

**GENETSKO TESTIRANJE I ČESTI POREMEĆAJI U OKVIRU JAVNOG
ZDRAVSTVA
PREPORUKE EUROPSKOG DRUŠTVA ZA HUMANU GENETIKU**

Carla G. van El i Martina C. Cornel u ime Javnog i stručnog odbora Europskog društva za humanu genetiku

UVOD

Protoklih se godina pozornost istraživačke zajednice genomike i genetike približila shvaćanju osnove čestih poremećaja. Nevjerojatan porast broja genome wide-association studija omogućio je pogled na različite rizične čimbenike iz druge perspektive. Shvaćanje patogeneze i etiologije te pronalaženje novih načina sprječavanja i liječenja glavni su izazovi. U današnje doba genomike pruža se mogućnost osobne prevencije bolesti i liječenja lijekovima, što mnogi odobravaju, ali žele biti bolje obaviješteni o tome. Odbor za javnu i stručnu politiku (PPPC) Europskog društva za humanu genetiku (ESHG), EuroGentest i Institut za prospektivne tehnološke studije (IPTs) sastali su se da bi raspravljali o važnosti i mogućnostima genetskog testiranja za česte poremećaje. U sadašnjem trenutku (2010.) zajednica genetskih istraživanja sumnja u mogućnost da će testiranje i probir genetske podložnosti dovesti do značajnog doprinosa u popravljanju kakvoće zdravstvene skrbi. Neke primjene vrlo ograničenih kliničkih sredstava postale su izravno dostupne široj zajednici. U posljednje vrijeme PPPC je objavio kritičke preporuke o smjernicama u vezi s DTC-om (engl. *direct-to-consumer* – izravno usmjerenog na korisnike) genetskog testiranja (EJHG, 25. kolovoza 2010.). Kad se razmotri potencijal za novi razvoj genomike iz perspektive javnog zdravstva, ovaj Okvirni dokument s jedne strane razmatra spektar monogenih poremećaja i čestih kompleksnih poremećaja s druge. Treba istaknuti da je utvrđena veza između genetskih inačica i rizika bolesti od kliničkog značenja, primjerice za nasljedni karcinom dojke i jajnika, karcinom debelog crijeva, dijabetes mellitus (MODY podtipovi), trombozu, kardiovaskularne poremećaje, celijakiju i Alzheimerovu bolest. Iako su ovi primjeri povezani s monogenim podoblicima čestih bolesti, svejedno mogu služiti za oslikavanje mogućnosti i bitnih prepreka u primjeni nove genetike u javnom zdravstvu.

Promišljanja koja se ogledaju u posljednjem Okvirnom dokumentu dovela su do dolje navedenih preporuka PPPC-a u vezi s opasnošću i mogućnošću genetskog testiranja kod čestih poremećaja. Nacrt Okvirnog dokumenta i Preporuke podijeljeni su i objavljeni na Internetu u ljeto 2009. da bi potaknuli daljnje komentare. PPPC i Komisija ESHG-a odobrili

su posljednju verziju. Smatra se da ovaj konačni tekst odražava mišljenja znanstvene i stručne zajednice Europskog društva za humanu genetiku.

RAZMATRANJA

Uvod

Nakon usredotočivanja na monogene i kromosomske poremećaje u drugoj polovici dvadesetog stoljeća, istraživanja u genetici i genomici su se u posljednja dva desetljeća značajno okrenula prema složenim čestim bolestima. Česte bolesti su one koje se često susreću u zdravstvenoj skrbi. Rabit ćemo izraz „složene bolesti“ za one s raznolikom etiologijom, uključujući i višefaktorsku etiologiju i monogene podskupove. Kad je u ovom dokumentu riječ o „genima podložnosti“, to se odnosi na genetske inačice s niskom prediktivnom vrijednošću. Otkrivanjem doprinosa monogenih podskupova etiologiji čestih poremećaja, kao i doprinosa gena podložnosti multifaktorskoj etiologiji, uključujući i međugensku interakciju i interakciju gena i okoline, ovo novo istraživanje omogućuje otkrića koja bi mogla dovesti do usavršavanja i preciznije dijagnoze, upravljanja bolešću te prevencijom bolesti kod čestih složenih poremećaja, što je od golemog značenja za zdravlje stanovništva.

No velik broj tvrdnji da bi istraživanja velikih razmjera u genetici i genomici mogla pridonijeti boljoj prognozi, terapiji i prevenciji još nije potvrđen, te bi se mogle pokazati preoptimističnima. Sve veći broj rezultata istraživanja o genetskoj podložnosti postaje dostupan ispitivanjima udruženosti na razini genoma. Iako je odaziv u početku bio otežan, potvrđen je sve veći broj veza. Vrlo je važno procijeniti što je, a što nije od kliničke važnosti. Čini se da zaostaje prijenos rezultata istraživanja u korisnu primjenu u zdravstvenoj skrbi. S druge strane, neke su primjene s nedostatkom kliničkih alata postale izravno dostupne potrošaču. Potrebno je razumjeti i riješiti probleme s prijenosom (tumačenjem) rezultata istraživanja da bi genetika i genomika ispunile svoje nagovještaje o poboljšanju dijagnoze, liječenja i prevenciji. U sadašnjem trenutku (2010.) zajednica genetskih istraživanja sumnja u mogućnost da će testiranje i probir genetske podložnosti značajno pridonijeti poboljšanju kakvoće zdravstvene skrbi. S druge strane, primjena genetskih testiranja koja se smatraju korisnima u zdravstvenoj skrbi suočava se s nekoliko prepreka.

Nagovještaji o poboljšanju dijagnoze, terapije i prevencije kroz genetiku i genomiku mogli bi se u konačnici pokazati kao „genohisterija“; ono što je nagoviješteno agencijama za

financiranje objavljeno je u znanstvenim časopisima i preuzeto u medijima. Gledano unazad, nekoliko je istraživača bilo svjesno prevelikih očekivanja.

Da bi se rezultati istraživanja prenijeli u odgovarajuću kliničku primjenu, poput genetskog testiranja, potrebno je nekoliko faza procjene. Sačinjeno je nekoliko okvira kriterija za procjenu genetskog testiranja i probira. Mnogi od potrebnih parametara u tim okvirima procjene još nisu dostupni.

Uz to trenutni regulacijski okvir u Europi ne pokriva nezavisnu procjenu za genetska testiranja prije njihove prodaje zdravstvenoj skrbi ili izravnom potrošaču. Ne postoje mehanizmi za financiranje preprodajnih pregleda i poslijeprodajno nadgledanje.

S druge strane, javnost se sve više suočava s genetskim testiranjima, i za gene visokog rizika i za podložnost, koji se nude na internetu bez odgovarajuće regulacije ili neovisnih izvora informacija i tumačenja rezultata.

U ovom je trenutku testiranje za česte poremećaje uvedeno u zdravstvenu skrb samo u slučaju nekih monogenih podoblika čestih poremećaja s izrazito penetrantnim mutacijama, poput MODY podtipova dijabetesa, karcinoma dojke, jajnika i debelog crijeva. Ono što se može naučiti iz ovih primjera ne bi trebalo primijeniti na stanje testiranja ili probira za gene niskog rizika. Potrebno je još istražiti okvir za takva istraživanja.

O ovim se problemima raspravljalo u listopadu 2007. na radionici u Sevilli u Španjolskoj, koju su zajedno organizirali PPC ESHG-a, Mreža izvrsnosti koju financira EU, EuroGentest i IPTS. Na tom su sastanku bili prisutni i stručnjaci i glavni činitelji, poput predstavnika Genomičke mreže javnog zdravstva. Za PPC cilj radionice je bio doći do izjava i donijeti preporuke iz perspektive zdravstvenih djelatnika iz područja genetike. U lipnju 2008. godine raspravljalo se o preliminarnom dokumentu na sastanku Odbora i PPC-a SSHG u Barceloni. Radi daljnje rasprave o nekim problemima genetske epidemiologije organizirana je radionica u rujnu 2008. u Amsterdamu. Prijedlozi su uključeni u okvirni dokument i prijedloge. Nacrtni ovih preporuka razdijeljen je i objavljen na Internetu da bi potaknuo komentare za vrijeme ljeta 2009. PPC i Odbor ESHG-a odobrili su posljednju verziju. Ovaj konačan tekst trebao bi odražavati mišljenje znanstvene i stručne zajednice humane genetike.

Perspektiva

U ovom ćemo dokumentu raspravljati o genetskom testiranju i učestalim poremećajima iz perspektive javnog zdravstva. Zbog novih mogućnosti za genetska testiranja zdravstveni djelatnici se suočavaju s pitanjem koga testirati i koji test primijeniti. Pojam „česti poremećaj“ odnosi se na poremećaje koji su bitni iz perspektive javnog zdravstva zbog njihove

učestalosti. Primjerice, česti poremećaji su kardiovaskularne bolesti, moždan udar, dijabetes, rak, demencija i depresija. Kad pacijent uđe u sustav zdravstvene skrbi, zdravstveni djelatnik, za razliku od genetičara ili epidemiologa, ne zna je li česti poremećaj uzrokovan genom s visokim rizikom za ozbiljnu bolest, ili kombinacijom nekolicine gena i okolnih čimbenika. Za poremećaje s oba etiološka puta, monogenim i višefaktorskim, kad pacijent uđe u sustav zdravstvene skrbi, etiologija se može smatrati „složenom“. Mendelske nasljedne bolesti mogu također imati složenu etiologiju: jedan glavni gen, mnogo modificirajućih gena te niz okolnih čimbenika. Ovakav se slučaj u ovom dokumentu ne smatra složenim. Složene bolesti su ovdje redefinirane kao nizovi bolesti sa sličnim simptomima, ali različitom etiologijom: nekolicina gena, mnogo gena, međugenska interakcija, jedan ili nekolicina okolnih čimbenika, mnogo okolnih čimbenika itd. Glavna razlika između složenih i monogenih ili mendelskih je ta da je kod mendelskih poremećaja promjena u jednom genu preduvjet za prijelaz praga u razvoj poremećaja, iako bi učinak mutacije u nekim slučajevima bio moduliran putem genetskih inačica kod drugih gena, ili epigenetskih događaja uzrokovanih okolinom, načinom života i sl., dok kod složenih poremećaja složena etiologija određuje hoće li se bolest razviti i do koje mjere. Mendelske bolesti počinju zbog jednog gena, dok su kod složenih bolesti različiti faktori potrebni za njihov početak. Između ta dva ekstrema nalaze se nizovi kombinacija, primjerice poput *BRCA*, kod kojeg jedan gen dovodi do ruba bolesti, a drugi geni i/ili okolni čimbenici guraju preko tog ruba. Mendelske bolesti i njihovi podtipovi mogu biti izrazito značajni kao primjeri čestih složenih bolesti, i radi uvida u etiološke putove i u vidu moguće primjene određenih programa u zdravstvenu skrb.

Definicija genetskog testiranja i probira

Postoji nekolicina važećih definicija genetskih testiranja i probira. U ovom ćemo dokumentu izraz testiranje genetske podložnosti rabiti u širem smislu, dok ćemo se pojmom probir genetske podložnosti služiti za sustavne proaktivne mogućnosti pripadnicima određene skupine. Probir može biti dobro organiziran program javnog zdravstva, često usmjeren na populaciju niskog rizika. Genetsko testiranje se definira kao analiza DNK-a ili biomarkera za procjenu jednog ili više genetskih čimbenika rizika za određenu bolest ili skupinu bolesti.

Dokazi uzročnosti

Za monogene podtipove čestih složenih bolesti dobro je utvrđen odnos između genetskih promjena kod gena koji nose visok rizik za bolest i same bolesti, primjerice kod raka dojke i jajnika uzrokovanih mutacijama *BRCA1* i *BRCA2*, obiteljske adenomatozne polipoze (FAP),

nasljednog nepolipoznog kolorektalnog karcinoma (HNPCC), MODY podtipova dijabetesa i obiteljske hiperkolesterolemije (FH). Prediktivna vrijednost za monogene podtipove je visoka, iako penetracija nije potpuna. Uz to postoji uzročna veza između genetske promjene i bolesti. Broj ispitivanja povezanosti na razini genoma koje otkrivaju vezu između genetskih inačica i čestih složenih poremećaja brzo se povećava. Iako se dokazi gomilaju te je nekolicina poveznica potvrđena, potrebno je još mnogo rada na tumačenju veza između genetskih inačica i bolesti. Usporedba rezultata ispitivanja povezanosti među pojedinim narodima posebno je zahtjevno pitanje. I međugenska interakcija, kao i interakcija gena i okolnih čimbenika, zaslužuje daljnja istraživanja radi boljeg razumijevanja putova uzročnosti i njihove moguće kliničke uporabe.

No prediktivna vrijednost je za mnoge nedavno otkrivene veze malena; omjer ljudi s genetskom inačicom povezanom s povećanim rizikom od razvijanja poremećaja nije mnogo veća od rizika općeg stanovništva, pa ona ne znači uzročnu inačicu.

Prijenos rezultata istraživanja

Dosad su nagovještaji o primjeni rezultata recentnih istraživanja u genetici i genomici u zdravstvenoj skrbi bili pretjerani. Gotovo da nema učinka na poboljšanje dijagnoze, prognoze, liječenje i prevenciju, poput promjena u načinu života ili učinkovitih terapija za česte složene poremećaje na temelju ovih novoutvrđenih poveznica. Prijenos rezultata istraživanja gena s niskom prediktivnom vrijednošću u zdravstvenu praksu, bilo u javno, primarno ili specijalizirano zdravstvo, svakako znači problem. Glavni kriterij pri procjeni može li kombinacija ispitivanja poboljšati zdravstvenu skrb jest pitanje je li ona dobar pokazatelj na razini čitavog stanovništva. Uz to je potrebna dostupnost učinkovitih intervencija. Većina genetskih inačica može promijeniti čimbenik podložnosti za 1.1-1.6, pa će veliki broj genetskih inačica utjecati na rizik, od čega će samo mali dio biti poznat ili uključen u skupinu testova. U većini slučajeva polimorfni inačica prediktivna će vrijednost biti premalena da bi ikakva intervencija bila odgovarajuća, te je upitno može li kombinacija rizičnih inačica nositi dovoljno visok rizik da bi opravdala preporuku za testiranje ili *skrining ako* bi intervencije za smanjenje rizika postale dostupne.

U bliskoj bi budućnosti uporaba višestrukih genetskih inačica npr. za kolorektalni karcinom i karcinom dojke mogla omogućiti prepoznavanje osoba sa značajno povećanim rizikom. Ove genetske varijacije za koje je prediktivna vrijednost dovoljno visoka za kliničku primjenu su monogeni podtipovi. Kombiniranje nekolicine SNP-a vjerojatno neće omogućiti odgovarajuću

prediktivnost za ciljane intervencije. Zasad je za određene poremećaje obiteljska anamneza gotovo uvijek pouzdaniji način za uvid u slojevitost rizika.

Kod gena srednjeg rizika došlo je do određenog napretka pri poboljšanju dijagnoze, primjerice pri određivanju HLA podtipova kod potvrde dijagnoze Bechterove bolesti i celijakije. Kod nekolicine monogenih podtipova čestih poremećaja dijagnostički testovi su u širokoj uporabi, što je vidljivo na već spomenutom primjeru karcinoma dojke i jajnika, povezanih s mutacijama BRCA1 i BRCA2, FAP-u, HNPCC-u, MODY-u i FH-u.

Procjena

U proteklom su desetljeću razrađeni kriteriji za procjenu genetskih testiranja i probira. Opsežan ACCE okvir koji je izradio Centar za kontrolu i sprječavanje bolesti (SAD) postavio je suvremeni standard za procjenu testova. Nekoliko je skupina primijenilo ovaj okvir, koji ne procjenjuje samo značajke testa već i medicinsko okruženje u kojem se test obavlja, kao i zakonski, društveni i etički kontekst medicinske primjene testova za jedan gen. Prema ACCE okviru test bi prije svega trebao imati dobru analitičku vrijednost; ovo je mjera tehničke preciznosti testa, te definira njegovu mogućnost da precizno i pouzdano mjeri ono što treba prepoznati. Klinička vrijednost definira mogućnost testa da otkrije i predvidi tražene poremećaje. Klinička korisnost se odnosi na vjerojatnost da će test dovesti do poboljšanog zdravstvenog stanja kad se uvede u kliničku uporabu. Podatci o analitičkoj vrijednosti su sami za sebe nedovoljni za procjenu korisnosti i učinka testa u zdravstvu.

Okviri za procjenu, poput ACCE modela, razvijeni su za testove poremećaja jednoga gena. Ako bi se ova načela primijenila na procjenu genetskih testiranja čestih složenih poremećaja, informacije o mnogim aspektima ne bi bile još dostupne. Da bi se procijenila klinička primjenjivost u određenom okruženju, potrebne su značajke testa (osjetljivost, specifičnost u kontekstu dijagnostike i probira), znanje o bolesti (učestalost, ozbiljnost) te rezultati intervencije (smanjenje smrtnosti i morbiditeta, psihološke posljedice). U mnogo su slučajeva informacije nedostatan u vidu odnosa između testirane genetske inačice i ostalih gena, genetske inačice ili njihovih kombinacija relevantnih za određeni poremećaj te pouzdanosti i korisnosti intervencija, poput lijekova ili promjena načina života. Stoga u velikom broju okruženja zdravstvene skrbi još vrijedi izjava PPC-a iz 2003. godine: „Potrebno je još mnogo godina da bi se uvjerilo kako je prepoznavanje rizičnih skupina za česte bolesti, ili posebnih terapija lijekovima i sljedeće intervencije blagotvorno.“

U nedostatku dovoljnih informacija o kliničkoj vrijednosti i korisnosti, uvođenje genetskog testiranja za česte složene poremećaje uglavnom je preuranjeno. U bliskoj budućnosti bi se u

određenom zdravstvenom okruženju genetska testiranja o čestim složenim poremećajima mogla uvesti za testove i okruženja gdje je klinička primjenjivost vjerojatna, radi dobivanja dodatnih informacija o dijagnozi i prognozi bolesti te upravljanju njome. No ovo bi se uvođenje trebalo pomno promatrati da bi se dobile dodatne informacije o vrijednosti i korisnosti testa u tom određenom okruženju.

Prioriteti

Pri razmatranju primjene u zdravstvenu skrb trebalo bi dati prioritet onim genetskim testiranjima za česte složene poremećaje koja imaju dokazanu kliničku korisnost i ekonomsku opravdanost. Za neke poremećaje uzimanje obiteljske anamneze može biti dovoljan početni izvor diferencijacije rizika, što povećava djelotvornost i učinkovitost daljnjih testiranja.

Kod monogenih podtipova čestih poremećaja nakon obiteljske anamneze može slijediti kaskadni probir članova obitelji u rizičnoj skupini. Ovo bi omogućilo iskoristive prilike za poboljšanje zdravstvenog stanja u slučaju karcinoma dojke i jajnika vezanih za mutacije BRCA1 i BRCA2, FAP-a, HNPCC-a, MODY podtipova dijabetesa i FH-a. Pojedini primjeri testiranja monogenih podtipova čestih poremećaja primijenjeni su u zdravstvenoj skrbi radi veće prediktivne vrijednosti i dostupnosti intervencija.

U nekim su slučajevima primjene, vezane za određivanje dijagnoze tumora ili odabir terapije izvedive, kao u slučaju sustavnog testiranja mutacija kancerogenog tkiva kod raka dojke, ili farmakogenetskih testiranja u slučaju nepovoljnih reakcija na lijek, ili određivanja doze lijeka. U ovom se trenutku genetska testiranja za česte poremećaje u ostalim slučajevima ne smatraju korisnima.

***Direct-to-consumer* testovi (usmjereni izravno prema potrošačima)**

Sve se više genetskih tekstova za česte poremećaje može nabaviti putem Interneta ili bez recepta (engl. *over the counter*) kao test DTC, bez detaljne procjene njihove vrijednosti i korisnosti. Budući da je sama informacija o analitičkoj vrijednosti nedovoljna za procjenu koristi i učinkovitosti testa, ova se informacija ne bi trebala smatrati pretprodajnom evaluacijom.

Prerano uvođenje komercijalnih genetskih testova može imati ozbiljne negativne posljedice. Rezultati testa mogu biti zbunjujući ili izazvati zabrinutost, nepotrebnu bojazan ili ohrabrenje, a i ljudima će možda biti potrebne dodatne informacije zdravstvenih djelatnika da bi im se pojasnili rezultati i moguće posljedice ili daljnji postupci. Ovo može podrazumijevati dodatnu uporabu oskudnih resursa zdravstvene skrbi, ili bi testovi jednostavno mogli biti

gubitak novca. Znači da bi preuranjeno uvođenje testova genetske podložnosti moglo ozbiljno potkopati

povjerenje javnosti u genetska testiranja u medicinske svrhe.

Često je potrebno tumačenje rezultata testa u odnosu na druge zdravstvene i životne pokazatelje, što može uključivati relevantnu anamnezu te ostale čimbenike rizika vezane za određeni poremećaj. Radi odgovarajućeg tumačenja genetskih i ostalih informacija vezanih za rizičnost, preporučljivo bi bilo da se u ponudi s DTC genetskim testovima za česte poremećaje nude i savjeti stručnih zdravstvenih djelatnika. Tamo gdje je to moguće, genetsko savjetovanje trebalo bi biti ponuđeno.

Posebna je pozornost potrebna kod reklamiranja DTC testova da bi se osiguralo davanje točnih informacija i istinitih tvrdnja o njima i mogućim intervencijama. Da bi se moglo procijeniti jesu li tvrdnje istinite i da bi se utvrdio učinak testova (posebice klinička korisnost), potrebno je i uključenje zdravstvene vlasti.

Regulacija

Regulacija je potrebna radi unapređenja procedura procjene genetskog testiranja i čestih poremećaja, radi uporabe u zdravstvenoj skrbi ili radi DTC ponude testova na internetu.

U europskoj regulaciji mnogi genetski testovi pripadaju području dijagnostike *in vitro* (IVD). Trenutačno su u IVD direktivi ovi testovi okarakterizirani kao proizvodi niskog rizika, pa prema tome nisu podložni nezavisnoj evaluaciji prije izlaska na tržište. Klinička se vrijednost i korisnost, dakle, ne mogu procijeniti.

Cilj pretprodajnog pregleda je osiguravanje vjerodostojnosti ambalažiranja i promidžbe alata za dijagnostiku *in vitro*. Mehanizmi za poslijeprodajnu evaluaciju još nisu usustavljeni. Preporučljivo bi bilo osnivanje međunarodno priznate regulacije za obvezno pretprodajne preglede za genetske testove, uključujući i one za česte poremećaje. Također bi bilo poželjno uspostaviti postupak za poslijeprodajnu evaluaciju.

Tumačenje direktive IVD-a razlikuje se među zemljama članicama. Novo bi vođenje trebalo biti usklađeno sa smjernicama OECD-a za Osiguranje kakvoće molekularnog genetskog testiranja i s Dodatnim protokolom Vijeća Europe za Konvenciju o ljudskim pravima i biomedicini, u svezi s Genetskim testiranjem u zdravstvene svrhe:

<http://conventions.coe.int./treaty/EN/Treaties/Html/203.htm>

Usklađivanje

Inicijative različitih aktera u Europskoj uniji trebale bi dovesti do zajedničkog napora za usklađivanje regulacije genetskog testiranja i probira među zemljama članicama, uključujući i genetska testiranja za česte poremećaje. Usklađivanje bi olakšala dosljednost s protokolom Vijeća Europe. Također je poželjno usklađivanje između Europske unije i SAD-a u vidu procjene genetskih testova za česte poremećaje.

No usklađivanje ne bi trebalo biti ograničeno samo na regulaciju. Činitelji iz različitih područja trebali bi pronaći zajednički jezik, primjerice kod profesionalnih protokola, standarda za upućivanje pacijenata te kodova primjenjivih u zdravstvenoj skrbi i javnom zdravstvu.

Komercijalna valorizacija i odgovorno poduzetništvo

Trenutačno je financiranje pretprodajne procjene nedostavno. S druge strane, financiranje istraživanja često se temelji na obećanjima valorizacije rezultata istraživanja, što dodatno potiče brzo slanje proizvoda na tržište. Da bi se organizirala i financirala pretprodajna procjena, potrebno je ulaganje zajedničkog napora svih sudionika. Udruženje europskih proizvođača dijagnostike moglo bi služiti kao primjer samoorganizacije (ili platforme) kod ujedinjavanja dijagnostičke industrije i poticanja interakcije s regulatornim tijelima pri skiciranju novih smjernica.

Solidarnost kao nastavak personalizirane medicine

U bliskoj će budućnosti vjerojatno postati sve lakše razumjeti funkcioniranje genoma na pojedinačnoj razini (uključujući i pojedinca kao dio stanovništva), slojevitost rizika, lijekove, terapiju i promjene životnog stila prema pojedinačnim potrebama njihove skupine stanovništva. Ovo će biti moguće samo ako se ljudima nadoknadi značajan dio njihovog troška zdravstvene skrbi. Sustav kolektivnog osiguranja potreban je da bi se ostvario potencijal medicinske slojevitosti.

Na ovaj bi se način mogla smanjiti opasnost produbljivanja nejednakosti ili diskriminacije u zdravstvenoj skrbi kao posljedice znanja o genetici.

Zakonski aspekti

Preporučamo da vlade nastave s dodatnim zakonima protiv diskriminacije s informacijama o genetici, kako bi se osiguralo da se poslodavci i osiguravajuće tvrtke služe genetskim informacijama na odgovoran i etički opravdan način. Strah od društvenih i ekonomskih

prepreka ne bi trebao obeshrabrivati ljude od dobivanja informacija o njihovoj genetskoj konstituciji u zdravstvene svrhe. Diskriminacija na temelju konstitucije genoma trebala bi se izbjegavati.

Istraživanje i razvoj novih alata za testiranje je skupo. Patentiranje je jedan od načina da se osigura dobit od ulaganja, no zakonske zabrane o uporabi i diseminaciji znanja o genetici mogle bi otežati istraživanja. Zajedničko djelovanje djelatnika zdravstvene skrbi, stručnih i patentnih organizacija i državnih tijela potrebno je da bi se na odgovoran način postigla ravnoteža između interesa industrije i zahtjeva o povećanju dostupnosti naprava za testiranja.

Skladištenje tkiva i prikupljanje informacija o zdravlju i životnom stilu pojedinaca u biobankama moglo bi biti korisno za istraživanja. Legislativa je potrebna da bi se osigurala privatnost i spriječila diskriminacija u vezi s genetskim informacijama i osiguralo trajno povjerenje javnosti.

Zemlje članice EU-a trebale bi potpisati i ratificirati Europsku konvenciju o ljudskim pravima i biomedicini (<http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/html/164.htm>).

Etički i društveni aspekt

Informacija koja postaje dostupna kroz testove niske prediktivne vrijednosti razlikuje se na nekoliko načina od genetskog testiranja za monogene poremećaje, uključujući i monogene podskupove čestih složenih poremećaja. Budući da test genetske podložnosti obično otkriva samo neznatno povećan (ili neznatno smanjen) rizik od razvijanja određenog poremećaja, psihološki učinak, kao i društvene posljedice za osiguravatelje i poslodavce bile bi manje očite. No moglo bi doći do okolnosti u kojima loše prediktivne vrijednosti mogu izazvati psihološku štetu, primjerice kod predviđanja psihijatrijskih poremećaja u djece. Potrebna su daljnja istraživanja da bi se razumjelo na koji način ljudi reagiraju na primanje ovakvih vijesti o riziku, kao i društvene i etičke posljedice testiranja i probira o podložnosti.

Uloga kliničkih genetičara u zdravstvenoj skrbi

Kako znanje o genetici postaje sve važnije pri liječenju različitih poremećaja, specijalističko znanje kliničke genetike trebalo bi biti raspoloživo i lako dostupno ostalim djelatnicima zdravstvene skrbi. U pripremi zdravstvene skrbi za genetska testiranja za česte poremećaje suradnja između genetičara i ostalih zdravstvenih djelatnika od najveće je važnosti.

Treba poticati inicijativu za stvaranjem multidisciplinarnih timova, centara genetskih resursa, centara za prijenos znanja, parkova genetskog znanja itd.

Savjetovanje u vezi s testiranjem za česte složene poremećaje

Budući da se testiranje inačica s niskom prediktivnom vrijednošću razlikuje od testiranja za monogene poremećaje, potreba za savjetovanjem može biti drukčija za različite tipove poremećaja i utvrđene rizike.

Ako se za test tvrdi da može otkriti visoke relativne rizike za ozbiljne poremećaje, pa stoga postoje naznake za liječenje ili prevenciju za osobu ili njenu rodbinu, tada je potrebno savjetovanje prije i nakon obavljanja genetskog testiranja. U sadašnjem trenutku to je rijedak slučaj kod čestih složenih bolesti pri testiranju zdravih osoba s neupadljivom obiteljskom anamnezom. No ako se u pojedinim slučajevima pokaže potreba za savjetovanjem, iskustvo kliničkih genetičara može biti vrijedna potpora ili izvor znanja drugim pružateljima zdravstvene skrbi. Klinički genetičari trebali bi izbjegavati zbrku s testovima s visokom i niskom prediktivnom vrijednošću dodatnim obrazovanjem javnosti i svojih kolega.

Obuka

Poznavanje genetike za zdravstvene djelatnike trebalo bi se značajno povećati da bi im se omogućila procjena o tome može li određeni genetski test, čak i onaj s malenom prediktivnom vrijednošću, biti od koristi, te da bi mogli odgovoriti na pitanja pacijenata o genetskom testiranju i o informacijama dobivenim iz komercijalnih genetskih testova.

Javnost

Kvalitetne informacije o genetskim testiranjima za česte složene poremećaje trebale bi biti posebno dostupne široj javnosti. Jedan od načina da se ovo ostvari, bilo bi služenje vjerodostojnim nacionalnim i međunarodnim internetskim stranicama koje bi nudile nezavisne iscrpne informacije o genetskim testiranjima, uključujući i one za testove s niskom prediktivnom vrijednošću, te prednosti i mane genetskih testiranja. Potreban je zajednički napor u srednjoškolskom obrazovanju i obrazovanju javnosti da bi se potakla obaviještenost o genetici.

Udruge pacijenata mogle bi imati ulogu posrednika u informiranju javnosti. Pacijenti bi se mogli služiti pisanim dokumentima (letci, brošure), utemeljenima na znanju udruga pacijenata i genetskih specijalista, da bi informirali djelatnike primarne zdravstvene skrbi koji često nemaju dovoljno znanja za otkrivanje ili liječenje poremećaja s genetskom komponentom.

Zemlje u razvoju

Za zemlje u razvoju glavni bi prioritet u genetici trebale biti dijagnoza i briga za djecu i odrasle s naslijeđenim invaliditetom povezanim s monogenom, izrazito penetrantnom nasljednošću, a potom djelovanje radi prevencije povezane sa smrtnošću i morbiditetom.

Primjena genetskog testiranja za česte složene poremećaje uglavnom je razvijena za zdravstvenu skrb u bogatim zemljama. U vidu prevencije i kontrole čestih složenih poremećaja mnogo toga se može ostvariti povećanjem životnog standarda (prehrana, izbjegavanje štetnih okolnih agensa) i pristupom primarnoj zdravstvenoj skrbi. U zemljama u kojima se smanjuje učinak infektivnih bolesti i nutricionističkih problema genetska testiranja za česte složene poremećaje mogu postati važna u smanjenju utjecaja čestih bolesti. Genetska istraživanja kod patogenih organizama ovdje bi trebala imati prioritet. Istraživanja bi se trebala usredotočiti na specifične genetske strukture i zdravstvene potrebe stanovništva. Prioriteti zdravstvene skrbi zemalja u razvoju trebali bi se ogledati u globalnim istraživačkim prioritetima. Povećanje vladinih mogućnosti u regulaciji i nadgledanju novih tehnologija u genetici uvelike bi pridonijelo racionalnosti i količini dokaza o genetskom testiranju te bi se suprotstavilo „genohisteriji“ koja danas zahvaća razvijene zemlje. Ako se dokaže klinička korisnost i troškovna učinkovitost, vlade razvijenih zemalja imaju dodatnu dužnost izbjeći jaz u dostupnosti između onih koji to mogu i onih koji ne mogu sebi priuštiti.

PREPORUKE

1. Istraživači humane genetike i genomike trebali bi izbjegavati stvaranje prevelikih očekivanja od primjena i njihovih utjecaja na dijagnozu, liječenje i prevenciju.
2. Evaluacija kliničke korisnosti genetskog testiranja za česte složene poremećaje trebala bi se obaviti prije masovne primjene.
3. Hitno su potrebna istraživanja potencijala za prijenos rezultata u kliničku praksu. Prioriteti bi trebali slijediti općeprihvaćene kriterije kakvoće za dobru zdravstvenu skrb. Testovi s dokazanom kliničkom korisnošću trebali bi se prvi primijeniti.
4. Tamo gdje je klinička korisnost vjerojatna, ali nedostaju dokazi, studije trebaju pratiti primjenu putem pilot programa.
5. Monogeni uvjeti mogu služiti kao primjer za česte složene bolesti i za strategije prepoznavanja etioloških putova te strategija za odgovorno razvijanje zdravstvene skrbi.
6. Kvalitetno obrazovani zdravstveni djelatnici trebali bi biti dostupni tamo gdje su genetski testovi za česte poremećaje izravno ponuđeni korisnicima. Ti bi djelatnici

trebali znati tumačiti genetske i ostale informacije o riziku te pružati savjetovanje tamo gdje je potrebno.

7. Odgovarajuća regulacija je potrebna da bi se zajamčila istinitost u ambalažiranju i promidžbi genetskih testova kao *in vitro* dijagnostičkih naprava. IVD uputa mogla bi se primijeniti na ovo. Potrebne su i prijemne i poslijeprodajne evaluacije.
8. Genetika čestih poremećaja može dovesti do prilagođavanja zdravstvene skrbi potrebama pojedinaca ili dijelova stanovništva. Slojevit će medicina biti uspješna samo ako je zdravstveno osiguranje temeljeno na solidarnosti.
9. U europskim bi zemljama vlade trebale imati dodatnu dužnost za izbjegavanje jaza između genetskih testova s dokazanom kliničkom vrijednošću i troškovne učinkovitosti.
10. Zemlje članice EU-a trebale bi potpisati i ratificirati Europsku konvenciju o ljudskim pravima i biomedicini (<http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/html/164.htm>) te osigurati privatnost i spriječiti diskriminaciju u vezi s genetskim informacijama.