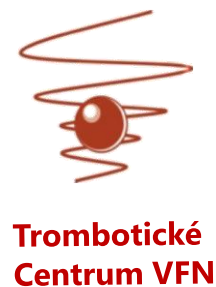


SOUČASNÉ MOŽNOSTI KARDIOLOGA V INDIKACE MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉHO VYŠETŘENÍ (FVL, FII, CYP2C19 A CYP2C9)



Doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

XXXI. Výroční sjezd České kardiologické společnosti

Blok ČSTH, 14. 5. 2023, BRNO

mutace FV Leiden a mutace genu protrombinu (20210G >A)

Význam stanovení geneticky determinovaných trombofilií

Jasný klinický význam u trombofilním stavu mají jen určení:

- **mutace FV Leiden a mutace genu protrombinu (20210G >A)**

Polygenní rizikové skóre v TC (VTE, recidiva): FVL, mFII, FXI, ABO, FGG (GWAS studie)

O.R. > 1.5: u homozygotů FXI rs 228952 (v populaci 16,35%) a u homozygotních osob s non 0 (v populaci 17,31%) (registr TC VFN Praha)

Během 6 let po 1. VTE je rekurence při pozitivě 5 mutací 20,3%, při nálezu 1 mutace 9,4 % (van Hylckama Vlieg A, Circ Cardiovasc Genet. 2014, 7(6):806-13)

Současně stanovení negenetického rizikového skóre - navýšení odhadu pravděpodobnosti vzniku VTE

U trombofilií genetické vyšetření polymorfismů MTHFR 677 nebo 1298, či PAI-1 nemá žádný význam pro stanovení rizika VTE.

FVL (1691 G>A)	Počet	%
n =	2637	
HET		8,15 %
HOM		0,11 %
Neg (wild type)		91,73 %
F II (20210G >A)	Počet	%
n =	2637	
HET		2,24 %
HOM		0,04 %
Neg (wild type)		97,72 %

VZP-výkony odb. 816 (od r. 2018) - molekulární genetika_změna od 1. 4.2023

VZP-výkony odb. 816 - rok 2018 - molekulární genetika_změna od 1. 4.2023

Kód výkonu	Název	Indikace	MKN/ORPHA	min. vyš. gen (HGNC)	Rozsah	Frekvence	Cena (Kč)	Podmínky
1. Frekventní vyšetření jednoznačně identifikovaná MKN, OMIM/ORPHA								
94946	Def. faktoru V (Leiden)	odb. 208, 101, 202, 603, 209 a 210 v rámci PZS se statutem vysoce specializovaného cerebrovaskulárního a iktového centra, 128 - pracoviště hemodialýzy	D 68.x, I 74.x, O 15.x, O 02.0, O 02.1, O 45.x, O 03.x, P 05.x, N 96, N 97, F64.0	F5	1691G>A	1/život	1 449	<p>před zahájením kombinované perorální hormonální kontracepce a/nebo hormonální substituční léčby estrogény (HRT) u žen s pozitivní osobní anamnézou prodělané tromboembolické nemoci (TEN), nebo s pozitivní rodinnou anamnézou výskytu TEN u příbuzných první linie (matky, otce, vlastních sourozenců a dětí probanda);</p> <p>po prodělané idiopatické TEN při pátrání po vyvolávající příčině a při rozhodování o délce antikoagulační léčby;</p> <p>po opakovaných min. třech potratech v 1. trimestru gravidity nebo u každé ztráty plodu po tomto období gravidity; před ovariální stimulací při IVF</p> <p>u těhotných žen s pozitivní osobní nebo rodinnou anamnézou prodělané TEN, nebo s těmito komplikacemi v graviditě, tj. při těžkých formách preeklampsie, růstové retardaci plodu nebo po abrupci placenty;</p> <p>z jiných důvodů může dané vyšetření indikovat (na základě klinického a event. laboratorního vyšetření) pouze lékař trombotického centra nebo ÚHKT Praha.</p> <p>U dg. F64.0 v případě transsexualismu typu TS female to male a TS male to female před plánovaným zahájením hormonální terapie</p>
94947	Faktor II 20210G>A							

CYP2C9 / VKORC1

Antikoagulační terapie (VKA) u významných trombofilií

VKA - snížení aktivity na vitamínu K závislé jaterní gama-karboxylázy (f. II, VII, IX a X, a proteinů C a S)

Metabolická transformace warfarinu je ve 40 % podmíněna geneticky (CYP 450 2C9, nebo VKORC1), což je hlavní příčinou individuální variability efektu léčby warfarinem (ovlivňuje dávkování)

polymorfizmy genu pro cytochrom CYP 2C9: s alelami 2C9*2 (C 430 T) a 2C9*3 (A 1075C) stačí k udržování optima INR menší dávky warfarinu než pacientům s alelou 2C9*1

mutace v genu VKORC1: vede k nižší tvorbě enzymu VKORC1 (zvyšuje riziko krvácení)

Vliv CYP2C9 a VKORC1 na průměrnou denní dávku warfarinu dle genotypu – ČR (registr TC VFN Praha)

Senzitivita Warfarinu	kombinace genotypu		Prevalence v ČR (n 1448)	klinické doporučení dle Mayo clinic	průměrná denní dávka warfarinu v mg dle Mayo clinic
	VKORC 1	CYP2C9			
velmi vysoká	A/A	*1/*3,*2/*2,*2/*3,*3/*3	1,7%	snížit dávku + častěji INR	< 2,0 - 2,1
	G/A	*3/*3			
vysoká	A/A	*1/*2	3,0%	snížit dávku + častěji INR	2,6 - 3,5
	G/A	*2/*3			
	G/G	*3/*3			
střední	A/A	*1/*1	25,8%	snížit dávku + častěji INR	3,5 - 4,1
	G/A	*1/*2,*1/*3,*2/*2			
	G/G	*2/*3			
mírná	G/G	*1/*2,*1/*3,*2/*2	13,0%	častěji kontrola INR	5,3
normální	G/A	*1/*1	27,7%	běžná léčba dle SPC	5,6
Méně než normální	G/G	*1/*1	28,8%	zvýšit dávku + častěji INR	6,1 - > 7,0

VZP-výkony odb. 816 (od r. 2018) - molekulární genetika_změna od 1. 4.2023

VZP-výkony odb. 816 - rok 2018 - molekulární genetika_změna od 1. 4.2023

Kód výkonu	Název	Indikace	MKN/ORPHA	min. vyš. gen (HGNC)	Rozsah	Frekvence	Cena (Kč)	Podmínky
1. Frekventní vyšetření jednoznačně identifikovaná MKN, OMIM/ORPHA								
94957	Cytochrom P450, polypeptid 2C9 + VKORC 1	odb. 208, 202, 101, 209 a 210 v rámci PZS se statutem vysoce specializovaného cerebrovaskulárního a iktového centra.	E88.8	CYP2C9	416C>T, 1061A>C	1/život	1 952	

CYP2C19

CYP2C19 - metabolizování klopidogrelu

Enzym CYP2C19 se podílí na metabolizaci velkého množství léků, vč. klopidogrelu

V populaci nejrozšířenější alely CYP2C19*1, CYP2C19*2 a CYP2C19*3: alela *2 je charakterizována záměnou nukleotidu G za A na pozici 681 v exonu 5, alela *3 je způsobena záměnou nukleotidu G za A na pozici 636 v exonu 4

Frekvence výskytu alely CYP2C19*2 je v kavkazské populaci kolem 15 %, u alely CYP2C19*3 je to méně než 1 %

Nositelé alel genotyp CYP2C19*1 (*1/*1) mají normální aktivitu vzniklého enzymu

Nositelé alel genotypu CYP2C19*2 a *3 mají sníženou (genotyp *1/*2, *1/*3) nebo dokonce žádnou (genotyp *2/*2, *3/*3, *2/*3) aktivitu vzniklého enzymu.

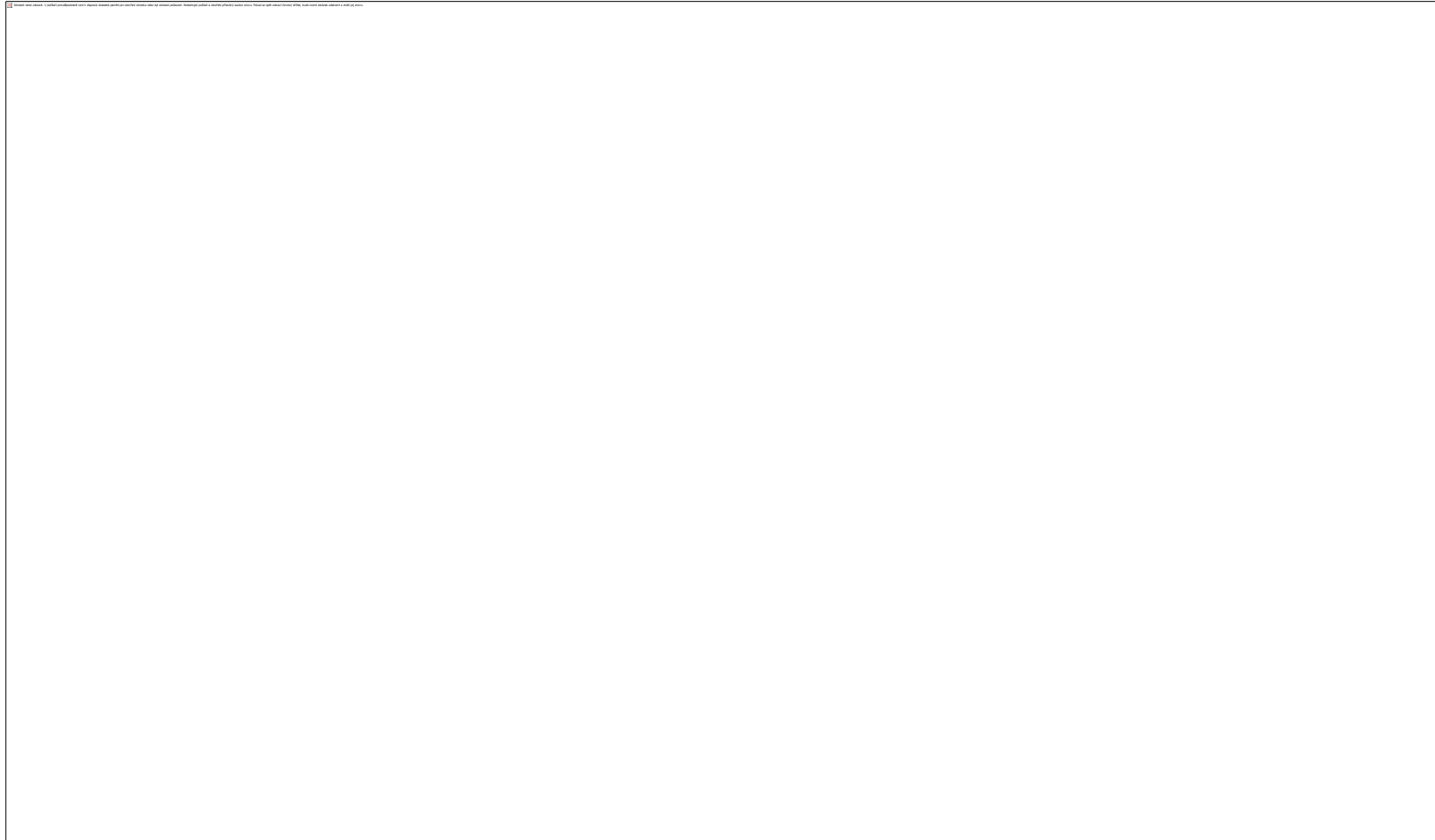
Polymorfismus Cytochrom P450 CYP2C19

- výskyt v české populaci (registr TC VFN Praha)

CYP2C19 (*1/*2/*3)	Genotyp - frekvence (%)						Frekvence alel (95% limit spolehlivosti)			HWE χ^2 test
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	*1	*2	*3	
Celkem (n = 1539)	74,92	22,68	0,13	2,27	0,00	0,00	0,863 (0.851-0,875)	0,136 (0.124-0,149)	0,001 (0.000-0,002)	P= 0,3697
Muži (n =1030)	75,92	22,04	0,10	1,94	0,00	0,00	0,870 (0.854-0,884)	0,130 (0.116-0,145)	0,001 (0.000-0,002)	P= 0,5497
Ženy (n =509)	72,89	23,97	0,20	2,95	0,00	0,00	0,850 (0.826-0,872)	0,149 (0.127-0,172)	0,001 (0.000-0,003)	P= 0,3331

Polymorfismus Cytochrom P450 CYP2C19

- výskyt celosvětově



Stanovení genotypizace CYP2C19 – PCI

Inhibitory P2Y12 (tikagrelor a prasugrel) jsou účinnější v prevenci aterotrombogeneze (IM) ve srovnání s klopidogrelem, ale s vyšším rizikem krvácivých komplikací

ACCF/AHA/SCAI doporučují u pacientů s PCI genetické testování CYP2C19 – u pacientů s potenci „špatného“ výsledku z důvodu nedostatečné inhibice krevních destiček (IIB/c)

Pokyny ESC:

Genotypizace CYP2C19 může poskytnout užitečné prognostické údaje o kardiovaskulárním riziku u pacientů podstupujících PCI pro ACS; rutinní genotypizace jako vodítka pro eskalaci na prasugrel nebo tikagrelor u pacientů bez alely CYP2C19*2*3 se však nedoporučuje vzhledem k nedostatku klinických studií prokazujících klinickou užitečnost těchto strategií.-(Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D et al.: *JACC Cardiovasc Interv.* 2019; 12(16):1521–1537).

Genotypizace CYP2C19 má význam jako vodítka pro rozhodování o antiagregačních lécích po PCI u vybraných vysoce rizikových skupin pacientů.

Význam genotypizace CYP2C19

Riziko skóre: ABCD-GENE (věk, index tělesné hmotnosti, chronické onemocnění ledvin, DM2T a genotypizace CYP2C19) predikce vyšší reaktivitu trombocytů a riziko MACE u pacientů léčených klopidogrelem (Angiolillo DJ, Capodanno D, Danchin N, et al. ...score ABCD-GENE. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020; **13**(5):606–617)

POPular gene. st.: (2488 pac.): prospektivní studie demonstrují klinickou užitečnost používání testování genotypu CYP2C19 jako vodítka pro protidestičkové terapie pacientům s PCI.

Dop.: nosiče CYP2C19*2 a/nebo *3: s ticagrelorem nebo prasugrelem (*1/*1): s klopidogrelem

Tato strategie by nezvýšila riziko trombotických komplikací a současně snížila riziko krvácení ve srovnání se standardní léčbou tikagrelorem nebo prasugrelem.

VZP-výkony odb. 816 (od r. 2018) - molekulární genetika_změna od 1. 4.2023

VZP-výkony odb. 816 - rok 2018 - molekulární genetika_změna od 1. 4.2023

Kód výkonu	Název	Indikace	MKN/ORPHA	min. vyš. gen (HGNC)	Rozsah	Frekvence	Cena (Kč)	Podmínky
1. Frekventní vyšetření jednoznačně identifikovaná MKN, OMIM/ORPHA								
94966	Cytochrom P450 2C19	odb. 208, 101, 209, 305	E88.8	CYP2C19	19154G>A, 17948G>A, - 806C>T	1/život	2 929	

Závěr

Od 1. 1. 2018 (revize 1.4.2023) platí pravidla pro vykazování indikované a provedené specifické péče. (viz [Informace pro poskytovatele hrazených služeb v odbornosti 816 – laboratoř lékařské genetiky - VZP ČR](#) , příloha: Stratifikace odb. 816 (dokument MS EXCEL), kde je jasně definován název vyšetření, odbornost indikujícího lékaře a příslušná diagnóza.

Bohužel do výše uvedených výkonů ZP u indikujících odborností nespadají specializované interní odbornosti: 102 – angiologie a 107 – kardiologie. Ponechána je pouze odbornost 101 - vnitřní lékařství...

... pokud nejsou na žadance pro molekulárně-genetické vyšetření uvedeny všechny náležitosti (odb., dg.), tak zdravotní pojišťovna nehradí provedené výkony provádějícím laboratořím.

**Budoucnost účelné genotypizace: predikce rizika aterotrombotických a krvácivých komplikací:
multifaktoriální algoritmy predikce rizika (individuální rizikovost pacienta)**



Děkuji za pozornost

Trombotické centrum VFN a 1. LF UK (www.vfn.cz)

Trombocentrum prof. Kvasnička s.r.o. (www.trombocentrum.cz)