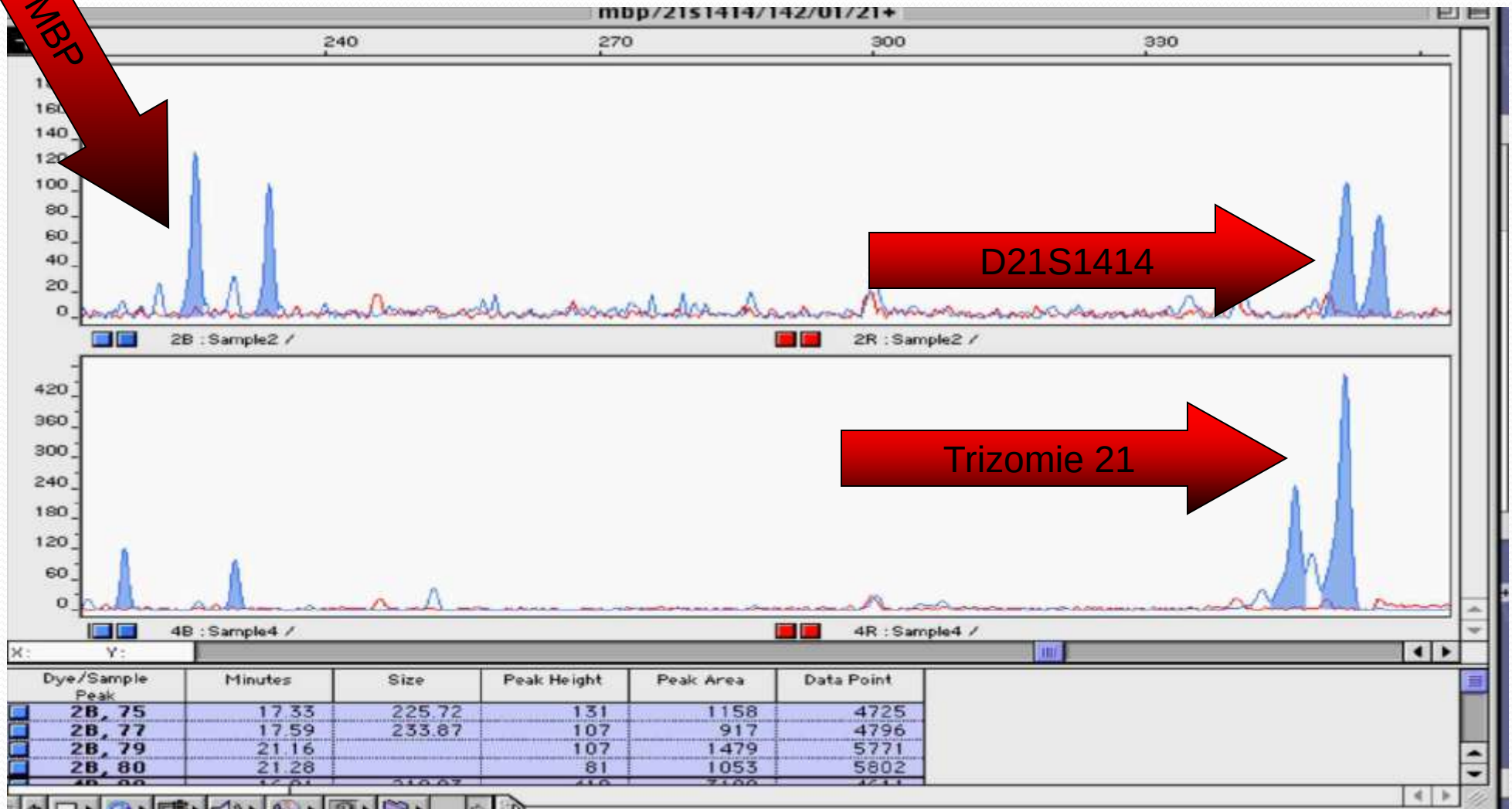


## Prenatal Detection of Down Syndrome using Massively Parallel Sequencing (MPS): a rapid response position statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, 24 October 2011

### Background

The International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD) has provided recommendations for best practices in prenatal screening for aneuploidy (Benn *et al.*, 2011). The development of non-invasive tests based on the presence of cell-free fetal nucleic acids in maternal plasma offer substantial new opportunities to improve prenatal screening. Recent studies have shown that in *high-risk* populations, massively parallel sequencing (MPS) can detect a large proportion of Down syndrome affected pregnancies with a low false-positive rate (Chiu *et al.*, 2011; Ehrich *et al.*, 2011; Sehnert *et al.*, 2011; Palomaki *et al.*, 2011; and others presented at international scientific meetings). However, this test is not fully diagnostic and therefore constitutes an advanced screening test. Accordingly, confirmation of MPS positive results through invasive testing would still be required. It is also important to recognize that for women who are screen-positive using current screening protocols, Down syndrome represents only about half of the fetal chromosomal abnormalities identified through amniocentesis and CVS.

# QF PCR v lokusech D21S1414 a MBP (18) z periferní krve





# Závěr

Více variant prenatálních screeningových programů bude z objektivních důvodů i nadále existovat v nabídce těhotným v praxi porodnicko - gynekologických pracovišť.

Povinností jejich lékařů je však o nich své pacientky objektivně informovat a ponechat na jejich výběru zvolenou metodu, zřejmě stvrzenou podpisem.

Současně však bude nutné respektovat jak etické, tak i ekonomické aspekty těchto postupů.

Umožnit bezplatný přístup k moderním etickým postupům současné medicíny.

