

POUČENIE O GENETICKOM LABORÁTORNOM VÝŠETRENÍ

1. Popis účelu navrhovaného genetického laboratorného 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 poučenej v súlade so zákonom a identifikovanej na strane 1 tejto žiadanky (**tehotná**) na určenie rizika uplynú trizómie niektorého z chromozómov 21, 18 alebo 13, aneuploidie pohlavných chromozómov, prítomnosti vybraných chromozómových mikrodélcií alebo stanovenia pravdepodobného pohlavia plodu (u **Test** alebo **Testy**). Test je vykonávaný vo formách uvedených v písm. a) až d) nižšie tohto bodu spoločnosťou **Trisomy test s.r.o.**, v jej laboratóriu na adrese **Novozámocká 67, 949 05 Nitra („Laboratórium“)** v spolupráci so spoločnosťou Medirex, a.s., so sídlom Holubových 35, 902 01 Pezínok, a jej centrálnym laboratóriom na adrese Galvaniho 17/C, 821 04 Bratislava, Medirex, a.s..

Výraz **trizómia** znamená, že v jadrách buniek plodu sa namiesto v obvyklých 2 kópiách nachádza niektorý z vyšetrovaných 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 poskyujú len v rozsahu tohto Poučenia o genetickom laboratórnom vyšetrení („**Poučenie**“), inak tieto informácie nebúdu vo výsledku uvedené. Pohlavie plodu sa stanovuje na základe prítomnosti a kvantít DNA úsekov zodpovedajúcich pohlavným chromozómom X a Y. Poskytnuté informácie o pohlaví plodu sa riadi legislatívou platnou v štáte, v ktorom bola vzorka odobraná.

- TRISOMY test** je Test na určenie rizika úplnej trizómie chromozómov 21, 18 alebo 13 a pravdepodobného pohlavia plodu.
- TRISOMY test XY** je Test, ktorým sa zisťuje riziko úplnej trizómie niektorého z chromozómov 21, 18 a 13, chromozómového pohlavie plodu a aneuploidie pohlavných 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, vyšetrovanie chromozómové poruchy

Trizómie	Pohlavie plodu	Aneuploidie pohlavných 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)

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

Tabuľka 3: TRISOMY test +, vyšetrovanie chromozómové poruchy

Trizómie	Pohlavie plodu	Aneuploidie pohlavných chromozómov	Mikrodélcičné syndrómy
Downov syndróm (trizómia 21)	áno, chromozómové pohlavie	Turnerov syndróm (45,X)	DiGeorgeov syndróm (22q11)
Edwardsov syndróm (trizómia 18)		Klinefelterov syndróm (47,XXY)	Prader-Williho a Angelmanov syndróm (15q11)
Patauov syndróm (trizómia 13)		XXY syndróm (47,XXY)	Cri-du-chat syndróm (5p15)
		XXX syndróm (47,XXX)	Wolfov-Hirschmanov syndróm (4p16.3)

- BabyGen** je Test, ktorým sa zisťuje pravdepodobné pohlavie plodu.

2. Popis navrhovaných postupov pre Test:

- 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 ukončeným 12. týždňom je toto riziko o niečo vyššie. Opakovanie odberu sa môže vyžadovať aj pre neodporúčanie predanalýtických podmienok Testu.
- Vzorky krvi sa odoberajú 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 vyšetrenie a vydá interpretovaný výsledok Testu v elektronickej forme.
- Laboratórium spracuje len vzorky doručené spolu so správnou vyplnenou žiadanou, podpísanými odporúčaniami 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.
- 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 analýzy sa genetickou laboratóriou metódou celogenómového resekvenovania s nízkym pokrytím. Ú dáje získané celogenómovou resekvenčnou analýzou sa vyhodnotia počítačom asistovaným bioinformatickým postupom.
- Testy je možné využiť aj u tehotenstiev s použitím techník asistovanej reprodukcie (ART) vrátane prípadov s darovanými gamétami.
- TRISOMY test je možné využiť aj pri dvojplodových tehotenstvách, ale v prípade patologickeho nálezu nie je možné priamo z výsledku Testu priradiť nálež konkrétne z plodov.

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

- Riziko spojené s odberom vzorky krvi je minimálne, v mieste vpichu ihly môže vzniknúť modrina alebo výnimočne zápal.
- Test sa označuje ako neinvazívny, pretože na získanie vzorky na laboratórne vyšetrenie nie je potrebné pôd do matrice. Nehrozi preto rizikom potratu, krvácania, unikú plodovej vody, vnútro maternicovej infekcie, alebo inej gynekologickej - pôrodnickej komplikácie.
- 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:

- Iné NIPT vyšetrenia, ktoré ponúkajú iné laboratórne spoločnosti.
- Genetické laboratórne vyšetrenie zo vzorky získanej invazívnym odberom tzv. biopsiou choriových kľúčok („**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 použitéj metódy odpovedá na diagnostickú otázku laboratóriom vydá výsledok Testu (i) zvyčajne do 5 pracovných dní, alebo (ii) asi u 10% vzoriek do 8 pracovných dní z dôvodu biologickej variability, počítajúc odo dňa nasledujúceho po doručení vzorky alebo dňa identifikovania platby za Test (podľa toho čo nastane neskôr). O výsledku vyšetrenia informuje tehotnú lekár, ktorý vyšetrenie indikoval. Výsledok vyšetrenia sa za štandardných podmienok z dôvodu možnosti získania informácie o pohlaví plodu nevydáva pred ukončením 12. týždňa tehotenstva, v súlade s uznesením č. 40/46 Etickej komisie MZ SR zo dňa 4. 2. 2013.

- Výsledkom pri jednotlivých Testoch je informácia o pozitívnom, resp. negatívnom výsledku analýzy so ohľadom na**
 - TRISOMY test – vyšetrované trizómie a určenie pravdepodobného pohlavia plodu (pozri Tab. 1);
 - TRISOMY test XY – vyšetrované trizómie, určenie chromozómového pohlavia plodu a počtu pohlavných chromozómov (pozri Tab. 2);
 - TRISOMY test + – vyšetrované 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 laboratóriom vydá čiastočne informatívny výsledok Testu. Laboratórium bezodplatne ponúka opakovanie Testu z novej vzorky. Ak výsledok ani po opakovanej analýze neodpovedá na diagnostickú otázku je opätovne vydaný čiastočne informatívny výsledok, Test sa v tomto prípade považuje za riadne vykonaný.
- Negatívny výsledok pri jednotlivých Testoch znamená, že sa zistilo:**
 - TRISOMY test – nízke riziko (menšie ako 1:10 000) nadreprezentácie molekúl DNA plodu príslušajúce sledovaným chromozómom,

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:

- trizómia alebo monozómia ktoréhokoľvek z chromozómov,
 - mozaikové formy trizómii alebo monozómii,
 - parciálna trizómia alebo parciálna monozómia ktoréhokoľvek z chromozómov,
 - mozaikové formy parciálnych trizómii alebo monozómii,
 - ďalšie mikrodélciacie a mikroduplicácie na ktoromkoľvek z chromozómov, ktoré nie sú TRISOMY testom + cieľene identifikované pričom sa vyžaduje minimálne 10 % fetálna frakcia, nadpočetný 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.
- Neinformatívny výsledok Testu** znamená, že dodanú vzorku 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
 - automaticky a bezodplatne opakuje Test z tej istej vzorky (týka sa asi 5% vzoriek), alebo
 - bezodplatne ponúka 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 vyšetrením prvej vzorky ani vyšetrením 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).
- 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**“ nepovedajú o prípadných aneuploidiach pohlavných chromozómov, kým (ii) **TRISOMY test XY** a **TRISOMY test +** zisťujú aj aneuploidie pohlavných chromozómov.

6. Presnosť a predpovedná schopnosť Testov:

- 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 metaanalýzy 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 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 %.
- 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:

- Testy sú považované za vysoko efektívne skriningové testy, nie však diagnostické. Pozitívny výsledok Testu ako neinvazívneho skriningového testu sa preto musí overiť diagnostickými genetickým laboratóriom vyšetrením 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).
- Napriek výsokej 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, placentárny mozaicizmus, materný mozaicizmus) alebo technickými limitmi Testov.
- Testy **neumožňujú oznámiť výsledok v prípade, ak je zistený podiel fetálneho 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**.
- Testy sú určené len na zistenie chromozómových porúch, ktoré sú uvedené v Tab. 1 až 3, pričom pre získanie plne informatívneho výsledku pre detekciu mikrodélcií sa vyžaduje minimálne 10% fetálna frakcia a chýbajúci úsek musí byť minimálne 3 milióny báz. Ak bol v zorka delegovaný podiel cffDNA menší ako 10% výsledok pre mikrodélcičné poruchy je nutné považovať za obmedzene informatívny. Jeho viera spoľahlivosti kolíše v závislosti od konkrétnej mikrodélciacie a 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 naň ustanovenie bodu 5 e.ii..
- Ine cieľene neľadané zmeny genetickej informácie sa bližšie neanalyzujú 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)
- Testy sú primárne určené na záchyt:
 - triploidii alebo tetraploidii (viacnásobný počet všetkých chromozómov);
 - vyvážených translokácií chromozómov (výmena úsekov genetického materiálu medzi chromozómami bez toho, že by časť genetickej informácie ubudla alebo pribudla);
 - mozaikových foriem (plod obsahuje zároveň bunky s normálnymi a patologickými genetickými znakmi);
 - chimérizmom (plod je zložený z tkanív pôvodne 2 jedincov).

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

- sa odber vzorky spravil pred ukončením 10. týždňom gravidity;
- sa neodržali predanalýtické podmienky Testu;
- nebolo možné dosiahnuť správny výsledok pre nesprávne, neúplné, alebo mátače anamnestické údaje, napr. o trvaní tehotenstva, viacplodovej gravidite a/alebo o syndróme mizúceho dvojčata, o známej genetickej patológii niektorého z rodičov plodu, o liečbe LMWH;
- výsledok Testu ovplyvnila prítomnosť inej cudzorozej DNA (inej ako DNA plodu) v organizme matky, napr. transfúzia darcovskej krvi, alogénna transplantácia orgánov alebo chetne 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. i tohto Poučenia);
 - opakovaním Testu z novej vzorky (pozri bod 5 e. ii tohto Poučenia);
- 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 vyšetrenia v prospech tehotnej alebo jej pokrvného príbuzenstva. Každému ďalšiemu genetickému laboratórному vyšetreniu bude predchádzať genetická konzultácia, pri ktorej lekársky genetik zabezpečí aktualizáciu tohto Poučenia.
- nesprebrovaná 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 vyšetrenie, 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 samoplatcu podľa aktuálne platného cenníka uverejneného na www.medirex.sk. Cenu za Testy možno uhradiť Laboratóriom:

- 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 zabezpečeného pripojenia. 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 so zodre 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 poskytujúe klientске centrum Laboratória na t.č. 0800 400 800.