

2020. EüK. 20. szám EMMI szakmai irányelv 2

(hatályos: 2020.12.14 -)

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a genetikai tanácsadásról

Típusa: Klinikai egészségügyi szakmai irányelv

Azonosító: 002092

Érvényesség: 2023. 12. 15.

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi és Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Klinikai genetika Tagozat

Prof. Dr. Molnár Mária Judit klinikai genetikus, tagozatvezető*, társszerző

Dr. Török Olga klinikai genetikus, elnök*

Fejlesztő munkacsoport

Dr. Hadzsiev Kinga klinikai genetikus, társszerző

Prof. Dr. Melegh Béla klinikai genetikus, molekuláris genetikai diagnosztikai szakorvos, társszerző

Dr. Horváth Emese klinikai genetikus, társszerző

Dr. Tihanyi Mariann klinikai genetikus, társszerző

Prof. Dr. Patócs Attila molekuláris genetikai diagnosztikai szakorvos, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcserebetegségek Tagozat

Prof. Dr. Karádi István belgyógyász, tagozatvezető*, véleményező

Dr. Bedros J. Róbert belgyógyász, elnök*

2. Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat

Prof. Dr. Balla György csecsemő és gyermekgyógyász, tagozatvezető*, véleményező

Prof. Dr. Bereczki Csaba csecsemő és gyermekgyógyász, elnök*

3. Fog-és szájbetegségek Tagozat

Prof. Dr. Fejérdy Pál fog- és szájbetegségek, konzerváló fogászat és fogpótlástan szakorvos, tagozatvezető*, véleményező

Dr. Hermann Péter fog- és szájbetegségek, orális implantológia, fogpótlástan szakorvos elnök*

4. Fül- orr- gégészeti Tagozat

Prof. Dr. Katona Gábor fül-orr-gégész, audiológus, tagozatvezető*, véleményező

Dr. Lujber László fül-orr-gégész, audiológus, elnök*

5. Kardiológia Tagozat

Prof. Dr. Merkely Béla kardiológus, tagozatvezető*, véleményező

Prof. Dr. Andréka Péter kardiológus, belgyógyász, anaesthesiológia-intenzív terápia, elnök*

6. Neonatológia Tagozat

Dr. Szabó Miklós neonatológus, tagozatvezető*, véleményező

Dr. Gárdos László neonatológus, csecsemő és gyermekgyógyász gasztroenterológus, elnök*

7. Neurológia Tagozat

Prof. Dr. Bereczki Dániel neurológus, tagozatvezető*, véleményező

Dr. Óváry Csaba neurológus, elnök*

8. Onkológia és sugárterápia Tagozat

Prof. Dr. Polgár Csaba sugárterápia szakorvosa, klinikai onkológus, tagozatvezető/elnök*, véleményező

9. Ortopédia Tagozat

Prof. Dr. Szőke György ortopéd sebész, tagozatvezető*, véleményező

Prof. Dr. Szendrői Miklós ortopéd sebész, elnök*

10. Szemészet Tagozat

Prof. Dr. Facskó Andrea szemész, tagozatvezető*, véleményező

Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt szemész, elnök*

11. Szülészeti és nőgyógyászati, asszisztált reprodukciós Tagozat

Dr. Demeter János szülész nőgyógyász, tagozatvezető/elnök*, véleményező

12. Tüdőgyógyászat Tagozat

Dr. Kovács Gábor belgyógyász, tüdőgyógyász, klinikai onkológus szakorvos, tagozatvezető*, véleményező

Dr. Rényi Vámos Ferenc sebész, mellkassebész, klinikai onkológus, elnök*

13. Védőnői (területi, iskolai, kórházi, családvédelmi) Tagozat

Bábiné Szottfried Gabriella védőnő, tagozatvezető/elnök*, véleményező

14. Orvosi laboratórium Tagozat

Prof. Dr. Antal Szalmási Péter molekuláris genetikai diagnosztika szakorvosa, tagozatvezető*, véleményező

Prof. Dr. Miseta Attila klinikai laboratórium vizsgálatok szakorvosa, elnök*

15. Patológia Tagozat

Prof. Dr. Tímár József kórbonctan-kórszövettan, molekuláris genetikai diagnosztika szakorvosa, tagozatvezető*, véleményező

Prof. Dr. Kiss András kórbonctan-kórszövettan szakorvosa, elnök*

16. Háziorvostan Tagozat

Dr. Szabó János háziorvos, tagozatvezető/elnök*, véleményező

Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.

Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek.

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői:

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

Ritka és Veleszületett Rendellenességgel Élők Országos Szövetsége (RIROSZ)

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

ETT-Humán Reprodukciós Bizottság

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Magyar Humángenetikai Társaság (MHGT)

Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

* Az irányelvfejlesztésben résztvevő tagozatvezetők státuszának feltüntetése a hatályát veszített egészségügyi szakmai kollégium működéséről szóló 12/201. (III. 30.) NEFMI rendelet és a megjelenéskor hatályos egészségügyi szakmai kollégium működéséről szóló 26/2020. (VIII. 4.) EMMI rendelet alapján történt.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok

által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:

genetikai tanácsadáson különböző indikációkkal megjelentek ellátása csírasejt eredetű genetikai elváltozás esetén, várandósság alatti teratogén ártalom gyanúja esetén

Ellátási folyamat szakasza(i):

családi és egyéni anamnézis felvétele, állapotfelmérés, már meglévő egészségügyi dokumentumok áttekintése, fizikális vizsgálat, írásbeli beleegyezéssel szükség szerint fotódokumentáció készítése, iránydiagnózis felállítása, tájékozott beleegyezés kérése laboratóriumi genetikai vizsgálat megtervezése, elvégzése, genotípus-fenotípus összefüggés meghatározása, a végleges diagnózis felállítása, kockázat számítás, összefoglaló genetikai szakvélemény írása, nyomkövetés, a szükséges gondozási protokoll felállítása és a lehetséges terápia elindítása

Érintett ellátottak köre:

genetikai tanácsadást igénybe vevő egyének a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól szóló 2008. évi XXI. törvény szerint

Érintett ellátók köre

Szakterület: 6700 klinikai genetika

6701 genetikai tanácsadás

6702 biobanki tevékenység (gyűjtés és tárolás)

Ellátási forma: J1 járóbeteg-szakellátás, szakrendelés

Egyéb specifikáció: nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Genetikai tanácsadás: egy olyan, speciális feladatokra irányuló eljárás, ami jogszabály szerint erre jogosult személy és a tanácsadásban részesülők közötti konzultáció formájában valósul meg, és írásban összefoglalt tanácsadással zárul.

A tanácsadás interaktív folyamat, mely egy adott családban, valószínű, vagy bizonyítottan genetikai eredetű betegség előfordulását vagy annak esélyét mérlegeli és állapítja meg. A folyamat során arra

képzett szakember (klinikai genetikus) segít a tanácskérőnek és a családtagoknak abban, hogy megértsék a betegség lényegét, tüneteit, annak öröklődési jellemzőit, a családtagok esetében az ismétlődés esélyeit, a választási lehetőségeket az ismétlődési esély vonatkozásában (megelőzés, terápia). A tanácsadó a tanácsadás folyamata során törekszik arra, hogy a legkisebb pszichés terhelést jelentse az egyénnek és a családnak. Támogatja az egyént/családot a neki(k) legmegfelelőbb döntés meghozatalában.

Humángenetikai laboratóriumi vizsgálat előtti tanácsadás: egy meghatározott laboratóriumi genetikai vizsgálat előtti, klinikai genetikus szakorvos és tanácskérő találkozás.

Humángenetikai laboratóriumi vizsgálat utáni tanácsadás: az elvégzett laboratóriumi genetikai vizsgálat után, a lelet átadásával kapcsolatos, klinikai genetikus szakorvos és tanácskérő találkozás.

Ismételt kapcsolatfelvétel: ismételt kapcsolatfelvétel korábban már vizsgált, a nyomonkövetésből kimaradt beteggel. A technológiai fejlődés következtében a klinikai genetika területén felhalmozódó új ismeretek indokolttá és szükségessé tehetik, hogy a korábban vizsgált betegekkel ismételt kapcsolatfelvétel történjen, annak érdekében, hogy a diagnózissal, vagy a korábban elvégzett genetikai vizsgálattal kapcsolatos új ismeretekről információt nyújtsunk.

Nyomonkövetés: a beteg és családja szükség szerinti ismételt vizsgálata.

Új laboratóriumi genetikai vizsgálat (re-testing): új genetikai vizsgálat vagy új módszerrel végzett genetikai vizsgálat elvégzése a beteg mintáján.

Ismételt elemzés (re-analysis): a tanácskérő korábbi vizsgálatból származó genetikai adatainak újra elemzése.

Újraértékelés: korábban értelmezett genetikai variánsok újraértékelése a legújabb tudományos eredmények ismeretében.

Humángenetikai laboratóriumi vizsgálatok

Diagnosztikus vizsgálat: tüneteket mutató egyénnél a feltételezett klinikai diagnózis háttérében álló genetikai eltérés alátámasztása.

Prediktív vizsgálat: egészséges egyén vizsgálata, akinél magas kockázata van egy későbbi manifesztálódó betegség fellépésének.

Preszimptomás vizsgálatról beszélünk teljes penetranciájú génhiba vizsgálatokor, míg a **prediktív** vizsgálatot inkomplett penetranciájú génhibák vizsgálata kapcsán használjuk.

Hordozó szűrés: olyan genetikai hiba vizsgálata, ami a vizsgált egyén egészségi állapotát nem, vagy csak mérsékelten befolyásolja, azonban az utódjában nagy a kockázata egy genetikai betegség kialakulásának, ha örökli az adott szülőtől.

Prenatális vizsgálat: a terhesség alatt elvégzett genetikai vizsgálat bizonyos fokozott kockázatú genetikai eltérés kimutatására.

Hajlamosító genetikai tényezők szűrése: egy vagy több genetikai variáns vizsgálata során bizonyos multifaktoriális betegségek kockázatának növekedését vagy csökkenését határozhatjuk meg.

Farmakogenetikai vizsgálat: meghatározott gyógyszer hatásosságának és mellékhatásainak predikciójára alkalmas genetikai vizsgálat. [1,2,3,6,8,19,20]

2. Rövidítések

DNS: Dezoxiribonukleinsav

AID: Donor spermiummal történő inszemináció

BRCA: Breast Cancer

ECL sejt: Entrochromaffinszerű sejt

LFS: Li-Fraumeni szindróma

MEN: Multiplex endokrin neoplázia

SCA: Spinocerebelláris ataxia

Pheo/PGL: Pheochromocytoma/ Paraganglioma

PRKAR1A: Protein kináz A szabályozó alegység 1-alpha gén

PPB: Pleuropulmonaris Blastoma

RET: Transzfecció során újraszerveződő fehérje

VHL: von Hippel-Lindau szindróma

3. Bizonyítékok szintje

I: Az eredmények legalább egy randomizált, kontrollált tanulmányból származnak.

II-1: Az eredmények/következtetések jól tervezett kontrollált, de nem randomizált tanulmányból származnak.

II-2: Az eredmények jó minőségű kohorsz (prospektív vagy retrospektív) és eset-kontroll vizsgálatokból származnak, inkább több centrum vagy kutató csoport vizsgálataiból.

II-3: Az eredmények összehasonlító vizsgálatokból származnak idő és/vagy hely, intervencióval vagy anélkül. Lényeges áttörő eredmények önmagukban is ebbe a csoportba tartozhatnak (pl. Penicillin felfedezése).

III: Az eredmények szakmai véleményen, szakmai kollégium, vagy kutatócsoport, vagy a szakterület vezető egyéniségének a személyes véleményén alapulnak. [27]

4. Ajánlások rangsorolása

A) Erős bizonyíték van arra, hogy klinikai körülmények között alkalmazható.

B) Megfelelő bizonyíték van arra, hogy klinikai körülmények között alkalmazható.

- C) A meglevő bizonyítékok ellentmondásosak, és nincsenek ajánlások az alkalmazás mellett vagy ellen, de más tényezők befolyásolhatják a döntést.
- D) Megfelelő bizonyíték van arra, hogy klinikai körülmények között nem alkalmazható.
- E) Erős bizonyíték van arra, hogy klinikai körülmények között nem alkalmazható.
- F) Nincsenek bizonyítékok (minőségben és mennyiségben) az ajánláshoz, de más tényezők befolyásolhatják a döntést. [28]

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

Genetikai komponens szinte minden emberi betegség hátterében fellelhető. A humán genom megismerése révén a ritka veleszületett genetikai rendellenességek mellett egyre több gyakori felnőttkori, ún. poligénes betegségben is meghatározhatók olyan mutációk/polimorfizmusok, amelyek szerepet játszanak e betegségek előidézésében vagy a rájuk fennálló hajlam meghatározásában.

Az elmúlt időszak technológiai fejlődése egyre több betegség esetében teszi lehetővé kiterjedtebb és pontosabb molekuláris diagnózis felállítását, azonban ezzel kapcsolatosan egyre több olyan, nem várt/nem kért adat birtokába is jutunk, amire megelőzően fel kell készülni a genetikai tanácsadás kapcsán.

Mindezek mellett Magyarországon 2008 óta érvényben van a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól szóló törvény, ami pontosan rendelkezik a genetikai tanácsadás indikációjáról.

A genetikai tanácsadás feladatai:

- felvilágosítás, melynek során a tanácskérők valamilyen veleszületett vagy csak később manifesztálódó, de nagy valószínűséggel genetikai hátterű betegségre/rendellenességre vonatkozóan mindazt az információt megkapják, amely szükséges ahhoz, hogy saját, reprodukcióval, életvitellel, diagnosztikus és terápiás beavatkozással kapcsolatos döntésüket meg tudják hozni,
- a feltételezett betegség pontos természetének, kiváltó okának tisztázása, a tanácsadáson megjelent személyre és hozzátartozóira vonatkozóan a genetikai kockázat megállapítása, a betegség várható lefolyásának közlése, valamint az esetleges diagnosztikai lehetőségek ismertetése és megszervezése,
- a genetikai vizsgálat céljából történő biológiai mintavétel előtt az egyén tájékoztatása a vizsgálat előnyeiről, következményeiről és esetleges kockázatairól, ami az egyén írásos beleegyezésével zárul,
- a vizsgálat során született genetikai adat jogszabály szerinti közlése az egyénnel.
- A tanácsadás módszere nem direktív. A döntés joga kizárólag a tanácskérőt/ket illeti, az információ-átadásnak azonban olyan kell lennie, hogy a megszerzett ismeretek birtokában képesek legyenek az önálló döntéshozatalra. Ez alól kivételt azok az esetek jelentenek, amelyekben a tanácskérő kiskorú vagy egyéb ok miatt gyámság alatt áll.

Az irányelv felhasználásának célja: egy adott betegség/rendellenesség vagy arra való hajlam okainak feltárásával és értékelésével egyrészt a néhány esetben már elérhető terápia minél előbbi időpontban történő alkalmazása, másrészt a megelőzés. Ez nem feltétlenül jelenti az adott betegséggel/rendellenességgel sújtott egyének fogantatásának vagy születésének megelőzését, hanem egyre több esetben a következmények kifejlődésének megelőzését vagy súlyosságának mérséklését.

A megelőzés lehetőségei:

- primer (fogamzásgátlás, örökbefogadás, AID, oocyta donáció, periconcepcionális folsavpótlás stb.),
- szekunder (preimplantációs diagnosztika, prenatális szűrés és diagnosztika),
- terciér (diéta, műtét stb.).

2. Felhasználói célcsoport:

Klinikai genetika szakvizsgával rendelkező szakorvosok.

Az irányelv a fent megadott ellátók számára szakmai tevékenységük során felhasználásra ajánlott abból a célból, hogy a betegek kivizsgálása során a genetikai eltérések időben felismerésre kerüljenek, és megkezdődjön a legmegfelelőbb kezelésük. Az irányelv javasolható továbbá minden olyan ellátottnak, hozzátartozónak, akik az irányelv elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kaphatnak a hazai ellátásról. Az irányelv minden klinikai szakterületen dolgozó orvos munkáját is segítheti az örökletes kórképek során felmerülő klinikai genetikai aspektusok megismerésében.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Cím:	Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Genetikai tanácsadás
Megjelenés adatai:	2006. Egészségügyi Közlöny, 5. szám
Érvényesség lejárt:	2013. 12. 31. https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index [7]
Elérhetőség:	

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k):	H.Kääriäinen, M.Hietala, U.Kristoffersson, et al.
Tudományos	ESHG

szervezet:	Recommendations for genetic counselling
Cím:	–
Megjelenés adatai:	www.eurogentest.org [8]
Elérhetőség:	
Szerző(k):	D. Carrieri, H. Howard, C. Benjamin, A. Clarke, et al.
Tudományos szervezet:	ESHG
Cím:	Recontacting patients in clinical genetics service: recommendations of the European Society of Human Genetics
Megjelenés adatai:	2018
Elérhetőség:	https://www.nature.com/articles/s41431-018-0285-1 https://doi.org/10.1038/s41431-018-0285-1 [19]
Szerző(k):	H. Hampel, RL. Benett, A. Buchanan et al.
Tudományos szervezet:	ACMG
Cím:	A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer
Megjelenés adatai:	2015. Genetics in Medicine, 2015, 17,1, 70-87
Elérhetőség:	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394175 [20]
Szerző(k):	A Taylor, AF Brady, IM Frayling, et al.
Tudományos szervezet:	UK Cancer Genetics Group (UK-CGG)
Cím:	Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK Cancer Genetics Group
Megjelenés adatai:	2018. J Med Genet. 2018 Jun
Elérhetőség:	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29661970 [21]
Szerző(k):	S Syngal, RE Brand, JM Church et al.
Tudományos szervezet:	ACG
	Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of

Cím:	Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes
Megjelenés adatai:	2015. Am J Gastroenterol. 2015 Feb; 263. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645574 [22]
Elérhetőség:	
Szerző(k):	JH Merks, HN Caron, RC Hennekam.
Tudományos szervezet:	–
Cím:	High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer
Megjelenés adatai:	2005 Am J Med Genet A 2005;134 A(2). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15712196 [23]
Elérhetőség:	
Szerző(k):	J Zhang, MF Walsh, G Wu, et al.
Tudományos szervezet:	–
Cím:	Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer.
Megjelenés adatai:	2015 N Engl J Med 2015;373(24) https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1508054 [24]
Elérhetőség:	
Szerző(k):	FAM Postema, SMJ Hopman, CM Aalfs, LPV Berger, et al.
Tudományos szervezet:	Childhood tumours with a high probability of being part of a tumour predisposition syndrome; reason for referral for genetic consultation
Cím:	2017 Eur J Cancer. 2017 Jul;
Megjelenés adatai:	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28544908 [16]
Elérhetőség:	
Szerző(k):	Hershberger RE, Givertz MM, et al.
Tudományos szervezet:	American College of Medical Genetics
Cím:	Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics
Megjelenés	

adatai:	2018 Genetics in Medicine 2018, 20(9)
Elérhetőség:	https://www.nature.com/articles/s41436-018-0039-z.pdf [25]
Szerző(k):	Singer CF, Balmaña J, Bürki N, Oláh E et al.
Tudományos szervezet:	European Experts of Genetic Counselling and Testing for BRCA1 and BRCA2 Genes
Cím:	Genetic counselling and testing of susceptibility genes for therapeutic decision-making in breast cancer – an European consensus statement and expert recommendations
Megjelenés adatai:	Eur J Cancer. 2019 Jan;106:54-60. doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.007.
Elérhetőség:	https://www.ejca.com/article/S0959-8049(18)31435-7/fulltext [26]

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvvvel áll kapcsolatban.

Azonosító:	002053
Cím:	Egészségügyi szakmai irányelv – A preimplantációs genetikai diagnosztikáról
Érvényesség:	2019. 12. 17. – 2022. 12. 15.
Megjelenés adatai:	Egészségügyi Közlöny, 2019/20.
Elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

Ajánlás 1

A diagnosztikus vizsgálattal kapcsolatos genetikai tanácsadásról (III)

A diagnosztikus genetikai vizsgálat előtti tanácsadásnak ki kell terjedni az alábbiakra:

- a vizsgálat céljára, beleértve a betegség tüneteit, prognózisát, a kezelési lehetőségeket, a megelőzés lehetőségeit, az öröklődés módját, a tanácskérő betegségkockázatát, a reprodukciós vonatkozásokat,
- vizsgálmódszer megbízhatóságára, korlátaira,

- a vizsgálat lehetséges eredményeire, az eredményének következményeire a tanácskérőre és a családtagokra,
- az eredményközlés lehetséges módjaira,
- a tájékoztatást személyre szabottan, a tanácskérő nyelvi, kulturális szintjének megfelelően kell végezni,
- a genetikai laboratóriumi vizsgálathoz beleegyező nyilatkozatot szükséges aláírni,
- hogy a tanácskérőnek nyilatkoznia kell arról, hogy ki férhet hozzá a genetikai vizsgálat eredményéhez, ki kaphat tájékoztatást arról, hogy a vizsgálat elvégzésre került, tekintettel arra is, ha a tanácskérő esetlegesen elhunyt,
- hogy a vizsgálati eredményt törvényi szabályozás értelmében a közeli hozzátartozó is megismerheti, amennyiben az ő betegsége megelőzése, betegsége természetének megismerése, gyógykezelése, valamint utódaira vonatkozó betegsége kockázat megítélése érdekében ez szükséges,
- tájékoztatást kell nyújtani a tudás és a nem tudás jogáról,
- fel kell hívni a figyelmet arra, hogy bizonyos kérdésekre a kellő tudományos eredmények hiányában nem tudunk választ adni, illetve keletkezhet olyan vizsgálati eredmény, melynek pontos következményeit a tudomány aktuális állása szerint még nem ismerjük,
- a vizsgálat folyamata a tanácskérő kérésére bármely szakaszban megszakítható,
- a vizsgálat eredménye megváltoztathatja más családtagok betegség kockázatát,
- hangsúlyozni kell a családtagok tájékoztatásának szükségességét, különösen azokban az esetekben, ahol a korai diagnózis javítja a prognózist, vagy a diagnózis más családtag gyermekvállalását befolyásolhatja.

A vizsgálatot követő genetikai tanácsadás során:

- az elvégzett vizsgálat során nyert pozitív, negatív, vagy a vizsgált betegség szempontjából releváns bizonytalan klinikai jelentőségű eredményt közölni kell a tanácskérővel,
- a prognózis, reprodukció döntéshozatal, lehetséges kezelés tekintetében figyelmet fordítva az eredmény emocionális hatására is,
- az eredmény függvényében a páciens megfelelő szakorvoshoz kell irányítani,
- tájékoztatni szükséges kontroll vizsgálat lehetőségéről,
- fel kell ajánlani pszichológiai támogatást, támogató betegszervezettel történő kapcsolatfelvétel lehetőségét is,
- az eredményt és a tanácsadás során elhangzottakat írásos formában is tanácskérő rendelkezésére kell bocsátani,

- a célzottan vizsgált genetikai eltérés hiányában is fel kell ajánlani a genetikai tanácsadást, de az eredmény postai vagy elektronikus úton is eljuttatható a páciensnek,
- kóroki vizsgálati eredmény esetén az eredmény közlése és a lelet átadása genetikai tanácsadással rendelkező ellátó hely kötelessége.

A genetikai tanácsadással foglalkozó intézetnek külső minőségbiztosítással ajánlott rendelkezni, ezzel biztosítva a minőségi és biztonságos betegellátást. [1, 2, 3, 6, 8, 9, 10]

Ajánlás 2

A prediktív vizsgálattal kapcsolatos genetikai tanácsadásról (III)

A tünetmentes tanácskérőt vizsgálat előtt tájékoztatni kell:

- a vizsgálat céljáról, módjáról, a szükséges mintáról (vér, fibroblaszt, szájnnyálkahártya) és az alkalmazott módszer pontosságáról,
- fel kell hívni a figyelmet arra, hogy bizonyos kérdésekre a kellő tudományos eredmények hiányában nem tudunk választ adni,
- mit jelent a tanácskérőre nézve, ha az elvégzett vizsgálat pozitív és mit, ha negatív eredményt ad,
- mit jelent más családtagra (elsősorban szülő, gyermek, testvér) nézve, ha az elvégzett vizsgálat pozitív és mit, ha negatív eredményt ad,
- milyen reprodukciós vonatkozásai vannak az eredménynek (prenatális, preimplantációs vizsgálat, donor ivarsejt),
- a pozitív eredményű vizsgálat nem ad biztonsággal információt a tünetek fellépésének idejéről, a pontos tünetekről és a tünetek súlyosságáról; bizonyos betegségekben a pozitív vizsgálati eredmény ellenére lehetséges, hogy nem fejlődnek ki a betegség tünetei az érintett személynél,
- újabb tudományos eredmények alapján a későbbiekben a vizsgálat prediktív értéke változhat,
- a vizsgálat eredménye egyéb genetikai betegségekre nem ad információt,
- bizonyos esetekben a vizsgálat non-maternitást/non-paternitást fedhet fel,
- a vizsgálattal kapcsolatos egyéb lehetőségekről, mint a vizsgálat nem elvégzéséről, egy későbbi vizsgálathoz DNS tárolásról, rendszeres klinikai nyomonkövetésről,
- arról, hogy a tanácskérőnek lehetősége van meghatározni, hogy ki férhet hozzá a genetikai vizsgálat eredményéhez, ki kaphat tájékoztatást arról, hogy a vizsgálat elvégzésre került, abban az esetben is, ha a tanácskérő esetlegesen elhunyt,
- a vizsgálat folyamata a tanácskérő kérésére bármely szakaszban megszakítható,
- a vizsgálat eredménye megváltoztathatja más családtagok betegség kockázatát,
- bizonyos betegségeknel (pl. Huntington-kór, SCA) a tanácskérő pszichológiai vizsgálata javasolt a vizsgálat megkezdése előtt,

- a vizsgálat előtti genetikai tanácsadás és a mintavétel között ajánlott, hogy megfelelő idő (néhány hét) teljen el, valamint, a tanácskérő kérésére a mintavétel előtt további genetikai tanácsadás/pszichológiai vizsgálat tartható,
- az eredmény elkészültének várható időpontjáról,
- az elkészült lelet átadási módjáról, ami javasolt személyesen,
- betegszervezet elérhetőségét kell felajánlani.

Tünetmentes tanácskérőt az eredmény elkészültekor genetikai tanácsadás keretében tájékoztatni kell:

- a vizsgálat eredményéről, és ennek pozitivitása esetén,
- egészségi és fertilizációs vonatkozásairól,
- lehetséges terápiáról,
- további nyomonkövetésről, a nyomonkövetésbe bevonandó szakellátók elérhetőségéről,
- betegszervezetről,
- elérhető jogi és szakmai támogató szervezetekről.

Speciális helyzetek a prediktív vizsgálat kapcsán:

- cselekvőképtelen személyek vagy korlátozottan cselekvőképes esetében prediktív vizsgálat csak abban az esetben végezhető, ha a vizsgálat eredménye az egyén kezelését elősegíti,
- különös figyelmet kell fordítani azokra a személyekre, akik prediktív vizsgálatra jelentkeznek, és már mutatják a betegség tüneteit. Ez pszichés védekező mechanizmus is lehet, ezért különös figyelmet kell szentelni a beteg „jól-létére” és a szociális funkcióképességének megőrzésére. [1, 2, 3, 6, 8, 9, 10]

Ajánlás 3

A hordozó szűrésről (III)

A tünetmentes, vagy csak enyhe tünetet mutató tanácskérőt vizsgálat előtt tájékoztatni kell:

- a vizsgálat céljáról, módjáról, a szükséges mintáról (vér, fibroblaszt, szájnnyálkahártya) és az alkalmazott módszer pontosságáról,
- fel kell hívni a figyelmet arra, hogy bizonyos kérdésekre a kellő tudományos eredmények hiányában nem tudunk választ adni,
- mit jelent a tanácskérőre nézve, ha az elvégzett vizsgálat kóroki mutáció hordozói állapotot igazol (pozitív) és mit, ha nem (negatív) (fontos hangsúlyozni a vizsgálat detekciós rátáját),
- mit jelent más családtagra nézve, ha az elvégzett vizsgálat pozitív és mit, ha negatív eredményt ad,

- csírasejtvonalbeli mozaikosságról, amikor mutáció található a fenotípusosan tünetmentes egyén ivarsejtjeiben, ami a szomatikus sejtekben nem mutatható ki,
- a vizsgálat eredménye egyéb genetikai betegségekre nem ad információt,
- bizonyos esetekben a vizsgálat non-maternitást/non-paternitást fedhet fel,
- a vizsgálattal kapcsolatos egyéb lehetőségekről, mint a vizsgálat nem elvégzéséről, egy későbbi vizsgálathoz DNS tárolásról, rendszeres klinikai nyomon követésről,
- arról, hogy a tanácskérőnek lehetősége van meghatározni, hogy ki férhet hozzá a genetikai vizsgálat eredményéhez, ki kaphat tájékoztatást arról, hogy a vizsgálat elvégzésre került, a tekintetben is, ha a tanácskérő esetlegesen elhunyt,
- a vizsgálat folyamata a tanácskérő kérésére bármely szakaszban megszakítható,
- a vizsgálat eredménye megváltoztathatja más családtagok betegség kockázatát,
- az eredmény elkészültének várható időpontjáról,
- az elkészült lelet átadási módjáról (javasolt személyesen).

Tünetmentes tanácskérőt az eredmény elkészültekor genetikai tanácsadás keretében tájékoztatni kell:

- a vizsgálat eredményéről, és ennek pozitivitása esetén,
- egészségi és fertilitációs vonatkozásairól,
- lehetséges terápiairól,
- további nyomonkövetésről, a nyomonkövetésbe bevonandó szakellátók elérhetőségéről,
- betegszervezetről,
- elérhető jogi és szakmai támogató szervezetekről. [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10]

Ajánlás 4

A preimplantációs genetikai diagnosztikáról – külön irányelv rendelkezik.

Ajánlás 5

A prenatalis vizsgálatról (III)

- *A családban ismert örökletes betegség vagy annak gyanúja esetén javasolt a családtervező párt gyermekvállalás előtt genetikai tanácsadásra küldeni.*
- *A párt tájékoztatni kell a betegség lényegéről, tüneteiről, a betegség várható kimeneteléről, esetleges kezelési lehetőségéről, a terhesség alatti diagnosztikai vizsgálatokról, spermium- vagy petesejt-adományozás lehetőségéről.*

- *Fel kell hívni a figyelmet arra, hogy várandósság esetén – koraterhességben – ismételt genetikai tanácsadásra van szükség, a molekuláris/citogenetikai vizsgálat megtervezése, megszervezése céljából (amennyiben szeretnének élni ezzel a lehetőséggel).*
- *Amennyiben a várandósság alatti pozitív eredményű genetikai szűrővizsgálat vagy UH-vizsgálat veti fel genetikai betegség lehetőségét, a várandósnak azonnal genetikai tanácsadásra szükséges utalni. Amennyiben elegendő idő áll rendelkezésre és létezik genetikai diagnosztikus vizsgálat az adott betegségre, azt fel kell ajánlani a várandósnak.*
- Szűrő-és diagnosztikus vizsgálatot úgy és addig lehet kezdeményezni a várandós teljes körű felvilágosítása után, amíg biztosított, hogy a törvényben meghatározott szempontok érvényesülnek.

Genetikai vizsgálat előtt a tájékoztatásnak ki kell terjedni:

- a vizsgálat céljára, beleértve a betegség tüneteit, a betegség kezdetének idejét, prognózisát a kezelési és megelőzés lehetőségeket,
- az öröklődés módjára,
- a vizsgálómódszer megbízhatóságára, korlátaira,
- a családtagok közötti esetleges különbségekre a tünetek vonatkozásában,
- későbbi reprodukciós vonatkozásokra,
- a vizsgálat eredményének következményeire a tanácskérő és a családtagok vonatkozásában.
- fel kell hívni a figyelmet arra, hogy bizonyos kérdésekre a kellő tudományos eredmények hiányában nem tudunk választ adni, illetve keletkezhet olyan vizsgálati eredmény, melynek pontos következményeit a tudomány állása szerint még nem ismerjük,
- a vizsgálati eredmény átadásának várható idejére és a leletátadás módjára,
- igény és szükség esetén biztosítani kell, hogy tanácskérő pár érintett betegszervezetekkel és/vagy pszichológussal konzultálhasson.

Amennyiben a törvény lehetővé teszi, és a tanácskérő pár a várandósság befejezése mellett dönt, a genetikai tanácsadó megfelelő, szükség esetén a törvény által meghatározott progresszivitási szintű szakellátóhoz utalja a páciens.

A várandósság továbbviselése esetén a genetikai tanácsadó visszautalja a várandósnak a várandósgondozás szakembereihez, javaslatot tesz a szüléssel, posztnatális ellátással kapcsolatosan.

Amennyiben a terhességi idő előrehaladott, terhességbe történő beavatkozás nem lehetséges, a terhesség nyomonkövetése javasolt, majd posztnatális vizsgálatra szükséges bizonyítani vagy kizárni a gyanított örökletes betegséget. Ugyanígy javasolt eljárni intrauterin elhalás vagy késői vetélés esetén. Ezekben az esetekben javasolt a diagnosztikai folyamatba patológus szakember bevonása. [9, 10]

Ajánlás 6

Hajlamosító genetikai tényezők szűrése (III)

A tanácskérőt vizsgálat előtt tájékoztatni kell:

- a vizsgálat céljáról, módjáról, a szükséges mintáról (vér, fibroblaszt, szájnyalvakahártya) és az alkalmazott módszer pontosságáról,
- fel kell hívni a figyelmet arra, hogy bizonyos kérdésekre a kellő tudományos eredmények hiányában nem tudunk választ adni,
- mit jelent a tanácskérőre nézve, ha az elvégzett vizsgálat a kórkép kialakulásának kockázatát növelő genetikai eltérést hajlamosító variánst igazol (pozitív) és mit, ha nem (negatív),
- a vizsgálat detekciós rátájáról,
- a multifaktoriális betegség kialakulási kockázatának a növekedését okozó genetikai variánsok vizsgálati eredmény esetén a tanácskérő és családtagjai számára tájékoztatást kell adni az elérhető betegségmegelőzési és kezelési lehetőségekről, egyidejűleg hangsúlyozni kell a már azonosított betegségkockázat növelő környezeti faktorok szerepét is,
- a vizsgálat eredménye esetleg egyéb multifaktoriális betegség kialakulásának kockázatára is információt adhat,
- a vizsgálattal kapcsolatos egyéb lehetőségekről, mint a vizsgálat nem elvégzéséről, egy későbbi vizsgálathoz DNS tárolásról, rendszeres klinikai nyomonkövetésről,
- arról, hogy a tanácskérőnek lehetősége van meghatározni, hogy ki férhet hozzá a genetikai vizsgálat eredményéhez, ki kaphat tájékoztatást arról, hogy a vizsgálat elvégzésre került, a tekintetben is, ha a tanácskérő esetlegesen elhunyt,
- a vizsgálat folyamata a tanácskérő kérésére bármely szakaszban megszakítható,
- a vizsgálat eredménye megváltoztathatja más családtagok betegség kockázatát,
- az eredmény elkészültének várható időpontjáról,
- az elkészült lelet átadási módjáról (javasolt személyesen).

Tünetmentes tanácskérőt az eredmény elkészültekor genetikai tanácsadás keretében tájékoztatni kell:

- a vizsgálat eredményéről, és ennek pozitivitása esetén,
- egészségi és fertilitási vonatkozásairól,
- lehetséges terápiáról,
- további nyomonkövetésről, a nyomonkövetésbe bevonandó szakellátók elérhetőségéről,
- betegszervezetről,
- elérhető jogi és szakmai támogató szervezetekről.

Speciális helyzet: jelen pillanatban még nagyon kevés esetben van lehetőségünk specifikus családi anamnézis nélkül, egészséges egyéneken hajlamosító elváltozások vizsgálatára. [1, 2, 3, 6, 8, 9, 10]

Ajánlás 7

A farmakogenetikai vizsgálatokról (III)

A farmakogenomikai vizsgálatok fő célja az optimális gyógyszeres kezelés beállítása különböző kórfolyamatok (pl. pszichiátriai, onkológiai, haematológiai, gastroenterológiai stb.) gyógyítására. Ennek érdekében egy-egy gyógyszercsoport esetében meghatározható a farmakogenomikai vizsgálatok segítségével a páciens várható reakciója a medicatióra: „responder”, azaz a gyógyszer alkalmazása a páciensben hatékony, ezáltal javasolt a gyógyszer alkalmazása, míg a „non responder” esetében a gyógyszer adása nem javasolt, mivel nem várható a páciens szervezetében a gyógyszer megfelelő hatásának a kialakulása. Továbbá ezek a vizsgálatok segíthetik az optimális gyógyszerdózis beállítását, a gyógyszer mellékhatások és toxikus hatások elkerülését, valamint a gyógyszerek hatásmechanizmusának a megismerését.

A tanácskérőt vizsgálat előtt tájékoztatni kell:

- a vizsgálat céljáról, módjáról, a szükséges mintáról (vér, fibroblaszt, szájnyalvakahártya) és az alkalmazott módszer pontosságáról,
- fel kell hívni a figyelmet arra, hogy bizonyos kérdésekre a kellő tudományos eredmények hiányában nem tudunk választ adni,
- mit jelent a tanácskérő kezelési lehetőségére nézve a vizsgálat eredménye,
- a vizsgálattal kapcsolatos egyéb lehetőségekről, mint a vizsgálat nem elvégzéséről, egy későbbi vizsgálathoz DNS tárolásról, rendszeres klinikai nyomonkövetésről,
- arról, hogy a tanácskérőnek lehetősége van meghatározni, hogy ki férhet hozzá a genetikai vizsgálat eredményéhez, ki kaphat tájékoztatást arról, hogy a vizsgálat elvégzésre került, a tekintetben is, ha a tanácskérő esetlegesen elhunyt,
- a vizsgálat folyamata a tanácskérő kérésére bármely szakaszban megszakítható,
- az eredmény elkészültének várható időpontjáról,
- az elkészült lelet átadási módjáról (javasolt személyesen). [1, 2, 3, 6, 8, 9, 10]

Ajánlás 8

Az onkogenetikai tanácsadásról (III)

A daganatos betegségek csekély hányada mutat családi halmozódást, ezek általában specifikus, ún örökletes daganat/rákszindrómák képében jelentkezhetnek. Ezekben az esetekben a genetikai ok kimutatása lehetséges és javasolt. A genetikai vizsgálat segíti a diagnózist és szerepe lehet a daganatok prevenciójában és néhány esetben terápiás következménnyel is bír. Az onkogenetikai tanácsadás folyamatára ugyanazok a megfontolások javasoltak, mint az egyéb örökletes kórképek esetében.

Jelen irányelv **Egyéb dokumentumok** menüpontja tartalmazza a leggyakoribb örökletes szindrómákra vonatkozó genetikai vizsgálatok indikációit.

Mindezektől függetlenül a beteg onkogenetikai tanácsadása javasolt minden olyan daganat/rák esetében, ahol az örökletesség esélye nagyobb, mint 10%. Sporadikus megjelenésű daganatok esetében elsősorban azoknál a daganatoknál merül fel az örökletesség szerepe, amelyek a részletezett rákszindrómák manifesztációi közé tartoznak.

Örökletességre utalhat sporadikus daganatok esetében:

- ha egy családban legalább két érintett van ugyanazt a szervrendszert érintő daganattal,
- ha egy családban legalább két érintett van különböző szervrendszert érintő daganattal, de felmerül örökletes daganatszindróma lehetősége (az örökletes daganatszindrómák részletesebb leírását lásd alább),
- ugyanazon egyénnél ugyanannak a páros szervnek az ellenoldali, második vagy többedik, vagy különböző szervét érintő második vagy többedik primer daganata fordul elő,
- ha a daganat egyéb fejlődési rendellenességgel, minor anomáliával társul,
- ha az adott daganat szokatlanul korai életkorban jelentkezik.

A gyermekkorban kialakuló rákok kb. 7–8%-a örökletes. Ezek általában az **Egyéb dokumentumokban** részletezett tumorszindrómák részjelenségei. Ezekben az esetekben genetikai tanácsadás és a genetikai vizsgálat javasolt.

A gyakori előfordulású rosszindulatú daganatok közül az emlőrák, petefészekrák és a gyomor-bélrendszer daganatok genetikai eredete ritka, mindösszesen az esetek kb. 5–10%-ában igazolható örökletes génhiba. Mivel ezeknek a daganatoknak az incidenciája magas, az **Egyéb dokumentumok** menüpontban részletezésre kerültek az emlőrák, a petefészekrák és a gyomor-bélrendszer daganatai esetében azokat a klinikai és tumorbiológiai jellegzetességek, amelyek megléte esetén javasolható genetikai tanácsadás és genetikai vizsgálat.

Ezeknek a kritériumoknak a felülvizsgálata évente vagy új, aktualizált, nemzetközi szakmai ajánlás megjelenésekor szükséges.

A vizsgálat előtti és utáni tájékoztatások során ugyanazok a szempontok érvényesülnek, mint az egyéb genetikai vizsgálatok esetén, de kiemelt hangsúlyt kell helyezni:

- a rákos betegség kialakulási kockázatának az ismertetésére,
- a rákrizikó növekedését okozó genetikai variánsok vizsgálati eredmény esetén a tanácskérő és családtagjai számára tájékoztatást kell adni az elérhető betegségmegelőzési és kezelési lehetőségekről, egyidejűleg hangsúlyozni kell a már azonosított betegségkockázat növelő környezeti faktorok szerepét is,
- a vizsgálat eredménye esetleg egyéb szervrendszert érintő daganatok kialakulásának kockázatára,
- a rendszeres klinikai nyomonkövetésről,

- arról, hogy a tanácskérőnek lehetősége van meghatározni, hogy ki férhet hozzá a genetikai vizsgálat eredményéhez, ki kaphat tájékoztatást arról, hogy a vizsgálat elvégzésre került, a tekintetben is, ha a tanácskérő esetlegesen elhunyt,
- arra, hogy a vizsgálat eredménye megváltoztathatja más családtagok betegség kockázatát.

Ajánlás 9

A Kardiogenetikai vizsgálatokról (III)

A hirtelen szívhalálhoz vezető kardiológiai betegségek két nagy csoportja, a kardiomiopátiák és a kardiális ioncsatornabetegségek esetén merül fel leggyakrabban molekuláris genetikai vizsgálat. Miután a kardiológiai genetikai rendkívül komplex, ezért teljes kardiológiai kivizsgálást követően azokban a betegekben javasolt genetikai vizsgálat végzése, akiknél örökletes kardiológiai rendellenesség gyanúja áll fenn. Ezt követően a családban végezhető ún. kaszkád szűrés, ennek azonban elengedhetetlen feltétele, hogy az érintett családtagban kimutatható genetikai eltérés legyen.

Azon kardiomiopátiák esetén, ahol az örökletesség felmerül, javasolt lehet genetikai vizsgálat végzése annak ismeretében, hogy a legmagasabb találati arány a hipertrófiás kardiomiopátiában várható (30–60%), alacsonyabb a találati arány az aritmogén kardiomiopátiában (10–50%) és a legalacsonyabb a dilatatív kardiomiopátiában (10–40%).

A kardiológiai ioncsatornabetegségek csoportjában leggyakrabban a Brugada szindróma, a katekolaminerg polimorf ventrikuláris tahikardia és a hosszú QT szindróma esetén a betegek többségében van a genetikai vizsgálatnak terápiás, diagnosztikus vagy prognosztikai jelentősége, ezért különösen fontos a genetikai vizsgálat.

Ennek megfelelően a tanácskérőt vizsgálat előtt tájékoztatni kell:

- a vizsgálat céljáról, módjáról, a szükséges mintáról (vér, fibroblaszt, szájnnyálkahártya) és az alkalmazott módszer pontosságáról,
- fel kell hívni a figyelmet arra, hogy bizonyos kérdésekre a kellő tudományos eredmények hiányában nem tudunk választ adni,
- mit jelent a tanácskérő kezelési lehetőségére nézve a vizsgálat eredménye,
- a vizsgálattal kapcsolatos egyéb lehetőségekről, mint a vizsgálat nem elvégzéséről, egy későbbi vizsgálatához DNS tárolásról, rendszeres klinikai nyomonkövetésről,
- arról, hogy a tanácskérőnek lehetősége van meghatározni, hogy ki férhet hozzá a genetikai vizsgálat eredményéhez, ki kaphat tájékoztatást arról, hogy a vizsgálat elvégzésre került, abban az esetben is, ha a tanácskérő esetlegesen elhunyt,
- a vizsgálat folyamata a tanácskérő kérésére bármely szakaszban megszakítható,
- az eredmény elkészültének várható időpontjáról és az elkészült lelet átadási módjáról (javasolt személyesen).

A vizsgálatot követő genetikai tanácsadás során:

- az elvégzett vizsgálat során nyert pozitív, vagy bizonytalan klinikai jelentőségű eredményt közölni kell a tanácskérővel,
- a prognózis, reprodukív döntéshozatal, lehetséges kezelés tekintetében figyelmet fordítva az eredmény emocionális hatására is,
- az eredmény függvényében a páciens megfelelő szakorvoshoz kell irányítani,
- tájékoztatni szükséges kontroll vizsgálat lehetőségéről,
- fel kell ajánlani pszichológiai támogatást, támogató betegszervezettel történő kapcsolatfelvétel lehetőségét is,
- az eredményt és a tanácsadás során elhangzottakat írásos formában is tanácskérő rendelkezésére kell bocsátani,
- a célzottan vizsgált genetikai eltérés hiányában is fel kell ajánlani a genetikai tanácsadást, de az eredmény postai vagy elektronikus úton is eljuttatható a páciensnek,
- kóroki vizsgálati eredmény esetén az eredmény közlése és a lelet átadása genetikai tanácsadással rendelkező ellátó hely kötelessége.

Mindezek mellett a kardiológiai genetikai tanácsadásnak két fontos szempontot még figyelembe kell venni:

- kiskorúak tesztelése, ez egyéb genetikai állapotoknál nem támogatott, azonban – mivel a pozitív genetikai eredmény esetén terápiás beavatkozásra van lehetőség – a kaszkád szűrés esetén elvégezhető. Ajánlott ilyen esetekben a genetikai tanácsadás és döntéshozatal folyamatába az érintett kiskorút is bevonni,
- post-mortem genetikai vizsgálat elvégzése. Ebben az esetben az elhunyt vér szerinti családtagjait szükséges tájékoztatni a molekuláris vizsgálat eredményéről genetikai tanácsadás keretein belül. [17, 18]

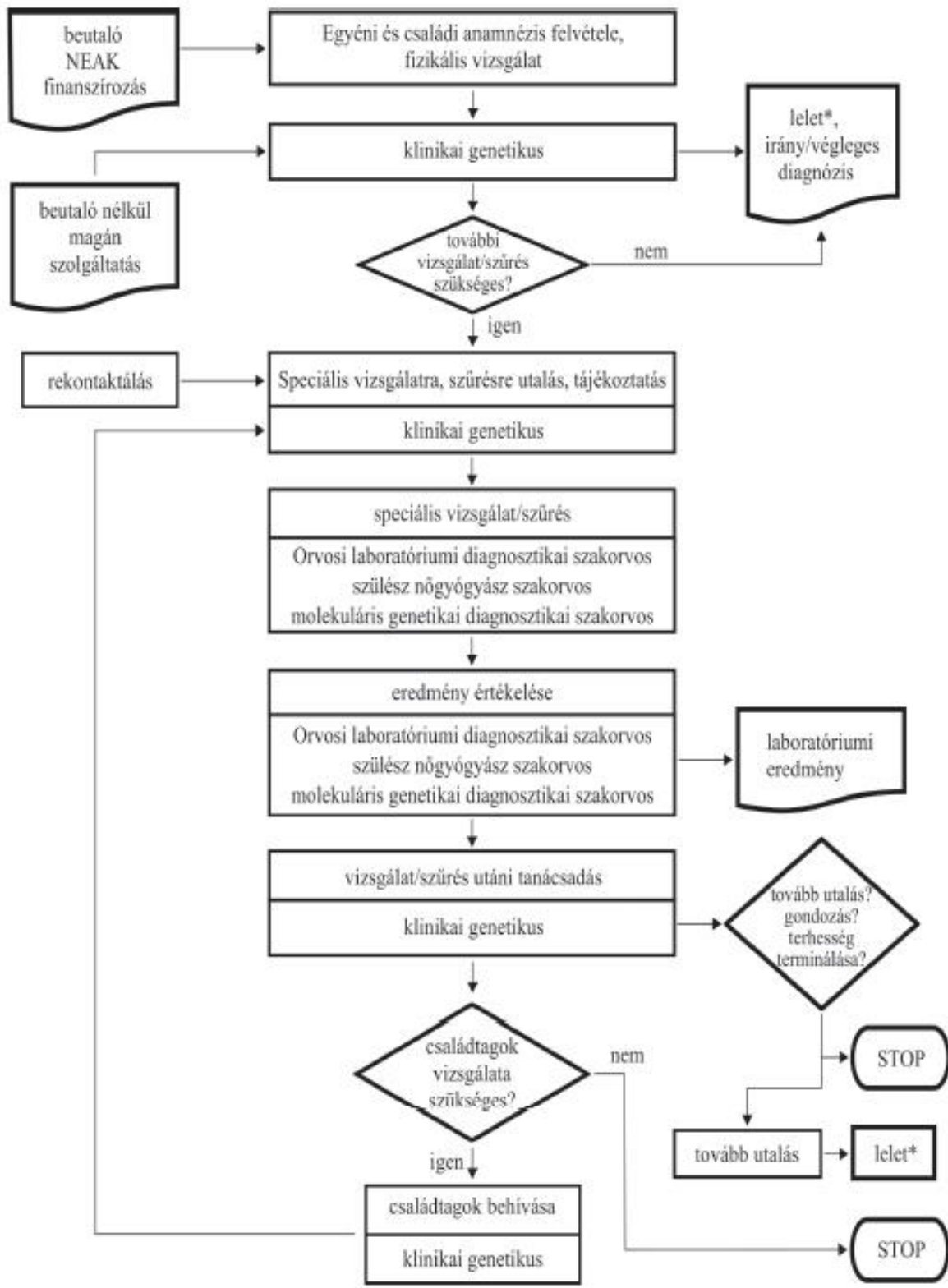
Ajánlás 10

Az ismételt kapcsolatfelvételtől (Rekontaktálásról) (III)

- A beteget javasolt ismételten behívni, ha olyan új tudományos eredmény áll rendelkezésre, amiből a betegellátás során bizonyítottan a beteg előnye származik.
- Az ismételt behívás minden esetben a beteg/család legjobb érdekét kell, hogy szolgálja.
- Tekintettel arra, hogy az ismételt elemzést és/vagy a reinterpretációt a laboratórium saját maga által meghatározott módon és időben végzi, ezért az ismételt kapcsolatfelvételtől kapcsolatos döntést a laborral együtt javasolt meghozni.
- Ismételt elemzést és reinterpretációt is a klinikai genetikus kér, természetesen a laborral együtt. [8, 9]

Ellátási folyamat algoritmus:

1. ábra Genetikai ellátás folyamatára (Saját forrás)



* lelet: végleges diagnózis, geno - fenotípus, kockázat értékelés

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Csak azokban az egészségügyi hatóság által engedélyezett egységekben alkalmazható, ahol a szakmai minimumfeltételek adottak (kellő létszámú és képzettségű szakember, megfelelő műszerezettség, elegendő tapasztalat).

Az egészségügyi szakmai irányelv hazai gyakorlatban való alkalmazása: genetikai tanácsadás genetikai szakképesítéssel rendelkező szakemberek önálló betegellátási feladatkörébe tartozik.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

A genetikai tanácsadás tekintetében az egészségügyi szolgáltatások nyújtásához szükséges szakmai minimumfeltételekről szóló 60/2003. (X. 20.) ESzCsM rendeleten túl egyéb nem határozható meg.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai különbözőek. Az ismereteik forrása sok esetben nem megbízható (különböző internetes fórumok, egyéni vélemények a médiában).

Számos genetikai diagnosztikus/szűrővizsgálat érhető el különböző szolgáltatóktól.

Több esetben az ellátottak nincsenek tisztában azzal, hogy a genetikai vizsgálatok eredményeit hogyan értelmezzék, hogy a genetikai adatok megkülönböztetett védelme alatt állnak. Nem számolnak megterhelő pszichés hatással. A fentiek miatt különösen fontos, hogy szakirodalmi adatokra támaszkodó, irodalmi kutatást követően készült irányelv segítse a társszakmák képviselőit és a lakosságot a genetikai tanácsadás lényegéről, jelentőségéről.

1.4. Egyéb feltételek

Nincs.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

- Prediktív teszt öröklött rákbetegségek kiszűrésére

<http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/hungarian/cancer.pdf>

- Genetikai szótár

http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/hungarian/Genetic_Glossary.pdf

- Betegtájékoztató a genetikai tanácsadásról

http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/hungarian/some_info.pdf

- Kromoszóma rendellenességek (Tájékoztató a betegek és családtagjaik számára)

http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/hungarian/chromosome_changes.pdf

- Hordozóság szűrés (Tájékoztató a betegek és családtagjaik számára)

http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/hungarian/carrier_testing.pdf

- Domináns öröklődés tájékoztató betegek és családtagjaik számára

http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/hungarian/Dominant_Inheritance.pdf

- Recesszív öröklődés Tájékoztató a betegek és családtagjaik számára

http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/hungarian/recessive_inheritance.pdf

- Chorionbiopszia, magzatvízvizsgálat hasonló ismertetői:

<https://docplayer.hu/161498-A-magzatvizvizsgalat-amniocentesis.html>

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készült.

2.3. Táblázatok

Nem készült.

2.4. Algoritmusok

1. számú ábra Genetikai ellátási folyamatábra

2.5. Egyéb dokumentum

- Onkogenetikai vonatkozások, örökletes rákszindrómák, amelyekben a genetikai vizsgálat indokolt
- Gyermekkori daganatok, amelyekben az örökletesség esélye >5%
- Emlőrák genetikai vizsgálata javasolt nőbetegben ha:

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

A szakmai irányelv gyakorlati alkalmazásának monitorozása tervezett a felülvizsgálatig terjedő periódusban abból a célból, hogy megítélhető legyen, milyen módosításokra van szükség, és a későbbiekben milyen indikátorok mentén és audit révén követhető az irányelv betartása.

Az audit lehetséges területe:

– Az ellátó helyek legfontosabb adatai alapján. Az ily módon összesített eredmények tudományos igényű feldolgozása, kiértékelése, konzekvenciák levonása.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

A felülvizsgálat ideje: legkésőbb a megjelenést követő hónap 1. napjától számított 3 év múlva, de a változtatások szükségességének függvényében hamarabb.

Az irányelv felülvizsgálatának kezdeményezéséért felelős tagozat a Klinikai genetika Tagozat.

A felülvizsgálatot, akadályoztatás hiányában, a jelen fejlesztőcsoport tagjai kívánják elvégezni.

A felelős személyek feladata: irodalomkutatás, aktuális szakirodalom és hazai ellátó környezet nyomon követése, a változások azonosítása, a fejlesztőcsoport tagok tájékoztatása, megbeszélés, konszenzus, felülvizsgálat kezdeményezése, és az aktualizálás elvégzése. Az irányelvvvel kapcsolatos szakirodalom nyomonkövetését és a változások azonosítását a társszerző tagozatok irányelvfejlesztő kollégái végzik folyamatosan.

A felülvizsgálat tervezett módszere:

- Az adaptált forrás irányelvek esetleges változásainak, illetve a nemzetközi irodalomban megjelent, multicentrikus vizsgálatok eredményeinek nyomon követése.
- Fentiek összevetése alapján az irányelvben szükségessé váló változtatások, módosítások kidolgozása.

Soron kívüli felülvizsgálatot végez a fejlesztőcsoport, ha a szakirodalom és az ellátási eredmények folyamatos nyomon követése során az egészségügyi szakmai irányelv hatókörében a tudományos és/vagy tapasztalati bizonyítékokban és/vagy a hazai ellátórendszerben, ellátási körülményekben releváns és szignifikáns változás következik be. A felülvizsgálat mértékét a felmerülő változás jellege és mértéke határozza meg. Ha a soron kívüli felülvizsgálat során csak bizonyos ajánlások érintettek és a teljes egészségügyi szakmai irányelv nem került felülvizsgálatra, akkor a tervezett felülvizsgálati időpontban szükséges a teljes terjedelemben végzett áttekintés.

IX. IRODALOM

1. Baker DL, Schuette JL, Uhlmann WR (szerk.): A guide to genetic counseling. Wiley-Liss, Inc. 1998.
2. Harper PS: Practical genetic counselling. 6th edition. Arnold, 2001.
3. McCarthy P, LeRoy BS: Facilitating the Genetic Counseling Process: A Practice Manual. Springer, 2003.
4. Oláh É: A klinikai genetika alapjai. Medicina 1999.
5. Papp Z. (szerk.): Klinikai genetika. Golden Book, 1995.
6. 21st Century Complete Medical Guide to Genes and Gene Therapy, Genomics, Genetic Testing and Genetic Counseling. Authoritative Government Documents for Patients and Physicians. Medical Health News (CD-ROM – April 16), 2004.

7. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Genetikai tanácsadás (Klinikai Genetikai Szakmai Kollégium) (érvényesség: 2006. 03. 24. -2013. 12.31. (2008. december 31.)).
8. Helena Kääriäinen, Marja Hietala, Ulf Kristoffersson, Irma Nippert, Elina Rantanen, Jorge Sequeiros, JoergSchmidtke: Eurogentest Recommendations for genetic counselling related to genetic testing.
9. Guideline Title Process of Genetic Counselling 2012 GL02 August 2008.
10. Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice, 2014 May; 22(5): 580–586. www.eurogentest.org
11. Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2019 May 1;17(5.5):552-555. doi: 10.6004/jnccn.2019.5006.
12. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al (2001) Consensus: guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 86(12):5658–5671
13. Wells SA, Asa SL, Dralle H et al (2015) Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 25:567–610.
14. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014, 99(6), 1915-42.
15. Patócs Attila Multiplex endokrin neoplasiák és egyéb örökletes endokrin tumor szindrómák In: Leövey A, Nagy VE, Paragh G, Rácz K (szerk.) Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. 703 p. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2011. pp. 447-464. (ISBN:978-963-226-277-2)
16. Postema FAM, Hopman SMJ, Aalfs CM, Berger LPV, Bleeker FE, Dommering CJ, Jongmans MCJ, Letteboer TGW, Oolderode-Berends MJW, Wagner A, Hennekam RC, Merks JHM. Childhood tumours with a high probability of being part of a tumour predisposition syndrome; reason for referral for genetic consultation. European Journal of Cancer 80 (2017) 48e54
17. Ahmad F, Mc Nally EM, Ackerman MJ, Baty LC, Day SM, Kullo IJ, et al., Establishment of Specialized Clinical Cardiovascular Genetics Programs: Recognizing the Need and Meeting the Standards: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circ Genom Precis med 2019, 12:e000054.
18. Proiri SG, Blomström_Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al: ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patient with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the prevention of Sudden Cardiac Death of European Society of Cardiology (ESC). Eur heart J 2015,36:2793-867.
19. D. Carrieri, H. Howard, C. Benjamin, A. Clarke, et al.: Recontacting patients in clinical genetics service: recommendations of the European Society of Human Genetics 2018

<https://www.nature.com/articles/s41431-018-0285-1>

20. H. Hampel, RL. Benett, A. Buchanan et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer 2015. *Genetics in Medicine*, 2015, 17,1, 70-87.
21. A Taylor, AF Brady, IM Frayling, et al. Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK Cancer Genetics Group 2018. *J Med Genet*. 2018 Jun
22. S Syngal, RE Brand, JM Church et al. Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes 2015. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb; 263.
23. JH Merks, HN Caron, RC Hennekam. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. 2005 *Am J Med Genet A* 2005;134 A(2).
24. J Zhang, MF Walsh, G Wu, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. 2015 *N Engl J Med* 2015;373(24)
25. Hershberger RE, Givertz MM, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics 2018 *Genetics in Medicine* 2018, 20(9)
26. Singer CF, Balmaña J, Bürki N, Oláh E et al Genetic counselling and testing of susceptibility genes for therapeutic decision-making in breast cancer – an European consensus statement and expert recommendations. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;106:54-60. doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.007.
27. <https://www.cebm.net/>
28. <https://bestpractice.bmj.com/>

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

A szakmai irányelv kidolgozását kezdeményezte az Egészségügyi Szakmai Kollégium Klinikai genetika Tagozat a témaválasztási javaslat dokumentum kitöltésével és továbbításával. Ezt követően a résztvevő Tagozatok és Tanácsok, valamint társszerzők, szakértők és véleményezők kijelölése, majd az irányelvfejlesztői csoportok kialakítása történt meg, valamint az összeférhetlenségi és egyetértési nyilatkozatok kitöltése. A fejlesztőcsoport a megalakulást követően meghatározta az egyes elvégzendő feladatokat.

Az egyes feladatokat elvégzése után az irányelvet megfelelő formába öntve elektronikus úton eljuttattuk a fejlesztő csoport tagjainak. Ezután a csoport újabb megbeszélést tartott, ahol mindenki javaslatát, kiegészítését megtárgyalták és konszenzus alapján döntöttek arról, hogy az irányelvbe bekerüljön-e. Ezután az anyagot a véleményező csoport tagjainak elküldték.

A fejlesztők egymással telefon, e-mail és személyes kapcsolatban voltak. A megbeszélés tárgya a már kialakított ajánlások csoportosítása, azok tartalmának megbeszélése és véglegesítése.

A fejlesztési folyamat során, napi szinten kommunikáltak egymással a szakemberek, illetve heti rendszerességgel strukturált formában az addig elkészült munkáról, illetve a folyamatról visszajelzést adtak. Az irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján, és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A nemzetközi szakirodalom szisztematikus áttekintése érdekében a „PubMed”, UpToDate, az OVID „MEDLINE” és „PsycInfo” adatbázisokban a következő kereső kifejezés használatával végeztünk keresést: „genetikai vizsgálat”. Időkorlátként 10 évet határozott meg a fejlesztő csoport. Ezt követően a fellelt irányelveket áttekintették és kiválasztásra került a magyarországi adaptációra alkalmas irányelvek köre. Azokban az esetekben, ahol a hivatkozott irányelvek nem tartalmaztak utalást az adott gyakorlatra a szakirodalom szisztematikus áttekintésére volt szükség. A hivatkozásként megjelölt további közlemények, evidencia szintje meghatározásra került, mely besorolás és az ajánlás hazai gyakorlati alkalmazhatósága együtt határozta meg az ajánlás erősségét. Minden egyéb állítás/ajánlás a felhasznált források (cikkek, review) szerzőinek, továbbá a fejlesztőcsoport tagjainak informális konszenzussal kialakított véleményét tükrözi. Az irodalomkeresés 2008-tól kezdődött és 2019-ben zárult le.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A felhasznált eredeti tanulmányok nem kerültek kritikus értékelésre, a fejlesztőcsoport elfogadta az irányelveket kiadó nemzetközi szervezetek feldolgozásának eredményét, a szakértők véleményét.

4. Ajánlások kialakításának módszere

A fejlesztőcsoport az ajánlások kialakítását informális megegyezéssel hozta létre. A véleménykülönbségeket személyes megbeszélés során egyeztettük a dokumentum végső változata ennek alapján konszenzussal jött létre.

5. Véleményezés módszere

Amikor a tervezet elkészült és a fejlesztésben résztvevők konszenzusán alapuló végleges szöveg elkészült, akkor került a dokumentum a véleményezőkhöz kezébe. Elektronikus úton valamennyi véleményező részére megküldésre került. Valamennyi véleményező válaszolt.

6. Független szakértői véleményezés módszere

A véleményező a saját több évtizedes szakmai tapasztalata alapján nézte át az anyagot és ennek megfelelően fejezte ki egyetértését, illetve bizonyos pontoknál kételyeit. Ezekre a fejlesztőcsoport konszenzusos választ adott.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

- Prediktív teszt öröklött rákbetegségek kiszűrésére

<http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/hungarian/cancer.pdf>

- Genetikai szótár

http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/hungarian/Genetic_Glossary.pdf

- Betegtájékoztató a genetikai tanácsadásról

http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/hungarian/some_info.pdf

- Mi a terhesség előtti vagy alatti genetikai tanácsadás?

A gyermekvállalás előtt vagy várandósság alatti genetikai tanácsadás szakemberei olyan páciensekkel vagy párokkal foglalkoznak, akik gyermekeinél fokozott esély van valamilyen genetikai betegség vagy veleszületett fejlődési rendellenesség előfordulására.

Azoknak, akik már várandósok, vagy gyermekvállalást terveznek, lehetőségük van genetikai tanácsot adó szakemberrel való találkozásra. A szakembertől tájékoztatást kapnak, a családjukban előfordult, vagy gyanított genetikai rendellenesség lényegéről, tüneteiről, a betegség várható esélyeiről, kimeneteléről, esetleges kezelési lehetőségéről, a terhesség alatti diagnosztikai vizsgálatokról. Felvilágosítás történik a reprodukciós technikákról, spermium vagy petesejt adományozás lehetőségéről.

Ha terhesség alatt derül ki a magzat fejlődési rendellenessége, genetikai betegsége, a genetikai tanácsadó szakembere, segít a párnak megérteni a diagnosztikus lelet lényegét. Felvilágosítja őket a választható lehetőségekről: terhesség befejezése, terhesség továbbvitele, betegszervezetek elérhetősége, születendő gyermekkel kapcsolatos speciális teendők.

A genetikai tanácsadó szakembere tájékoztatást ad a terhesség alatti-genetikai betegségekre vonatkozó szűrővizsgálatokról is (vérből történő vizsgálatok, ultrahang vizsgálatok).

Mikor kell genetikai tanácsadóhoz fordulni?

Ha Ön vagy párja

- aggódik a családban előfordult öröklődő betegség vagy annak gyanúja miatt,
- fejlődési rendellenesség fordult elő gyermekénél, és a jövőben szeretne ismét gyermeket vállalni,
- fejlődési rendellenesség vagy értelmi fogyatékoság fordult elő családtagjánál,
- meddőséggel vagy ismételt vetélésekkel küzd,
- egészségi állapota, életkora vagy életvitele miatt a várandósság fokozott kockázatot jelent a magzatra,
- várandósság alatt kóros szűrővizsgálati/ultrahang leletet kap,
- várandós, és magzatánál fejlődési rendellenességet vagy genetikai betegséget diagnosztizáltak,

- várandósság alatt olyan egészségügyi beavatkozás történt Önnél, vagy olyan gyógyszert szedett, mely esetleg problémát okozhat magzatnál.

Hogyan kell készülni a genetikai tanácsadásra?

A genetikai tanácsadó szakembere kérdéseket tesz fel majd Önnek:

- az Ön és családjában előfordult betegségekről, terhességekről, terhesség alatti komplikációkról, esetleges vetélésekről, előfordult fejlődési rendellenességről, tanulási nehézségről, értelmi fejlődési elmaradásról,
- az Ön és partnere komolyabb vagy állandó megbetegedéseiről (pl. cukor, szív, vese, bőr, magas vérnyomás, epilepsia, thrombosis, immunbetegség, allergia),
- állandóan szedett gyógyszerekről,
- családja betegségeiről (gyermek, szülők, testvérek, nagybácsik, nagynénik, nagyszülők, első unokatestvérek),
- családjában előfordult elhalálozásról, a családtagok életkoráról az elhalálozás időpontjában.

Amennyiben fentiekről egészségügyi dokumentáció, rendelkezésre áll azt mindenképpen javasolt a tanácsadásra magával vinnie.

Mi történik a tanácsadás során?

A tanácsadó szakember

- átbeszéli Önnel saját és családja egészségügyi előzményeit,
- elmagyarázza azt, hogy mekkora esélye van adott genetikai eltérés előfordulásának,
- segít Önnek megtalálni, a lehetőségeket és segít dönteni a terhesség alatti szűrővizsgálatokkal kapcsolatosan,
- segít Önnek az elkészült eredmények értelmezésében, segít Önnek megérteni a genetikai vizsgálati eredményeket, tájékoztat a további lehetőségekről,
- tájékoztatja Önt a várandósság alatt észlelt bármilyen, genetikai jellegű problémával kapcsolatosan,
- érzelmi támogatást nyújt,
- szükség esetén támogató betegszervezethez irányítja Önt.
- Kromoszóma rendellenességek (Tájékoztató a betegek és családtagjaik számára)

http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/hungarian/chromosome_changes.pdf

- Hordozóság szűrés (Tájékoztató a betegek és családtagjaik számára)

http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/hungarian/carrier_testing.pdf

- Domináns öröklődés tájékoztató betegek és családtagjaik számára

http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/hungarian/Dominant_Inheritance.pdf

- Recesszív öröklődés Tájékoztató a betegek és családtagjaik számára

http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/hungarian/recessive_inheritance.pdf

- Chorionbiopszia, magzatvízvizsgálat hasonló ismertetői

<https://docplayer.hu/161498-A-magzatvizvizsgalat-amniocentesis.html>

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

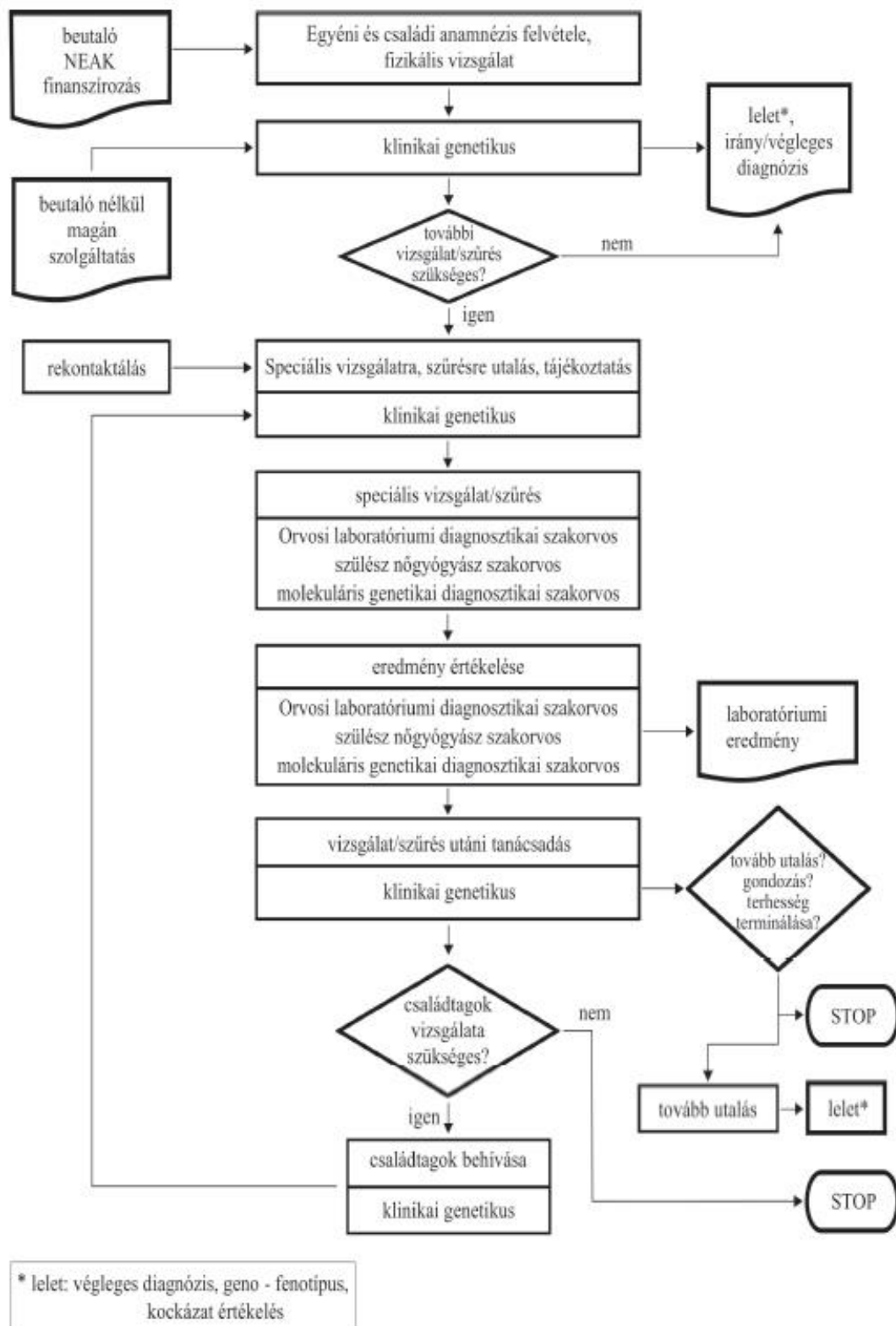
Nem készült.

1.3. Táblázatok

Nem készült.

1.4. Algoritmusok

1.ábra Genetikai ellátás folyamatára (Saját forrás)



1.5. Egyéb dokumentumok

Onkogenetikai vonatkozások, örökletes rákszindrómák, amelyekben a genetikai vizsgálat indokolt [12–15]:

Az alább részletezett szindrómák mindegyike autoszomális domináns öröklődés menetet követ. A daganatok penetranciája változó, egyes szindrómák esetében pl. MEN2 a medulláris pajzsmirigyrák 100%-os, de más esetekben (pl. MEN1 vagy örökletes phaeochromocytoma/paraganglioma szindróma) a penetrancia a 40%-ot sem éri el.

Multiplex endokrin neoplázia 1-es típus (MEN1)

A MEN1 szindróma (OMIM131100) klinikai diagnózisa esetén a genetikai vizsgálat indikációi az Index esetben (proband-ban):

- klinikailag definiált MEN1 szindróma (sporadikus vagy familiáris formában: 2 major lézió, vagy 3 major és/vagy minor eltérés),
- klinikailag gyanús, vagy atípusos MEN1 szindróma 2 vagy több MEN1-tumor; multiplex mellékpajzsmirigy tumor 30 éves kor alatt; eredményes műtét után kiújuló hyperparatireosis; gastrinoma vagy multiplex pancreas szigetsejt tumor bármely életkorban (familiáris izolált hyperparatireosis.).

Ismert MEN1 mutációval rendelkező egyén vérrokon családtagjai:

- minden tünetmentes vérrokonnál,
- bármely rokonnál, aki a MEN1 szindróma bármely jelét mutatja (megerősítésként).

A MEN2 szindróma (OMIM171400) esetén indokolt a **RET** protoonkogén mutáció vizsgálata. A RET mutációk alapján preventív pajzsmirigy-eltávolítás indokolt, a mutáció típustól különböző életkorban. Minden sporadikus medulláris pajzsmirigyrák esetén javasolt a RET protoonkogén genetikai vizsgálata.

A von Hippel-Lindau (VHL) (OMIM 193300) betegséggel diagnosztizált betegben a VHL génmutáció analízise és az ún. nagydeléciók vizsgálata javasolt.

A sporadikus megjelenésű **phaeochromocytoma/paraganglioma** szindróma esetén az örökletesség valószínűsége nagyobb, mint 40%. Jelenleg 18 gén csírasejtes mutációit hozták összefüggésbe kialakulásával. A genetikai vizsgálat javasolt minden phaeochromocytoma/paragangliomás betegben.

Carney komplex (OMIM160980) a PRKAR1A (protein kináz A szabályozó alegység 1-alpha gén) mutáció okoznak. A klinikai kép heterogén, de myxoma, foltos bőr pigmentációk, primer pigmentált nodularis mellékvesekéreg hyperplasia, acromegalia, nagy-sejtes calcifikáló Sertoli-sejt tumor társulása esetén a genetikai vizsgálat indokolt.

Cowden kór (OMIM158350) valamint csírasejtes PTEN mutációkhoz társuló örökletes rákszindrómák Bannayan-Riley-Ruvalcaba szindróma (BRRS-OMIM 153480) és Proteu/ Proteus-szerű szindrómák esetén javasolt a genetikai vizsgálat

Neurofibromatózis 1-es típus (von Recklinghausen-betegség, OMIM162200)

Peutz-Jeghers szindróma (OMIM175200)

Li-Fraumeni szindróma (LFS; OMIM151623). A Li-Fraumeni szindróma az egyik legagresszívebb, örökletes rákszindróma. A diagnózisra már a gyermekkorban kialakuló szolid tumorok esetén is gondolni kell. A tumorspektrum széles: agydaganatok (choroid plexus carcinoma, medulloblastoma, glioma), mellékvesekéregrák, lágyrészdaganatok (sarcoma), csonttumorok hematológia malignitások, emlőrák, és egyéb rákok (tüdő, bőr, gastrointestinalis vese, pajzsmirigy és neuroblastoma) kialakulása valószínűsíthető. A Li Fraumeni szindrómában kialakuló leggyakoribb daganatok, az ún „core” daganatok: osteosarcoma, korai megjelenésű emlőrák, agydaganatok és mellékvesekéregrák. A betegség hátterében a **TP53** tumorszuppresszor gén csírsejtes mutáció állnak, amelynek vizsgálata javasolt.

Gyermekkori daganatok, amelyekben az örökletesség esélye >5%.

Daganat	Örökletes szindróma	Incidencia
Mellékvesekéregrák	Li-Fraumeni szindróma	52
BeckwithWiedemann szindróma		7
Atipikus teratoid rhabdoid tumor	Rhabdoid tumor predisponáló szindróma	24
Choroid plexus carcinoma	Li-Fraumeni szindróma	55
Chronic myelomonocytic leukémia	Neurofibromatózis 1-es típus	14
Neurofibromatosis type 1		
Desmoid tumor	Familiaris adenomatous polyposis	14
Haemangioblastoma	Von Hippel Lindau szindróma	33
Hepatoblastoma	Familiaris adenomatous polyposis	6
Juvenilis myelomonocytas leukémia	Neurofibromatózis 1-es típus	12
Malignus melanoma	Xeroderma pigmentosum	7
Malignus perifériás ideghüvely	Neurofibromatózis 1-es típus	25

tumor

Medulloblastoma	Li-Fraumeni szindróma	5
*3 évnél fiatalabb gyermekben	Gorlin szindróma	4
Meningioma	Neurofibromatózis 2-es típus	12
Myelodysplasticus szindróma	GATA2 spektrum betegségek	7
	Fanconi anaemia	7
	Neurofibromatózis 1-es típus	2
Nephroblastoma-(Wilmstumor)	BeckwithWiedemann szindróma	5
	WAGR szindróma	3
	Izolált hemihyperplasia	3
	Denyse-Drash szindróma	2
Opticusglioma	Neurofibromatózis 1-es típus	48
Pheochromocytoma/ paraganglioma	Von Hippel Lindau szindróma	34
	Örökletes Pheo/PGL szindróma	30
	MEN2	5
Pineoblastoma	Neurofibromatózis 1-es típus	3
	PPB familiáris tumor és dysplasia szindróma	29
Hipofízis adenoma	Familiaris izolált hipofízis adenoma	17
	Multiplex endokrin neoplázia 1-es típus	7
Hipofízis blastoma	PPB familiáris tumor és dysplasia szindróma	82
	Pleuropulmonaris blastoma	PPB familiáris tumor és dysplasia szindróma
Retinoblastoma, egyoldali	Retinoblastoma tumor szindróma	13

Rhabdomyosarcoma	Li-Fraumeni szindróma	5
csak 3 évnél fiatalabb gyermekben		
Spinalisependymoma	Neurofibromatózis 2-es típus	9
	Li-Fraumeni szindróma	6

MEN2: Multiplex endokrin neoplázia 2-es típus, Pheo/PGL: pheochromocytoma/ paraganglioma;
 PPB: pleuropulmonaris blastoma. [16]

Emlőrák genetikai vizsgálata javasolt nőbetegben [11] ha:

- \geq 50 év,
- „triple-negative” (ösztrogén-, progeszteron-receptor és HER2/neu-negatív) emlődaganat bármely életkorban,
- \geq 2 primer emlődaganat ugyanabban a betegben,
- Askhenázi zsidó felmenő és bármely életkorban előforduló emlődaganat,
- \geq 3 emlő-, ovariális, pancreas, és/vagy agresszív prosztatata daganat közeli rokonokban, beleértve a probandot,
- emlődaganat és egy további Li-Fraumeni szindrómára jellemző tumor (kötőszövetes tumor, osteosarcoma, agytumor, mell-daganat, adrenocorticális tumor, leukaemia, bronchoalveoláris tumor, colorectális carcinoma) ugyanabban az egyénben vagy két rokonban, ahol az egyik érintett \geq 45 éves,
- emlődaganat és \geq 1 Peutz-Jeghers polyp a probandban,
- lobuláris emlőcarcinoma és diffúz gyomortumor a probandnál,
- Lobuláris emlődaganat egy családtagnál, diffúz gyomordaganat egy másik családtagnál, az egyik érintett <50 év,
- emlődaganat és két egyéb Cowden-szindrómára jellemző kritérium a probandnál.

Emlődaganat férfiak esetében: minden esetben javasolt a genetikai vizsgálat [11].

Petefészekrák esetében: minden esetben javasolt genetikai vizsgálat [11].

Az emlő- és petefészekrák esetén a **BRCA1/BRCA2** gének vizsgálata az elsődlegesen javasolt genetikai vizsgálat (a kis genomi eltérések vizsgálata mellett a nagy deléciók vizsgálata is javasolt).

A colorectális daganatok kb- 5–10% vezethető vissza örökletes genetikai hibára. Erre utalhat az alábbi fenotípus jegyek:

- < 50 év,
- \geq 50 év és elsőfokú rokon colorectális vagy endometriális daganattal,

- synchronous vagy metachronous colorectális vagy endometriális daganatok ugyanabban az egyénben,
- colorectális tumor mismatchrepair-deficienciával (a daganatszövet immunhisztokémia vizsgálatát követően),
- colorectális tumor és két további Lynch-szindróma asszociált tumor a probandban vagy a családban (colorectális adenocarcinoma, endometriumrák, urotheliális carcinoma, gyomor carcinoma, petefészekrák, vékonybél tumor, glioblastoma, sebaceous-adenocarcinoma, epeúti daganat, pancreascarcinoma),
- colorectális tumor és két további Cowden-szindrómára jellemző kritérium ugyanabban az egyénben,
- colorectális tumor és egy további Li-Fraumeni szindrómára jellemző tumor (kötőszövetes tumor, osteosarcoma, agytumor, melldaganat, adrenocorticális tumor, leukaemia, bronchoalveoláris tumor, colorectális carcinoma) ugyanabban az egyénben vagy két rokonban, ahol az egyik érintett ≤ 45 éves,
- colorectális tumor ≥ 10 kumulatív adenomatosus colon polyppal ugyanabban az egyénben.

Az elsődlegesen javasolt vizsgálat a **Lynch szindrómáért** (OMIM120435) felelős genetikai eltérések kimutatása. Minden új colorectális daganat esetén javasolt a mismatch repair hiányért felelős fehérjék (*MLH1/MSH2/MSH6/PMS2*) vizsgálata immunhisztokémiai módszerrel és a mikroszatelita instabilitás vizsgálata a daganatszövetben. Minden *MLH1* hiányt mutató daganat esetében javasolt a BRAF genetikai vizsgálata és az *MLH1* gén promoterének hypermethyilációs vizsgálata. Az összes olyan esetben, ahol nem igazolódik BRAF mutáció vagy hypermetiláció javasolt a Lynch szindrómáért felelős gének (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, és EPCAM*) közül annak a vizsgálata, amelynek kiesése az immunhisztokémiai vizsgálat alapján valószínűsíthető.