

Informovaný souhlas

1. Účel genetického laboratorního vyšetření

PRENASCAN je neinvazivní prenatalní screeningové vyšetření, které zjišťuje riziko postižení plodu v důsledku odchylky v počtu chromozomů (tzv. aneuploidie) nebo jeho částí (strukturální aberace). Mezi nejběžnější odchylku patří např. trizomie (tři kopie chromozomu místo normálních dvou) chromozomu 21, která vede k postižení plodu Downovým syndromem.

Vyšetření vyžaduje 7-10 ml krve odebrané z periferní žíly těhotné ženy kdykoli mezi 10. až 26. týdnem gravidity. PRENASCAN analyzuje volně kolující fragmenty kyseliny deoxyribonukleové (z angl. cell-free DNA, zkráceně „cfDNA“) v krevní plasmě matky. Tato cfDNA se do krevní plasmy matky dostává z buněk placenty plodu i z buněk matky. Podíl volné DNA plodu, tzv. cfDNA (z angl. cell-free fetal DNA) představuje kolem 10% z celkového množství cfDNA v plasmě a označujeme ho jako fetální frakce. Množství fetální frakce je uvedeno ve výsledkové zprávě a je důležité z hlediska provedení testu a jeho hodnocení.

2. Popis navrhovaného vyšetření, jeho limitace a způsob reportování výsledků

2.1. Popis použité metody

Screeningové vyšetření cfDNA v plasmě těhotných se provádí automatizovanou, CE-IVD (splňuje náležitosti regulativy EU pro in-vitro diagnostická zařízení) certifikovanou metodou VeriSeq NIPT v2 Solution od amerického výrobce Illumina. Standardizovaný protokol této metody začíná izolací plazmy a cfDNA, kdy vstupním materiálem je krev pacientky s definovaným postupem pro odběr a doručení krevního vzorku do laboratoře. Aby mohla být izolovaná cfDNA analyzována pro účely testu PRENASCAN, je automatizovaným protokolem převedena do tzv. „knihovny“ v procesu, který zajišťuje označení vzorků izolované cfDNA indexovými značkami a adaptory nezbytnými pro následující sekvenaci knihoven. Sekvence probíhá na stroji NextSeq 550Dx (Illumina). Získaná sekvenáčnická data jsou poté analyzována na serveru VeriSeq On-site vybaveného software VeriSeq NIPT Assay Software v2. Celé řešení je navrženo s maximálním ohledem na prevenci záměny vzorku, minimalizaci rizika chyb (automatizace), spolehlivost a na bezpečnost dat pacientek. Vzorek i sekvenáčnická data jsou zpracovány přímo v našich genetických laboratořích GNTlabs by GENNET.

PRENASCAN analyzuje cfDNA v krevní plasmě matky a na základě rozdílných délek fragmentů cfDNA plodu a matky vypočítává riziko odchylky počtu chromozomů tvořících celkovou genomovou výstavu jedince (genom) nebo jejich částí. Odchylky od očekávané distribuce fragmentů DNA zvyšují riziko změny počtu (aneuploidie) daného chromozomu nebo jeho částí (strukturální aberace). PRENASCAN je především zaměřen na stanovení rizika přítomnosti nadbytečných chromozomů, tzv. trizomií u:

- chromozomu 21 způsobujícího Downův syndrom,
- chromozomu 18 způsobujícího Edwardsův syndrom
- chromozomu 13 způsobujícího Patauův syndrom.

PRENASCAN zachytí více než 99 % těchto relativně častých trizomií. PRENASCAN může odhalit i významné odchylky v dalších oblastech genomu a může být s vysokou přesností použit i pro stanovení genetického pohlaví plodu u jednočetných těhotenství.

V případě analýzy všech chromozomů se analyzují pohlavní i nepohlavní chromozomy na aneuploidie a strukturální změny (delece nebo duplikace části chromozomů) o velikosti minimálně 7Mb (7 milion bází DNA). Test byl validován pro detekci následujících aneuploidií pohlavních chromozomů: XO, XXX, XXY a XYY. Určité regiony genomu jsou z analýzy PRENASCAN vyloučeny. Jejich seznam je uveden na stránkách výrobce <https://emea.support.illumina.com/downloads/veri-seq-nipt-solution-v2-excluded-regions.html>.

V případě analýzy vzorku u dvojčetného těhotenství je možné detekovat pouze přítomnost anebo absenci chromozomu Y (nejsme tedy schopni předpovědět pohlaví obou plodů – v případě detekce chromozomu Y může jít o sestru a bratra nebo dva bratry).

Přesnost výpočtu rizika trizomií a dalších genetických odchylek závisí na fetální frakci.

2.2. Možnosti a způsob reportování výsledků

Pacientka se sama rozhodne, zda chce znát výsledky z analýzy všech chromozomů (tzv. genomewide analýza) anebo jen z chromozomů 13, 18 a 21 a zda chce znát výsledek genetické analýzy pohlaví plodu*.

Způsob reportování výsledků je na základě rozhodnutí a výběru pacientky nastaven následovně:

- A) Kompletní analýza všech chromozomů a určení pohlaví plodu. V tomto případě se reportují všechna podezření na odchylky v počtu pohlavních i nepohlavních chromozomů, včetně strukturních změn od velikosti 7Mb. Reportuje se výsledek genetické analýzy pohlaví plodu.
- B) Kompletní analýza všech chromozomů, ale bez reportování pohlaví plodu. V tomto případě se reportují všechna podezření na odchylky v počtu pohlavních i nepohlavních chromozomů, včetně strukturních změn od velikosti 7Mb. Nereportuje se výsledek genetické analýzy pohlaví plodu, pokud test nedetekuje žádanou aberaci pohlavních chromozomů.
- C) Analýza pouze chromozomů 13, 18 a 21 a analýza pohlavních chromozomů pro zjištění anomálie. Reportuje se výsledek genetické analýzy pohlaví plodu.
- D) Analýza pouze chromozomů 13, 18 a 21 a analýza pohlavních chromozomů pro zjištění anomálie. Nereportuje se výsledek genetické analýzy pohlaví plodu, pokud test nedetekuje žádanou aberaci pohlavních chromozomů.

**Upozorňujeme ale, že pokud test předpoví přítomnost aneuploidie nebo jiné odchylky pohlavních chromozomů, tak v takovém případě je považováno odborné hledisko a zájem o pacientku i plod za důležitější a podezření na přítomnost odchylky u pohlavních chromozomů bude reportováno, čímž se pacientka o genetickém pohlaví plodu a implikacích s tím spojenými dozví.*

2.3. Výsledky

Výsledky vyšetření budou zaslány indikujícímu lékaři, případně dle předchozího domluvy také přímo pacientce, a to obvykle do 7 pracovních dnů. V malém počtu případů musí být vzorek znovu analyzován a může dojít k mírnému zpoždění Vaší zprávy.

- **NÍZKÉ RIZIKO** uvedené u daného výsledku znamená, že existuje velmi nízká pravděpodobnost, že dítě bude mít danou genetickou odchylku.
- **VYSOKÉ RIZIKO** znamená, že u dítěte existuje zvýšená pravděpodobnost výskytu dané genetické odchylky. V takovém případě je k potvrzení výsledků nutné provést invazivní prenatalní diagnostické vyšetření, jako je například odběr plodové vody.
- **OPAKOVANÉ VYŠETŘENÍ** znamená, že v malém počtu případů** bohužel nebylo možné analyzovat fetální DNA dostatečně podrobně, aby mohl být poskytnut výsledek. V takových případech se vyšetření zopakuje z dodaného vzorku krve nebo bude vyžádán nový vzorek krve pacientky.
- **ŽÁDNÝ VÝSLEDEK** znamená, že se nám **opakovaně nepodařilo uzavřít výsledek testu PRENASCAN****. Příčinou neúspěchu neinvazivního prenatalního vyšetření je nejčastěji nedostatek volné DNA plodu nebo její odlišné vlastnosti při laboratorním zpracování. Při opakovaném neúspěchu vyšetření se pacientce doporučuje genetická konzultace ke zhodnocení a návrhu dalšího postupu. Ke genetické konzultaci se můžete objednat na naše pracoviště GENNET, s.r.o.. V takových případech Vám bude platba za test PRENASCAN vrácena.

***Opakované vyšetření a/nebo žádný výsledek se týká maximálně 1,2 % všech obdržovaných vzorků.*

Ve zcela ojedinělých, neočekávaných situacích (např. zemětřesení, záplavy, závažná porucha stroje atd.) nebude moci být analýza provedena nebo bude provedena se zpožděním. V těchto případech budou pacientka a její lékař informováni. Pokud by v těchto situacích nebylo možno test provést nebo získat validní výsledek, bude Vám platba za test PRENASCAN vrácena.

3. Rizika výkonu, komplikace a omezení

3.1. Rizika při odběru vzorku

Při odběru krve ze žíly může dojít k jejímu poranění s následným vytvořením krevní podlitiny v místě odběru. Může se objevit též lokální reakce na dezinfekci, nebo zcela výjimečně může dojít k infekci.

3.2. Rizika provádění laboratorního genetického vyšetření

PRENASCAN je screeningový genetický test, který má své omezení. Vyšetření PRENASCAN je obecně závislé na množství fetální frakce a genetickém pozadí matky. Přibližně v 1,2% případů je nízká fetální frakce a výsledek nemůže být vydán nebo není jednoznačný. **Nízká fetální frakce bývá v časných stadiích těhotenství, v plasmě matek s vyšší hmotností (BMI nad 35) a může být v daném těhotenství setrvalá.** Výsledek testu PRENASCAN může být také zkreslen odlišnostmi genetické výbavy placenty a plodu (fetoplacentární mozaika) nebo chromozomální odchylkou matky (např. mozaika pohlavních chromozomů nebo chromozomální translokace). **Z tohoto důvodu se toto vyšetření pro pacientky s již prokázanou chromozomální translokací nebo klinicky významnou mozaikou pohlavních chromozomů nedoporučuje.**

Podobně jako jiné testy založené na analýze cfDNA může být vyšetření ovlivněno řadou dalších faktorů ze strany těhotné pacientky (matky), jako jsou např.: transfúze krve, transplantace orgánů, imunoterapie nebo terapie kmenovými buňkami, chronické zánětlivé nebo autoimunitní onemocnění a nádorové onemocnění.

Pokud pacientka podstoupila transplantaci kostní dřeně nebo terapii kmenovými buňkami nebo v průběhu uplynulého roku před testováním dostala krevní transfúzi, nemůže být vyšetřena testem PRENASCAN. V případě buněčné imunoterapie, při níž je zavedena exogenní DNA nebo terapie lidským sérovým albuminem, musí před odběrem vzorku krve uplynout nejméně 4 týdny od posledního podání léčby.

Testy založené na analýze cfDNA mohou být obecně dále zkresleny např. užíváním léků na snížení srážlivosti krve (např. Fraxiparine, Clexane). Tyto látky mohou obecně zvýšit riziko neinformativního výsledku testu a nutnosti opakovaného odběru. Odběr krve je proto vhodné provést před podáním další dávky léku (tj. co nejdříve od podání poslední dávky).

Průkaz odchylek zastoupení volné DNA je pravděpodobně méně přesný u dvojčat, kde je ovlivněn typem (jednovaječná, dvouvaječná dvojčata) a stavem placenty. Až u 4% dvojčecích těhotenství však není možno test uzavřít. Při vyšetření pohlaví u dvojčat je možno detekovat pouze přítomnost či absenci chromozomu Y. V případě přítomnosti chromozomu Y nelze zjistit, zda se jedná o sestru a bratra nebo dva bratry.

Dále může být výsledek zkreslen v případě „syndromu mizejícího dvojčete“, u kterého může být vyšetření provedeno pouze v případě, že byl detekován před 8. týdnem těhotenství a v odběr krve je realizován nejméně za 8 týdnů od jeho zjištění.

Upozorňujeme, že výsledek může být až v 5% falešně pozitivní. **Indikující lékař i pacientka svým podpisem stvrzují, že berou toto riziko na vědomí, a že odběr krve byl proveden dle těchto doporučení.**

Test **nebyl** validován pro:

- použití u troj- a vícečetných těhotenství,
- pro detekci polyploidie (zmnožení kompletních sad chromozomů, nejen jednoho chromozomu),
- detekci balancovaných chromozomálních přestaveb,
- detekci jiných než výše uvedených aneuploidií pohlavních chromozomů,
- detekci uniparentální dizomie (plod zdědil oba chromozomy od jednoho rodiče),
- onemocnění plodu monogenní/polygenní chorobou.

Test má rovněž určitou míru falešné positivity, tj. že se výsledek prokazující zvýšené riziko aneuploidie anebo strukturální aberace plodu nepotvrdí následujícím vyšetřením pomocí diagnostické invazivní metody (CVS, aminocentéza).

Detailní přehled limitací nebo specifika testů (míra senzitivity a specifity) je dostupná on-line na stránkách výrobce VeriSeq NIPT Solution v2 Package Insert na stránkách <https://emea.support.illumina.com/>.

Při nedostatečné kvalitě volné DNA plodu nebo její odlišné vlastnosti při laboratorním zpracování je nutno vyšetření opakovat, buď z téhož dodaného vzorku, nebo bude vyžádán nový odběr krve. V takovém případě budou indikující lékař i pacientka informováni, neboť dojde ke zpoždění termínu vydání výsledku - viz bod 2.3.

Závěry genetického vyšetření by měly být konzultovány s klinickým genetikem. Výsledek testu PRENASCAN je nutno vždy interpretovat individuálně s ohledem na výsledky předcházejících vyšetření. Vždy doporučujeme podrobné ultrazvukové vyšetření ve 20. - 22. týdnu. V případě pozitivního výsledku je indikováno cílené (diagnostické) vyšetření tkání plodu získané invazivními vyšetřeními – odběrem (klků placenty (CVS) nebo plodové vody (AMC).

Z tohoto důvodu se doporučuje, aby byl PRENASCAN prováděn ideálně v rozmezí 12. až 22. týdne gravidity, aby bylo možno vycházet z výsledků kombinovaného testu I. trimestru nebo screeningu II. trimestru a dále, aby bylo možno zajistit včas provedení invazivní prenatalní diagnostiky s výsledky nejpozději do 24. týdne těhotenství.

Pokud se pacientka rozhodne pro PRENASCAN později - po 24. týdnu gravidity, kdy již nelze na základě prokázané vady plodu klinickým genetikem ev. indikovat ukončení gravidity z genetické indikace, nese plnou zodpovědnost za toto svoje rozhodnutí. Společnost GENNET, s.r.o. nepřijímá žádnou právní odpovědnost za testování, které bylo poskytnuto v rozporu s místními zákony upravujícími poskytování prenatalního testování a/nebo prenatalní zdravotní péči.

4. Údaje o omezení v obvyklém způsobu života a pracovní schopnosti, a o léčebném režimu

Nejsou známy.

5. Alternativy navrhovaného genetického vyšetření (jejich vhodnost, přínos a rizika)

Stanovení rizika nejčastějších aneuploidií plodu prenatalními screeningovými testy pomocí výsledků biochemických a ultrazvukových vyšetření v I. a II. trimestru těhotenství (kombinovaný test v I. trimestru, integrovaný test nebo triple test ve II. trimestru a ultrazvukový screening ve 20.- 22. týdnu těhotenství). Screeningové vyšetření volné DNA není metodou volby při ultrazvukovém nález plodu, protože ve většině takových případů (80%) nepřinese žádné nové poznatky. Definitivní průkaz chromozomální odchylky plodu umožňuje pouze cílené (diagnostické) vyšetření tkání plodu získané invazivními vyšetřeními – odběrem (klků placenty (CVS) nebo plodové vody (AMC).

6. Poučení o právu vyšetřované osoby svobodně se rozhodnout o postupu při poskytování zdravotních služeb

V souladu s § 28 odst. 1 zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách má pacientka právo se svobodně rozhodnout o postupu při poskytování zdravotních služeb, pokud jiné právní předpisy toto právo nevylučují.

V souladu s § 31 až 33 zákona o zdravotních službách má pacientka právo vzdát se podání informace o výsledku genetického vyšetření a má právo určit osoby, které mají být informovány (místo nebo spolu s ní) a má právo vyslovit zákaz podávání informací o zdravotním stavu komukoliv. Právo vybrat osoby, které mají být nebo naopak nesmí informovány, uplatňuje pacientka uvedením těchto osob v samostatném dokumentu.

7. Prohlášení a souhlas vyšetřované osoby

Před zahájením odběru mého vzorku krve a před jeho genetickým vyšetřením jsem byla níže uvedeného dne poučena zdravotnickým pracovníkem o jeho účelu, povaze, předpokládaném přínosu, komplikacích a limitacích včetně dopadu na zdraví, včetně zdraví budoucích generací a o rizicích neočekávaných nálezů pro mne a geneticky příbuzné osoby.

Prohlašuji, že níže uvedený zdravotnický pracovník mi poskytl toto poučení, osobně mně vše jasně a srozumitelně vysvětlil, včetně rizik spojených s provedením vyšetření. Měla jsem možnost se zeptat na vše, čemu jsme nerozuměla a všechny doplňující otázky mně byly jasně a srozumitelně zodpovězeny.

Byla jsem také poučena o mém právu vzdát se podání informace o zdravotním stavu a též o mém právu určit osoby oprávněné k informování se o mém zdravotním stavu a k nahlížení do zdravotnické dokumentace (obsaženo v samostatném informovaném souhlasu).

Všem bodům výše uvedeného poučení i odpovím na doplňující otázky jsem úplně porozuměla.

Současně prohlašuji, že jsem lékařovi sdělila všechny skutečnosti významné pro posouzení mého zdravotního stavu. Akceptuji upozornění, že v případě nepravdivosti tohoto prohlášení nejsou společnost GENNET, s.r.o. ani ošetřující lékař odpovědní za tím způsobené následky. Zavazuji se, že dojde-li k jakékoliv změně, budu společnost GENNET, s.r.o. neprodleně písemně informovat.

Dále prohlašuji, že v případě neočekávaných komplikací vyžadujících provedení neodkladných dalších výkonů potřebných k ochraně mého zdraví, souhlasím s provedením těchto dalších potřebných a neodkladných výkonů.

7.1. Za účelem uvedeným v bodu 1 tohoto dokumentu souhlasím s odběrem mého vzorku periferní žilní krve a s provedením tohoto vyšetření:

cfDNA analýza všech chromozomů nebo cfDNA analýza chromozomů 13, 18 a 21

Přeji si referovat výsledek cfDNA analýzy pohlaví plodu

ANO NE

Souhlasím, aby společnost GENNET, s.r.o. moje vzorky využila ke kontrole kvality DNA diagnostiky (vzorek je použit jako kontrola pro vyšetření jiného pacienta).

ANO NE

Souhlasím s využitím výsledků genetického laboratorního vyšetření a relevantních informací o mém zdravotním stavu, k vědeckým a výukovým účelům za podmínky, že tyto údaje budou prezentovány a publikovány pouze v anonymní formě.

ANO NE

Na základě tohoto poučení prohlašuji, že souhlasím s odběrem příslušného vzorku z mého těla a s provedením výše popsání genetického laboratorního vyšetření za podmínek uvedených výše.

Svým podpisem potvrzuji, že laboratorní výsledek nebudu používat k účelu výběru pohlaví. Jsem si vědoma, že svůj souhlas mohu kdykoliv písemně odvolat.

Jméno a příjmení pacientky:

Rodné číslo:

ID:

Adresa:

E-mail:

Tel:

Datum:

Podpis:

Souhlas zákonného zástupce vyšetřované osoby (vyplnit pouze u nezletilých nebo omezeně svéprávných osob):

Jméno a příjmení zákonného zástupce/opatrovníka vyšetřované osoby:

.....

Datum narození:..... Vztah k vyšetřované osobě:.....

Datum:..... Podpis zákonného zástupce (opatrovníka):.....

8. Prohlášení lékaře

Prohlašuji, že jsem pacientce jasně a srozumitelně vysvětlil/a obsah tohoto poučení, zejména jsem ji seznámil/a s plánovaným vyšetřením, jeho omezeními a riziky.

Datum:.....

Jméno a příjmení lékaře:.....

Podpis lékaře:.....