

GENETICKÉ TESTOVÁNÍ

- příslib nebo hrozba ?

Editorial v British Medical Journal 14.února 1998:

Pokroky v molekulární genetice:

výhody:

- porozumění mechanismu nemocí
- nové klasifikace nemocí
- cílená a efektivní léčba
- vývoj nových léků
- genetické testování pro některé nemoci - včasný záchyt a léčba

limitace:

- i u klasických mendelisticky dědičných chorob není vždy jasný vztah mezi genotypem a fenotypem
- u multifaktorálně podmíněných chorob (zvl. s pozdním začátkem - ICHS, DM ap.) je předpověď ještě obtížnější (kromě genetických faktorů hrají roli i další faktory biologické, sociální a faktory zevního prostředí)
- některé mutace s vysokou populační frekvencí (např. spojované s IDDM) mohou mít protektivní efekt pro jiné choroby
- u onkologických chorob (ca prsu) je prognostická hodnota genetických testů velmi nejistá

- u většiny genetických chorob zatím neexistuje léčba
- negativní výsledek nevyklučuje pozdější objevení nemoci
- pozitivní výsledek neznamená, že se choroba nevyhnutelně objeví.

Je nejisté, zda se genetické testování v širokém měřítku stane běžným. Mnoho záleží na tíži nemoci a možnosti efektivní léčby nebo prevence. Připravenost k testování velmi záleží na způsobu, jak jsou testy nabízeny a na osobních, sociálních a psychologických faktorech (více informovaní lidé chtějí méně testovat!).

Nezbytné je určení psychosociálních a ekonomických nákladů.

Prenatální screening - ač velmi rozšířený - zůstává diskutabilní.

Jsou hlasy, že většina genetického výzkumu je ve své podstatě eugenická, a dává tomu zapravdu např. legislativa v Číně.

U veřejnosti vyvolává vývoj genetiky zájem i obavy. Jsou reálné obavy z diskriminace ze strany pojišťoven a zaměstnavatelů. Jsou obavy z uchování lékařského tajemství a z respektování informovaného souhlasu.

Je možné, že rozsáhlé testování v populaci více nejistoty vyprovokuje než ubere.

Nezbytná je spolupráce všech zainteresovaných (včetně zástupců veřejnosti a patientských skupin) a rozsáhlá veřejná diskuse těchto problémů.

KLASIFIKACE GENETICKÝCH TESTŮ

- testy individuální ev. rodinné - diagnostické genetické testování
- genetický screening

Z hlediska technologického:

- jakákoliv analýza genetického materiálu (v případě nádorových buněk, mikroorganismů ap. - nevyvolávají sociální a etické otázky, běžné provádění v rutinní praxi)

Z užšího hlediska několik definic,
podle Task Force on Genetic Testing, 1997:

Genetický test je analýza lidské DNA, RNA, chromozomů, proteinů a některých metabolitů k detekování genotypů, mutací, fenotypů nebo karyotypů spojených s dědičnou chorobou pro klinické účely. Těmito účely jsou stanovení prediktivního rizika choroby, identifikace nosičů, prenatální a klinická diagnóza a prognóza. Patří sem prenatální, novorozenecký screening a screening nosičů, rovněž i testování ve vysoce rizikových rodinách. Testy na metabolity sem patří tehdy, když indikují přítomnost mutace v genech. (Definice vylučuje testování pro somatické mutace a pro forenzní účely, naopak by se pod ni dal zařadit UZ v těhot.).

Testy

- pro výzkumné účely (mají svá přísná pravidla a regulace)
- pro rutinní praxi - největší problémy, v ohnisku pozornosti.

Testy z časového hlediska:

- diagnostické - u jedinců, kteří mají genetickou chorobu (nebo je na ni podle klinických příznaků podezření). Tedy vyšetření, zda pacient má chorobu nyní (ne, zda se vyvine v budoucnosti).
- prediktivní a presymptomatické - u nyní zdravých lidí.
 - prediktivní - k určení zvýšeného nebo sníženého rizika choroby
 - presymptomatické - při abnormálním výsledku se v pozdějším věku choroba nevyhnutelně objeví.

Proč jsou genetické testy odlišné od jiných testů?

- lze je provádět kterýkoliv okamžik od koncepce do smrti - germinální DNA se nemění
- přítomnost nebo chybění mutace nezávisí od přítomnosti symptomů nemoci
- lze použít kteroukoliv tkáň
- DNA je stabilní, odebraný vzorek lze analyzovat kdykoliv, i po smrti jedince, a třeba pro zcela jiné účely, než byl původně odebrán
- každý genetický test může vyjevit důležitou informaci o příbuzných a má velký dopad na celou rodinu

- test může předpovědět možné budoucí zdraví jedince -
totálně nová možnost, s mnoha možnými dopady (pojištění,
zaměst.)

- k řešení těchto komplexních otázek - nezbytná zcela jiná
konzultace před a po testu, nezbytná ochrana dat, složitá
otázka mlčenlivosti atd.

Nebezpečí „medikalizace“ a „geneticizace“ !

- běžně se užívá pojmu „pacient“ u zcela zdravých lidí
 - např. těhotných žen, nebo lidí presymptomaticky
testovaných
- velmi často se o pozitivně testovaných (ale zatím zdravých)
lidech hovoří jako o „postižených“ chorobou.

Pro budoucí zavádění genetického testování jsou důležité:

- návody (standards) vzniklé na základě mezinárodních
zkušeností (viz H.CH.)
- vhodná organizační opatření (viz např. Advisory Committee
on Genetic Testing v UK, Task Force on Genetic Testing
v USA)
- event. zákonná regulace

PROCES GENETICKÉHO TESTOVÁNÍ

informace-příprava/ labor.analýza /interpretace-podpora

A

B

C

-----/-----/-----

1. Nelaboratorní aspekty relat.jednoduché (CF carrier scr.)

A

B

C

-----/-----/-----

2. Nelaboratorní aspekty komplexní (presym. test pro H.CH.)

A

B

C

-----/-----/-----

A. Informace - příprava:

- poučení - písemné, konzultace praktika, odborníka, genetika
- informovaný souhlas - ústní, písemný
- testování dětí, duševně nemocných
- tlak na testování ze 3. stran (příbuzní, zaměstnavatel atd.)

B. Laboratorní analýza:

- laboratoř by neměla nabízet vyšetření, jejichž klinický význam není jasně určen
- před rutinním zavedením musí laboratoř provést pilotní studii ke zvládnutí všech problémů
- kontrola kvality - personální a přístrojové vybavení, akreditace, systém vnější i vnitřní kontroly (v USA publikovány výsledky práce laboratoří - dobrých i špatných)

C. Interpretace - podpora

- přímo laboratoří
- praktikem nabo odborníkem, genetikem

GENETICKÉ TESTOVÁNÍ DĚTÍ

Fakt, že nemoc postihující dítě je prokázána jako genetická, má dalekosáhlý význam pro celou rodinu. Informace na základě testu jsou většinou užitečné, i když jsou někdy nevídané, ale nelze se jim vyhnout. Důležitým úkolem klinika je pomoci dítěti a rodině se s novou situací po genetické diagnóze vyrovnat.

Typy testů u dětí:

- A. Prediktivní testování
- B. Testování přenašečství
- C. Testy bez vztahu k rodinné zátěži

ad A. Prediktivní testování:

- 1) Testy jasně přínosné pro dítě - včasná diagnóza umožní léčbu nebo prevenci komplikací (např. FAP)
- 2) Testy užitečné pro rodinu, kdy je dítě ohroženo rizikem choroby počínající v dětství (např. DMD při zátěži v rodokmenu)
- 3) Choroby počínající v dospělém věku, bez možnosti léčby - jednoznačný konsensus: netestovat.

Důvody:

- testem dítě pozbývá možnost udělat své vlastní rozhodnutí v budoucnu (porušení autonomie jako hlavního principu)
- nemá možnost ovlivnit důvěrnost výsledku a další manipulace s ním
- znalost výsledku může znamenat jiný přístup k dítěti od rodičů - platí i pro dobrý výsledek! (dítě se může cítit vyřazeno z úzkého kruhu rodiny)
- pro některé choroby (např. H.CH.) i řada dospělých nechce testování (u H.CH. požaduje asi jen 10-15%)!

ad B. Testování přenašečství:

Test nemá význam pro vlastní zdraví dítěte, ale může ovlivnit jeho budoucí reprodukční rozhodování.

Argumenty proti testování přenašečství jsou obdobné jako u prediktivních testů, ale trochu slabší (porušení autonomie, hrozba diskriminace ap.).

Test by měl být proveden vždy po opakované konzultaci s rodiči a vysvětlení, proč by ho bylo lépe odložit. Je nutné porozumět motivaci rodičů, proč test vyžadují.

Je nutné zajistit diskusi s dítětem o výsledku testu později, kdy již může problematice rozumět - aby bylo správně informováno.

Předávání genetické informace:

- v rodině
- přes praktického lékaře
- přes genetické služby

ad C: Testy bez vztahu k rodinné zátěži - např. na časté choroby (hypercholesterolemii ap.)

- velmi opatrný přístup - viz dále screening

Rodičovská práva

The Children Act, 1989, GB:

Rodiče mají ke svým dětem více povinností než práv.

Rozhodnutí o zdravotní péči by měla být udělána na základě dlouhodobého nejvyššího zájmu dítěte.

V genetice (v případě konfliktu práva dítěte a rodičů) nutnost citlivého nekonfrontačního poradenského procesu.

Co je to „dítě“?

Všechny věkové hranice uměle stanovené. Individuální přístup. Děti od 11 let jsou již většinou schopny základním informacím porozumět, a v každém případě by měl být brán jejich názor v potaz.

TESTOVÁNÍ PRO CHOROBY ZAČÍNÁJÍCÍ V POZDNÍM VĚKU

Modelový příklad - Huntingtonova choroba.

1. Problémy informovaného souhlasu:

- odeslání na test bez souhlasu - např. přímo od psychiatra, v době mentální nesvéprávnosti atd.
- testování dětí
- tlak na testování ze 3. strany

2. Problémy týkající se příbuzných:

- privátnost informace
- odmítnutí poskytnout informace nebo vzorek krve
- etický konflikt mezi právem jedné osoby vědět, a právem jiné osoby na soukromí
- důležitost podrobné diskuse a zevrubného informování

3. Problémy laboratorní:

- užití duplikovaných vzorků odebraných v určitém časovém rozmezí
- užití výzkumných vzorků
- užívání pseudonymů, nebo vyšetření anonymních žadatelů

4. Problémy důvěryhodnosti - nakládání s výsledkem:

- odmítnutí sdělení rodinnému lékaři
- odmítnutí sdělení partnerovi a příbuzným
- požadování informací od 3. stran - pojišťovny, zaměstnavatelé

Jiné choroby dospělého věku:

- familial cancer - u některých typů (FAP) - vysoké procento požadavků na testování (možná účinná opatření a léčba)
- APKD - velmi malé požadavky (lze UZ, nejsou opatření).
- multifaktor. ch. - DM, ICHS, HTN, psych. choroby - zatím velmi omezené možnosti (pozor na falešné naděje).

GENETICKÉ TESTOVÁNÍ A POJIŠTĚNÍ

BMJ 12.12.98 - Empirická studie genetické diskriminace při životním pojištění - 33,4% členů z podpůrných genetických skupin udává problémy (vč. např. pouhých nosičů recesivní mutace).

Pojištění životní a zdravotní.

Problémy:

- tlak na testování těch, kteří by jinak test nechtěli
- odstrašování těch, kteří by test chtěli, a mohl by jim pomoci
- testování bez adekvátní konzultace
- testování dětí
- stigmatizace lidí s genetickými chorobami
- tlak na ukončování těhotenství při prokázané vadě

Největší možné problémy - při populačním screeningu.

Nebývá správná konzultace, lidé dostávají výsledky, jimž často nerozumí a neví, co vše mohou znamenat. Proto by neměl být prováděn žádný populační screening, který by mohl mít důsledky pro pojištění.

Tvoří se určitá pravidla:

- do určité výše životního pojištění by neměly pojišťovny požadovat výsledky genetických testů (např. v Nizozemí do 200.000 guldenů).
- kde existuje plošné zdravotní pojištění (jako u nás a v SRN), rovněž platí princip „non-disclosure“
- lékaři by neměli sdělovat pojišťovnám výsledky testů provedených u zdravých jedinců s genetickou zátěží v rodině.

Jiná možnost - např. v GB - moratorium na poskytování informací na určitou dobu, pak zhodnocení vlivu na pojištění.

„OVER THE COUNTER“ GENETICKÉ TESTOVÁNÍ

- přímá nabídka vyšetření, většinou komerčními společnostmi, bez dalších mezistupňů.
- první zkušenosti - s testováním nosičství mutací CF

Problémy:

- informace před testem - většinou leták, někdy osobně od praktika nebo jiného lékaře
- špatná interpretace výsledku - dobrý výsledek jako jednoznačné uklidnění, nejasný význam špatného výsledku
- testování dětí
- neznalost situace rodiny, etnického původu atd.
- samotné testování výnosné pro poskytující společnost, ale všechny další náklady při patol. výsledku již jdou na úkor zdravotnického systému - požadavek, aby testující společnost finančně kryla i všechny ostatní náklady.

Převládá názor, že určitá forma genetické konzultace by měla být součástí testovacího procesu.

GENETICKÝ SCREENING

Wilsonovy - Jungerovy principy screeningu (WHO, 1968):

- vyhledávaná choroba musí znamenat závažný zdravotnický problém
- musí existovat léčba nebo jiná opatření ke zlepšení prognózy pro postižené jedince
- testovací proces je sociálně přijatelný a je technicky a finančně proveditelný

Z etického hlediska se screening vymyká obvyklým pravidlům tradiční medicíny:

Klinickou pomoc nevyhledává primárně jedinec nebo rodina, ale první kontakt provádí zdravotník, zaměřený na zjištění potenciálního pacienta. Tím se ale většina lidí neche stát - konflikt.

Screening:

- A. Carrier screening
- B. Prenatální screening
- C. Novorozenecký screening
- D. Screening multifaktoriálně podmíněných chorob dosp, věku

Ad A. Screening přenašečství genetických chorob (carrier screening)

Přenašeč může mít riziko postižení dítěte buď bez ohledu na genetickou konstituci svého partnera (při XR, pozdních AD nebo chromozomálních translokacích), nebo tehdy, když je partner rovněž nosičem téže změny (AR). Při screeningu nutno rozlišit.

Testování pro nosičství AR chorob identifikuje mnohem více přenašečů než přenašečských párů.

Pokud testování způsobuje anxieta, zmatení nebo starosti u pouhé malé části populace, musí to být bráno v potaz jako protiváha malého počtu párů, kde bude zjištěno opravdu zvýšené riziko.

Zkušenosti: být identifikován jako nosič přináší řadu problémů. Stigmatizace na osobní a sociální úrovni, možná rasová diskriminace, vyvolání lítosti a neopodstatněných obav, snížení vlastního hodnocení, menší optimismus pro svoji budoucnost.

Hlavní účel screeningu - informované reprodukční rozhodnutí

- mohou někteří považovat za výhodu, ale někteří ne.

Pro někoho může být celý proces vyšetření a sdělování výsledků partnerům velkým břemenem, kterému by se chtěli vyhnout. Pro někoho je přijatelnější akceptování rizika choroby (např. 1 : 2500 u CF) bez testování. Rovněž možnost prenatální diagnostiky s ukončením těhotenství může představovat velký emocionální problém.

Populační screening pro CF:

1. Nabízený dospělé populaci (netěhotné) - využití závisí od způsobu nabízení testu. Při letáku - 10-15%, při osobním jednání vyšší - 65-70%.

2. Nabízený v těhotenství - vyšší akceptace (74-87%). Může být způsobeno tím, že test byl často nabízen direktivním způsobem!

Jednostupňový a dvoustupňový postup.

Ad B. Prenatální genetický screening

Je buď diagnostický (UZ), častěji ale pravděpodobnost-modifikující (bioch. screening, věk).

Nutné rozlišit důsledky a cíle!

Ukončení těhotenství může být bráno jako důsledek screeningu, nebo jako jeho cíl. Většinou není explicitně vyjádřeno, ale prenatální diagnostika funguje „preventivně“ - v běžné rutině se předpokládá ukončení těhotenství.

Prenatální screening je velmi často prováděný direktivním způsobem, bez náležitého poučení.

Důsledky screeningu:

- pro všechny těhotné: mění celou zkušenost těhotenství, vztah ženy ke svému plodu.
- pro postižené chorobou, kvůli které se testuje: snížení sebevědomí, zvýšení stigmatizace postižených a jejich rodin.
- sociální efekt při nerovném přístupu: děti s postižením se mohou více rodit v chudších sociálních vrstvách a některých etnických minoritách.

Jsou uváděny 3 hlavní důvody k prenatálnímu screeningu:

1. Ušetření finančních zdrojů ukončením těhotenství

2. Zmenšší utrpení postižených dětí

3. Umožnění informovaného reprodukčního rozhodnutí.

Ani jeden z těchto důvodů není adekvátní k ospravedlnění probíhajících screeningů.

ad 1.:

Proč má být prenatální screening jediným programem ve zdravotnictví, který má šetřit peníze? Jasný eugenický náboj.

ad 2.:

Strádaním netrpí postižení, ale spíše jejich rodiče. Ti trpí nejvíce stigmatizací a netolerancí okolní společnosti, kterou ale screening vlastně podporuje.

Obtížně se srovnává stres z narození postiženého dítěte a stres způsobený prenatálním screeningem vedoucím k ukončení těhotenství. Hodně záleží na kontextu rodinné zátěže.

ad 3.:

Vnucování reprodukčních rozhodnutí screeningem pro celou populaci může být větší břemeno než požehnání. Je prokázáno, že ve vyspělé společnosti se postupně mění celá zkušenost s těhotenstvím - tzv. těhotenství na zkoušku: pocit, že těhotenství je pouze provizorní do kontroly kvality plodu. Potom - tedy v 18.-20. týdnu těhot. - již žena nemusí mít jasně pozitivní vztah ke svému těhotenství.

Jaký stupeň postižení ospravedlňuje ukončení těhotenství?

Pro západní státy je nepřijatelná volba pohlaví - je urážlivá pro ženy. Jak moc by musel být urážlivý screening pro lidi s Downovým syndromem, aby se stal rovněž nepřijatelným?

Prenatální screening pro Downův syndrom

Byl zaváděn bez jakékoliv veřejné diskuse, společnou prací screeningových entuziastů z řad gynekologů, genetiků a veřejných zdravotníků.

Téměř všechny práce jsou zaměřeny na to, jaké procento plodů s DS lze identifikovat a pak ukončit těhotenství, a jako úspěch se bere redukce porodů dětí s DS nebo ušetřené peníze - jasný eugenický náboj.

Médii a zdravotníky je prosazována idea, že tento screening je nezbytnou součástí zdravotních služeb - je proto prosazován silou, někdy i legislativní (v Kalifornii při odmítnutí je vyžadován písemný negativní revers!).

Nejsou zmiňovány následující závažné problémy:

- pozitivní výsledek testů způsobuje značnou mateřskou anxieta, která často přetrvává i po normálním výsledku AC.
- značná anxieta je vyvolána u těch, kteří se rozhodnou neriskovat ztrátu těhotenství a AC odmítnou.
- velmi často je screening nabízen lidmi bez dostatečné znalosti problematiky, a naprostou většinou s nedostatečnými reálnými znalostmi o Downově syndromu.

UZ screening

Některé podobné problémy - správná informace a konzultace před provedením vyšetření, anxieta vyvolaná patologickým nálezem, velmi často nejistého významu (např. cysty chorioideálního plexu ap.).

Zatím nejistý význam a etické problémy UZ screeningu pro DS v I. trimestru (nuchální řasa) - nezachycují se plody, které by se spontánně potratily? Jakou použít metodiku invazivní prenat. diagnostiky, když každá znamená určitá rizika potratu nebo postižení dítěte? Počkat do 2. trimestru na klasickou a nejméně rizikovou AC?

Argument o snížení perinatální úmrtnosti záchytem vad:

Uměle stanovené časové hranice - perinatální, novorozenecká, kojenecká úmrtnost.

Přesunutím zjištění vady do intrauterinního období a ukončením těhotenství se sice zlepší statistika, ale je to zcela proti zájmům těhotné a její rodiny - zdravotníci na ni přesunují obrovské břemeno rozhodování a viny, s možnými dlouhodobými negativními důsledky. Distres, deprese a sociální izolace jsou dobře zdokumentovány řadou studií.

ad C. Novorozenecký screening

Novorozenecký screening pro **PKU** a **kong. hypothyreozu** je považován za velký úspěch preventivní medicíny, a je to jediný screening, který je bez větších výhrad uznáván.

Ve většině zemí je to jediný druh lékařského testování nabízený (a nejčastěji vyžadovaný) všem občanům - zákonné regulace.

Problém - informace rodičům před testem. Běžný zdrav. personál provádějící odběry má pouze rudimentární znalosti o screenovaných chorobách. Není vyžadován informovaný souhlas, i když by to byl ideální postup, a velmi by zlepšil komunikaci rodičů s profesionály při patologickém výsledku. V USA - i když je screening povinný, pouze v některých státech je pak léčba financována státem. Mnohdy je dítě pozitivně testované zdravotně nepojistitelné, a všechny náklady nese rodina.

Screening na jiné choroby:

- deficit alfa-1-antitrypsinu - byl zkoušen, s cílem úpravy prostředí pro nemocné děti (kouření) - vyvolával velký a dlouhodobý strach a anxiету rodičů, a vedl např. k tomu, že se v těchto rodinách kouřilo více. Proto se nyní téměř nikde neprovádí.

- CF - s cílem včasného zachycení choroby a nasazení léčby a tím zlepšení prognózy - zatím nejisté.

- DMD - s cílem diagnózy choroby před narozením dalšího chlapce.

- galaktosemie, CAH - AGS aj. - zatím bez většího rozšíření, protože jsou nedostatečné důkazy o vlivu rané diagnostiky na průběh.

ad D. Screening multifaktoriálně podmíněných chorob dospělého věku

Vědecký výzkum v této oblasti umožňuje lepší poznání etiopatogeneze nemocí a zlepšení léčby.

7 nemocí s největším významem:

ICHS, HTN, DM, CMP, ca prsu, ca colon a Alzheimerova nemoc.

Limitace možného screeningu:

- v případě malého procenta těchto chorob s jasnou mendelistickou dědičností - testování na rodinném základě, s jednoznačným prospěchem.

- u většiny těchto chorob jsou ale příčiny tak různorodé, že není možné je všechny otestovat, a tím se celý efekt možného screeningu značně snižuje.

Možné důsledky screeningu pro jedince:

- většinou nutnost změny životního stylu - provedou pouze někteří, u jiných může vést k fatalismu a paradoxnímu chování (prokázáno studiemi)
- pouze marginální zlepšení zdravotního sledování
- porozumění všem zdravotním rizikům nebývá časté, je prokázáno velmi obtížné a nedostatečné prosazování správných návyků v primární péči.

Možné veřejně-zdravotní důsledky screeningu:

- celá populace může být screeningem postižena paradoxně - ti, kteří jsou identifikováni bez zvýšeného rizika, mohou být falešně uklidněni, a tedy bez motivace ke změně svého životního stylu. Ti, kteří jsou identifikováni se zvýšeným rizikem, mohou být fatalističtí.
- potenciální rizika při testování na psychiatrické choroby.
- nejučinněji mohou zlepšit zdraví populace politická opatření k prosazení zdraví - propagace zdravé diety, pohybu, zákonné regulace dopravní bezpečnosti, znečištění ovzduší a spotřeby tabáku.

Výzkum lidského genomu probíhá z velké části v komerčním klimatu, a proto řada různých testů je prosazována firmami s vidinou zisku, a to bez patřičného ověření všech dopadů.

Téměř vždy jsou pomíjeny dopady psychologické.

Může dojít k velkému zatížení národních zdravotních systémů, které mají již tak nedostatečné zdroje.

Problémy soukromí (pojištění, zaměstnání) - viz výše, zde velmi vysoké riziko.

Může zvyšovat sociální nerovnost - přístup ke zdrav. péči, edukaci, kariéře.

Medikalizace a geneticizace - drahá, technologická řešení problémů, které jdou účinněji a snáze řešit na úrovni sociální nebo úpravou životního prostředí.

Závěr:

Populační screening pro choroby dospělého věku by po prokázání benefitu měl být nabízen cestou státního zdravotního systému, ne soukromými společnostmi. Musí být zajištěna podrobná informace před testem a musí být k dispozici podpora a poradenství v případě zjištění zvýšeného rizika.