

Poučení o genetickém laboratorním vyšetření

1. Popis účelu navrhovaného genetického laboratorního vyšetření – neinvazivního testu NIPT:

- a. **TRISOMY test** je neinvazivní, prenatální screeningový test (Non Invasive Prenatal Testing NIPT) plodu k určení rizika úplné, trizomie některého z chromozomů 21, 18 nebo 13.
- Dědičná informace člověka je zapsaná do DNA, DNA je uložena ve speciálních strukturách buněčného jádra – v chromozomech, Jádro zdravé buňky člověka obsahuje 46 chromozomů uspořádaných v párech, Výraz „trizomie“ znamená, že v jádrech buněk plodu se místo očekávaných dvou chromozomů nachází některý z vyšetřovaných chromozomů ve třech kópiích, Trizomie 21, chromozomu je Downův syndrom, trizomie 18. chromozomu je Edwardsův syndrom a trizomie 13. chromozomu je Patauův syndrom.**

V níže uvedených případech musí tomuto genetickému laboratornímu vyšetření předcházet genetická konzultace, kterou provádí lékař se specializací v lékařské genetice (kvůli správné informovanosti o účelu, důsledcích a omezeních navrhovaného genetického laboratorního vyšetření):

- i. Je-li zvýšené riziko trizomie chromozomu č. 21, 13 nebo 18 u plodu zjištěné při prenatálním screeningu I. či II. trimestru.
- ii. Je-li zvýšené riziko trizomie chromozomu č. 21, 13 nebo 18 u plodu na základě věku těhotné (35 a více let) v době předpokládaného porodu.
- iii. Je-li zvýšené riziko trizomie chromozomu č. 21, 13 nebo 18 u plodu na základě osobní a/nebo rodinné anamnézy.
- iv. Je-li zvýšené riziko jiných geneticky podmíněných a/nebo dědičných onemocnění u plodu na základě osobní a/nebo rodinné anamnézy, které není možné touto metodou ani potvrdit, ani vyloučit.
- v. Je-li u plodu zjištěn patologický výsledek některého vyšetření, např. ultrazvukového, který je indikací pro použití jiných laboratorních diagnostických metod.

Výsledek vyšetření může obsahovat i informace o pravděpodobném pohlaví plodu, která se poskytuje jen na žádost těhotné ženy poučené v souladu se zákonem 373/2011 Sb. a identifikované na straně 1 této žádosti (dále jen „těhotná“). Pohlaví plodu se stanovuje na základě přítomnosti nebo nepřítomnosti DNA úseků, které jsou specifické pro (mužský) pohlavní chromozóm Y.

b. TRISOMY test XY zjišťuje riziko úplné trizomie chromozomů 21, 18 a 13, chromozomální pohlaví plodu a poruchy počtu pohlavních chromozomů.

Tabulka 1: TRISOMY test		Tabulka 2: TRISOMY test XY, vyšetřované chromozomální poruchy	
Trizomie	Pohlaví plodu	Trizomie	Poruchy pohlavních chromozomů
Downův syndrom (trizomie 21)	ano,	Downův syndrom (trizomie 21)	Turnerův syndrom (45,X)
Edwardsův syndrom (trizomie 18)	pravděpodobně	Edwardsův syndrom (trizomie 18)	chromozomální
Patauův syndrom (trizomie 13)	pohlaví	Patauův syndrom (trizomie 13)	Turnerův syndrom (45,X) Klinefelterův syndrom (47,XXY) XYY syndrom (47,XYY) XXX syndrom (47,XXX)

c. **TRISOMY test +** zjišťuje riziko úplné trizomie chromozomů 21, 18, a 13, chromozomální pohlaví plodu a poruchy počtu pohlavních chromozomů. Dále zjišťuje riziko vybraných mikroleleci chromozomů, při kterých chybí část některého chromozomu.

Tabulka 3: TRISOMY test +, vyšetřované chromozomální poruchy			
Trizomie	Pohlaví plodu	Poruchy pohlavních chromozomů	Mikroleleční syndromy
Downův syndrom (trizomie 21)	ano,	Turnerův syndrom (45,X)	DiGeorgeův syndrom (22q11)
Edwardsův syndrom (trizomie 18)	chromozomální	Klinefelterův syndrom (47,XXY)	Prader-Williho a Angelmanův syndrom (15q11)
Patauův syndrom (trizomie 13)	pohlaví	XYY syndrom (47,XYY)	Cri-du-chat syndrom (5p15)
		XXX syndrom (47,XXX)	Syndrom delecce 1p36
			Wolf-Hirschhornův syndrom (4p16.3)

2. Popis navrhovaných postupů a vyšetření:

- a. Vyšetření vyžaduje odběr malého množství krve (10ml) těhotné ženy. Odběr je možné učinit nejdříve po ukončení 11. týdnu gravidity. Asi 3% odběrů je nutné opakovat pro nízký podíl DNA plodu v celkové izolované cirkulující DNA. Pro odběry realizované před ukončením 12. týdne je touto riziko o něco vyšší. Opakování odběru se může vyžadovat i při nedodržení preanalytických podmínek.
- b. Vzorky krve, plazmy nebo DNA budou následně odeslány do laboratorě společnosti SPADIA LAB a.s. (dále jen Laboratoř), která zabezpečí vyšetření vzorků a interpretaci výsledku a to ve spolupráci se společností Medirex, a. s., se sídlem Holubýho 35, 902 01 Pezínok, SR (dále jen Medirex, a. s.).
- c. Laboratoř zpracuje pouze vzorky doručené společně se správně vyplněnou žádankou, doporučením lékaře a podepsaným informovaným souhlasem těhotné, který se týká genetického testování i zpracování osobních údajů.
- d. Předmětem analýzy je tzv. volná DNA, která pochází především z placenty (cell free fetal DNA, cfDNA) a koluje v krvi těhotné. Izolovaná cfDNA ve velké míře reprezentuje celkovou DNA plodu a analyzuje se genetickou laboratorní metodou celogenomového resequenování s nízkým pokrytím. Údaje získané celogenomovou resequenční analýzou se vyhodnotí počítačem asistovaným bioinformatickým postupem.
- e. TRISOMY test, TRISOMY test XY a TRISOMY test + je možné využít i při těhotenství po asistované reprodukci (IVF) včetně případů s darovanými gametami.
- f. TRISOMY test je možné využít i pro vícečetné těhotenství, ale v případě patologického nálezu není možné přímo z výsledku vyšetření přiřadit nálež konkrétnímu plodu. **TRISOMY test XY a TRISOMY test + nejsou vhodné pro vícečetné těhotenství,**

3. Rizika výkonu a neočekávané důsledky vyšetření pro těhotnou a příbuzné osoby:

- a. Riziko spojené s odběrem vzorku je minimální. V místě vpichu jehly může vzniknout modřina nebo výjimečně zánět.
- b. Vyšetření je označováno jako neinvazivní, protože pro získání vzorku pro laboratorní vyšetření není potřebné vpíchnout do dělohy. Nehrozí proto riziko potratu, krvácení, úniku plodové vody, nitroděložní infekce nebo jiných gynekologicko – porodnických komplikací.
- c. Výsledek vyšetření může znamenat pro těhotnou, partnera, geneticky příbuzné a sociálně blízké osoby vážné zdravotní a etické výzvy, včetně možnosti ukončit těhotenství ze zdravotní indikace v souladu s legislativou pro stát, kde byl vzorek odebrán.

4. Navrhovaná genetická vyšetření TRISOMY test, TRISOMY test XY nebo TRISOMY test + mají tyto alternativy:

- a. Neinvazivní screeningové testování (NIPT), které nabízejí jiné laboratorní společnosti.
- b. Genetické laboratorní vyšetření ze vzorků získaných metodou biopsie choriových klků (CVS) aminocentézou (AMC).

5. Výstup genetických laboratorních vyšetření TRISOMY test, TRISOMY test XY nebo TRISOMY test +

Za předpokladu, že vzorek bylo možno laboratorně zpracovat v souladu se správnou laboratorní praxí, a bylo možno získat výsledek, který na rozlišovací schopnosti použité metody odpovídá na diagnostickou otázku, Laboratoř vydá výsledek testu (i) obvykle do 7 pracovních dní, nebo (ii) asi u 10% vzorků do 11 pracovních dní z důvodu biologické variability. Lhůta se počítá ode dne následujícího po doručení vzorku do Laboratoře nebo následujícího dne po identifikaci platby za Test (podle toho, co nastane později).

a. Výsledek:

- i. V případě TRISOMY testu je výsledkem informace o pozitivním resp. negativním výsledku analýzy s ohledem na sledované trizomie a určení pravděpodobného pohlaví plodu (viz Tab.1).
- ii. V případě TRISOMY testu XY se kromě sledovaných trizomií vyšetřuje i chromozomální pohlaví plodu a počet pohlavních chromozomů (viz Tab.2).
- iii. V případě TRISOMY testu + se kromě sledovaných trizomií vyšetřuje i chromozomální pohlaví plodu a počet pohlavních chromozomů i další vybrané chromozomální poruchy (viz Tab.3).

b. Negativní výsledek

Negativní výsledek TRISOMY testu, TRISOMY testu XY nebo TRISOMY testu + znamená, že ve vyšetřeném vzorku nebyla nalezena změna, která by nasvědčovala přítomnosti sledovaných trizomií, mikroleleci nebo poruch počtu pohlavních chromozomů (viz bod 1.a.-c., Tab 1, 2, 3)

c. Pozitivní výsledek (standardní zjištění):

- i. Pozitivní výsledek TRISOMY testu, TRISOMY testu XY nebo TRISOMY testu + znamená, že ve vyšetřeném vzorku byla nalezena změna, která svědčí pro přítomnost sledovaných trizomií, mikroleleci nebo poruch počtu pohlavních chromozomů (viz bod 1.a.-c., Tab 1, 2, 3).
- ii. V případě pozitivního výsledku je nutná genetická konzultace.
- iii. Genetickou konzultaci je také nutné provést:
 - a.) Pokud dojde k rozporu mezi výsledkem vyšetření a klinickým obrazem a/nebo výsledky jiných vyšetření.
 - b.) Pokud se zjistí nové skutečnosti, které je nutné interpretovat ve vztahu k výsledku vyšetření.

d. Pozitivní výsledek (neočekávané nálezy):

- V případě TRISOMY testu + znamená, že Laboratoř zjistila jinou, členěnou nehledanou významnou změnu genetické informace, která není součástí vyšetření (neočekávaný náleží).
- Za významnou změnu genetické informace se v tomto případě považuje:
- trizomie nebo monozomie kteréhokoli z chromozomů;
 - mozaikové formy trizomií nebo monozomií, které uvádíme jen při podílu patologické linie nad 50% a vždy ve vztahu k podílu fetální frakce;
 - parciální trizomie nebo parciální monozomie kteréhokoli z chromozomů, když je nadpočetný nebo chybějící úsek větší než 10 milionů bází;
 - mozaikové formy parciálních trizomií nebo monozomií, které uvádíme při podílu patologické linie nad 50% a vždy ve vztahu k podílu fetální frakce;
 - další mikrolelece a mikroduplikace, které jsou metodou neočleně identifikované.
- Laboratoř smí takto získané zjištění oznámit ve výsledku vyšetření jen za výjimečných okolností:
- v případě, že se použil TRISOMY test +;
 - na žádost těhotné a s jejím pozitivním vyjádřením informovaného souhlasu v tomto dokumentu;
 - v případě, že je dostupná interpretace výsledku vyšetření specialistou v oboru lékařská genetika.
- e. **Neinformativní výsledek vyšetření** znamená, že dodaný vzorek nebylo možné laboratorně zpracovat v souladu se správnou laboratorní praxí (např. u vzorku byl nízký podíl DNA plodu) nebo výsledek vyšetření neodpovídá na diagnostickou otázku. V takovém případě Laboratoř:
- i. automaticky a bezpečně zopakuje vyšetření ze stejného vzorku. Inůta na poskytnutí výsledku se však v tomto případě prodlouží ze 7 na 10 pracovních dnů (týká se asi 10% vzorků) nebo
 - ii. nabídne bezplatné opakování vyšetření z nového vzorku (týká se asi 3% vzorků). Nový odběr se doporučuje provést v časovém odstupu 14 dnů od prvního odběru. V tomto případě se termín vydání definitivního výsledku přiměřeně prodlouží. Když se nepodaří získat informativní výsledek opakovaným vyšetřením prvního vzorku ani vyšetřením druhého vzorku, Laboratoř těhotné vrátí celou zaplacenou sumu (s výjimkou těhotných, které jsou léčeny injekcemi nízkomolekulárního heparinu [LMWH], viz bod 7. i.).

f. Určení pohlaví plodu:

TRISOMY test může zjistit pravděpodobné pohlaví plodu (mužské nebo ženské). Výsledek nevypovídá o případných poruchách počtu pohlavních chromozomů.

TRISOMY test XY a TRISOMY test + zjišťují chromozomální pohlaví plodu a poruchy počtu pohlavních chromozomů. Vyšetření pohlaví plodu je prováděno v souladu se zákonem 373/2011 Sb.

6. Přesnost a výpovědní hodnota neinvazivního testu (NIPT):

- a. Přesnost testu je číselně vyjádřena pravděpodobností, že je výsledek testu (negativní nebo pozitivní) stanovený správně. Pravděpodobnost správného výsledku je pro trizomie 21, 18 a 13 velmi vysoká, porovnatelná s výsledkem rozsáhlé metaanalýzy publikované v roce 2015, sumarizující výsledky 37 studií z celého světa (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). Pro trizomii 21 je přesnost testu minimálně 99,9% a pro trizomie 18 a 13 se přesnost blíží k 99,9%.
- b. Test má rovněž velkou výpovědní hodnotu, která je nejméně 10x větší než výpovědní schopnost kvalitních biochemických screeningových testů

7. Upozornění na limitaci neinvazivního testu (NIPT):

- a. Všechny neinvazivní testy NIPT, tedy i TRISOMY test, TRISOMY test XY a TRISOMY test +, jsou považovány za vysoce efektivní screeningové testy, ne však diagnostické. Pozitivní výsledek NIPT se proto musí ověřit diagnostickým genetickým laboratorním vyšetřením vzorku plodu získaného z placenty biopsií choriových klků (CVS) (obvykle do konce 14. týdne těhotenství) nebo z plodové vody získané amniocentézou (AMC) (obvykle ne dříve než na začátku 16. týdne těhotenství).
- b. I přes vysokou přesnost testu je možné, že v ojedinělých případech může být vyhodnocen jako falešně pozitivní a ještě více zřídka jako falešně negativní, což může být způsobeno neznámými nebo nepředvídatelnými vlastnostmi vzorku (např. placentařní mozaicismus) nebo technologiemi limity použití laboratorních metod.
- c. **TRISOMY test, TRISOMY test XY a TRISOMY test +** jsou určeny jen pro zjištění chromozomálních poruch, které jsou uvedené v Tab. 1, 2 a 3. Výsledek testu mikroleleci je plně informativní, když byl ve vzorku detekován podíl cfDNA vyšší než 10% a rozsah detekované delecce byl větší než 3 miliony bází. Když byl ve vzorku detekován podíl cfDNA menší než 10%, je nutné výsledek pro mikrolelece považovat za omezeně informativní. Jeho míra spolehlivosti kolísá v závislosti na konkrétní mikroleleci a jejím rozsahu, tak i v závislosti na fetální frakci zjištěné v testovaném vzorku. Výsledek TRISOMY testu + se i v těchto případech považuje za řádně vykonaný a nevztahuje se na něho bod 5.e.
- d. Členěné nehledané změny genetické informace se blíže neanalyzují a ve výsledku neuvádějí. Když jsou ve výjimečných případech ve výsledku uvedeny, vyžadují interpretaci ve speciálním režimu (viz bod 5. e. i.).
- e. **TRISOMY test, TRISOMY test XY a TRISOMY test +** nejsou určeny pro záchyt:
- triploidii a/ nebo tetraploidii (vícečetný počet všech chromozomů);
 - vyvažných translokací chromozomů (výměna úseků genetického materiálu mezi chromozomy bez toho, že by část genetické informace ubýla nebo přibývala);
 - mozaikovým torem (plod obsahuje buňky s normálními a patologickými genetickými znaky);
 - chimerismu (plod je složený z křání původně dvou jedinců).
- f. **TRISOMY test, TRISOMY test XY a TRISOMY test +** významně častěji poskytují neinformativní výsledek v případě, že se těhotná léčí injekcemi nízkomolekulárního heparinu (LMWH). V těchto případech se doporučuje provést odběr krve těsně před plánovaným podáním další dávky LMWH.

8. Laboratoř vylučuje jakoukoliv odpovědnost za nesprávný výsledek nebo nesprávnou interpretaci výsledku v případech:

- a. Když se odběr vzorku provedl před ukončením 11. týdnem gravidity.
- b. Když se nedodržely preanalytické podmínky.
- c. Když byla možnost dosáhnout správný výsledek vyšetření znemožněna poskytnutím nesprávných, neúplných nebo matoucích anamnestických údajů, např. o trvání těhotenství, vícečetné graviditě a/nebo o syndromu mizícího dvojčete, o známé genetické patologii některého z partnerů, o léčbě nízkomolekulárním heparinem (LMWH).
- d. Když je výsledek testu ovlivněn přítomností jiné cizorodé DNA (než je DNA plodu) v organismu matky např. transfúze dárčové krve, alogenní transplantace orgánů nebo kostní dřeně, terapie cizorodými kmenovými buňkami, nadřadové onemocnění.
- e. Když má plod poruchu, na jejíž detekci není TRISOMY test, TRISOMY test XY nebo TRISOMY test + určený (viz bod 7.e.).
9. Laboratoř se zavazuje, že
- a. se při neinformativním výsledku pokusí dosáhnout úspěšné vyšetření:
- i. opakováním vyšetření z téhož vzorku (viz bod 5. e. i.),
 - ii. opakováním vyšetření nového vzorku (viz bod 5. e. i.).
- b. Po ukončení laboratorního vyšetření se zbytek původního a/nebo zpracovaného vzorku bude skladovat v souladu s příslušnými právními předpisy, aby bylo možné uskutečnit další genetické laboratorní vyšetření ve prospěch těhotné nebo jejího pokrevního příbuzenstva. Každému dalšímu genetickému laboratornímu vyšetření bude předcházet genetická konzultace, při které lékařský genetik zajistí aktualizaci informovaného souhlasu.
- c. Nespolíhevaná část vzorku/plazmy bude zlikvidována v souladu se souhlasem, uvedeným níže.

10. Údaje o možném omezení ve způsobu života a zdravotní péči:

Samotné vyšetření je neinvazivní, neohrožuje těhotnou potratem ani jinými komplikacemi, které jsou spojené s CVS nebo AMC.

11. Poučení o právu pacienta svobodně se rozhodnout při poskytování zdravotní péče:

Pacient má právo se svobodně rozhodnout o postupu při poskytování zdravotní péče.

12. Informace o platbě:

- Cenu za laboratorní vyšetření je možné uhradit
- a. **Zdravotnickému zařízení (lékaři) na místě při odběru.** Když lékař potvrdí příjem platby na 1. straně žádanky, není již ze strany těhotné nutná další aktivita.
- b. **Převodem na účet laboratoře SPADIA LAB, a.s.:**
- do zprávy pro příjemce zadejte „Trisomy test“ a Vaše příjmení
 - číslo účtu : 7074942/0800
 - IBAN: CZ85 0800 0000 0000 0707 4942
 - SWIFT (BIC): GIBACZPX
 - Název banky: Česká spořitelna, a.s.
 - Adresa banky: Regionální korporátní centrum v Ostravě, Nová Karolina Park, Ostrava, 28. října 3348/65, PSC 702 70
- **jako variabilní symbol použijte posledních 7 čísel kódu žádanky** - naleznete je v pravém horním rohu žádanky (pod čárovým kódem)
- Například: v případě že je na žádance uveden kód **AČ 331007 0** , jako VS použijete číslo **3310070**

Upozornění:

Bez zadání variabilního symbolu platbu neprovádějte! **Chybějící anebo nesprávně zadaný variabilní symbol výrazně komplikuje identifikaci platby a prodlužuje dobu vyšetření vzorku.** Laboratorní vzorky určené na vyšetření, za které nebyla realizována úhrada, budou po uplynutí 14 dní bez náhrady zlikvidovány.