Informovaný souhlas k provedení testu SABSCAN

1. Účel genetického laboratorního vyšetření

Test SABSCAN je vyšetření volné DNA (cfDNA) z krve matky, které se provádí po samovolném ukončení těhotenství (potratu) v časném stadiu. Jeho hlavním cílem je odhalit chromozomální vady produktu koncepce (POC), které jsou příčinou potratů až v 70 % případů.

SABSCAN představuje alternativu ke standardní přímé cytogenetické a molekulárně genetické analýze tkáně konceptu získané chirurgickou intervencí. Je obzvláště vhodný v situacích, kdy nelze tkáň konceptu získat nebo je-li tkáň konceptu kontaminována mateřskou tkání (což se přesnými molekulárními metodami zjistí až u 25 % vzorků). Proto doporučujeme jako záložní možnost odebrat zasílat vzorek na vyšetření testem SABSCAN i tehdy, pokud lékař primárně odesílá tkáň POC k diagnostickému vyšetření.

Pro provedení SABSCAN testu je nutno odebrat 7–10 ml krve z periferní žíly ženy do speciální zkumavky Streck CELL-FREE DNA BCT (CE) za následujících podmínek:

- Při diagnóze zamlklého těhotenství.
- Před anestezií pro dilataci a kyretáž.
- Do 24 hodin po kompletním potratu.

Úspěšnost testu SABSCAN závisí na hodnotě FF, která by měla být alespoň 2 %. Z tohoto důvodu je nejvyšší šance na získání validního výsledku testu při vyšetření potratu od 7. gestačního týdne. U vzorků odebraných v dřívějším období těhotenství je nutné počítat s vyšším podílem testů, které nelze uzavřít.

2. Popis vyšetření, jeho omezení a způsob reportování výsledků

2.1. Popis použité metody

Screeningové vyšetření SABSCAN využívá automatizovanou metodu VeriSeq NIPT v2 Solution od amerického výrobce Illumina. Tento test funguje na stejném principu jako naše ověřená a akreditovaná technologie NIPT (neinvazivní prenatální testování) VeriSeq NIPT V2, běžně používaná ke screeningu chromozomálních vad u probíhajících těhotenství.

SABSCAN analyzuje volně cirkulující fragmenty DNA (cfDNA) v krevní plazmě matky, která je směsí DNA z placenty a mateřských buněk. Část volné DNA, pocházející z placenty (tzv. cffDNA), se obvykle pohybuje v rozmezí 2–20 % a označuje se jako Fetální Frakce (FF). Dostatečná hodnota FF je pro hodnocení testu klíčová.

Test využívá rozdílných délek fragmentů DNA plodu a matky a jejich příslušnost k určitému chromozomu. Odchylky od očekávané distribuce těchto DNA fragmentů signalizují zvýšené riziko změn v počtu chromozomů (aneuploidií) nebo jejich částí (strukturálních aberací).

Standardizovaný protokol této metody probíhá v několika fázích:

- Izolace plazmy a cfDNA: Vstupním materiálem je krev pacientky, jejíž odběr a doručení do laboratoře probíhá podle přesně definovaných postupů.
- Příprava knihovny: Izolovaná cfDNA je automatizovaným protokolem převedena do tzv. „knihovny“. Během tohoto procesu dochází k označení vzorků cfDNA indexovými značkami a adaptory, které jsou nezbytné pro následnou sekvenaci.
- Sekvenace: Takto připravené knihovny se sekvenují na přístroji NextSeq 550Dx (Illumina).

- Analýza dat: Získaná sekvenační data jsou následně analyzována pomocí softwarových nástrojů VeriSeq v2 (mimo validovaný CE-IVD režim), Wisecondor a BinDel.

Celé řešení je navrženo s maximálním ohledem na prevenci záměny vzorku, minimalizaci rizika chyb (automatizace), spolehlivost a bezpečnost dat pacientek. Vzorek i sekvenační data jsou zpracovány přímo v našich genetických laboratořích GNTlabs by GENNET.

Test je zaměřen na:

- Aneuploidie (poruchy počtu jednotlivých chromozomů), které test analyzuje u všech chromozomů, včetně chromozomů pohlavních, jmenovitě s karyotypy X0, XXY, XYY, XXX.
- Strukturálních změny všech chromozomů - delece (ztráty) nebo duplikace (zdvojení) částí chromozomů o velikosti více než 7 milionů bází DNA (7 Mb). U specifických regionů spojených se závažným klinickým obrazem, jako je například 22q11 (Di George Syndrom), SABSCAN detekuje i změny menšího rozsahu.

Určité regiony genomu jsou z analýzy SABSCAN vyloučeny. Jejich detailní seznam je k dispozici na webových stránkách výrobce: https://emea.support.illumina.com/downloads/veriseq-nipt-solution-v2-excluded-regions.html.

- SABSCAN nedetekuje polyploidie (tj. zmnožení celých sad chromozomů) plodu, které tvoří přibližně 10 % abortů v časném stadiu těhotenství.

V případě analýzy vzorku u dvojčetného těhotenství je analýza pohlavních chromozomů omezena na stanovení přítomnosti chromozomu Y. U dvojčat není možné provést analýzu aneuploidií pohlavních chromozomů (např. Turnerův syndrom s karyotypem X0).

2.2. Možnosti a způsob reportování výsledků

SABSCAN test analyzuje všechny chromozomy (pohlavní i nepohlavní). Jsou reportována všechna podezření na aneuploidie pohlavních i nepohlavních chromozomů, včetně strukturálních změn o velikosti 7 Mb a ve vybraných regionech i velikosti menší. Pohlaví konceptu není reportováno pokud není předpokládánou příčinou potratu odchylka pohlavních chromozomů. V tomto případě je možno pohlaví konceptu odvodit ze zjištěné a reportované odchylky chromozomů X a Y (dle nastavení předání výsledků, viz oddíl 2.3 Výsledky).

2.3. Výsledky

Výsledky vyšetření budou zaslány indikujícímu lékaři, případně dle předchozí domluvy také přímo pacientce, a to obvykle do 14 pracovních dnů. V případě opakovaného vyšetření (viz níže) však může dojít k mírnému zpoždění vydání výsledků.

Možné výsledky testu SABSCAN jsou následující:

- **NÍZKÉ RIZIKO:** Znamená, že existuje velmi nízká pravděpodobnost, že potrat byl způsoben chromozomální odchylkou.
- **VYSOKÉ RIZIKO:** Znamená, že test detekoval u potratu zvýšenou pravděpodobnost výskytu chromozomální odchylky.
- **OPAKOVANÉ VYŠETŘENÍ**: Znamená, že nebylo možné analyzovat DNA konceptu v první iteraci dostatečně podrobně, aby mohl být poskytnut výsledek. V takových případech posoudí pracovník laboratoře potenciální přínos opakovaného vyšetření z dodaného vzorku krve na základě naměřených výsledků z první iterace testu SABSCAN a rozhodne o

provedení opakovaného vyšetření. V případě opakovaného vyšetření může dojít ke zpoždění dodání výsledků (laboratoř o nutnosti opakovat vyšetření žadatele informuje).

- **ŽÁDNÝ VÝSLEDEK**: Znamená, že se nepodařilo uzavřít výsledek SABSCAN. Příčinou neúspěchu neinvazivního prenatálního vyšetření je nejčastěji nedostatek volné DNA konceptu (nízká FF) nebo její odlišné vlastnosti při laboratorním zpracování. Laboratoř v takovém případě uplatňuje nárok na sníženou úhradu výkonu.

Při úspěšném i neúspěšném vyšetření se pacientce doporučuje genetická konzultace ke zhodnocení a návrhu dalšího postupu.

Ve zcela ojedinělých, neočekávaných situacích (např. zemětřesení, záplavy, závažná porucha stroje atd.) nebude moci být analýza provedena. V těchto případech bude indikující lékař (případně dle předchozí domluvy také pacientka) informován a platba za test SABSCAN nebude účtována.

3. Rizika a omezení výkonu

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

Test SABSCAN je screeningový genetický test, který má svá omezení. Jeho citlivost závisí na hodnotě fetální frakce (FF) a genetickém pozadí matky. Nízká fetální frakce bývá v časných stadiích těhotenství a v plazmě matek s vyšší hmotností (BMI nad 35). Nízká FF je důvodem neúspěchu u přibližně 5% SABSCAN testů provedených před 7. gestačním týdnem. Výsledek SABSCAN testu může být zkreslen ložiskovými změnami v chromozomální výbavě placenty (placentární mozaika) nebo chromozomální odchylkou matky (např. mozaika pohlavních chromozomů nebo chromozomální translokace). Z tohoto důvodu se toto vyšetření nedoporučuje pacientkám s již prokázanou chromozomální translokací nebo klinicky významnou mozaikou pohlavních chromozomů.

Podobně jako jiné testy založené na analýze cfDNA může být vyšetření ovlivněno řadou dalších faktorů ze strany matky, jako jsou např.: transfúze krve, transplantace orgánů, imunoterapie nebo terapie kmenovými buňkami, chronické zánětlivé nebo autoimunitní onemocnění a nádorové onemocnění. SABSCAN je kontraindikován při transplantaci kostní dřeně nebo terapii kmenovými buňkam . 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. Od podání transfuse by měl uplynout nejméně jeden rok.

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.

Průkaz odchylek zastoupení volné DNA je pravděpodobně méně přesný u vyšetření mnohočetných konceptů.

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 konceptů.
- 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.

Testy NIPT mají obecně určitou míru falešné pozitivity, tj. že se výsledek prokazující zvýšené riziko aneuploidie anebo strukturní aberace plodu nepotvrdí následujícím vyšetřením pomocí diagnostické invazivní metody (CVS, amniocentéza). Tento postup samozřejmě není typicky možný v případě vyšetření pomocí testu SABSCAN. Lékař i pacientka berou toto na vědomí a jsou s touto limitací testu srozuměni.

Detailní přehled limitací nebo specifika testů (míra senzitivity a specificity) pro neinvazivní prenatální vyšetření těhotných pacientek je dostupná on-line na stránkách výrobce VeriSeq NIPT Solution v2 Package Insert zde: https://emea.support.illumina.com/.

V případě, kdy je opakováno vyšetření (důvody viz bod 2.3) budou indikující lékař (případně dle předchozí domluvy také pacientka) informováni o zpoždění termínu vydání výsledku.

Závěry genetického vyšetření by měly být konzultovány s klinickým genetikem. Výsledek testu SABSCAN je nutno vždy interpretovat individuálně s ohledem na výsledky předcházejících či doprovodných vyšetření.

Společnost GENNET, s.r.o. nepřijímá žádnou právní odpovědnost za testování, které bylo poskytnuto v rozporu s místními zákony upravujícími poskytování prenatálního testování a/nebo prenatální zdravotní péči.

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

Nejsou známy.

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

Alternativou je vyšetření tkáně abortovaného plodu vhodnými diagnostickými metodami (QF-PCR, Array atd.), případně v kombinaci s výsledky 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).

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 jsem 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 odpovědím na doplňující otázky jsem úplně porozuměla. Současně prohlašuji, že jsem lékaři 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. Souhlas s vyšetřením a využitím vzorků

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

☐SABSCAN

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 popsaného genetického laboratorního vyšetření za podmínek uvedených výše. Jsem si vědoma, že svůj souhlas mohu kdykoliv písemně odvolat.

Jméno a příjmení pacientky: ……..

Rodné číslo: ……..

ID: ……

Adresa: ……...

Email: ……..

Telefon: ……..

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 osobně ……...

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:…….