

KASUTUSJUHEND

NIPTIFY test Focus Plus meetodil on mitteinvasiivne sünnieelne sõeluuring, mis hindab loote kromosoomhaiguste esinemise riski. Test tehakse raseda naise vereproovist, mis sisaldab nii ema kui ka loote platsenta rakuvaba DNA-d. NIPTIFY Focus Plus on valideeritud tuvastamaks Downi sündroomi (21. kromosoomi trisoomia), Edwardsi sündroomi (18. kromosoomi trisoomia), Patau sündroomi (13. kromosoomi trisoomia), Turneri sündroomi (monosoomia X) ning DiGeorge mikrodeletsiooni sündroomi (22q11). Lisaväärtusena tuvastab NIPTIFY test loote kromosomaalse soo.

NIPTIFY testi saab teha üksikraseduse juhul alates 10+ rasedusnädalast. NIPTIFY testi ei saa teha mitmikraseduse korral, raseduse ajal teadaoleva pahaloomulise kasvaja või varasema organi (sh luuüdi) transplantatsiooni korral.

Testi käigus teostatakse terve genoomi uuring, mis võib tuvastada juhuleide ehk teisi olulisi kõrvalekaldeid genoomis. Juhuleidudega võib kaasneda oluline terviserisk emale või lootele. Test võib juhuleiuna tuvastada terve kromosoomi trisoomia või monosoomia teistes autosoomides kui 13, 18, 21. Juhuleiuna on kliiniliselt olulisemad näiteks trisoomia 16 ja 22. Test võib juhuleiuna tuvastada osalist koopiaarvu muutust kromosoomides 13, 18 ja 21. Test võib juhuleiuna tuvastada **sugukromosoomide anomaaliat** nagu Klinefelteri sündroomi (XXY), Jacobsi sündroomi (XYY) või trisoomia X (XXX) esinemist. Lisaks võib test juhuleiuna tuvastada lühikese kromosoomipiirkonna osalise deletsiooni ehk mikrodeletsiooni. Kliiniliselt olulisteks mikrodeletsioonideks loetakse Williams-Beuren (7q11), 1p36 deletsioon, Angelman/Prader-Willi (15q), Wolf-Hirschhorn (4p), Jacobsen (11q), Cri-du-chat ehk kassikisa sündroomi (5p) ja Langer-Giedioni (8q) sündroomi.

Metoodika

NIPTIFY testi jaoks eraldatakse ema vereproovist rakuvaba DNA, mis töödeldakse Focus Plus laboratoorsel meetodil molekulaarseks raamatukoguks ning järjestatakse ehk sekveneeritakse Illumina tehnoloogiaga. Focus Plus meetodi eripäraks on loote päritolu DNA rikastamine enne sekveneerimise etappi. Selle tulemusel tõuseb loote DNA osakaal mitmekordselt, mis maksimeerib testi tundlikkuse. Saadud andmehulk sisaldab geneetilist informatsiooni kogu genoomi ehk kõigi 23 loote kromosoompaari kohta. Sekveneerimistulemuste andmeanalüüsis leitakse igale DNA järjestusele vastav asukoht genoomis, kalkuleeritakse iga kromosoomi riskiskoor ja hinnatakse mikrodeletsiooni 22q11 esinemise riski. Lisaks määratakse loote kromosomaalne sugu.

Kvaliteedi parameetrid

NIPTIFY testi tundlikkus* on enam kui 99,9% trisoomiate 21, 18 ja 13, monosoomia X ja 22q11 mikrodeletsiooni suhtes. Testi spetsiifilisus on enam kui 99,9% trisoomiate 21 ja 18 ning mikrodeletsiooni 22q11 suhtes. Monosoomia X ja trisoomia 13 suhtes on testi spetsiifilisus 99,2%.

* NIPTIFY testi tundlikkus on arvatud piiratud arvu kõrge riski kontrollproovide põhjal. Teaduskirjanduse põhjal on eeldatav NIPT testi tundlikkus Downi sündroomi puhul 99,7%, Edwardsi sündroomi korral 97,8%, Patau sündroomi puhul 95,8%, Turneri sündroomi korral 91,7% ja DiGeorge mikrodeletsiooni (22q11) esinemisel 75-100 %. Teaduskirjanduse põhjal on NIPT testi positiivne ennustuväärtus (PPV) ehk invasiivse lootevee uuringu kokkuleangus NIPT testi kõrge riski tulemusega 96%, 98% ja 53% vastavalt Downi, Edwardsi ja Patau sündroomi puhul. Turneri sündroomi ja DiGeorge mikrodeletsiooni (22q11) puhul on PPV vastavalt 12-25% ja 53%. Avaldatud viited on NIPTIFY.ee kodulehel.

NIPTIFY komplekt

NIPTIFY komplektis on:

- verevõtu katsuti (10 ml)
- vedelikku imav tasku verekatsuti jaoks
- minigrip kilekott verekatsuti jaoks
- mulliümbrik verekatsuti jaoks
- turvakleebis karbi sulgemiseks
- tagasisaatmise aadressiga ja turvasuga transpordikarp
- kasutusjuhend, patsiendi nõusolekuvorm ja infovoldik

NIPTIFY komplekti säilivustähtaeg on märgitud verevõtu katsutil ja karbi välisküljel. Säilivustähtaja ületanud komplekti ei tohi kasutada ning see tuleb tagastada Tervisetehnoloogiate Arenduskeskus AS-le. Komplekti tuleb säilitada toatemperatuuril.

NBI Verevõtu katsuti on klaasist ning see võib puruneda. Katsuti purunemisel käituda vastavalt Teie asutuses ettenähtud juhendile.

NIPTIFY tellimuse esitamine

Enne NIPTIFY vereproovi võtmist või vahetult pärast seda tuleb esitada NIPTIFY testi tellimus. Tellimuse tegemiseks sisestada patsiendi ning testi tellija andmed veebilehel **telinipity.ee** kasutades unikaalset Teie kliinikule antud tellimiskoodi. Testi tellimuse võib teha ka läbi Medipost süsteemi, kui see võimalus on olemas.

Vereproovi võtmine

NIPTIFY testi jaoks on vaja raseda naise veeniverd. Veeniveri tuleb võtta komplektiga kaasasolevasse katusisse, mis tuleb täita vähemalt 80% ulatuses. Veenivere võtmiseks muud vajalikud vahendid peale katsuti ei sisaldu komplektis. Veenivere võtmisel lähtuda Teie kliiniku tavapärasest verevõtu juhendist või CLSI GP41-A61 standardist. Juhul, kui patsiendilt võetakse samaaegselt veeniverd erinevate testide jaoks, tuleb katsutite täitmisel lähtuda järgnevast järjekorrast: esmalt võtta veri hepariini sisaldavatesse katsutitesse, seejärel lisandita või EDTA-d sisaldavatesse katsutitesse, seejärel NIPTIFY katsutisse ning viimasena fluoriid oksalaati sisaldavatesse katsutitesse. Mitte kasutada hepariini sisaldavaid katsuteid vahetult enne NIPTIFY katsuti.

Kvaliteetse testitulemuse saamiseks peab NIPTIFY katsutis olev lisand täielikult segunema verega. Selleks tuleb pärast vere võtmist katsutit pöörata edasi-tagasi 180 kraadi minimaalselt kümme korda (vt ka juhendit karbi siseküljel). Täidetud katsutit peab säilitama toatemperatuuril kuni transpordini.

Vereproovi saatmine

Vereproovi saatmine Tervisetehnoloogiate Arenduskeskusesse toimub kulleriga.

Saatmiseks:

- pakkida katsuti transpordikarpi. Panna katsuti imavas taskusse, sulgeda katsuti minigrip kilekotti, sisestada mulliümbrikusse ja asetada katsuti transpordi karpi;
- kulleri tellimiseks vajalik info on transpordi karbi siseküljel;
- sulgeda transpordi karp kaasasoleva turvakleebisega.

Testi tulemused

Testi tulemused edastatakse Digiloose ja elektrooniliselt läbi Medipost süsteemi, kui kliinik on sellega liidestunud. Testi tulemusi näeb patsient, ämmaemand, arst või meditsiinigeneetik. Kõrge riski tulemuse korral peab patsienti nõustama arst või meditsiinigeneetik. Patsiendiga koos otsustab arst või meditsiinigeneetik edasiste uuringute üle.

Võimalikud tulemused:

Madal risk. Risk, et lootel esineb Downi, Edwardsi, Patau, Turneri või DiGeorge sündroomi on väga madal. Samuti ei tuvastatud kõrvalekaldeid teistes kromosoomides. Kuna NIPTIFY ei ole diagnostiline test, siis jääb siiski võimalus vale-negatiivseteks või vale-positiivseteks tulemusteks. NIPTIFY testi abil ei ole võimalik määrata kromosomaalset mosaikisust ega monogeenseid harvikaigusi. Lisaks ei välista madal kromosoomhaiguste riski tulemus teisi loote arengu kõrvalekaldeid, mida tuvastatakse ultraheli uuringuga (näiteksaju või südame arengurikked, selgroo arengurikked või loote kasvuhäired).

Kõrge risk. Risk, et lootel esineb Downi, Edwardsi, Patau, Turneri või DiGeorge sündroomi on kõrge. Kuna NIPTIFY ei ole diagnostiline test, siis ainult NIPTIFY tulemuse põhjal ei tohiks teha otsuseid raseduse järgneva kulu kohta. Kõrge kromosoomhaiguse riskiga tulemuse peab kinnitama invasiivse lootevee uuringuga (amniotsentees).

Kahtlus juhuleiule. Proovis tuvastatati mõni teine aneuploidus, mis ei ole kromosoomides 13, 18 või 21. Raporteeritavad võimalikud juhuleid omavad tõenäoliselt kliinilist olulisust. Enamikel juhtudel on tegemist muutusega ainult platsenta DNA-s. Sellisel juhul täiendava lootevee analüüsiga lootel kõrvalekaldeid ei leita. Samas võivad muutused platsenta DNA-s põhjustada raseduskomplikatsioone, sealhulgas raseduse katkemist. Juhuleiu korral on soovitatav suunata patsient meditsiinigeneetiku nõustamisele. Edasise uuringuvajaduse otsustab arst või meditsiinigeneetik koos patsiendiga. Harvadel juhtudel võib NIPTIFY test leida ka emapoolseid kromosomaalseid kõrvalekaldeid.

Loote DNA fraktsioon. Loote DNA fraktsioon mõõdetakse NIPTIFY Focus Plus testiga proovi analüüsi käigus ning seda käsitletakse kui kvaliteedinäitajat, mida on tarvis usaldusväärsaks kromosoomahiguste riski määramiseks. Raportis loote DNA fraktsiooni ei näidata. NIPTIFY Focus Plus laborianalüüsis teostatakse loote DNA fraktsiooni rikastamist, mis tõstab loote päritolu DNA osakaalu analüüsis mitmekordseks. Seetõttu ei kajasta tulemus loote DNA osakaalu verelasmas vaid laboratoorses etapis, mille põhjal NIPTIFY analüüs tegelikult läbi viidi. Kui loote DNA osakaal on testitud proovis väiksem kui 4%, siis ei ole võimalik määrata kromosoomhaiguste riski ja patsiendile esitatakse sellekohane raport. Patsiendil on võimalus anda uus vereproov ja teha NIPTIFY kordusanalüüs. Üks kordusanalüüs on patsiendile tasuta.

Mitteinformatiivne tulemus. Vereproovi põhjal ei olnud võimalik usaldusväärselt hinnata kromosoomhaiguste esinemise riski. Patsiendil on võimalus anda uus vereproov ja teha NIPTIFY kordusanalüüs. Kordusanalüüs on patsiendile tasuta.

RISKID JA METOODIKAST TULENEVAD PIIRANGUD

NIPTIFY ei asenda loote ultraheliuuringut, seerumskriiningut ega ole diagnostiline test. Seetõttu jääb võimalus vale-negatiivseteks või vale-positiivseteks tulemusteks. Test ei ole valideeritud ja võib anda valetulemusi erinevatel kliinilistel põhjustel: platsenta või ema mosaikisus, emal esinevad kromosoomianomaaliad või kasvajakas, balanseeritud translokatsioonid või patsiendist mittesõltuvad tehnilised põhjused. NIPTIFY testi ei saa teha mitmikraseduse korral või kui patsiendil on olnud varasem luuüdi transplantatsioon. NIPTIFY uuringuga ei saa tuvastada monogeenseid harvikaigusi. Madala kromosoomhaiguse riskiga testi tulemus ei välista teisi loote arengu kõrvalekaldeid, mida tuvastatakse ultraheli uuringuga. NIPTIFY ei anna infot loote arengurikete kohta nagu näiteksaju või südame arengurikked, selgroo arengurikked, loote kasvu häired jt.