

Emberi Erőforrások Minisztériuma
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv –

Az anyai vérben keringő sejtmentes szabad magzati DNS alapú non-invazív tesztről (NIPT)

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002106
Megjelenés dátuma:	2021.11.12.
Érvényesség időtartama:	2024.11.15.
Kiadja:	Emberi Erőforrások Minisztériuma
Megjelenés helye	
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSben RÉSZTVEVŐK.....	3
II. ELŐSZÓ	4
III. HATÓKÖR.....	4
IV. MEGHATÁROZÁSOK	4
1. Fogalmak	4
2. Rövidítések.....	5
3. Bizonyítékok szintje	6
4. Ajánlások rangsorolása.....	6
V. BEVEZETÉS	7
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	7
2. Felhasználói célcsoport	7
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel	7
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE.....	9
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ.....	15
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	15
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája.....	16
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	16
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE	16
IX. IRODALOM	16
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	18
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja.....	18
2. Irodalomkeresés, szelekció	18
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja	18
4. Ajánlások kialakításának módszere	19
5. Véleményezés módszere	19
6. Független szakértői véleményezés módszere.....	19
XI. MELLÉKLET.....	19
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	19

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK**Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):****1. Klinikai genetika Tagozat**

Dr. Török Olga szülész-nőgyógyász, klinikai genetikus, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport:

Dr. Hadzsiev Kinga gyermekgyógyász, csecsemő-gyermekgyógyász, gyermekneurológus, klinikai genetikus, neonatológus, társszerző

Dr. Horváth Emese csecsemő-gyermekgyógyász, klinikai genetikus, neonatológus, társszerző

Dr. Molnár Mária Judit neurológus, pszichiáter, társszerző

Dr. Szegedi Márta, orvos közgazdász, társszerző

Dr. Széll Márta, molekuláris biológus, társszerző

Dr. Tihanyi Mariann csecsemő-gyermekgyógyász, klinikai genetikus, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok)és Tanácsok:**1. Szülészeti és nőgyógyászat Tagozat**

Dr. Demeter János szülész-nőgyógyász, elnök, véleményező

2. Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat

Prof. Dr. Bereczki Csaba csecsemő- és gyermekgyógyász, elnök, véleményező

3. Gyermek alapellátás (házi gyermekorvostan, ifjúsági és iskolaorvoslás) Tagozat

Dr. Kovács Tamás csecsemő- és gyermekgyógyász, neonatológus, elnök, véleményező

4. Házi orvostan Tagozat

Dr. Szabó János házi orvos, elnök, véleményező

5. Orvosi laboratórium Tagozat

Prof. Dr. Miseta Attila klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, véleményező

6. Védőnő (területi, iskolai, kórházi, családvédelmi) Tagozat

Csősz Katalin védőnő, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértének.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői**Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:**

1. Babagenetika Egyesület

2. Ritka és Veleszületett Rendellenességgel Élők Országos Szövetsége (RIROSZ)

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Egészségügyi Tudományos Tanács Humán Reprodukciós Bizottsága

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Ultrahang Társaság

Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	NIPT-ek alkalmazása
Ellátási folyamat szakasza(i):	szűrés, diagnosztika
Érintett ellátottak köre:	minden várandós
Érintett ellátók köre	
Szakterület:	6700 klinikai genetika 0400 szülészet-nőgyógyászat 0500 csecsemő-és gyermekgyógyászat 6301 háziiorvosi ellátás 7901 területi védőnői ellátás 7903 családvédelmi szolgáltatásnál nyújtott ellátás
Progresszivitási szint:	I-II-III szint
Egyéb specifikáció:	Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Aneuploidiak: Számbeli kromoszóma-rendellenességek, amelyek a szabályos diploid ($2n=46$) kromoszóma számtól eltérően egy vagy két kromoszóma többlete vagy hiánya miatt alakulnak ki.

A leggyakoribb aneuploidiak: Down-szindróma (a 21-es kromoszóma triszómiája), Edwards-szindróma (a 18-as kromoszóma triszómiája), a Patau-szindróma (a 13-as kromoszóma triszómiája), a Turner-szindróma (az egyik X kromoszóma hiánya), Klinefelter- szindróma (XY férfi karyotípus mellett egy vagy több X-kromoszóma többlete).

Audit: Bizonyítékok nyerésére és ezek objektív kiértékelésére irányuló módszeres, független és dokumentált folyamat annak meghatározására, hogy az audit-kritériumok milyen mértékben teljesülnek.

Ál-negatív arány (Fals Negative Rate-FNR): FNR: A beteg magzatot hordozók körében a tévesen negatív szűrési eredmény aránya.

Ál-pozitív arány (Fals Positive Rate-FPR): Az egészséges magzatot hordozók körében a pozitív szűrési eredmény aránya.

Chorionboholy-mintavétel (chorionbiopszia): A chorion frondosum vagy a méhlepény (placenta) bolyhaiból aspirációs tű segítségével, ultrahangvezérlés mellett történő mintavétel. Tekintettel arra, hogy a magzat és a méhlepény ugyanabból a sejtől fejlődik, a méhlepény sejtjei megfelelő laboratóriumi feldolgozás után alkalmasak a magzat kromoszóma-állományának megítélésre.

Contingens szűrés: A terhesség különböző időpontjában végezhető és különböző hatékonyságú szűrővizsgálati módszerek egymás eredményére épülő alkalmazása olyan módon, hogy a ráépülő magasabb hatékonyságú szűrőteszt alkalmazásának javallata és részben az eredményének az értékelése az előző, alacsonyabb szenzitivitású és specificitású teszt eredményén alapul.

Az anyai vérben keringő sejtmentes szabad magzati DNS alapú non-invazív tesztekéről (NIPT)

Detekciós ráta (DR): Az adott szűrőmódszer a kromoszóma rendellenességet/génmutációt hordozó magzatokat ilyen arányban ismeri fel.

Elsődleges szűrőteszt: A kromoszóma-rendellenességekre, valamint bizonyos monogénes rendellenességekre emelkedett kockázatú terhességek kiemelésére alkalmazható ultrahangvizsgálat, illetve az anyai vérből történő anyai biokémiai marker vizsgálat.

Egynukleotidos polimorfizmus (Single Nucleotide Polymorphism = SNP): A genomban előforduló, egy nukleotidot érintő genetikai variáns.

Genetikai szűrés: Széles körű, programszerű genetikai vizsgálat, amelyet egy populációban vagy ennek egy csoportján végeznek azzal a céllal, hogy egyes genetikai betegségek kockázatát megbecsüljék.

Genomika: A genomot, azaz az egyén teljes genetikai állományát, strukturáját, a gének funkcióját, kölcsönhatását, evolúcióját vizsgáló multidiszciplináris tudomány.

Invazív diagnosztikai vizsgálat: A beteg testébe bőrön, nyálkahártyán vagy más testnyíláson keresztül behatoló fizikai beavatkozás, ide nem értve a beteg számára szakmai szempontból elhanyagolható kockázatot jelentő beavatkozásokat.

Kariotipizálás: Hagyományosan a metafázisos kromoszómák számbeli és szerkezeti rendellenességeinek, megfelelő festési eljárásokkal történő fénymikroszkópos vizsgálata.

Kópiaszám variáció (copy number variation: CNV): A kromoszómák változó méretű szakaszát, esetleg a teljes kromoszómát érintő mennyiségi eltérés (többlet vagy hiány).

Korai kombinált teszt: Tarkóeredő vastagság mérés és biokémiai paraméterek (szabad béta hCG, PAPP-A) meghatározása történik. A biokémiai része 8. terhességi hét + 0 naptól 10. terhességi hét + 6. napjáig optimális, azonban 13. terhességi hét + 6 napig lehetséges, az ultrahang része 11. hét + 0 naptól 13. hét + 6 napig javasolható.

A szűrőteszt érzékenysége irodalmi adatok alapján: 83-92%, Ál-pozitivitás: 3-4%.

A kiegészítő ultrahang markerek alkalmazásával a szenzitivitás 95-96 %-ra emelhető, 2-3% ál-pozitív ráta mellett [8, 10].

Kromoszomális microarray (CMA): A kromoszómák változó méretű szakaszát vagy a teljes kromoszómát érintő mennyiségi eltérések molekuláris genetikai módszerekkel történő vizsgálata.

Lepényi mozaikosság: A lepény és a magzat sejtjei eltérő genotípusúak/kromoszóma összetételűek.

Magzati DNS frakció: Az anyai vérplazmában keringő sejtmentes DNS fragmentumok magzati eredetű hányada.

Magzatvíz mintavétel (amniocentézis): A magzatot körülvevő folyadékból ultrahang irányítás mellett történő mintavétel.

Másodlagos szűrőteszt: Magzati DNS frakció vizsgálatával történő non-invazív prenatális teszt (továbbiakban NIPT).

Mikrodeléció/mikroduplikáció: A kromoszómák kisebb szakaszának, hagyományos sávtechnikával, fénymikroszkópos szinten nem detektálható hiánya vagy többlete.

Mozaikosság: Eltérő genotípusú / kromoszóma összetételű sejtvonalak egyidejű jelenléte.

Negatív prediktív érték (NPV): Annak az esélye, hogy a szűrni kívánt rendellenesség később sem igazolódik annak a várandósnak a magzatában/újszülöttjében, akinek az eredménye negatív.

Pozitív prediktív érték (PPV): Annak az esélye, hogy a szűrni kívánt rendellenesség valóban igazolódik annak a várandósnak a terhességében, akinek az eredménye pozitív.

Sejtmentes szabad DNS fragmentumok: A sejtek apoptosisa következtében a sejtmagokból a vérplazmába jutott és abban keringő hosszabb-rövidebb feldarabolódott DNS szakaszok.

Specifitás: Annak valószínűsége, hogy a szűrt populációban az egészséges magzatot viselő várandós tesztje negatív lesz.

Szenzitivitás: Annak valószínűsége, hogy az adott teszt szűrt populációban a beteg magzatot viselő várandós tesztje pozitív lesz.

Újgenerációs szekvenálás (Next-Generation Sequencing = NGS): A hagyományos Sanger szekvenálástól eltérő kémiai elven működő, nagy áteresztőképességű, a DNS nukleotid sorrendjét meghatározó módszer.

Uniparentalis diszómia: UPD: Az egyén egy kromoszómapár vagy egy bizonyos kromoszóma szakasz mindkét kópiáját ugyanattól a szülőtől örökli, ami az adott kromoszómán vagy kromoszómaszakaszon lokalizálódó génekkel összefüggő betegségek kockázatát emeli.

2. Rövidítések

BMI: (body mass index) testtömeg index

cffDNS (cell free fetal): sejtmentes magzati DNS

CMA: kromoszomális microarray

Az anyai vérben keringő sejtmentes szabad magzati DNS alapú non-invazív tesztekéről (NIPT)

CNV: copy number variation, kópiaszám variáció

DR: detekciós ráta

EUROCAT: European Surveillance of Congenital anomalies

FISH: fluorescens in situ hibridizáció

FMF: Fetal Medicine Foundation

FNR: ál-negatív arány

FPR: ál- pozitív arány

GIN: Guideline International Network

ISUOG: International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

IVF: in vitro fertilisatio (szervezeten kívüli megtermékenyítés)

MSZNUT: Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság

NIPT: non-invazív prenatális teszt, de a továbbiakban a fogalom alatt mindenütt az anyai vérplazmában keringő sejtmentes magzati DNS vizsgálatán alapuló tesztek értendők

NGS: Újgenerációs szekvenálás (Next-Generation Sequencing)

NPV: negatív prediktív érték

NT: nuchal trasnslucency: magzati tarkóredő

UPD: uniparentalis disomia

PPV: pozitív prediktív érték

Q-PCR: kvantitatív valós idejű PCR

SNP: Single Nucleotid Polimorfizmus

VRONY: Veleszületett Fejlődési Rendellenességek Országos Nyilvántartása

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok besorolására használt rendszert a fejlesztőcsoport a The Society of Obstetrics and Gynecologists of Canada Prenatal screening for fetal aneuploidy insingleton pregnancy [1] irányelvből vette át.

Szint	Bizonyíték
I:	Az eredmények legalább egy randomizált, kontrollált tanulmányból származnak.
II-1:	Az eredmények/következtetések jól tervezett kontrollált, de nem randomizált tanulmányból származnak.
II-2:	Az eredmények jó minőségű kohorsz (prospektív vagy retrospektív) és eset-kontroll vizsgálatokból származnak, inkább több centrum vagy kutató csoport vizsgálataiból.
II-3:	Az eredmények összehasonlító vizsgálatokból származnak idő és/vagy hely, intervencióval vagy anélkül. Lényeges áttörő eredmények önmagukban is ebbe a csoportba tartozhatnak (pl.: Penicillin felfedezése).
III:	Az eredmények szakmai véleményen, szakmai kollégium, vagy kutatócsoport, vagy a szakterület vezető egyéniségének a személyes véleményén alapulnak.

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolására használt rendszert a fejlesztőcsoport a The Society of Obstetrics and Gynecologists of Canada Prenatal screening for fetal aneuploidy insingleton pregnancy [1] irányelvből vette át.

Ajánlások	Szint
Erős bizonyíték van arra, hogy klinikai körülmények között alkalmazható.	A
Megfelelő bizonyíték van arra, hogy klinikai körülmények között alkalmazható.	B
A meglévő bizonyítékok ellentmondásosak, és nincsenek ajánlások az alkalmazás mellett vagy ellen, de más tényezők befolyásolhatják a döntést.	C
Megfelelő bizonyíték van arra, hogy klinikai körülmények között nem alkalmazható.	D
Erős bizonyíték van arra, hogy klinikai körülmények között nem alkalmazható.	E
Nincsenek bizonyítékok (minőségben és mennyiségben) az ajánláshoz, de más tényezők befolyásolhatják a döntést.	F

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

Az anyai vérben keringő szabad magzati DNS fragmentumok analízisén alapuló ún. NIPT-ek klinikai gyakorlatba történt bevezetésének köszönhetően a prenatális diagnosztikában egy paradigma váltás zajlik napjainkban. A NIPT-ek minden korábbi szűrővizsgálatnál jóval hatékonyabban, 99%-nál magasabb szenzitivitással és 99,8%-os specificitással [2, 3] képesek a leggyakoribb aneuploidiát, a 21-triszómiát jelezni, ugyanakkor a korábbi várakozásokkal ellentétben a módszer továbbra sem tekinthető diagnosztikus értékű vizsgálatnak. A szűrővizsgálatok rendszerébe történő beillesztésükre vonatkozóan a nemzetközi ajánlások is folyamatosan változnak. A tesztek iránti igény csakúgy, mint világszerte, Magyarországon is növekszik, és egyre több külföldi nagy genetikai laboratórium tesztre válik elérhetővé hazai szolgáltatókon keresztül. Technológiai transzfer révén ma már magyarországi laboratóriumban végzett teszt is megjelent a hazai piacon. A Down szindróma szűrésére vonatkozó jelenleg érvényes egészségügyi szakmai irányelvben már szerepelnek ajánlások a magzati DNS vizsgálatán alapuló NIPT-ek alkalmazására vonatkozóan, azonban az egészségügyi szakmai irányelv érvénybe lépése óta végzett vizsgálatok jelentős száma és a tesztek klinikai gyakorlatba történő bevezetése óta folyamatosan növekvő tapasztalat, továbbá a NIPT-ekkel felismerhető rendellenességek skálájának folyamatos szélesedése indokolta jelen egészségügyi szakmai irányelv fejlesztését.

2. Felhasználói célcsoport

Alapvető célcsoport a hatókörben részletezett szakmák orvosai, akiknek napi gyakorlatukhoz igyekeznek az egészségügyi szakmai irányelv a legújabb bizonyítékokra épülő ajánlásokat tenni. További célja, hogy a döntéshozók, finanszírozók, ellátásszervezők részére áttekinthető irányvonalat biztosítson, amely a szolgáltatások tervezéséhez a legújabb bizonyítékokra épülő támpontot nyújt. Javasolható minden várandósnak és hozzátartozóiknak, betegképviselők és civil szervezetek számára, akik az egészségügyi szakmai irányelv elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kapnak a hazai ellátás lépéseiről.

Az egészségügyi szakmai irányelv célja:

- A leggyakrabban előforduló magzati aneuploidiák (21, 18, 13-as kromoszóma triszómia), egyes tesztekkel az ivari kromoszómák számbeli rendellenességeinek és különböző mikrodeléciós és mikroduplikációs szindrómák szűrésére valamint a kiszűrt esetek további ellátására vonatkozó ajánlások megfogalmazása,
- az anyai vérplazmában keringő szabad magzati DNS vizsgálatán alapuló nem-invazív prenatális szűrővizsgálatról történő korrekt tájékoztatás elősegítése,
- a tesztek alkalmazásával kapcsolatos, bizonyítékokkal alátámasztott ajánlások összefoglalása a szűrést végző szakemberek számára,
- a különböző tesztek végző hazai szolgáltatók számára a hazai gyakorlatban is elvárt ajánlások megfogalmazása a nemzetközi ajánlások alapján,
- a várandósgondozásban a szűrővizsgálatok alkalmazásában a területi különbségek és a nem megfelelő gyakorlat lehetőség szerinti megszüntetése.

A kromoszóma rendellenességek szűrése többlépcsős összetett folyamat (ld. a Down szindróma szűréséről és az alap-ultrahangszűrővizsgálatokról szóló egészségügyi szakmai irányelvek) [4, 5], amelynek első lépcsőjét a várandósgondozásban [6, 7] közreműködők végzik, de a szűrővizsgálatok alapján kiemelt esetek további ellátását jelentő ún. második lépcsős vizsgálatokról a tájékoztatás és az eredmény közzétevése is genetikai tanácsadó [8] feladata.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerzők: Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Chitayat D, Langlois TS, Wilson RD. et al The Society of Obstetrics and Gynecologists of Canada (SOGC) Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancy [1] J Obstet Gynaecol Can 2011;33(7):736-750 https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.06.013
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Audibert F, De Bie I, Johnson J-A, et al The Society of Obstetrics and Gynecologists of Canada (SOGC), Canadian College of Medical Geneticists (CCMG) No. 348-Joint SOGC-CCMG Guideline: Update on Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, Fetal Anomalies, and Adverse Pregnancy Outcomes JOGC Vol39, 9, P805-817, 2017 No. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.01.032
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, et al American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Noninvasive Prenatal Screening Work Group Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics Genetics in medicine 2016 (18) No 10 Oct. pp.1056-1065. DOI: 10.1038/gim.2016.97
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	megnevezés nélkül American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice bulletin. No. 163: screening for fetal aneuploidy. Obstet Gynecol 2016;127:e123–e127. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001406.
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Rose NC, Kaimal AJ, Dugoff L, et al American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice bulletin. No. 226: screening for fetal aneuploidy. Obstet Gynecol 2020, 136. E48-69. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004084
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai:	megnevezés nélkül National Health Service (NHS) UK Guidance NHS Fetal Anomaly Screening Programme (FASP): programme overview. Information on the programme, including commissioning, quality assurance, education and training. Public Health England Published 1 January 2013 Last updated 27 July 2021
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím:	Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, et al. International Society on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) Updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal

Megjelenés adatai: Elérhetőség:	ultrasound practice Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 49: 815–816 DOI: 10.1002/uog.17483 wileyonlinelibrary.com
Szerző(k): Tudományos szervezet:	Kozłowski P, Burkhardt T, Gembruch U, et al Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), Die Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (ÖGUM), Die Schweizerische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, Fetal Medicine Foudation (FMF) Germany
Cím:	DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures
Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Ultraschall Med 2019 Apr;40(2):176-193. DOI: 10.1055/a-0631-8898

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

Azonosító szám: Cím:	000860 Egészségügyi szakmai irányelv – A Down-szindróma és a gyakori számbeli kromoszóma-rendellenességek prenatális szűréséről és diagnosztikájáról
Szerzők: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Török O. Tihanyi M., Nagy S. Egészségügyi Közlöny 2021.06. https://www.aEEK.hu
Azonosító szám: Cím:	002016 Egészségügyi szakmai irányelv – A koraterhességi diagnosztikus és az alap (basic) szülészeti ultrahang-szűrővizsgálatokról
Szerzők: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Tóth Z., Csákány Gy.,Hernádi L. Jakab A., Nagy S., Török O. Egészségügyi Közlöny 2020.12 https://kollegium.aEEK.hu
Azonosító: Cím:	001380 Egészségügyi szakmai irányelv - A méhen belüli, élő várandósság megállapításáról és rizikóbesorolásáról a várandós gondozásba vétele céljából
Szerzők: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Csákány Gy., Paulin F., Csillik G. Egészségügyi Közlöny 2021.01 https://kollegium.aEEK.hu

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

Tájékoztató a NIPT-ek igénylését megelőzően

Ajánlás1

Minden várandóst, aki a terhesség 18. hete előtt jelentkezik várandósgondozáson, életkortól függetlenül indokolt tájékoztatni a magzati Down-kór és egyéb gyakori kromoszóma rendellenességek, továbbá fejlődési rendellenességek prenatális kimutatására irányuló nem invazív szűrővizsgálatokról (ultrahang, biokémiai

Az anyai vérben keringő sejtmentes szabad magzati DNS alapú non-invazív tesztekéről (NIPT)

szűrések és ezek kombinációja, továbbá a cffDNS alapú NIPT-ek), valamint arról is, hogy ezek a szűrővizsgálatok nem kötelezőek és nem közfinanszírozottak. [9, 10, 11]. (I-A) A felvilágosítás tényét írásban, jól dokumentált módon kell rögzíteni. (II-1A)

Ajánlás2

A szűrővizsgálati lehetőségekről a tájékoztatás a terhesség minél korábbi időszakában, már az első várandósgondozási vizit során indokolt annak érdekében, hogy a vizsgálatokról történő döntéshozatal optimális feltételei adottak legyenek [12, 13]. (II-1A)

Ajánlás3

A tájékoztatás során biztosítani kell, hogy a várandósok szabadon, mindenféle befolyástól mentesen, de valamennyi szükséges információ birtokában dönthessenek a szűrő- vagy diagnosztikus tesztek igénybevételéről, hogy teljes mértékben érvényesülhessenek a saját elképzeléseik és preferenciáik [12, 13, 14]. (II-1A)

Ajánlás4

A tájékoztatás során ki kell térni arra, hogy a leggyakoribb számbeli kromoszóma rendellenességek (21, 18, 13-triszómia) szűrésének leghatékonyabb eszköze az anyai vérplazmában keringő sejtmentes magzati eredetű DNS fragmentumok vizsgálatán alapuló non-invazív teszt (NIPT) [12, 13, 14]. (II-1A)

Ajánlás5

A Magyarországon forgalomban lévő NIPT-ekről, az egyes tesztek alapvető módszertani különbözőségéről, az ajánlott teszt szenzitivitásáról és specificitásáról, pozitív és negatív prediktív értékéről történő felvilágosítást genetikai tanácsadás végzésére jogosult szakemberek végezhetik [8, 14], akik az adott tesztet forgalmazó hazai Szolgáltatóval, továbbá a pozitív esetek ellátását végző prenatális központokkal szerződést kötnek. (III-A)

A különböző laboratóriumokban különböző módszerekkel végzett NIPT-ek meta-analízise alapján a NIPT-ek szenzitivitása a 21-triszómia esetén 99,4%-nek bizonyult, specificitása 99,9%, a 18-triszómiára 97,7% és ugyancsak 99,9%, de a 13-triszómia kimutatásában a szenzitivitás csak 90,6%, a specificitas 100 %. X-monoszómia vonatkozásában a szenzitivitás 92,9% és 99,9%, a nemi kromoszómák egyéb számbeli rendellenességeinek jelzésében nem volt megfelelően értékelhető adat a metaanalízishez [2, 3].

Ajánlás6

A tájékoztatásnak ki kell térni arra, hogy a cffDNS alapú NIPT nem diagnosztikus értékű, ezért a NIPT pozitív eredménye minden esetben megerősítendő invazív mintavétel útján nyert magzati minta vizsgálatával [11, 12, 13, 14]. (II-1A)

Ajánlás7

A NIPT igénybevétele előtt szükséges a várandóst arról is tájékoztatni, hogy a tesztnek esetleg nem lesz eredménye (no call), téves negatív (FN) vagy téves pozitív (FP), esetleg anyai vagy magzati szempontból nem várt eredményt ad [11, 12, 13, 14]. (II-1A)

Ajánlás8

Az anyai vérplazmában keringő magzati eredetű DNS frakció a vizsgálat eredményességének meghatározó tényezője. A magzati DNS frakció mennyiségét alapvetően befolyásolja a terhességi kor és az anya testsúlya (BMI) [11, 12, 13, 14]. (II-1A)

Ajánlás9

A várandós obesitása esetén nagyobb az esélye annak, hogy a tesztnek nem lesz eredménye (no call) az anyai vérplazma alacsony magzati DNS koncentrációja miatt. Ezért a jelentős fokban túlsúlyos várandósok esetében erről, valamint emelkedett NT esetén a választható egyéb szűrő- és diagnosztikus vizsgálatokról is szükséges a tájékoztatás [12, 14]. (II-1A)

Ajánlás10

Jóllehet a NIPT-eket végző laboratóriumok többsége már a terhesség 9-10. hete után vállalja a vizsgálat elvégzését, NIPT csak az első trimeszteri ultrahang szűrővizsgálatot követően ajánlott, elsősorban akkor, ha a vizsgálat során kromoszóma rendellenességre utaló jel vagy egyéb strukturális rendellenesség nem igazolódott (ISUOG) [15 16]. (II-1A)

Az anyai vérben keringő sejtmentes szabad magzati DNS alapú non-invazív tesztekéről (NIPT)

Ajánlás11

Azokban az esetekben, amikor ultrahangvizsgálat során magzati strukturális rendellenesség igazolódik, a gravidát a korábbi szűrővizsgálat negatív eredménye esetén is genetikai tanácsadásra javasolt irányítani. A genetikai tanácsadás során még abban az esetben is az invazív magzati mintavétel útján történő hagyományos kromoszóma vizsgálatot javasolt felajánlani, ha a korábban elvégzett NIPT eredménye negatív (II-2B) [12, 14, 15, 16].

Tájékoztatást indokolt nyújtani arról is, hogy a molekuláris kromoszóma analízis, amely egyelőre Magyarországon nem közfinanszírozott vizsgálat, milyen eséllyel nyújthat további információt a magzat rendellenességének eredetére vonatkozóan. (III-A) A második trimeszteri ultrahangvizsgálat során igazolódott soft markerek nem indokolnak korábbi negatív NIPT eredményt követően invazív mintavételt [13, 14].

Ajánlás12

Amennyiben a várandós a 21, 18 és 13 triszómián túlmenően a nemi kromoszómák számbeli rendellenességeinek a vizsgálatát is szeretné, olyankor a tesztet megelőzően részletes felvilágosítás szükséges a nemi kromoszóma rendellenességek várható klinikai következményeiről, kezelési lehetőségeiről és társadalmi vonatkozásairól. Ki kell térni arra az információra is, hogy ezeket a rendellenességeket a tesztek 90%-nál magasabb szenzitivitással képesek jelezni, de a téves pozitív eredmények aránya 1% körüli, és eredmények pozitív prediktív értéke 50% alatti [10, 12, 14, 17, 18, 19]. (III-A)

Ajánlás13

A 21, 18, 13 triszómiákon túlmenően NIPT-ekkel a ritka autoszomális triszómiák szűrése nem ajánlott, mert azok az aneuploidiák csaknem kivétel nélkül spontán vetéléshez vezetnek [10, 12, 14, 17, 18, 19]. (II-2B)

Az alacsony arányú mozaik egyéb triszómiák prognózisát illetően ráadásul igen kevés esetismertetésre lehetséges támaszkodni. A NIPT-ekkel detektált esetek igen nagy többsége placentáris mozaikosság következménye, amelyek felismerése feleslegesen növeli a megerősítő invazív vizsgálatok iránti igényt.

Ajánlás14

A magzati kópiaszám eltérések (mikrodeléciók és mikroduplikációk) szűrővizsgálatának ajánlásakor tájékoztatás szükséges arról is, hogy a NIPT-ek vizsgálati spektrumának kiterjesztése a kópiaszám eltérések szűrésére a pozitív eredmények arányának a növekedését eredményezi [10, 11, 12, 14, 17, 18]. (II-2B)

Mivel kevés valós populációs adat ismert az egyes eltérések prevalenciájáról, ezeknek a kimutatásában a különböző NIPT-ek prediktív értékét is többnyire különböző matematikai modellek segítségével kalkulálták. A vizsgálat lehetőségéről történő tájékoztatás során ezekről is szükséges informálni a várandóst, továbbá arról, hogy a klinikai jelentőségű kópiaszám eltérések kimutatásának legbiztosabb, arany standard módszere az invazív mintavétel útján nyert magzati mintán történő CMA.

Ajánlás15

Amennyiben a teljeskörű felvilágosítást követően mégis kópiaszám szűrésre kerül sor, tájékoztatni kell a várandóst arról, hogy a kópiaszám eltérések vizsgálata során olyan CNV-k is felismerésre kerülhetnek, amelyek egyéb nem várt betegségekre utalnak valamint a klinikai következményei jelen ismereteink szerint nem megítélhetőek. A vizsgálat igénylését megelőzően indokolt döntést hozni arról, hogy a leletben ilyen nem várt eredmények is közlésre kerüljenek-e, mert ezek klinikai következményeiről történő tájékoztatás során várhatóan számos bizonytalanság merül fel [10, 11, 12, 14, 17, 18]. (III-B)

Ajánlás16

Jóllehet a DNS alapú NIPT-ek ikerterhességben is magas hatékonysággal képesek az aneuploidiák kimutatására, egyelőre ikerterhességekben a validálási vizsgálatok jóval kisebb esetszámon alapulnak, ezért az eredmény értékelése során ezt a tényt figyelembe kell venni, és erről is indokolt a tájékoztatás a teszt igénybevételéről történő döntéshozatal előtt. Tájékoztatás indokolt a "no call" eredmények magasabb esélyéről is, ami az IVF útján fogant terhességekben és anyai obesitas esetén tovább emelkedik [19, 21]. (II-2C)

Ajánlás17

A különböző NIPT-ek eredménye nem várt anyai genomikai eltérésekre (X-kromoszóma aneuploidia, anyai mozaicizmus, mikrodeléció, neoplasma, allogén transplantáció eredményeként kialakult chimerizmus) is rámutathat. Ezek kimutathatósága az alkalmazott módszer függvénye, ezért a vizsgálat kérését megelőző tájékoztatás erre a szempontra is ki kell térjen [12]. (II-2C)

Az anyai vérben keringő sejtmentes szabad magzati DNS alapú non-invazív tesztekéről (NIPT)

Ajánlás18

Ismeretlen nemű donortól történt csontvelő vagy egyéb szerv transplantáción átesett várandósok számára a magzati aneuploidiák szűrésére egyéb módszerek javasoltak [12]. (II-1A)

Ajánlás19

Speciális kihívást jelentenek az oocyta vagy embrió donáció útján fogant ikerterhességek, és ezekben az esetekben előzetes konzultáció javasolt a vizsgálat tervezésekor a NIPT-et végző laboratóriummal, hogy a választott teszt az adott helyzetben ajánlható vagy sem [12]. (II-2C)

Ajánlás20

A monogénes betegségek anyai vérből történő non-invazív szűrése, bizonyos esetekben diagnosztikája technikailag lehetséges, és Magyarországon is elérhetőek kereskedelmi forgalomban ilyen tesztek, de ezek ajánlására vonatkozó megfelelő erősségű bizonyítékok egyelőre nincsenek [12]. (III-C)

Tájékoztatás a NIPT eredményéről

Ajánlás21

Amennyiben a NIPT eredménye pozitív, azaz valamilyen aneuploidiára vagy kópiaszám eltérésre magas kockázatot igazol, a várandóst genetikai tanácsadásra indokolt irányítani [8, 12, 14, 15, 16]. (III-A)

Ajánlás22

A genetikai tanácsadáson elfogulatlan, a tanácskérő képzettségének megfelelő szinten szükséges részletes tájékoztatást nyújtani annak a rendellenességnek a várható klinikai következményeiről, legkorszerűbb kezelési lehetőségeiről, amelynek a kockázatát az elvégzett NIPT magasnak találta [8, 12, 13, 14, 15, 16]. (III-A)

Ajánlás23

Tájékoztatni kell a tanácskérőt a NIPT eredményének pozitív prediktív értékéről, az eredmény megerősítésére szóbaajövő invazív vizsgálatokról, azok módszeréről, hatékonyságáról [8, 12, 13, 14, 15, 16]. (III-A)

Ajánlás24

A terhesség befejezéséről történő döntéshozatal kizárólag a NIPT eredményének invazív mintavétel útján történő megerősítését követően engedélyezhető [8, 12, 14, 15, 16, 21]. (III-A)

Ajánlás25

A magzati eredetű DNS fragmentumok elsődleges forrása a placenta felszínes sejtjeinek apoptosisa, ezért a NIPT pozitív eredményének megerősítésére a placentáris mozaikosság biztos kizárása érdekében elsődlegesen a magzatvízsejtek vizsgálata ajánlható, mivel a magzatvízben keringő sejtek biztosan magzati eredetűek. Megerősítő vizsgálatként amniocentézis különösen ajánlott azokban az esetekben, amikor a kóros NIPT eredmény mellett ultrahangvizsgálat során semmilyen eltérés nem látható [12, 14, 15, 16]. (II-1A)

Ajánlás26

A NIPT pozitív eredményének megerősítése a végső diagnózis korábbi felállítása érdekében a tanácskérő döntése alapján történhet chorion minta vizsgálatával, ha előzetesen megtörtént a részletes tájékoztatás arról, hogy miért a magzatvízsejtek vizsgálata részesítendő előnyben, és ezt a tanácskérő megértette [5, 12, 14]. (III-A)

Ajánlás27

A lepényi mozaikosság esélyének lehető legnagyobb biztonsággal történő kizárása érdekében, amennyiben a megerősítő vizsgálat chorionmintából történik, úgy a direkt preparátum mellett a chorionbolyhok mesenchymalis eredetű sejtjeinek tenyésztése és karyotipizálás, esetleg a bolyhok enzimatis vagy mechanikus emésztését követően gyors diagnózist eredményező FISH, fluoreszcens PCR vagy CMA a választandó vizsgálat [5, 12, 14]. (II-1A)

Ajánlás28

Abban az esetben, ha eredményt a mintavétel megismétlését követően nem lehetett kiadni amiatt, mert az anyai mintában a magzati DNS frakció alacsony volt, tájékoztatni kell a várandóst, hogy egyes vizsgálatok szerint ilyen esetekben a magzati aneuploidiák kockázata emelkedett, és fel kell ajánlani a kromoszóma vizsgálatot invazív mintavétel útján. Ismételt tájékoztatás szükséges továbbá az alternatív szűrővizsgálatok (korábbi kombinált teszt, második trimeszteri ultrahangvizsgálat) hatékonyságáról [4, 5, 12, 14]. (II-2B)

Az anyai vérben keringő sejtmentes szabad magzati DNS alapú non-invazív tesztekéről (NIPT)

Azokban az esetekben, amikor az alacsony DNS frakció miatt az ismételt vizsgálatnak sincs eredménye és a vérmintavétel a 10. hét után történt, további ismételt vérvételnek többnyire nincs értelme, mert a magzati DNS frakció a 20. hétig hetente jellemzően <0,1%-kal emelkedik [12]. (II-1A)

Ajánlás29

SNP alapú NIPT esetén annak hátterében, hogy nem adható eredmény, uniparentalis disomia vagy a szülők közötti rokon kapcsolat is állhat. Amennyiben ennek gyanúja felmerül, genetikai tanácsadás keretében tájékoztatás szükséges az UPD esetleges klinikai következményeiről és arról, hogy a kérdés tisztázására invazív mintavétel és a magzati mintából molekuláris karyotipizálás javasolható [12]. (II-2B)

Ajánlás30

Amennyiben a NIPT eredménye a nemi kromoszómák valamilyen számbeli rendellenességét jelzi, ismételt fel kell hívni a várandós figyelmét a fals pozitív eredmény esélyére, és hangsúlyt kell fektetni az adott teszt pozitív prediktív értékének helyes értelmezésére. Genetikai tanácsadás keretében ismételt tájékoztatás szükséges a valódi pozitív esetben várható klinikai következményekről, kezelési lehetőségekről és az adott eltérés esetleges társadalmi vonatkozásairól. Ezek a szempontok fontos szerepet kell kapjanak a megerősítő invazív vizsgálat igénybevételéről történő döntéshozatalban is [10, 12, 14, 17, 18, 19]. (III-A)

Ajánlás31

Amennyiben a NIPT eredménye klinikai jelentőségű kópiaszám eltérést igazol, a várható következményekről és a megerősítést célzó vizsgálatokról (invazív mintavétel, a mintából CMA) genetikai tanácsadás keretében részletes tájékoztatás indokolt [10, 11, 12, 14, 17, 18]. (III-A)

Ajánlás32

Azokban az esetekben is genetikai tanácsadás keretében történő részletes tájékoztatás javasolt az eredményről és a szóbajövő további vizsgálatokról, amikor a NIPT valamilyen anyai genomikai eltérést igazol [10, 11, 12, 14, 17, 18]. (III-A)

Elvárások az ajánlható NIPT-ekkel szemben

Ajánlás33

A NIPT eredményéről szóló leletben minden esetben fel kell tüntetni az alábbi adatokat:

- a) A várandós azonosítását szolgáló adatok közül legalább kettőt: név, születési datum,
- b) a minta típusa, a mintavétel dátuma, és a mintának a vizsgálatot végző laboratóriumba érkezésének dátuma,
- c) ultrahangvizsgálattal megerősített terhességi kor a vérvétel időpontjában,
- d) a leletkészítés dátuma,
- e) a vizsgálatot igénylő várandós részletes előzményi adatai
- f) a végzett teszt módszertana,
- g) a végzett teszt korlátai,
- h) a magzati DNS frakció aránya,
- i) az eredmény magas vagy alacsony kockázatot igazol,
- j) pozitív eredmény esetén javaslat az eredmény invazív vizsgálat útján történő megerősítésére vonatkozóan,
- k) lehetőség szerint a teszt eredményének pozitív és negatív prediktív értékére vonatkozóan személyre szabott kalkuláció is [22]. (III-A)

Ajánlás34

A NIPT-eket végző laboratóriumokkal szemben elvárás, hogy az általuk végzett tesztre vonatkozóan olyan tájékoztató anyagokkal segítsék a teszt igénybevételére vonatkozó döntést, majd az eredmény megértését, amelyek jól érthető információkat nyújtanak az adott teszt szenzitivitásáról, specifitásáról, pozitív és negatív prediktív értékéről [23]. (III-A)

Ajánlás35

Azok a laboratóriumok, amelyeknek nincsenek adataik az általuk végzett teszt szenzitivitásáról, specifitásáról, pozitív és negatív prediktív értékéről, ne ajánlják a tesztjük 21-, 18-, 13-triszómia prenatalis szűrésére [22]. (III-A)

Az anyai vérben keringő sejtmentes szabad magzati DNS alapú non-invazív tesztekéről (NIPT)

Ajánlás36

Azokban az esetekben, amikor a vizsgálatnak nincs eredménye, az erről szóló leletben az okát is fel kell tüntetni annak, hogy miért nincs eredmény [22]. (III-A)

Ajánlás37

A nemi kromoszómák számbeli rendellenességeinek vonatkozásában is elvárható a detekciós arány, fals pozitív ráta valamint a pozitív és negatív prediktív érték feltüntetése a leletben. Nem javasolható ezeknek a rendellenességeknek a vizsgálata olyan laboratóriumoknak a tesztjeivel, amelyek ilyen vonatkozású saját adatokkal nem rendelkeznek [11, 22]. (III-A)

Ajánlás38

A kópiaszám eltérésekre vonatkozóan is elvárható a detekciós arány, fals pozitív ráta valamint a pozitív és negatív prediktív érték feltüntetése a leletben. Az egyes rendellenességek alacsony prevalenciája miatt saját adatokon alapuló információt csak néhány rendellenességre vonatkozóan képes néhány laboratórium nyújtani [11, 22]. (III-A)

Ajánlás39

Nem javasolható a teljes genomban a kópiaszám eltérések vizsgálata. Amennyiben a tanácskérő ilyen mélységű vizsgálatot igényel, akkor indokolt felhívni a figyelmét arra, hogy a kópiaszám eltérések a legnagyobb biztonsággal diagnosztikus értékű vizsgálattal ismerhetők fel. Ennek érdekében amniocentézis vagy chorion mintavétel útján nyert magzati mintából kromoszomális microarray vizsgálat jön szóba különös tekintettel arra, hogy az újabb tanulmányok eredményei alapján a megfelelő tapasztalattal végzett invazív mintavétel kockázata nem haladja meg a 0,2 %-ot [11, 22]. (III-A)

NIPT beillesztése a prenatális szűrővizsgálatok rendszerébe

Ajánlás40

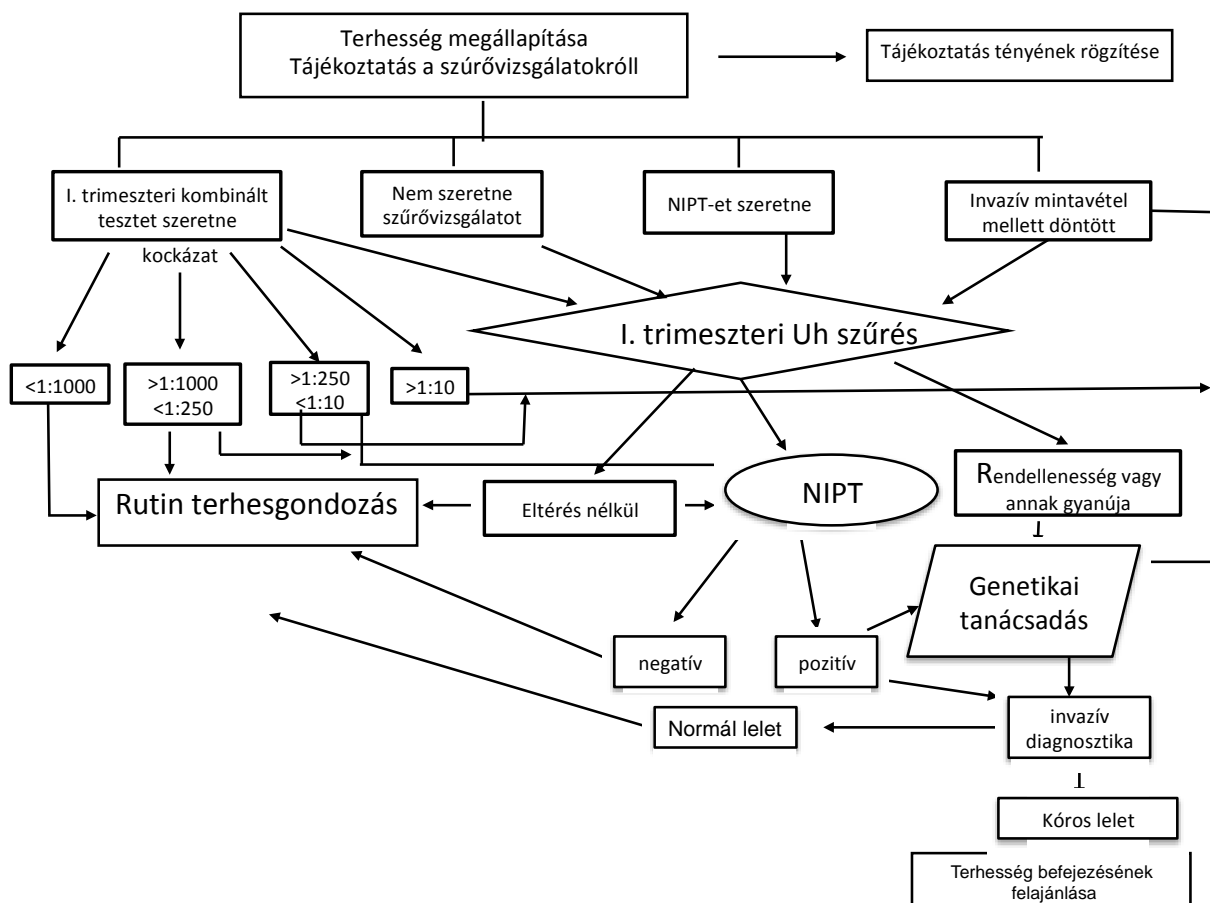
A Down-kór szűrésének hatékony módszere az első trimeszteri kombinált szűrés, amely a magzati tarkóredő és két biokémiai marker (szabad béta hCG és PAPP-A) mérésén alapul. A költséghatékonysági vizsgálatok eredménye szerint populációs szinten a NIPT-ek leghatékonyabban contingens módon illeszthetők be a szűrővizsgálatok rendszerébe. Első lépcsőben kombinált teszt javasolt, és a gyakori triszómiák valamelyikének magas (1:250-1:10) vagy közepes (1:250-1:1000) kockázata esetén második lépcsőben NIPT [13, 14, 23, 24, 25]. Amennyiben az első lépcsőben végzett szűrővizsgálat alapján a kockázat > 1:10, NIPT helyett az invazív mintavétel részesítendő előnyben [13, 14, 15, 16]. (I-A)

Minőségbiztosítási kritériumok

Ajánlás41

A vizsgálatokat végző laboratóriumoknak saját külső és belső minőségbiztosítási kontrollal kell rendelkezniük, mely többek között magában foglalja a laboratórium páciens tájékoztatásra, beleegyező nyilatkozatok tartalmára, használatára, mintavételre és szállításra, laboratóriumi eszközökre, személyzetre, képzettségre, eredményadás idejére, lelet tartalmára vonatkozó meghatározásokat [24, 25, 26].

Ezen túlmenően a hazánkban végzett vizsgálatokról a hazai szolgáltatók és az invazív diagnosztikát végző prenatális központok együttműködésével javasolt egy hazai NIPT regiszter felállítása, amelynek adatai lehetőséget teremtenének arra, hogy hiteles hazai adatokra is lehessen támaszkodni a NIPT-ekről történő tájékoztatás során. (III-A)



VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Klinikai genetikus szakorvos

Szülész-nőgyógyász szakorvos

Orvosi laboratóriumi diagnosztikai szakorvos

Molekuláris genetikai diagnosztikai szakorvos

Védőnő: a várandós gondozása, szűrőtesztekkel kapcsolatos tájékoztatás

Laboratóriumi szakorvos, molekuláris genetikus szakorvos

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Megfelelő ultrahangkészülék, laboratóriumi vizsgáló készülék.

Jelenleg a szűrés államilag nem támogatott. Az alkalmazás további feltétele, hogy földrajzilag elérhető legyen a szolgáltatás.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Szűrés lehetőségéről a várandósok a szülész-nőgyógyász szakorvostól, védőnőtől, illetve a szűrést nyújtó ellátók tájékoztató anyagaiból szereznek ismeretet. A szűrésben való részvétel feltétele, hogy időben jelentkezzenek a várandósok a szűrésre (11. és 18. terhességi hét között). A másik feltétel, hogy földrajzilag elérhető szolgáltatást találjanak.

1.4. Egyéb feltételek

Nem releváns.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem releváns.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem releváns.

2.3. Táblázatok

Nem releváns.

2.4. Algoritmusok

Nem releváns.

2.5. Egyéb dokumentum

Nem releváns.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Szűrővizsgálatok:

A szűrést végzők belső mutatószámai: Gyakori aneuploidiák **felismerési aránya**: meghatározandó a NIPT-ek alkalmazása esetén az az arányszám (szenzitivitás), mely megmutatja, hogy a szűrt populációból milyen arányban kerülnek felismerésre a számbeli kromoszóma eltérésekkel sújtott magzatok.

Szűrővizsgálat ál-pozitív aránya: meghatározandó szűrővizsgálati módszerként az egészséges magzatot hordozók körében a pozitív szűrési eredmény aránya (specifititás).

Diagnosztikus célú vizsgálatok:

Vetelési arány: Az az arányszám, mely megmutatja, hogy invazív beavatkozásokat követően milyen arányban következnek be vetelés a beavatkozás után egy hónapon belül.

Ál-pozitív arány: Az egészséges magzatot hordozók körében a pozitív diagnosztikai eredmény aránya.

Ál-negatív arány: A beteg magzatot hordozók körében a negatív diagnosztikai eredmény arány.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata az érvényességének lejárta előtt fél évvel kezdődik el. A frissítés megkezdésére az Egészségügyi Szakmai Kollégium Klinikai genetika Tagozat aktuális irányelvfejlesztő felelőse köteles emlékeztetni a fejlesztőcsoport minden tagját/a tagozat elnökét, aki kijelöli a felülvizsgálatért felelős személyt/személyeket.

Soron kívüli felülvizsgálatra kerül sor, ha az ajánlások alátámasztását biztosító bizonyítékokban vagy a hazai ellátórendszerben változás következik be.

IX. IRODALOM

[1.] Chitayat D, Langlois TS, Wilson D. et al: Reaffirmed guidelines Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2011;33(7):736-750 sogc.org/.../prenatal-screening-for-fetal-aneuploidy-in-singleton-pregnancy

[2.] Hemming K², Allen S³, Morris RK^{1,4}, Kilby MD: The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. BJOG. 2017 Jan; 124(1):32-46. doi: 10.1111/1471-0528.14050. Epub 2016 May 31

[3.] Gil MM, Accurti V, Santacruz B et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50: 302–314

[4.] Egészségügyi szakmai irányelv – A koraterhességi diagnosztikus és az alap (basic) szülészeti ultrahang-szűrővizsgálatokról
Egészségügyi Közlöny 2020.12.

- [5.] Egészségügyi szakmai irányelv –A Down-szindróma és a gyakori számbeli kromoszóma-rendellenességek prenatalis szűréséről és diagnosztikájáról
Egészségügyi Közlöny 2021.06.
<https://kollegium.aeek.hu> 000860
- [6.] Egészségügyi szakmai irányelv - A méhen belüli, élő várandósság megállapításáról és rizikóbesorolásáról a várandós gondozásba vétele céljából
Egészségügyi Közlöny 2021. 01.
<https://kollegium.aeek.hu> 001380
- [7.] 26/2014. (IV. 8.) EMMI rendelet a várandósgondozásról. Hatályos Jogszabályok Gyűjteménye [Internet]
http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A1400026.EMM (2016.03.16.)
- [8.] 2008. évi XXI. törvény a humán genetikai adatok védelméről, a humán genetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól. Hatályos Jogszabályok Gyűjteménye [Internet].
http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0800021.TV (2016.03.16.)
- [9.] Mackie FL, Benn P, Borrell A, Chiu RW, et al. Position statement from the chromosome abnormality screening committee on behalf of the Board of the International Society for prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2015;35:725–34.
- [10.] Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2016;18:1056–1065.
- [11.] Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, et al: Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening *European Journal of Human Genetics* (2015) 23, 1438–1450 & 2015 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1018-4813/15
- [12.] Palomaki G, Messerlian GM, Halliday JV: Prenatal screening for common aneuploidies using cell-free DNA: UpToDate last updated: Aug 18, 2021
- [13.] Audibert F, De Bie I, Johnson J-A, et al: Joint SOGC-CCMG Clinical Practice Guideline. *JOGC* Vol39, 9, P805-817, Sept 01, 2017 No. 348-Joint SOGC-CCMG Guideline: Update on Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, Fetal Anomalies, and Adverse Pregnancy Outcomes <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.01.032>.
- [14.] Kozłowski P, Burkhardt T, Gembruch U, et al: DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures *Ultraschall Med* 2019 Apr;40(2):176-193. DOI: 10.1055/a-0631-8898
- [15.] Salomon LJ, Alfirevic Z, F. Audibert F, 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.
doi: 10.1002/uog.13393. Epub 2014 Jun 3.
- [16.] Salomon LJ, Alfirevic Z, F. Audibert F, et al.: ISUOG updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 815–816
DOI: 10.1002/uog.17483 wileyonlinelibrary.com
- [17.] ACOG Practice bulletin. No. 163: screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2016;127:e123–e127. doi: 10.1097/AOG.0000000000001406.
- [18.] Rose NC, Kaimal AJ, Dugoff L, et al: ACOG Practice bulletin. No. 226: screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2020, 136. E48-69. doi: 10.1097/AOG.0000000000004084

Az anyai vérben keringő sejtmentes szabad magzati DNS alapú non-invazív tesztekéről (NIPT)

[19.] Palomaki GE, Chiu RWK, Pertile MD, et al: International Society for Prenatal Diagnosis Position Statement: cell free (cf)DNA screening for Down syndrome in multiple pregnancies. Prenat Diagn. 2020; Oct. <https://doi.org/10.1002/pd.5832>

[20.] Judah H, Gil MM, Syngelaki A, Galeva S, et al: Cell-free DNA testing of maternal blood in screening for trisomies in twin pregnancy: updated cohort study at 10-14 weeks and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;58(2):178. Epub 2021 Jul 10.

[21.] 1992. évi LXXIX. törvény a magzati élet védelméről: Hatályos Jogszabályok Gyűjteménye http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=99200079.TV (2016.03.16.)

[22.] Deans Z C., Allen S, Jenkins L, et al. Recommended practice for laboratory reporting of non-invasive prenatal testing of trisomies 13, 18 and 21: a consensus opinion. Prenatal Diagnosis 2017, 37, 699–704

[23.] Hill M, Wright D, Daley R, et al: Evaluation of non-invasive prenatal testing (NIPT) aneuploidy in an NHS setting: a reliable accurate prenatal non-invasive diagnosis (RAPID) protocol BMC Pregnancy and Childbirth 2014, 14:229 <https://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/229>

[24.] Chitty L, Cameron L, Daley R, et al. RAPID non-invasive prenatal testing (NIPT) evaluation study. In: National Institute for Health Research, editor. Executive summary. 2015. p. 1–8. Available from: <https://legacyscreening.phe.org.uk/fetalanomalies> [Google Scholar]

[25.] Guidance NHS Fetal Anomaly Screening Programme (FASP): programme overview. Information on the programme, including commissioning, quality assurance, education and training. From: Public Health England Published 1 January 2013 Last updated 27 July 2021

[26.] De Sousa MJR, Albuquerque M, Ribeiro R, et al: Evaluation of Noninvasive Prenatal Testing (NIPT) guidelines using the AGREE II instrument. J Mat-Fetal & Neonat Med 09 Sep 2018 <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1494716>

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

A fejlesztőcsoport a Klinikai genetika Tagozaton belül 2019 szeptemberében tartott tagozati ülésen alakult, majd a fejlesztőcsoport 2019 novemberében tartott szakmai ülésen bővült ki. Ezt követően a társszerzők többszöri konzultáció és közös, illetve egyéni munka során készítették el a jelen egészségügyi szakmai irányelvet. A jelen tartalmat minden társszerző és véleményező tagozat, amely az adaptációban részt vett vagy véleményezőként szerepelt, elfogadta.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A jelen egészségügyi szakmai irányelv korábban érvényben levő „Down-kór szűrése és diagnosztikája” protokoll útmutatásaiból indult ki. A szakirodalom-kutatás során a fejlesztőcsoport a Pubmed és Google Scholar adatbázisban keresett adaptálható egészségügyi szakmai irányelveket a következő keresőszavak alkalmazásával: „NIPT”, „non-invasive”, „cffDNA”, „prenatal”, „Down”, „screening”. Ezt követően a fellelt egészségügyi szakmai irányelveket áttekintették és kiválasztásra került a magyarországi adaptációra alkalmas egészségügyi szakmai irányelvek köre. A fejlesztőcsoport tagjai megegyeztek abban, hogy az ACOG, a SCOG és NICE irányelvek ajánlásai kerülnek magyar adaptációra – figyelembe véve a hazai viszonyokat, az ellátórendszer sajátosságait és a jelen egészségügyi szakmai irányelv tárgyát, illetve – ahol szükséges – további ajánlásokkal egészítették ki azokat (ezek esetében azonban a forrásnak az adott állítás mögött szerepelni kell). Minden egyéb állítás/ajánlás a felhasznált források (cikkek, review) szerzői, valamint a fejlesztőcsoport informális konszenzussal kialakított véleményét tükrözi.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A külföldi egészségügyi szakmai irányelvek által alkalmazott, az evidenciák erősségén alapuló rangsorolási jelölés került átvételre az egészségügyi szakmai irányelv adaptálása során.

A felhasznált eredeti tanulmányok nem kerültek kritikus értékelésre, a fejlesztőcsoport elfogadta az irányelveket kiadó nemzetközi szervezetek feldolgozásának eredményét, a szakértők véleményét.

Az anyai vérben keringő sejtmentes szabad magzati DNS alapú non-invazív tesztekéről (NIPT)

4. Ajánlások kialakításának módszere

A fejlesztőcsoport a releváns nemzetközi egészségügyi szakmai irányelveket, ajánlásokat és a nagy esetszámokat tartalmazó cikkek megállapításait alapvetően iránymutatónak tartja a hazai ellátási gyakorlatra.

A kapcsolódó nemzetközi egészségügyi szakmai irányelvek részleges hazai adaptációja történt. Az egészségügyi szakmai irányelvekből átvett, magyarra fordított ajánlások és magyarázatok mögött a kapcsolódó referenciák megjelölése is szerepel, illetve ezen források összegyűjtve a dokumentum Irodalomjegyzék fejezetében külön is feltüntetésre kerültek.

5. Véleményezés módszere

Az ellátásban érintett szakmai kollégiumi tagozatoknak a tervezetet eljuttatva a felelős a visszaérkező javaslatokat és véleményeket összesítette, majd a javasolt módosításokat feltüntetve a tervezetet a fejlesztőcsoport tagjainak ismételt elküldte véleményeztetésre. Az elfogadott módosítások beépítésre kerültek.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Független szakmai szakértő nem véleményezte az irányelvet.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem releváns.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem releváns.

1.3. Táblázatok

Nem releváns.

1.4. Algoritmusok

Nem releváns.

1.5. Egyéb dokumentumok

Nem releváns.