

# POUČENIE O GENETICKOM LABORATÓRNOM VYŠETRENÍ

## 1. Popis účelu navrhovaného genetického laboratorného vyšetrenia TRISOMY test:

**TRISOMY test** vrátane všetkých jeho variant je **neinvazívny prenatálny skriningový test z kategórie NIPT** (Non Invasive Prenatal Testing), ktorý sa realizuje z krvi tehotnej ženy púčenej 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 pohľavných chromozómov, prítomnosti vybraných chromozómových mikrodielečiek alebo stanovenia pravdepodobného pohlavia plodu („**Test**“ alebo „**Testy**“). Test je vykonávaný vo formách uvedených v písm. a) až d) nižšie tohto bodu spoločnosťou **Medirex, a.s.**, so sídlom Holubový 35, 902 01 Pezínok, IČO: CS 366 450, v jej centrálnom laboratóriu na adrese Galvaniho 17/C, 821 04 Bratislava („**Laboratórium**“) a jej spolupracujúcimi dodávateľmi.

Výraz „**trizómia**“ znamená, že v jadrách buniek sa nachádza 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 pohľavných chromozómov, ktoré sa poskytujú len v rozsahu tohto Poučenia o genetickom laboratórnym vyšetření („**Poučenie**“), inak tieto informácie nebúdu vo výsledku uvedené. Pohlavie plodu sa stanovuje na základe prítomnosti a kvantitý DNA úsekov zodpovedajúcim pohlaviem chromozómom X a Y. Poskytnutie informácie o pohlaví plodu sa riadi legislatívou platnou v štáte, v ktorom bola vzorka odobraná.

- a. **TRISOMY test XY** je Test, ktorým sa zisťuje úplnej trizómie chromozómov 21, 18 alebo 13 a 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 pohľavných chromozómov.

Tabuľka 1: TRISOMY test

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

Tabuľka 2: TRISOMY test XY, vyšetřované chromozómové poruchy

Trizómie	Pohlavie plodu	Aneuploidie pohľavných chromozómov
Downov syndróm (trizómia 21)	áno, chromozómové pohlavie	Turnerov syndróm (45,X)
Edwardsov syndróm (trizómia 18)		Klinefelterov syndróm (47,XXY)
Patauov syndróm (trizómia 13)		XXY syndróm (47,XXY) 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 pohľavných chromozómov a tiež prítomnosť vybraných chromozómových mikrodielečiek, pri ktorých chýba časť niektorého chromozómu.

Tabuľka 3: TRISOMY test +, vyšetřované chromozómové poruchy

Trizómie	Pohlavie plodu	Aneuploidie pohľavných chromozómov	Mikrodielečné syndrómy
Downov syndróm (trizómia 21)	áno, chromozómové pohlavie	Turnerov syndróm (45,X)	DiGeorgeov syndróm (22q11)
Edwardsov syndróm (trizómia 18)		Klinefelterov syndróm (47,XXY)	Praderov-Williho a Angelmanov syndróm (15q11)
Patauov syndróm (trizómia 13)		XXY syndróm (47,XXY)	Cri-du-chat syndróm (5p15)
		XXX syndróm (47,XXX)	Wolfow-Hirschmanov 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 pre nízky podiel DNA plodu v celkovej izolovanej cirkulujúcej DNA. Pre odbery realizované pred ukončením 12. týždňom je toto riziko o niečo vyššie. Opakovanie odberu sa môže vyžadovať aj pre nedozrievajúce predanalýtických 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 správnou vyplnenou žiadanou, podpísaným odporúčaním lekára a týmto Poučením podpísaným tehotnou. Zber vzoriek, ich odoslanie do Laboratória a doručenie výsledkov Testu indikujúcemu lekárovi zabezpečuje zmluvné 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 - **cffDNA**), ktorá pochádza predovšetkým z placenty a koluje v krvi tehotnej. Izolovaná cffDNA vo veľkej miere reprezentuje celkovú DNA plodu a analýza sa genetickou laboratóriou metódou celogenómového resequenovania s nízkym pokrytím. U dajú získané celogenómové resequenovanie analýzou sa vyhodnotia počítacím 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 dvojplovdových tehotenstvách, ale v prípade patologického nálezu nie je možné priamo z výsledku Testu priradiť nálež konkrétne z plodu.

## 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 neinvazívny, pretože na získanie vzorky na laboratórne vyšetřenie nie je potrebný vpich do materskej. Nehrozí preto riziko potratu, krvácania, úniku plodovej vody, vnútro maternicovej infekcie, alebo inej gynekologickej - pôrodnickej komplikácie.
- c. Výsledok Testu môže znamenať pre tehotnú, partnera, geneticky 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 vzorka bolo možné laboratórne spracovať v súlade so správnou laboratórnou praxou, a bolo možné získať výsledok, ktorý na úrovni rozlišovacej schopnosti použitej metódy odpovedá na diagnostickú otázku laboratóriom vydaný výsledok Testu (i) vyznačené do 5 pracovných dní, alebo (ii) asi u 10% vzoriek do 8 pracovných dní z dôvodu biologickej variability, počítajúce od dňa nasledujúceho po doručení vzorky alebo dňa identifikovania platby za Test (podľa toho čo nastane neskôr).

O výsledku vyšetřenia informuje tehotnú lekár, ktorý vyšetřenie indikoval. Výsledky vyšetřenia sa za štandardných podmienok z dôvodu možnosti získania informácie o pohlaví plodu nevydávajú pred ukončením 12. týždňa tehotenstva, v súlade s uznesením č. 40/46 Etickej komisie MZ SR zo dňa 4. 2. 2013.

- a. **Výsledkom pri jednotlivých Testoch je informácia o pozitívnom, resp. negatívnom výsledku analýzy s ohľadom na**
  - i. TRISOMY test – vyšetřované trizómie a určenie pravdepodobného pohlavia plodu (pozri Tab. 1);
  - ii. TRISOMY test XY – vyšetřované trizómie, určenie chromozómového pohlavia plodu a počtu pohľavných chromozómov (pozri Tab. 2);
  - iii. TRISOMY test + – vyšetřované trizómie, určenie chromozómového pohlavia plodu a počtu pohľavných chromozómov a ďalšie vybrané chromozómové poruchy (pozri Tab. 3).

V prípadoch ak na úrovni rozlišovacej schopnosti Testu výsledok neodpovedá na diagnostickú otázku laboratóriom vydaný čiastočne informatívny výsledok Testu. Laboratórium bezodplatne ponúkne opakovanie Testu z novej vzorky. Ak výsledok ani po opakovaní 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:

- i. 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);
- ii. TRISOMY test XY – nízke riziko (menšie ako 1:10 000) nadreprezentácie/podreprezentácie molekúl DNA plodu prislúchajúce sledovaným chromozómom alebo ich časťami, ktoré by nasvedčovalo prítomnosti trizómie chromozómu 21, 18 alebo 13 alebo aneuploidii pohľavných chromozómov (uvedené v Tab. 2);
- iii. TRISOMY test + – nízke riziko (menšie ako 1:10 000) nadreprezentácie/podreprezentácie molekúl DNA plodu prislúchajúce sledovaným chromozómom alebo ich časťami, ktoré by nasvedčovalo prítomnosti trizómie chromozómu 21, 18 alebo 13, aneuploidii pohľavných 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:

- i. TRISOMY test – vysoké riziko nadreprezentácie molekúl DNA plodu prislúchajúce sledovaným chromozómom, ktoré nasvedčujú prítomnosť trizómie niektorého z vyšetřovaných chromozómov 21, 18 alebo 13 (uvedené v Tab. 1);
- ii. TRISOMY test XY – vysoké riziko nadreprezentácie/podreprezentácie molekúl DNA plodu prislúchajúce sledovaným chromozómom alebo ich časťami, ktoré nasvedčujú prítomnosť (i) trizómie niektorého z vyšetřovaných chromozómov 21, 18 alebo 13 alebo (ii) aneuploidii pohľavných chromozómov (uvedené v Tab. 2);
- iii. TRISOMY test + – vysoké riziko nadreprezentácie/podreprezentácie molekúl DNA plodu prislúchajúce sledovaným chromozómom alebo ich časťami, ktoré nasvedčujú prítomnosť (i) trizómie niektorého z vyšetřovaných chromozómov 21, 18 alebo 13, (ii) aneuploidii pohľavných 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 neľadanú 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:

- i. trizómia alebo monozómia ktoréhokoľvek z chromozómov,
  - ii. mozaikové formy trizómií alebo monozómií,
  - iii. parciálna trizómia alebo parciálna monozómia ktoréhokoľvek z chromozómov,
  - iv. mozaikové formy parciálnych trizómií alebo monozómií,
  - v. ďalšie mikrodielečie a mikroduplikácie na ktoromkoľvek z chromozómov, ktoré nie sú TRISOMY testom + cieľene identifikované pričom sa vyžaduje minimálne 10 % fetálna frakcia, nadoptívny alebo chýbajúci úsek musí byť minimálne 10 miliónov báz a podiel patologickej línie 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 dodaná vzorka nebolo možné laboratórne spracovať v súlade 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
- I. automaticky a bezodplatne opakuje Test z tej istej vzorky (týka sa asi 5% vzoriek), alebo
  - II. bezodplatne ponúkne opakovanie Testu z novej vzorky (týka sa 3,9% vzoriek). Nový odber sa odporúča vykonať s časovým odstupom 14 dní od prvého odberu. V takomto prípade sa termín oznámenia definitívneho výsledku Testu primerane predlžá. Ak sa nepodarí získať informatívny výsledok Testu opakovaným prvým 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 pohľavných chromozómov uvedených v Tab.3), ale (i) výsledky Testov „**TRISOMY test**“ a „**BabyGen**“ neprevyšujú o prípadných aneuploidiach pohľavných chromozómov, kým (ii) **TRISOMY test XY** a **TRISOMY test +** zisťujú aj aneuploidie pohľavných 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 pri trizómie 21, 18 a 13 veľmi vysoká, porovnateľná s výsledkami rozsiahlej metanalýzy 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 metaanalysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Mar;45(3):249-66). Pre trizómiu 21 je presnosť Testu aspoň 99,9 % a pri 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. Uzemnenie na limitácie Testov:

- a. Testy sú považované za vysoko efektívne skriningové testy, nie však diagnostické. Pozitívny výsledok Testu ako neinvazívneho skriningového testu sa preto musí overiť diagnostickým genetickým laboratórnym vyšetřením vzorky plodu získanej z placenty prostredníctvom CVS (obvykle nie neskôr ako na konci 14. týždňa tehotenstva) alebo z plodovej vody získanej AMC (obvykle nie skôr 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 mizúceho dvojčata, placenty mozaicizmus, maternálny mozaicizmus) alebo technologickými limitmi 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 odberu.**
- d. Testy sú určené len na zistenie chromozómových porúch, ktoré sú uvedené v Tab. 1 až 3, pričom pre získanie plne informatívneho výsledku pre detekciu mikrodielečiek sa vyžaduje minimálne 10% fetálna frakcia a chýbajúci úsek musí byť minimálne 3 milióny báz. Ak bol vo vzorke delegovaný podiel cffDNA menší ako 10% výsledok pre mikrodielečné poruchy je nutné považovať za obmedzene informatívny. Jeho miera spoľahlivosti kolíše v závislosti od konkrétnej mikrodielečie a jej rozsahu ako aj v závislosti od fetálnej frakcie zistené v testovanej vzorke. Výsledok testu sa však aj v týchto prípadoch považuje za riadne vykonaný a nevztahuje sa naň ustanovenie bodu 5 e.ii.
- e. Iné cieľene neľadané zmeny genetickej informácie sa bližšie neanalyzujú a vo výsledku Testu sa neuvádzajú. 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 záchyť:
  - i. triploidii alebo tetraploidii (viacnásobný počet všetkých chromozómov);
  - ii. vyvážených translokácií (chromozómová výmena úsekov genetického materiálu medzi chromozómami bez toho, že by časť genetickej informácie ubudla alebo pribudla);
  - iii. mozaikových foriem (plod obsahuje zároveň bunky s normálnymi a patologickými genetickými znakmi);
  - iv. chimérizmu (plod je zložený z tkanív pôvodne 2 jedincov).

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

- a. sa odber vzorky spravil pred ukončením 10. týždňom gravidity;
- b. sa nedodržiali predanalýtických podmienok Testu;
- c. nebolo možné dosiahnuť správny výsledok pre nesprávne, neúplné, alebo mátkne anamnestické údaje, napr. o trvaní tehotenstva, viacplodovej gravidite alebo o syndróme mizúceho dvojčata, o známej genetickej patológii niektorého z rodičov plodu, o liečbe LMWH;
- d. výsledok Testu ovplyvnila prítomnosť inej cudzordovej DNA (inej ako DNA plodu) v organizme matky, napr. transfúzia darovskej krvi, alogénna transplantácia orgánov alebo kostnej drene, terapia cudzordovými kmeňovými bunkami, nádorové ochorenie;
- e. plod má poruchu, na ktorej detekciu nie je Test určený (pozri bod 7 f. tohto Poučenia).

## 9. Laboratórium sa zaväzuje, že:

- a. pri neinformatívnom výsledku Testu sa pokúsi získať informatívny výsledok Testu
  - i. opakovaním Testu z tej istej vzorky (pozri bod 5 e. i. tohto Poučenia);
  - ii. opakovaním Testu z novej vzorky (pozri bod 5 e. ii. tohto Poučenia).
- b. po ukončení Testu sa zvyšok plodovej 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 lekárske genetické zabezpečí aktualizáciu tohto Poučenia.
- c. nespotrebovaná časť vzorky bude zlikvidovaná/použitá v súlade so súhlasom tehotnej udeleným v tomto Poučení.

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

Test je neinvazívne 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 samoplacatky podľa aktuálne platného cenníka uverejneného na [www.medirex.sk](http://www.medirex.sk). Cenu za Testy možno uhradiť Laboratóriu:

- a. **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;
- b. po odbere krvi pre Test prostredníctvom **platobnej brány [www.medirexplatby.sk](http://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 pripojenia. Identifikačné údaje budú platbe priradené automaticky.
- c. 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 poskytujú klientske centrum Laboratória na t.č. 0800 400 800.