

POUČENIE O GENETICKOM LABORATÓRNYM VYŠETRENÍ

1. Popis účelu navrhovaného genetického laboratórneho vyšetrenia TRISOMY test:

TRISOMY test vrátane všetkých jeho variant je **neinvasívny prenatálny skriningový test z kategórie NIPT** (Non Invasive Prenatal Testing), ktorý sa realizuje z krvi tehotnej ženy poučené v súlade so zákonom a identifikovanej na strane 1 tejto žiadanky („**tehotná**“) na určenie rizika úplnej trizómie niektorého z chromozómov 21, 18 alebo 13, aneuploidie pohlavných chromozómov, prítomnosti vybraných chromozómových mikrodelení a/alebo stanovenia pravdepodobného pohlavia plodu („**Test**“ alebo „**Testy**“). Test je vykonávaný vo formach uvedených v písm. a) až d) nižšie tohto bodu spoločnosťou **Medirex, a.s.**, so sídlom Holubyho 35, 902 01 Pezínok, IČO: 35 766 450, v jej centrálnom laboratóriu na adrese Galvaniho 17/C, 821 04 Bratislava („**Laboratórium**“) a jej spolupracujúcimi dodávateľmi.

Výraz „**trizómia**“ znamená, že v jadrách buniek plodu sa namiesto v obvyklých 2 kópiách nachádza niektorý z vyšetřovaných chromozómov v 3 kópiách, teda v jadrách buniek sa nachádza 47 chromozómov (nie 46 = 2x23 ako je to za fyziologických okolností). Ak sa v 3 kópiách vyskytuje chromozóm 21, ide o trizómiu 21, ktorá spôsobuje Downov syndróm, trizómia 18 spôsobuje Edwardsov syndróm a trizómia 13 Patauov syndróm.

Výsledky Testov môžu obsahovať aj prípadne len informácie o pravdepodobnom alebo chromozómovom pohlaví plodu a o patologickej sade pohlavných chromozómov, ktoré sa poskytujú len v rozsahu tohto Poučenia o genetickom laboratórnym vyšetrení („**Poučenie**“), inak tieto informácie nebudú vo výsledku uvedené. Pohlavie plodu sa stanovuje na základe prítomnosti a kvantít DNA úsekov zodpovedajúcim pohlavným chromozómom X a Y. Poskytnuté informácie o pohlaví plodu sa riadi legislatívou platnou v štáte, v ktorom bola vzorka odobraná.

a. TRISOMY test je Test na určenie rizika úplnej trizómie chromozómov 21, 18 alebo 13 pravdepodobného pohlavia plodu.

b. TRISOMY test XY je Test, ktorým sa zisťuje riziko úplnej trizómie niektorého z chromozómov 21, 18 a 13, chromozómové pohlavie plodu a aneuploidie pohlavných chromozómov.

Tabuľka 1: TRISOMY test

Trizómie	Pohlavie plodu
Downov syndróm (trizómia 21)	áno,
Edwardsov syndróm (trizómia 18)	pravde-
Patauov syndróm (trizómia 13)	podobné pohlavie

Tabuľka 2: TRISOMY test XY, vyšetřované chromozómové poruchy

Trizómie	Pohlavie plodu	Aneuploidie pohlavných chromozómov
Downov syndróm (trizómia 21)	áno,	Turnerov syndróm (45,X)
Edwardsov syndróm (trizómia 18)	chromo-	Klinefelterov syndróm (47,XXY)
Patauov syndróm (trizómia 13)	zómové pohlavie	XYY syndróm (47,YY)
		XXX syndróm (47,XXX)

c. TRISOMY test + je Test, ktorým sa zisťuje riziko úplnej trizómie niektorého z chromozómov 21, 18 a 13, chromozómové pohlavie plodu, aneuploidie pohlavných chromozómov a tiež prítomnosť vybraných chromozómových mikrodelení, pri ktorých chýba časť niektorého chromozómu.

Tabuľka 3: TRISOMY test +, vyšetřované chromozómové poruchy

Trizómie	Pohlavie plodu	Aneuploidie pohlavných chromozómov	Mikrodelenčné syndrómy
Downov syndróm (trizómia 21)	áno,	Turnerov syndróm (45,X)	DiGeorgeov syndróm (22q11)
Edwardsov syndróm (trizómia 18)	chromo-	Klinefelterov syndróm (47,XXY)	Praderov-Williho a Angelmanov syndróm (15q11)
Patauov syndróm (trizómia 13)	zómové pohlavie	XYY syndróm (47,YY)	Cri-du-chat syndróm (5p15)
		XXX syndróm (47,XXX)	Syndróm delécie 1p36
			Wolfov-Hirschhornov syndróm (4p16.3)

d. BabyGen je Test, ktorým sa zisťuje pravdepodobné pohlavie plodu.

2. Popis navrhovaných postupov pre Test:

a. Test vyžaduje odber malého množstva (10 ml) krvi získaného zo žily tehotnej odberovou súpravou. Odber je možné spraviť od 11. týždňa tehotenstva. Po prvom odbere je v 3,9% prípadov potrebné odber opakovať za nízky podiel DNA plodu v celkovej izolovanej cirkulujúcej DNA. Pre odbery realizované pred ukončením 12. týždňom je toto riziko o niečo vyššie. Opakovanie odboru sa môže vyžadovať aj pre neodporiadanie prenatálnych podmienok Testu.

b. Vzorky krvi sa odberajú do skúmaviek EDTA/Cell-Free DNA BCT[®] (Streck) alebo alternatívnych skúmaviek podľa odporúčania Laboratória. Vzorky krvi, plazmy alebo DNA sa odošlú do Laboratória, ktoré zabezpečí laboratórne vyšetřenie a vydá interpretovaný výsledok Testu v elektronickej forme.

c. Laboratórium spracuje len vzorky doručené spolu so správne vyplnenou žiadosťou, podpísaným odporúčaním lekára a týmto Poučením popísaným tehotnou. Zber vzoriek, ich odoslanie do Laboratória a doručenie výsledkov Testu indikujúcomu lekárovi zabezpečuje zmluvná laboratórium v krajine odberu vzorky.

d. Predmetom Testu je cirkulujúca DNA izolovaná z plazmy tehotnej ženy obsahujúca tzv. voľnú DNA plodu (**cell free fetal DNA - cfDNA**), ktorá pochádza predovšetkým z placenty a koluje v krvi tehotnej. Izolovaná cfDNA vo veľkej miere reprezentuje celkovú DNA plodu a analyzuje sa genetickou laboratórnou metódou celogenómového resekvenovania s nízkym pokrytím. Údaje získané celogenómovou resekvenacou analýzou sa vyhodnotia počítačom asistovaným bioinformatickým postupom.

e. Testy je možné využiť aj u tehotenstiev s použitím techník asistovanej reprodukcie (ART) vrátane prípadov s darovanými gamétami.

f. TRISOMY test je možné využiť aj pri dvojplodových tehotenstvách, ale v prípade patologického nálezu nie je možné priamo z výsledku Testu priradiť nálež konkrétne mu z plodov.

3. Riziká neočakávaných dôsledkov Testov pre tehotnú a príbuzné osoby:

a. Riziko spojené s odberom vzorky krvi je minimálne, v mieste vpichu ihly môže vzniknúť modrina alebo výnimočne zápal.

b. Test sa označuje ako neinvasívny, pretože na získanie vzorky na laboratórne vyšetřenie nie je potrebný vpich do matrice. Nehrozi preto riziko potratu, krvácania, úniku plodovej vody, vnútro maternicovej infekcie, alebo inej gynekologicko - pôrodnickej komplikácie.

c. Výsledok Testu môže znamenať pre tehotnú, partnera, genetiky príbuzné a sociálne blízke osoby vážne zdravotné a etické výzvy, vrátane možnosti ukončiť tehotenstvo zo zdravotnej indikácie v súlade s legislatívou platnou v štáte, v ktorom bola vzorka odobraná.

4. Testy majú tieto alternatívy:

a. Iné NIPT vyšetřenia, ktoré ponúkajú iné laboratórne spoločnosti.

b. Genetické laboratórne vyšetřenie zo vzorky získanej invazívnym odberom tzv. biopsiou choriových klkov („**CVS**“) alebo zo vzorky plodovej vody získanej amniocentézou („**AMC**“).

5. Výstup Testov:

Za predpokladu, že vzorku bolo možné laboratórne spracovať v súlade so správnou laboratórnou praxou, a bolo možné získať výsledok, ktorý na úrovni rozlišovacej schopnosti použiteľ metódy odpovedá na diagnostickú otázku laboratórium vydá výsledok Testu (i) zvyčajne do 5 pracovných dní, alebo (ii) asi u 10% vzoriek do 8 pracovných dní z dôvodu biologickej variability, počítajúco odo dňa nasledujúceho po doručení vzorky alebo dňa identifikovacie platby za Test (podľa toho čo nastane neskôr).

a. Výsledkom prvých jednotlivých Testoch je informácia o pozitívnom, resp. negatívnom výsledku analýzy s ohľadom na

- TRISOMY test – vyšetřované trizómie a určenie pravdepodobného pohlavia plodu (pozri Tab. 1);
- TRISOMY test XY – vyšetřované trizómie, určenie chromozómového pohlavia plodu a počtu pohlavných chromozómov (pozri Tab.2);
- TRISOMY test + – vyšetřované trizómie, určenie chromozómového pohlavia plodu a počtu pohlavných chromozómov a ďalšie vybrané chromozómové poruchy (pozri Tab.3).

V prípadoch ak na úrovni rozlišovacej schopnosti Testu výsledok neodpovedá na diagnostickú otázku laboratórium vydá čiastočne informatívny výsledok Testu. Laboratórium bezodplatne ponúkne opakovanie Testu z novej vzorky. Ak výsledok ani po opakovanej analýze neodpovedá na diagnostickú otázku je opätovne a definitívne vydaný čiastočne informatívny výsledok. Test sa v tomto prípade považuje za riadne vykonaný.

b. Negatívny výsledok pri jednotlivých Testoch znamená, že sa zistilo:

- TRISOMY test – nízke riziko (menšie ako 1:10 000) nadreprezentácie molekúl DNA plodu prislúchajúce sledovaným chromozómom, ktoré by nasvedčovalo prítomnosti trizómie chromozómu 21, 18 alebo 13 (uvedené v Tab. 1);
- TRISOMY test XY – nízke riziko (menšie ako 1:10 000) nadreprezentácie/podreprezentácie molekúl DNA plodu prislúchajúce sledovaným chromozómom alebo ich častiam, ktoré by nasvedčovalo prítomnosti trizómie chromozómu 21, 18 alebo 13 alebo aneuploidii pohlavných chromozómov (uvedené v Tab.2);
- TRISOMY test + – nízke riziko (menšie ako 1:10 000) nadreprezentácie/podreprezentácie molekúl DNA plodu prislúchajúce sledovaným chromozómom alebo ich častiam, ktoré by nasvedčovalo prítomnosti trizómie chromozómu 21, 18 alebo 13, aneuploidii pohlavných chromozómov alebo inej vyšetřovanej chromozómovej poruche z tých, ktoré sú uvedené v Tab.3.

c. Pozitívny výsledok (štandardné zistenia) pri jednotlivých Testoch znamená, že sa zistilo:

- TRISOMY test – vysoké riziko nadreprezentácie molekúl DNA plodu prislúchajúce sledovaným chromozómom, ktoré nasvedčuje prítomnosti trizómie niektorého z vyšetřovaných chromozómov 21, 18 alebo 13 (uvedené v Tab. 1);
- TRISOMY test XY – vysoké riziko nadreprezentácie/podreprezentácie molekúl DNA plodu prislúchajúce sledovaným chromozómom alebo ich častiam, ktoré nasvedčuje prítomnosti (i) trizómie niektorého z vyšetřovaných chromozómov 21, 18 alebo 13 alebo (ii) aneuploidii pohlavných chromozómov (uvedené v Tab.2);
- TRISOMY test + – vysoké riziko nadreprezentácie/podreprezentácie molekúl DNA plodu prislúchajúce sledovaným chromozómom alebo ich častiam, ktoré nasvedčuje prítomnosti (i) trizómie niektorého z vyšetřovaných chromozómov 21, 18 alebo 13, (ii) aneuploidii pohlavných chromozómov, alebo (iii) inej vyšetřovanej chromozómovej poruchy uvedenej v Tab.3.

d. Pozitívny výsledok (doplnkové zistenia):

V prípade Testu znamená, že Laboratórium zistilo inú, cieľene nehladanú významnú zmenu genetickej informácie, ktorá nie je bežnou súčasťou Testu podľa Tab. 1 až 3 (doplnkové zistenia - additional findings). Za významnú zmenu genetickej informácie sa na tento účel považuje:

- trizómia alebo monozómia ktoréhokoľvek z chromozómov,
- mozaikové formy trizómií alebo monozómií,
- parciálna trizómia alebo parciálna monozómia ktoréhokoľvek z chromozómov,
- mozaikové formy parciálnych trizómií alebo monozómií,
- veľké mikrodelenie a mikroduplikácie na ktoromkoľvek z chromozómov, ktoré nie sú TRISOMY testom + cieľene identifikované pričom sa vyžaduje minimálne 10 % fetálna frakcia, nadpočetny alebo chýbajúci úsek musí byť minimálne 10 miliónov báz a podiel patologickej inlie musí byť 50%. Laboratórium smie tieto zistenia oznámiť vo výsledku Testu len za výnimočných okolností, a to (i) na základe písomného súhlasu tehotnej s postupom uvedeným v tomto Poučení, a (ii) ak je dostupná interpretácia výsledku Testu špecialistom v lekárskej genetike.

e. Neinformatívny výsledok Testu znamená, že dodanú vzorku nebolo možné laboratórne spracovať so správnou laboratórnou praxou (napr. vo vzorke bol nízky podiel DNA plodu, tehotná sa lieči injekciami nízkomolekulového heparínu - **Low Molecular Weight Heparin „LMWH“**, váha tehotnej je nad 90 kg), alebo výsledok Testu neodpovedá na diagnostickú otázku.

V takom prípade Laboratórium

- automaticky a bezodplatne opakuje Test z tej istej vzorky (týka sa asi 5% vzoriek), alebo
- bezodplatne ponúkne opakovanie Testu z novej vzorky (týka sa 3,9% vzoriek). Nový odber sa odporúča vykonať s časovým odstupom 14 dní od prvého odboru. V takomto prípade sa termín oznámenia definitívneho výsledku Testu primerane predlžii. Ak sa nepodari získať informatívny výsledok Testu opakovaným vyšetřením prvej vzorky ani vyšetřením druhej vzorky, Laboratórium tehotnej vráti celú zaplatenú sumu (s výnimkou tehotných, ktoré sú liečené injekciami LMWH, kedy sa odporúča vykonať odber krvi tesne pred plánovaným podaním ďalšej dávky LMWH alebo tehotných s váhou nad 90 kg).

f. Určenie pohlavia plodu:

Všetky Testy môžu zistiť pravdepodobné (mužské alebo ženské) alebo chromozómové pohlavie plodu (XY- mužské, XX- ženské alebo iný nálež vo vzťahu k aneuploidiam pohlavných chromozómov uvedených v Tab.3), ale (i) výsledky Testov „**TRISOMY test**“ a „**BabyGen**“ nevytvádzajú o prípadných aneuploidiách pohlavných chromozómov, kým (ii) **TRISOMY test XY** a **TRISOMY test +** zisťujú aj aneuploidie pohlavných chromozómov.

6. Presnosť a predpovedná schopnosť Testov:

a. Presnosť Testu je číselné vyjadrenie pravdepodobnosti, že výsledok Testu (negatívny alebo pozitívny) je stanovený správne. Pravdepodobnosť správneho výsledku Testu je pre trizómie 21, 18 a 13 veľmi vysoká, porovnateľná s výsledkami rozsiahlej metanalyzy publikovanej v roku 2015 sumarizujúcej výsledky 37 štúdií z celého sveta (Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Mar;45(3):249-66). Pre trizómiu 21 je presnosť Testu aspoň 99,9 % a pre trizómie 18 a 13 sa presnosť blíži k 99,9 %. Presnosť samotného negatívneho výsledku Testu je ešte vyššia, v prípade trizómie 21 je to viac ako 99,9 %.

b. Test má aj veľkú predpovednú schopnosť, ktorá je najmenej 10 x väčšia ako predpovedná schopnosť štandardne realizovaných biochemických či kombinovaných prenatálnych skriningových testov.

7. Upozornenie na limitácie Testov:

a. Testy sú považované za vysoko efektívne skriningové testy, nie však diagnostické. Pozitívny výsledok Testu ako neinvasívneho skriningového testu sa preto musí overiť diagnostickými genetickým laboratórnym vyšetřením vzorky plodu získanej z placenty prostredníctvom CVS (obvykle nie neskor ako na konci 14. týždňa tehotenstva) alebo z plodovej vody získanej AMC (obvykle nie skor ako na začiatku 16. týždňa tehotenstva).

b. Napriek vysokej presnosti Testov je možné, že v jednotlivých prípadoch môže byť niektorá vzorka vyhodnotená ako falošne pozitívna, alebo ešte zriedkavejšie ako falošne negatívna, čo môže byť v oboch prípadoch spôsobené neznámymi alebo nepredvídateľnými biologickými vlastnosťami vzorky (napr. syndróm miznucieho dvojčata, prípadným mozaicizmom, maternálny mozaicizmus) alebo technológiami limitit Testov.

c. Testy **neumožňujú oznámiť výsledok** v prípade, ak je zistený podiel fetálnej DNA po analýze nižší ako 5 %. V takýchto prípadoch je Test neinformatívny a požaduje sa opakovaný odber vzorky s odstupom 14 dní od prvého odboru.

d. Testy sú určené len na zistenie chromozómových porúch, ktoré sú uvedené v Tab. 1 až 3, pričom pre zistenie plne informatívneho výsledku pre detekciu mikrodelení sa vyžaduje minimálne 10% fetálna frakcia a chýbajúci úsek musí byť minimálne 3 milióny báz. Ak bol vo vzorke detegovaný podiel cfDNA menší ako 10% výsledok pre mikrodelenčné poruchy je nutné považovať za obmedzene informatívny. Jeho miera spoľahlivosti kolíše v závislosti od konkrétnej mikrodelenie, jej rozsahu ako aj v závislosti od fetálnej frakcie zistenej v testovanej vzorke. Výsledok testu sa však aj v týchto prípadoch považuje za riadne vykonaný a nevzťahuje sa na ustanovenie bodu 5.e.ii..

e. Iné cieľene nehladané zmeny genetickej informácie sa bližšie neanalyzojú a vo výsledku Testu sa neuvažujú. Ak sú vo výnimočných prípadoch vo výsledku Testu uvedené, tak sú označené ako doplnkové zistenia (additional findings) a vyžadujú interpretáciu v osobitnom režime (pozri bod 5.c., d. tohto Poučenia)

f. Testy nie sú primárne určené na záchty:

- triploidii a/alebo tetraploidii (viacnásobný počet všetkých chromozómov);
- vyvážených translokácií chromozómov (výmena úsekov genetickeho materiálu medzi chromozómami bez toho, že by časť genetickej informácie ubudla alebo pribudla);
- mozaikových foriem (plod obsahuje zároveň bunky s normálnymi a patologickými genetickými zvrhmi);
- inými zmieňovanými (plod je zložený z tkaniv pôvodne 2 jedincov).

8. Laboratórium vylučuje akúkoľvek zodpovednosť za nesprávny výsledok Testu alebo nesprávnu interpretáciu výsledku Testu, ak:

- sa odber vzorky spravil pred ukončeným 10. týždňom gravidity;
- sa nedodržiali prenatálnych podmienok Testu;
- nebolo možné dosiahnuť správny výsledok pre nesprávne, neúplné, alebo máttuce anamnestické údaje, napr. o trvaní tehotenstva, viacplodovej gravidite a/alebo o syndróme miznucieho dvojčata, o známeh genetickej patológii niektorého z rodičov plodu, o liečbe LMWH;
- výsledok Testu ovplyvnila prítomnosť inej cudzorodej DNA (inej ako DNA plodu) v organizme matky, napr. transfúzia darcovskej krvi, alogénna transplantácia orgánov alebo kostnej drene, terapia cudzoročnými kmeňovými bunkami, nádorové ochorenie;
- plod má poruchu, na ktorej detekciu nie je Test určený (pozri bod 7.f.tohto Poučenia).

9. Laboratórium sa zaväzuje, že:

- pri neinformatívnom výsledku Testu sa pokúsi získať informatívny výsledok Testu
 - opakovaním Testu z tej istej vzorky (pozri bod 5.e.ii.tohto Poučenia);
 - opakovaním Testu z novej vzorky (pozri bod 5.e.ii.tohto Poučenia).
- bo, po ukončení Testu sa zvyšok pôvodnej a/alebo spracovanej vzorky krvi bude skladovať v súlade s príslušnými právnymi predpismi, aby bolo možné uskutočniť ďalšie genetické laboratórne vyšetřenia v prospech tehotnej alebo jej pokrvného príbuzenstva. Každému ďalšiemu genetickému laboratórnemu vyšetřeniu bude predchádzať genetická konzultácia, pri ktorej lekársky genetik zabezpečí aktualizáciu tohto Poučenia.
- nespotrebovaná časť vzorky bude zlikvidovaná/použitá v súlade so súhlasom tehotnej udeleným v tomto Poučení.

10. Údaje o možnom obmedzení v spôsobe života a prístupnosti v súvislosti s Testami:

Test je neinvasívne vyšetřenie, neohrozuje tehotnú potratom ani inými komplikáciami, ktoré sú spojené s CVS alebo AMC.

11. Poučenie o práve tehotnej slobodne sa rozhodnúť o postupe pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti:

Tehotná má právo sa slobodne rozhodnúť o postupe pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti.

12. Informácie o platbe

Testy sa vykonávajú výlučne v režime samoplaty podľa aktuálneho platného cenníka uverejneného na

www.laboratoradiagnostika.sk. Cenu za Testy možno uhradiť Laboratóriu:

- prostredníctvom zdravotníckeho zariadenia (lekára)** na mieste pri odbere krvi pre Test, a ak lekár potvrdí príjem platby na 1. strane žiadanky, zo strany tehotnej nie je potrebná žiadna ďalšia aktivita;
- po odbere krvi pre Test prostredníctvom **platobnej brány www.medirexplatby.sk**, kde tehotná zadá identifikačné údaje (uvedené na žiadanke), zvolí druh Testu a spôsob platby **kartou** alebo **bankovým prevodom** a úhradu môže ihneď realizovať prostredníctvom zabezpečenej prílohy. Identifikačné údaje budú platbe priradené automaticky.
- po odbere krvi pre Test na **základe faktúry** a to bankovým prevodom alebo vkladom na účet. Faktúra bude tehotnej vygenerovaná systémom po zadaní identifikačných údajov a odoslaná na zadanú e-mailovú adresu tehotnej. Pri prevode na faktúru je potrebné uviesť správne č. účtu (IBAN) Laboratória a variabilný symbol (VS). Platby poukázané bez VS/s nesprávnym VS nemôžu byť správne identifikované a priradené k príslušnej vzorke.

Pomoc pri platbe poskytuje klientske centrum Laboratória na t.č. 0800 400 800.