



1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova

HABILITAČNÍ PRÁCE

Etika a komunikace v novorozeneckém screeningu

Mgr. Věra Franková, Ph.D. *et* Ph.D.

Praha 2024

Poděkování

Je mojí milou povinností na tomto místě poděkovat všem svým kolegům z Kliniky pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1.LF UK a VFN, kteří mě do problematiky novorozeneckého screeningu, dědičných metabolických poruch a genomiky zasvětili. Můj dík patří především prof. MUDr. Viktoru Kožichovi, CSc., který mi etické problémy v novorozeneckém screeningu nejprve přiblížil, a následně se spolupodílel na všech výzkumných studiích, které jsem jeho zásluhou mohla v této oblasti provést.

Ráda bych poděkovala i kolegům z Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM, zejména pak kolektivu Oddělení klinické genetiky pod vedení prim. MUDr. Markéty Havlovicové. Jejich zásluhou bylo možné realizovat studii komunikace v oblasti vzácných dědičných onemocnění. Můj upřímný dík za dlouholetou spolupráci a podporu taktéž patří prof. MUDr. Milanu Mackovi, DrSc.

Za podporu, pomoc a pochopení děkuji mojí rodině a všem přátelům.

Obsah

| | |
|--|----|
| Seznam použitých zkratk..... | 4 |
| 1. Úvod..... | 5 |
| 1.1. Novorozenecký screening..... | 6 |
| 1.1.1. Historie, současnost a budoucnost novorozeneckého screeningu..... | 9 |
| 1.2. ELSI problematika v novorozeneckém screeningu..... | 12 |
| 1.2.1. Rizika novorozeneckého screeningu..... | 12 |
| 1.2.2. Možnosti rozšíření novorozeneckého screeningu o další onemocnění..... | 15 |
| 1.3. Komunikace v novorozeneckém screeningu..... | 18 |
| 2. Hlavní cíle práce..... | 20 |
| 3. Výsledky..... | 21 |
| 3.1. Informovanost rodičů o novorozeneckém screeningu v České republice..... | 21 |
| 3.2. Informování o novorozeneckém screeningu v evropských zemích..... | 25 |
| 3.3. Komunikace v novorozeneckém screeningu – integrace zkušeností rodin pacientů se sdělováním výsledků vyšetření genomu..... | 28 |
| 3.4. Průzkum preferencí ohledně genomového novorozeneckého screeningu - protokol studie..... | 33 |
| 4. Diskuse..... | 36 |
| 5. Shrnutí..... | 37 |
| 6. Literatura..... | 38 |
| 7. Přílohy – vybrané publikované práce <i>in extenso</i> | 44 |

Seznam použitých zkratk

| | |
|----------|--|
| CAH | Kongenitální adrenální hyperplazie |
| CF | Cystická fibróza |
| CH | Vrozená hypotyreóza |
| ČAVO | Česká asociace pro vzácná onemocnění, patientská organizace |
| DCE | Discrete Choice Experiment |
| DMP | Dědičné metabolické poruchy |
| EBCD | Experience-Based Co-Design |
| ELSI | Ethical, Legal and Social Implications |
| ESHG | European Society for Human Genetics |
| EUNENBS | European Network of Experts on Newborn Screening |
| EURORDIS | Rare Diseases Europe, patientská organizace |
| GDPR | General Data Protection Regulation, Obecné nařízení o ochraně osobních údajů |
| IRT | Imunoreaktivní trypsinogen |
| ISNS | International Society for Neonatal Screening |
| KCNS | Koordinační centrum pro novorozenecký screening |
| MCADD | Deficit acyl-CoA- dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem |
| MS/MS | Tandemová hmotnostní spektrometrie |
| NHS | National Health Service (Velká Británie) |
| NS | Novorozenecký screening |
| PKU | Fenylketonurie |
| RIA | Radioimunoanalýza |
| SCID | Těžká kombinovaná imunodeficiencie |
| SMA | Spinální svalová atrofie |
| SWAN UK | Syndromes Without A Name United Kingdom, patientská organizace |
| WES | Celoexomové sekvenování |
| WGS | Celogenomové sekvenování |
| WHO | World Health Organization |

1. Úvod

Bioetika je interdisciplinární obor, který se zabývá etickými otázkami vyplývajícími z pokroku v přírodních vědách, medicíně a s nimi souvisejících biotechnologiích. Cílem bioetiky je analyzovat a řešit morální dilemata a etické problémy, které vyvstávají v souvislosti s vědeckým a lékařským výzkumem, klinickou praxí, zdravotní politikou a biotechnologickými inovacemi. Aby bioetika poskytla komplexní pohled na etické otázky, kombinuje poznatky z filozofie, práva, medicíny, sociálních věd a dalších disciplín (Kushe a Singer 2012, de Vries 2010). V bioetickém diskursu se tedy setkávají přírodní vědy s vědami medicínskými, sociálními i humanitními a vědami technickými (jednotlivé technologie používané v medicíně). Bioetika se od tradiční stavovské lékařské etiky liší jednak tím, že zahrnuje rozšíření zejména o biologické vědy, ale i o další vědní oblasti, a dále je reflektováním nejen etických, ale i sociálních a právních aspektů biomedicíny a biotechnologií (Kuře 2020). V této souvislosti se často vyskytuje v zahraniční literatuře věnující se bioetické problematice v oblasti genetiky a genomiky člověka pojem ELSI, který je zkratkou z anglického Ethical, Legal and Social Implications. Tento koncept vznikl v rámci Projektu lidského genomu (z ang. Human Genome Project) jako reakce na rychlý pokrok v této oblasti vědy a v souvisejících biotechnologiích, a na potřebu zhodnotit důsledky výzkumu lidského genomu pro společnost (Knoppers at al. 2013). Zavedení konceptu ELSI pomáhá zajistit, že výzkumy a technologie v oblasti genetiky a genomiky jsou vyvíjeny a aplikovány způsobem, který respektuje lidská práva, důstojnost, právní normy a společenské hodnoty. Pomáhá také při formování veřejné politiky a vzdělávání veřejnosti o možných důsledcích a potenciálních rizicích spojených s genetickým výzkumem (Knoppers a Chadwick 2005).

Jak vyplývá z názvu, koncept ELSI se zabývá etickými aspekty a otázkami, jako jsou práva jednotlivců, soukromí, důstojnost, spravedlnost a rovnost. V kontextu genomiky se jedná širokou problematiku možností

genomického výzkumu a zavádění jeho výsledků do praxe v podobě genetických testů a screeningových programů. Právní aspekty zahrnují například právní regulace, které mají chránit jednotlivce a společnost před zneužitím genetických informací. Dále může jít o legislativu týkající se diskriminace na základě genetických informací nebo regulaci genetických vyšetření a screeningových programů. Sociální aspekty se zaměřují na dopad genomického výzkumu na společnost jako celek, včetně otázek dostupnosti a využití genetických technologií, ale i vnímání genetiky a genomiky laickou veřejností. Dále pak také poukazují na problematiku sociální nerovnosti, která může vznikat v souvislosti genetickými výzkumy a jejich případnou aplikací do praxe (Knoppers a Chadwick 2015). Jedním ze současných trendů v konceptu ELSI je i zohlednění hodnot, postojů a názorů všech zainteresovaných stran (z angl. stakeholders) tedy vědců, zdravotníků, zástupců biotechnologického průmyslu, regulátorů a v neposlední řadě pacientů, jejich rodin a zástupců laické veřejnosti prostřednictvím metod kvalitativního a kvantitativního empirického výzkumu (Sugarman et al. 2010). Jednou z oblastí, ve které je recentně ELSI problematika komplexně diskutována, je i novorozenecký screening. Důvodem je právě potenciální uplatnění nových biotechnologií v novorozeneckém screeningu a tím i možnost značného rozšíření spektra screeningem vyhledávaných chorob.

1.1. Novorozenecký screening

Novorozenecký screening je termín používaný pro různé typy testů, které se provádějí v prvních dnech života a mají potenciál předejít nevratnému poškození zdraví novorozence. V širším pojetí lze pod novorozenecký screening zahrnout například i pravidelná vyšetření pediatrem v novorozeneckém věku, vyšetření ortopedem při vyhledávání dysplazie kyčlí, vyšetření sluchu a očí apod. V užším slova smyslu se tímto pojmem označuje tzv. novorozenecký laboratorní screening, který je založen na stanovení koncentrace specifické látky případně průkazu genové mutace v suché krevní kapce odebrané na filtrační papírek. V rámci této práce bude termín novorozeneckého screeningu (NS) užíván právě v tomto smyslu.

NS je tedy aktivní, celoplošné vyhledávání vrozených a/nebo dědičných onemocnění či poruch v jejich časném, preklinickém stadiu, dříve než se stačí klinicky projevit a nenávratně poškodit zdraví či dokonce zapříčinit úmrtí. Ideální účinnosti systému NS lze docílit, když jsou vyšetřeni všichni novorozenci narození na daném území. Klíčem k úspěchu NS jsou nízké náklady, všeobecná dostupnost a důvěra veřejnosti, která se promítá do vysoké účasti. Ročně je v rámci novorozeneckého screeningového programu v České republice vyšetřeno více než 100 000 novorozenců a v téměř v každém roce je účast 100%. NS program v ČR současné době zahrnuje celkem 20 vzácných dědičných onemocnění a ČR odpovídá nyní standardu vyspělých států Evropské unie (Votava et al 2024). Systém NS nespočívá pouze v laboratorní analýze, ale program musí zajišťovat bezchybnou logistiku pre-analytické části (informování a souhlas rodičů, odběr suché kapky krve), navazující analytické části (způsob a měření vybraných analytů, hranice mezi negativitou a pozitivitou) a postanalytické části (postupy při pozitivním nebo nejasném nálezu, návaznost na klinická pracoviště ověřující podezření na nemoc dle přijatých definic a zabezpečení dlouhodobé léčby a sledování pacientů). Celý program se periodicky hodnotí a na základě tohoto hodnocení se upravují jeho pravidla (Votava et al. 2014). Pravidla pro provádění NS jsou uvedena v Metodickém návodě Ministerstva zdravotnictví, který je vždy novelizován v souvislosti se zařazením dalších onemocnění do screeningového panelu, anebo při úpravě pravidel (Věstník MZ ČR 2023). Výsledky NS programu prováděného v ČR za období 1.1.2010 – 31.12.2023 shrnuje tabulka 1.

Tabulka 1. Přehled screenovaných nemocí s uvedením počtu detekovaných pacientů, frekvencí výskytu a dalších parametrů novorozeneckého screeningu za období od 1.1.2010 (resp. od 1.6.2016 pro nemoci označené *) do 31.12.2022 (dle ČSÚ 1 438 450 živě narozených, resp. 730 955 pro označené *)

| | Počet detek. pacientů (SP - skutečná pozitivita) | Novorozenecká (screeningová) prevalence, frekvence výskytu | Počet falešně pozitivních probandů (FP) | Frekvence falešné positivity v % FP*100 / (SN+FP) | Pozitivní prediktivní hodnota SP/(SP+FP) | Počet falešně negativních pacientů |
|--|--|--|---|---|--|------------------------------------|
| Kongenitální hypotyreóza | 497 | 1:2 894 | 297 | 0,0207 | 0,6259 | |
| Fenylketonurie resp. hyperfenylalaninémie | 290 | 1:4 960 | 289 | 0,0201 | 0,5009 | |
| Cystická fibróza | 228 | 1:6 309 | 1376 | 0,0956 | 0,1421 | 19 |
| Deficit biotinidázy* | 79 | 1:9 253 | 167 | 0,0116 | 0,3211 | |
| Kongenitální adrenální hyperplazie - deficit 21-hydroxylázy | 118 | 1:12 190 | 5273 | 0,3653 | 0,0219 | 26 |
| Porucha β-oxidace mastných kyselin - MCADD | 63 | 1:22 833 | 38 | 0,0026 | 0,6238 | |
| Porucha β-oxidace mastných kyselin - LCHADD | 15 | 1:95 897 | 13 | 0,0009 | 0,5357 | |
| Leucinóza | 14 | 1:102 746 | 117 | 0,0081 | 0,1069 | 2 |
| Glutarová acidurie I | 9 | 1:159 828 | 41 | 0,0029 | 0,1800 | |
| Izovalerová acidurie | 8 | 1:179 806 | 108 | 0,0075 | 0,0690 | |
| Porucha β-oxidace mastných kyselin - VLCADD | 6 | 1:239 742 | 84 | 0,0058 | 0,0667 | |
| Porucha cyklu močoviny – citrulinémie* | 2 | 1:365 478 | 34 | 0,0024 | 0,0556 | |
| Homocystinurie - CBSD* | 1 | 1:730 955 | 33 | 0,0023 | 0,0294 | |
| Homocystinurie - MTHFRD* | 0 | | 10 | 0,0007 | 0,0000 | |
| Porucha karnitinového cyklu mastných kyselin - CPTD I | 0 | | 42 | 0,0029 | 0,0000 | |
| Porucha karnitinového cyklu mastných kyselin - CPTD II/CACTD | 0 | | 12 | 0,0008 | 0,0000 | |
| Porucha cyklu močoviny – argininémie* | 0 | | 32 | 0,0022 | 0,0000 | |
| CELKEM | 1331 | 1:1 081 | 7966 | 0,5512 | 0,1432 | |

Screenované nemoci jsou seřazeny dle frekvence výskytu

*nemoci zařazené do NLS od 1.6.2016

MCADD = deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem; LCHADD = deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem; VLCADD = deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem; CPTDI = deficit karnitinpalmitoyltransferázy I; CPTDII = deficit karnitinpalmitoyltransferázy II; CACTD = deficit karnitinacylkarnitintranslokázy; MTHFRD = deficit metyilentetrahydrofolátreduktázy; CBSD = deficit cystathionin beta-syntázy; SN = počet negativních nálezů; PPV = pozitivní prediktivní hodnota

Se svolením autorů převzato z článku Votava et al. 2024.

1.1.1. Historie, současnost a budoucnost novorozeneckého screeningu

Historie novorozeneckého screeningu započala v 60. letech minulého století, kdy profesor Robert Guthrie vyvinul jednoduchou, spolehlivou a levnou metodu umožňující testování dědičného metabolického onemocnění – fenylketonurie (PKU). Základní postup jeho metody, který se využívá dodnes, je odběr kapky krve z patičky novorozence na filtrační papír (tzv. „Guthrie cards“, nyní novorozenecká screeningová kartička) v lokální porodnici a její následný transport do centrální laboratoře provádějící v suché krevní kapce vlastní testování. Na základě zkušeností s NS v USA, začaly screening pro PKU zavádět i další ekonomicky rozvinuté země včetně Československa a dalších zemí východního bloku. Screening PKU se stal prvním a nejrozšířenějším novorozeneckým screeninem na světě. Od roku 1975 se začal novorozenecký screening provádět pravidelně a celoplošně na celém území republiky. Další zavedenou chorobou do NS v Československu v roce 1985 byla vrozená hypotyreóza (CH) a to díky rozvoji metody radioimunoanalýzy (RIA) umožňujícím stanovení tyreotropního hormonu ze suché krevní kapky. Screening kongenitální adrenální hyperplazie (CAH) byl v ČR zaveden celoplošně v roce 2006. Ve stejném roce byl zaveden i screening cystické fibrózy (CF). Tato choroba byla do NS programu zařazena z důvodu významného zlepšení prognózy v případě, že jsou pacienti diagnostikováni do 2 měsíců věku (Hyánek 2015). V případě CF je jako druhostupňový marker snižující falešnou pozitivitu prováděna molekulárně genetická analýza nejčastějších a populačně významných mutací v genu *CFTR* v původním vzorku, v němž byla zjištěna zvýšená koncentrace imunoreaktivního trypsinogenu (IRT). Druhostupňová screeningová vyšetření se provádí výhradně ke snížení falešné positivity IRT, výsledek není sdělován zákonným zástupcům novorozence a slouží pouze k uzavření screeningu CF jako negativního nebo pozitivního (Metodický návod MZ ČR 2023).

Rozšiřování NS tedy probíhalo od zavedení screeningu pro PKU poměrně pomalým tempem až do konce 20. století, kdy rozvoj vědeckého poznání a nových biotechnologií umožnil počet sledovaných onemocnění navýšit až na několik desítek. Prominentní postavení mezi novými technologiemi patří především tandemové hmotnostní spektrometrii (MS/MS). S jejím využitím lze v jediném vyšetření detekovat až několik desítek různých dědičných metabolických onemocnění. Na základě výsledků pilotních studií došlo v roce 2009 k zavedení metodiky MS/MS do NS programu v ČR. V roce 2009 bylo rozšířeno spektrum vyšetřovaných chorob o 9 a v roce 2016 a dalších 5 dědičných metabolických poruch (DMP). Do konce roku 2023 bylo pomocí NS programu vyhledáváno 18 onemocnění (CH, CAH, CF, PKU a 14 dalších DMP). Od 1.1.2024 byla na základě úspěšné realizace pilotní studie do NS zařazena další dvě onemocnění, a to spinální svalová atrofie (SMA) a těžká kombinovaná imunodeficience (SCID). Pro vyhledávání těchto dvou onemocnění byla poprvé v NS programu v ČR jako už v prvním analytickém kroku použita molekulárně genetická analýza DNA.

V evropských zemích se NS programy v počtu zařazených onemocnění značně liší. Na základě průzkumu provedeného v roce 2020 patří mezi státy s největším počtem zařazených onemocnění Itálie – 31 onemocnění, Polsko – 27, Rakousko a Maďarsko – 26, Švédsko, Severní Makedonie a Slovensko – 25 onemocnění. Překvapivě nejsou nízké počty screenovaných onemocnění pouze v některých zemích bývalého východního bloku (např. Bulharsko – 3 onemocnění, Chorvatsko – 8, Litva – 4, Lotyšsko – 6, Rumunsko – 4), ale i v zemích západní Evropy (např. Francie – 6, Irsko – 8, Velká Británie – 9, Švýcarsko – 10) (Loeber et al. 2021). Takto velké rozdíly v počtu onemocnění zařazených do NS v různých evropských zemích byly sledovány i v předchozím průzkumu prováděném v letech 2010-2011 (Loeber et al. 2012, Burgard et al. 2012). Z těchto údajů je evidentní, že v počtu screenovaných onemocnění nehraje roli ekonomický statut státu, ale jiné lokální faktory jako jsou organizace a financování veřejného zdravotnictví, případně rozhodnutí lokálních panelů expertů. Evropská síť odborníků v NS (EUNENBS, z angl. European

Network of Experts on Newborn Screening) složená ze 70 expertů na různé aspekty NS vydala v roce 2014 podrobný seznam 26 onemocnění, které považuje za vhodné k zařazení do NS programů v evropských státech (Cornel et al. 2014). Tento seznam ovšem nebyl nikdy vnímán jako závazný, ale spíše v rovině „doporučení ke zvážení“. V současné době neexistují na evropské úrovni ani v rámci Evropské Unie žádná politická doporučení pro NS ani přímý dohled na evropské úrovni nebo v rámci EU (Loeber 2018). Odborné zastřešení NS ve světě poskytuje Mezinárodní společnost pro novorozenecký screening (ISNS, z angl. International Society for Neonatal Screening, www.isns-neoscreening.org).

Metoda MS/MS je v současné době dominující technologií používanou v NS programech. V důsledku významného poklesu nákladů a zlepšení technologií genomového sekvenování se nyní na různých úrovních diskutuje jeho budoucí využití k rozšíření NS programů o řadu dalších vzácných genetických onemocnění. Je otázkou, zda by se v programech NS sekvenovaly rozsáhlé panely genů, případně celé exomy (WES, z angl. whole exome sequencing), nebo celé genomy (WGS, z angl. whole genome sequencing). V současné době již probíhají pilotní studie s použitím WGS v USA, Austrálii, Velké Británii a Francii. Počet sledovaných onemocnění se v těchto studiích pohybuje mezi 200 až 1000. V Belgii probíhá studie, které je použit panel pro 126 onemocnění. V rámci mezinárodního evropského projektu Screen4Care je plánováno využít panel s přibližně 200 geny (Stark a Scott 2023).

Začlenění genomového sekvenování, při němž se analyzují pouze patogenní varianty u předem definovaných genů vedoucích s vysokou pravděpodobností k onemocnění představuje příležitost k testování dalších chorob, pro které standardní biochemické metody používané v současném NS nejsou vhodné. Patří mezi ně potenciálně stovky kardiovaskulárních, endokrinních, hematologických, imunologických, neurologických a skeletálních poruch a také dětské nádorové syndromy (Bick et al. 2022). Kromě toho by genomový NS umožňoval dodatečné flexibilní přidání nově léčitelných

onemocnění s minimálními náklady. Zároveň je genomový screening testem, který funguje stejně dobře u nedonošených i donošených dětí, čímž překonává některá současná omezení NS. Genomická data získaná v novorozeneckém věku lze navíc využít po celý život jedince k doplnění informací o jeho zdravotním stavu. Lze jich i využít v genetickém poradenství k reprodukčním rozhodnutím jak u geneticky příbuzných novorozence, tak v budoucnu i pro něj (Franková a Ješina, 2024). Právě celoživotní neměnnost a využitelnost/zneužitelnost genomických data generovaných genomovým NS by přinesla do programů celou řadu nových praktických ale i etických otázek.

1.2. ELSI problematika v novorozeneckém screeningu

Etické problémy spojené se screeningovými programy obecně charakterizuje často uváděný výrok M. Graye: „všechny screeningové programy způsobují újmu, některé přinášejí i užitek a některé z nich přinášejí více užitku než újmy při přiměřených nákladech“ (2008). Ideálně by tedy NS měl být pro novorozence co nejvíce prospěšný, zároveň by je měl vystavovat co nejmenšímu riziku poškození (= újmě) a náklady na jeho provádění a zajištění péče o diagnostikované pacienty by měly být v systému zdravotní péče z ekonomického hlediska vyvážené vůči jiným oblastem zdravotnictví (Franková et al. 2014). Zároveň by měla být respektována autonomie rodičů novorozence, kteří rozhodují o tom, zda bude NS u jejich dítěte proveden. K takovému rozhodnutí potřebují být dostatečně informováni o způsobu jeho provedení, rizicích, možných výsledcích NS a způsobu jejich komunikace.

1.2.1. Rizika novorozeneckého screeningu

Mezi hlavní rizika NS patří především falešně negativní a falešně pozitivní nálezy. Jejich výskyt je spjat s každou bio-analytickou laboratorní metodou a je určen její senzitivitou a specificitou. Ideální screeningový test je natolik senzitivní, takže zachytí všechny pacienty, a tudíž nedojde ke vzniku falešně negativních nálezů. Zároveň je i natolik specifický, že zachytí pouze pacienty a nikoliv zdravé jedince, čímž se zabrání vzniku falešně pozitivních nálezů (Franková et al. 2014).

Reálně však takových výsledků žádné screeningové vyšetření nedosahuje. Výskyt falešně negativních a falešně pozitivních výsledků v NS programu v ČR shrnuje tabulka 1. V případě falešně negativních nálezů selhává NS ve svém hlavním úkolu – tedy prospěchu pro zdraví jednotlivce. Falešně negativní nálezy se mohou vyskytnout z řady důvodů, jejich nejčastější biologickou příčinou je mírná forma nemoci, při které se u novorozence v době odběru suché kapky krve neprojeví typické změny koncentrace sledovaných látek. Při výskytu falešně negativních nálezů dochází ke stanovení diagnózy až po rozvoji symptomů, kdy již může být zdraví novorozence nevratně poškozeno (Franková et al. 2014).

Riziko falešně pozitivních nálezů spočívá především v jejich vlivu na psychický stav rodičů novorozence. Rodiče jsou po určitou dobu vystaveni informaci, že jejich dítě může trpět závažným onemocněním. I když je dalšími vyšetřeními toto podezření vyvráceno, stres, úzkost a obavy o zdraví dítěte mohou u některých rodičů dlouhodobě přetrvávat (Waisbren et al. 2003, Gurian et al. 2006, Morrison a Clayton 2011, Tu et al. 2012). Zároveň bylo prokázáno, že menší míru stresu v takovéto situaci prožívají rodiče, kteří jsou o podstatě NS dostatečně informováni (Gurian et al. 2006). Je však nutno uvést, že falešně pozitivní výsledky se častěji vyskytují u nezralých novorozenců s nízkou porodní hmotností. U rodičů této skupiny novorozenců nezpůsobuje opakování vyšetření další zvýšení psychologické zátěže, je jimi vnímáno jako součást intenzivní péče, která je dítěti poskytována (Franková et al. 2014). Jedna z prvních studií provedených v USA prokázala, že děti, jejichž NS byl falešně pozitivní, jsou následně až dvakrát častěji hospitalizovány z důvodu různých onemocnění nesouvisejících s NS (Waisbren et al 2003, Gurian et al. 2006). Tyto výsledky se však v dalších studiích nepotvrdily (Lipstein et al. 2009, Tarini et al. 2011) s výjimkou relativně recentní dotazníkové studie provedené v Nizozemsku (van den Heuvel et al. 2024).

Jedním z dalších rizik představujících zátěž jak pro zdravou populaci, tak i pro zdravotní systém jako celek je detekce klinicky nezávažných stavů. U některých onemocnění je to ale teprve NS, který přinese poznatky o šíři jejich

fenotypových projevů. Pomocí screeningu byl u některých chorob (např. deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem - MCADD) zjištěn podstatně vyšší výskyt, než se předpokládalo na základě jejich klinického záchytu (Wilcken 2010, Wilcken et al. 2003). Tento nárůst má dvě možná vysvětlení. Tím prvním je možnost, že před zavedením NS se u řady případů na příslušnou diagnózu nepomyslelo a správná diagnóza nebyla nikdy stanovena. Jestliže je onemocnění takto klinicky poddiagnostikováno, provádění screeningu má pro jedince postižené touto chorobou jednoznačný prospěch, který spočívá především v jistotě stanovení diagnózy a zahájení léčby. Na druhou stranu, je zřejmé, že NS dochází k záchytu onemocnění i u jedinců, u kterých se celoživotně vyskytnou pouze lehké nebo žádné příznaky (Wilcken 2010). V tomto případě NS detekuje i klinicky nezávažné stavy a mohl by být příčinou negativních jevů, které nejlépe vystihují anglické termíny „overdiagnosis“ a „overtreatment“. Proto je nutné dlouhodobě sledovat klinický průběh onemocnění u screeningem zachycených jedinců a na základě těchto pozorování definovat odborná stanoviska o léčbě a sledování zdravotního stavu jedinců s lehkými nebo žádnými příznaky, eventuálně onemocnění z panelu NS vyřadit. Jedincům je na základě výsledků NS a dalších např. genetických vyšetření stanovena diagnóza, na jejímž základě mohou být dlouhodobě, někdy i celoživotně iatrogenizováni a sociálně stigmatizováni. Jako další faktory dlouhodobě zatěžující především rodinu novorozence lze uvést časté návštěvy a vyšetření ve zdravotnických zařízeních, dodržování režimových opatření, eventuální obavy o zdraví dalších potomků (Franková et al. 2014).

Proto je zásadní otázkou, která onemocnění by měla být do NS programu zařazena. Část odborné veřejnosti zastává k rozšiřování NS velmi kritický přístup a argumentuje zejména faktem, že čím více onemocnění je do NS zařazeno, tím větší je i pravděpodobnost výskytu rizik a zátěže zdravé populace (Tarini et al. 2006, Baily a Murray 2008). V případě NS je vzhledem k jeho celopopulačnímu provádění vystaveno rizikům poměrně velké množství novorozenců a jejich rodin (v ČR je nyní vyšetřeno řádově 100 000 novorozenců ročně). Proto je nutno při

naplňování jeho cílů vždy zvažovat, za jakých podmínek lze dosáhnout maximálního prospěchu při minimalizaci rizik.

1.2.2. Možnosti rozšíření novorozeneckého screeningu o další onemocnění

Otázka výběru onemocnění, která by měla být NS vyhledávána a s tím související stanovení kritérií, podle nichž by se měl výběr řídit, byla reflektována již v prvopočátcích zavádění NS do praxe. Proto z iniciativy Světové zdravotnické organizace (WHO) bylo v roce 1968 formulováno Wilsonem a Jungnerem deset obecných pravidel včasné diagnostiky a detekce chorob (Wilson a Jungner 1968). Tato pravidla byla koncipována jako vodítko i pro ostatní screeningové programy. Znění Wilson-Jungnerových pravidel je uvedeno v tabulce 2. Další vlna diskuse ohledně ELSI problematiky v NS se zvedla v souvislosti s nástupem nových biotechnologií a tím i možností dále NS program rozšiřovat. Tuto diskusi podnítilo začátkem tohoto století zejména zavedení MS/MS technologie do NS programů. MS/MS umožňuje vyšetřit v suché krevní kapce až několik desítek různých DMP a to během jediné rychlé laboratorní analýzy a bez nutnosti jiných odběrů představujících zátěž pro novorozence. Nové možnosti rychlé a relativně levné laboratorní analýzy podnítily diskusi o možné revizi původních Wilson-Jungnerových pravidel (Pollit 1999, Therrel 2001, Wilcken 2003). V současné době se platnost Wilson-Jungnerových kritérií opět diskutuje v souvislosti s možnostmi zařazení genomového sekvenování do NS programů.

Nejdůležitějším cílem NS je celoživotní zlepšení zdravotního stavu vyšetřované populace. Z tohoto pohledu má screening určitého onemocnění svoje opodstatnění pouze v případě, když včasná diagnóza a léčba povede k výrazně lepšímu zdravotnímu stavu, než je-li onemocnění diagnostikováno klinicky až po nástupu symptomů. V případě včasného záchytu onemocnění a zahájení efektivní léčby přináší novorozenecký screening prospěch jednotlivci, zároveň jsou prostředky vynaložené na diagnostiku a léčbu využity maximálně efektivně (Franková et al. 2014). Důležitým kritériem pro zařazení onemocnění do NS programu je tedy existence efektivní léčby, která zajišťuje pro pacienta jednoznačný prospěch plynoucí z včasné diagnózy. Mimo prospěchu

představujícího výrazné zlepšení kvality a délky života, může novorozenecký screening přinášet i sekundární tzv. reprodukční prospěch (Bombard et al. 2009).

Tabulka 2. Principy včasné detekce chorob formulované Wilsonem a Jungnerem v roce 1968

| |
|--|
| 1. Hledaná choroba by měla představovat závažný zdravotně sociální problém |
| 2. Pro pacienty trpící hledanou chorobou by měla být obecně uznávaná léčba |
| 3. Zajištěny by měly být vhodné podmínky pro diagnostiku a léčbu hledané choroby |
| 4. Choroba by měla mít rozpoznatelnou latentní fázi nebo rozpoznatelné časné symptomatické stádium |
| 5. Pro hledanou chorobu by měl být vhodný test nebo vyšetření |
| 6. Test nebo vyšetření by mělo být pro populaci přijatelné |
| 7. Mechanismy a průběh vyšetřované choroby, včetně vývoje z latentní fáze k potvrzení diagnózy, by měly být dostatečně známy |
| 8. Měl by být konsensus o tom, kdo má být léčen jako pacient |
| 9. Náklady na diagnózu a léčbu screeningem diagnostikovaných pacientů by měly být ekonomicky vyváženy vzhledem ke zdravotnímu systému jako celku |
| 10. Hledání pacientů by mělo být kontinuálním procesem |

Ten již není směřován přímo na pacienta ale na jeho rodinné příslušníky, pro které zjištění výskytu vzácného dědičného onemocnění v rodině a zjištění jejich genetického stavu může mít významnou roli v jejich dalších reprodukčních plánech. Za sekundární prospěch plynoucí z novorozeneckého screeningu je považována i jistota stanovení diagnózy, a tím i možnost vyhnout se „diagnostické odyssee“. Ta vzniká proto, že počáteční symptomy vzácných dědičných onemocnění jsou často nespecifické a správná diagnóza je většinou stanovena až po vyloučení častějších a snáze zjištěných příčin, což může trvat i několik let. Je-li onemocnění zařazeno ve screeningovém panelu, je správná diagnóza stanovena bezprostředně po jeho provedení. Tento prospěch je významný jak

pro pacienta, který je ušetřen řadě často i invazivních vyšetření, tak i pro rodiče, pro které jsou opakované návštěvy zdravotnických zařízení a nejistota ohledně stanovení diagnózy značně psychicky zatěžující (Frankova et al. 2014)

Otázkou zůstává, zda tyto typy sekundárního prospěchu jsou dostatečnými kritérii pro rozšíření novorozeneckého screeningu o onemocnění, u nichž není dostupná efektivní léčba, a tudíž nenaplnují Wilson-Jungnerova pravidla uvedená v bodech 2 a 3 (Tab. 2). V odborných kruzích se názory na tuto problematiku liší. Zastánci rozšiřování novorozeneckého screeningu argumentují tím, že další laboratorní testy provedené ze suché krevní kapky nepředstavují pro novorozence žádnou další zátěž a náklady na jejich provedení jsou minimální (Pollit 1999, Therell 2001). Pro zařazení neléčitelných onemocnění do novorozeneckého screeningu se kladně vyjádřila i laická veřejnost (Detmar et al. 2008, Plass et al. 2010, Bombard et al. 2014, Moultrie et al. 2020). V dotazníkovém šetření se pro zařazení Duchennovy muskulární dystrofie vyjádřilo 73% z 1372 respondentů. Nejvíce uváděným důvodem bylo právě včasné stanovení diagnózy, vyhnutí se diagnostické odyssee a umožnění informovaného přístupu k dalšímu těhotenství (Plass et al. 2010). Ze studií taktéž vyplynulo, že pro část laické veřejnosti by seznámení s diagnózou v novorozeneckém věku bylo výhodou ve smyslu přípravy na pozdější zdravotní komplikace dítěte. Část by naopak preferovala před nástupem symptomů o závažném onemocnění nevědět a „bezstarostně si užít období, kdy je dítě zdravé“ (Detmar et al. 2008, Plass et al. 2010).

Mezi odbornou veřejností se názory na rozšiřování NS liší. Jak již bylo uvedeno, část odborné veřejnosti zastává k rozšiřování novorozeneckého screeningu více kritický přístup zejména, kvůli navýšení výskytu zmiňovaných rizik a zátěže zdravé populace. Obzvláště kriticky je nahlíženo právě na neléčitelná onemocnění (Ross 2006), z jejichž zařazení do NS nevyplývá žádný primární prospěch pro pacienta. Tuto debatu v současné době ještě vyostřila možnost zavedení genomového sekvenování do NS (Ramizadeh et al. 2022). Zde se možnosti vyhledávání různých chorob ještě rozšiřují o řadu dalších

onemocnění, jejichž zařazení primárně nenaplňuje přínos NS programu, jako jsou onemocnění s nástupem v dospělosti nebo detekce přenašečství pro různé genetické choroby.

1.3. Komunikace v novorozeneckém screeningu

Komunikace mezi rodiči a zdravotníky probíhá v NS ve dvou různých fázích programu. V první fázi by měly být rodiče ještě před provedením NS informováni o jeho účelu, způsobu provedení, možných výsledcích a také rizicích NS, zejména možnosti falešně pozitivních nálezů. Na základě tohoto poučení by se rodiče měli informovaně rozhodnout o provedení NS u jejich dítěte. Správně načasované a vhodnou formou podané informace následně mohou zajistit i rychlou reakci rodičů při sdělení abnormálních výsledků, a tak napomoci včasnému zahájení následných opatření (stanovení diagnózy a zahájení léčby). Poskytnutí dostatečných informací rodičům o NS před testováním může také pomoci u rodičů snížit stres v případě pozitivního nebo falešně pozitivního výsledku screeningu (Gurian et al. 2006, Tluczek et al. 2009, de Luca et al. 2011, Schmidt et al. 2012).

Potřeba zlepšit informování rodičů byla zdůrazněna zejména po zavedení technologie MS/MS, které umožnilo rozšíření NS programů až o desítky onemocnění. Do té doby bylo běžnou praxí velmi zběžně informovat rodiče (matku) těsně před odběrem (přibližně 48 hodin po porodu), což je doba, která je z hlediska pochopení a zapamatování si informací, nejméně vhodná (Tluczek et al. 2009). V mezinárodních studiích bylo následně zdokumentováno, že informování rodičů o NS touto formou není účinné. Ze studií vyplynulo, že rodiče buď nejsou o NS poučeni vůbec, případně si poučení zdravotníkem nepamatují nebo o screeningu a jeho hlavních aspektech vědí velmi málo (Tluczek et al. 2005, Davey et al. 2005, Araia et al. 2012, Kasem et al. 2022). Jako optimální období pro poskytování informací byl navržen poslední trimestr těhotenství (Loeber et al. 2012, Ulph et al. 2017), ale průzkum provedený mezi členskými státy EU ukázal, že 45% z nich informuje rodiče až po porodu v době odběru krve (Burgard et al.

2012). To může odrážet fakt, že u zdravotnických pracovníků na gynekologických a neonatologických odděleních stále přetrvává vnímání NS jako běžně prováděného rutinního odběru, a nikoliv jako specifického testu, o kterém by rodiče měli být před jeho provedením náležitě informováni a měl by být proveden až s jejich souhlasem.

Zásadní význam má i komunikace s rodiči, u jejichž novorozence je výsledek NS pozitivní a diagnóza je následně po odběru kontrolního materiálu u novorozence potvrzena. Studie prováděné v USA prokázaly, že obsah a průběh konzultace spojené se sdělením potvrzeného výsledku NS je klíčový pro to, aby rodiči správně pochopili diagnózu dítěte a dodržovali následná opatření. Zároveň bylo prokázáno, že způsob vedení této konzultace může významně ovlivnit nejenom dodržování léčebných plánů, ale má zásadním způsobem i vliv na psychický stav rodičů a jejich adaptaci na onemocnění dítěte (Ciske et al. 2001, Salm et al. 2012). V ČR jsou pozitivní výsledky NS sdělovány lékaři ve specializovaných centrech, které mají letitou zkušenost s péčí o pacienty s onemocněními zařazenými v NS panelu. Novorozenci jsou po potvrzení diagnózy dispenzarizováni, je vyhodnocen jejich zdravotní stav, nastavena léčba a edukace rodičů. Rodině je též poskytnuto genetické poradenství s tím, že potvrzení genetické diagnózy se většinou provádí s určitým časovým odstupem. U DMP zůstávají pacienti zachycení NS celoživotně v péči specializovaného centra.

2. Hlavní cíle práce

Předkládaná práce má za cíl shrnout publikační výstupy autorky zaměřené na empirický výzkum v oblasti komunikace v novorozeneckém screeningu (NS) a v problematice vzácných dědičných onemocnění, a to zejména s ohledem na možnosti rozšiřování NS o onemocnění vyhledávaná genomovým sekvenováním. Práce je výsledkem působení autorky na Klinice pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1.LF UK a VFN Praha, na které je v Diagnostických laboratořích dědičných metabolických poruch prováděn NS více než 40 let, dále pak i dlouhodobé spolupráce s Koordinačním centrem pro novorozeneckých screening pro Českou republiku a s Mezinárodní společností pro novorozenecký screening. Autorčin výzkum v oblasti zlepšení komunikace výsledků vyšetření lidského genomu vznikla při spolupráci s Oddělením klinické genetiky Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol na projektu EU H2020 – Solve-RD.eu. Autorka řadu let úzce spolupracuje s národními a mezinárodními patientskými organizacemi, a to s Českou asociací pro vzácná onemocnění (ČAVO) a EURORDIS - Rare Diseases Europe.

Hlavní cíle práce:

- 1) Vyhodnotit informovanost rodičů o NS v ČR a na základě získaných výsledků doporučit další možné kroky k jejímu zlepšení.
- 2) a) Zmapovat odborná doporučení a legislativní regulace ohledně informování rodičů v evropském měřítku.
b) Analyzovat písemné materiály používané k informování rodičů o NS v různých evropských zemích.
- 3) Integrovat do komunikace NS výsledky studie zaměřené na zkušenosti pacientů se vzácnými onemocněními a jejich rodin se sdělováním výsledků vyšetření genomu.
- 4) Vyvinout protokol určený pro mezinárodní průzkum preferencí budoucích rodičů ohledně genomového NS.

3. Výsledky

Výsledky, z nichž vychází předkládaná habilitační práce a dokumentují výše zmíněné hlavní cíle práce, byly publikovány v domácím i zahraničním recenzovaném odborném tisku. V příložených publikacích jsou zjištěné výsledky podrobně prezentovány v textu, případně i formou tabulek a obrázků, a následně diskutovány. Plné texty článků jsou uvedeny na konci práce jako samostatné přílohy. V následující části bude proto uvedeno pouze shrnutí výsledků, případně jejich využití v praxi a v diskusi ELSI aspektů v genomovém NS. Všechny prezentované studie vznikly v rámci interdisciplinární spolupráce s odborníky v oblasti pediatrie, novorozeneckého screeningu, klinické genetiky, psychologie, sociologie, integrace kvalitativních a kvantitativních empirických metod do výzkumu ve zdravotnictví a ELSI problematiky.

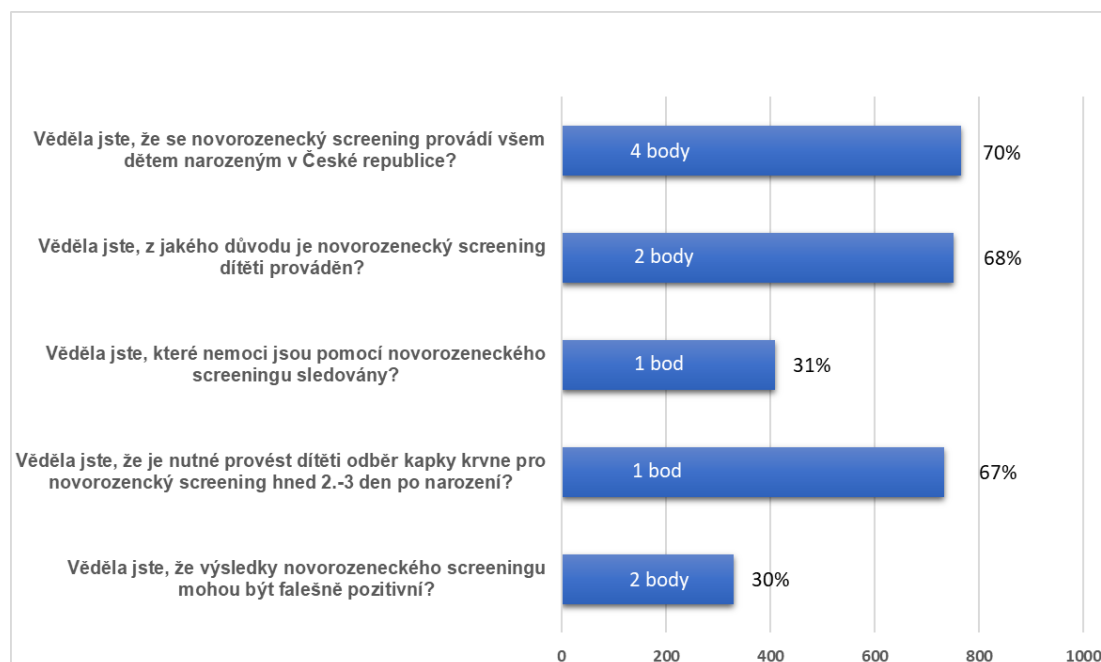
3.1. Informovanost rodičů o novorozeneckém screeningu v České republice

Za integrální součást NS je považováno informování rodičů k zajištění souhlasu s jeho provedením, jejich promptní reakce na abnormální výsledek NS a zahájení následných opatření. Cílem studie bylo zjistit, jak jsou v ČR o NS informovány matky novorozenců a identifikovat faktory související s informovaností o NS. Studie byla prováděna i s cílem promítnout její výsledky do praxe a ve spolupráci s Koordinačním centrem novorozeneckého screeningu pro Českou republiku (KCNS) navrhnout, jak lze informovanost o NS a jeho provádění zlepšit.

Dotazníkovým šetřením byl v roce obeslán náhodný vzorek 3 000 matek v době přibližně 3 měsíce po porodu. Ve studii jsme použili dva dotazníky sestavené interdisciplinárním týmem, z nichž jeden byl zaměřen na sledování informovanosti. Část odpovědí v tomto dotazníku byla bodově ohodnocena, celkové skóre pohybující se v rozmezí 0-10 bodů bylo použito k statistickému

vyhodnocení (obr 1.). Další část dotazníku sloužila ke zjištění, kým byly matky informovány a kde si případně vyhledávaly doplňující informace. Druhý dotazník obsahoval demografické a další údaje za účelem zjištění, zda lze stupeň informovanosti korelovat například s místem porodu, věkem, počtem porodů, dosaženým vzděláním a dalšími faktory. Ke kvalitativní analýze byly použity komentáře účastnic studie vztahující se zlepšení informovanosti. Kontaktní údaje matek byly získány přímo ze screeningových kartiček, na kterých byly provedeny NS analýzy DMP v Diagnostických laboratořích dědičných metabolických poruch VFN Praha. Zasláné dotazníky neměly žádný identifikační kód, studie proběhla zcela anonymně.

Obrázek 1. Odpovědi účastnic studie (n=1100) na otázky sledující jejich informovanost o NS. U otázek je uvedeno jejich bodové ohodnocení a procenta kladných odpovědí (Franková et al 2019).



Celková návratnost dotazníkového šetření byla 42 %, finálně bylo vyhodnoceno 1100 dotazníků. Ze statistického hodnocení vyplynulo, že informovanost o NS je lepší u žen a) starších 30-ti let, b) s druhým a dalším porodem (ve srovnání s prvoroďčkami), c) jejichž porod proběhl ve středně velké porodnici (1000 – 3000 porodů ročně), d) informovaných z více zdrojů (např. ošetřující lékař na novoroz.odd. + internet) nebo informovaných gynekologem.

Z výsledků dále vyplynulo, že informovanost matek o NS je nedostatečná, 18% žen o něm nevědělo vůbec nic, 11% žen uvedlo, že nebylo o jeho provedení nikým informováno a pouze 30% matek vědělo o možnosti falešně pozitivních nálezů. Přestože si většina matek (77 %) vzpomněla, že je informoval lékař nebo zdravotní sestra na novorozeneckém oddělení, výsledky odhalily, že více než 40% nemělo dostatečné povědomí o hlavních aspektech NS. Pouze 3% matek uvedla, že jim byl v porodnici poskytnut k informování tištěný materiál. Z kvalitativní analýzy 397 komentářů vyplynulo, že většina matek považuje informování o NS za nedostatečné, špatně načasované s nevyhovující formou podání. Matky by preferovaly informování již v III. trimestru gravidity, kdy by těhotné ženy získaly informace od ošetřujícího gynekologa nebo v prenatální poradně. Zároveň by přivítaly, kdyby jim již v tomto období byly předány informace v tištěné podobě formou letáku či brožury. Matky také často uváděly, že jim nebyly předány výsledky NS. Současné nastavení programu NS je v ČR takové, že negativní výsledky NS nejsou vydávány. To je taktéž jeden z aspektů, o kterém by matky měly být informovány, buď ještě před provedením odběru, anebo praktickým lékařem do děti a dorost, který má novorozence v péči.

Závěr:

Zlepšení informovanosti matek o NS je možné zajistit informováním prostřednictvím ošetřujícího gynekologa nebo v prenatální poradně v III. trimestru gravidity s opakovaným sdělením v poporodním období krátce před odběrem. Matky by měly být informovány z více zdrojů, nejen od zdravotníků, ale také prostřednictvím tištěných materiálů nebo prostřednictvím odkazu na důvěryhodné zdroje na internetu. Zdravotníci na novorozeneckých odděleních by se před vlastním odběrem měli ujistit, že jsou odpovídajícím způsobem o NS informovány především prvorodičky a mladší matky bez předchozích zkušeností.

Využití výsledků studie v praxi:

Závěry této studie byly využity ve spolupráci s KCNS ke tvorbě a distribuci nových vzdělávacích materiálů o NS v české a dalších třech jazykových verzích (anglické, ukrajinské a vietnamské). Pro zprostředkování přesných informací jak pro laickou tak i odbornou veřejnost byl v ČR již v roce 2009 spuštěn internetový portál NS (www.novorozeneckyscreening.cz). Obsah webových stránek byl aktualizován v roce 2016 i v souvislosti s rozšířením NS programu o 5 DMP. K dispozici jsou zde i výše zmíněné vzdělávací materiály. Zároveň proběhly v roce 2015 celostátní vzdělávací semináře pro zdravotnické pracovníky z prenatálních poraden a oddělení šestinedělí. Semináře byly věnovány teoretickým a praktickým aspektům NS včetně výsledků této studie. Naším původním záměrem bylo po určité době zjistit, jak účinné bylo promítnutí výsledků studie do praxe obdobným dotazníkovým šetřením. To jsme chtěli provést v roce 2019. V té době již bylo platné Obecné nařízení o ochraně osobních údajů (GDPR) a z toho důvodu by šetření už nemohlo proběhnout za stejných podmínek. Od tohoto záměru jsme tedy upustili. Současná situace ohledně informování rodičů v ČR v praxi proto není zcela zmapována. Recentní studie provedená ve flanderské části Belgie prokázala dobrou znalost různých aspektů NS u matek, které byly informovány většinou porodními asistentkami nebo zdravotními sestrami a zároveň jim byl předán leták (di Gangi et al. 2023). Co lze jednoznačně předpokládat a plánovat jako vhodnou formu informování rodičů o NS je využití současných komunikačních prostředků oblíbených u široké veřejnosti, zejména mladší populace, jako jsou aplikace pro chytré telefony. Vhodné by bylo i začlenění informací o NS do stávajících aplikací o těhotenství. Lze předpokládat, že využití těchto způsobů komunikace by mělo zajistit oslovení cílové populace.

3.2. Informování o novorozeneckém screeningu v evropských zemích

Ve spolupráci s Evropskou společností pro lidskou genetiku (European Society for Human Genetics, ESHG) a Mezinárodní společností pro novorozenecký screening (ISNS) jsme se zapojili do dvou studií, které měly za cíl zmapovat, jak jsou před provedením o NS informováni rodiče v evropských zemích. Studie byly plánovány s předpokladem, že výsledky průzkumu mohou identifikovat možnosti, jak poskytování informací o NS rodičům v evropských zemích zlepšit a následně je promítnout do společných doporučení.

Cílem první studie bylo zjistit, jestli v jednotlivých evropských zemích existují odborná doporučení, pokyny a/nebo zákony, které by upravovaly, kdy má informování o NS probíhat, kdo je za komunikaci nebo předání informací zodpovědný, jakým způsobem jsou rodičům poskytnuty (ústní nebo písemná forma) a jaká témata NS jsou v dostupných informačních materiálech zahrnuta. Průzkum proběhl formou online dotazníkového šetření, kterým byli obesláni zástupci jednotlivých zemí na základě kontaktů předaných ESHG. Druhá studie se zaměřila na kvalitativní obsahovou analýzu informačních materiálů s cílem doporučit jejich vhodný obsah a formu.

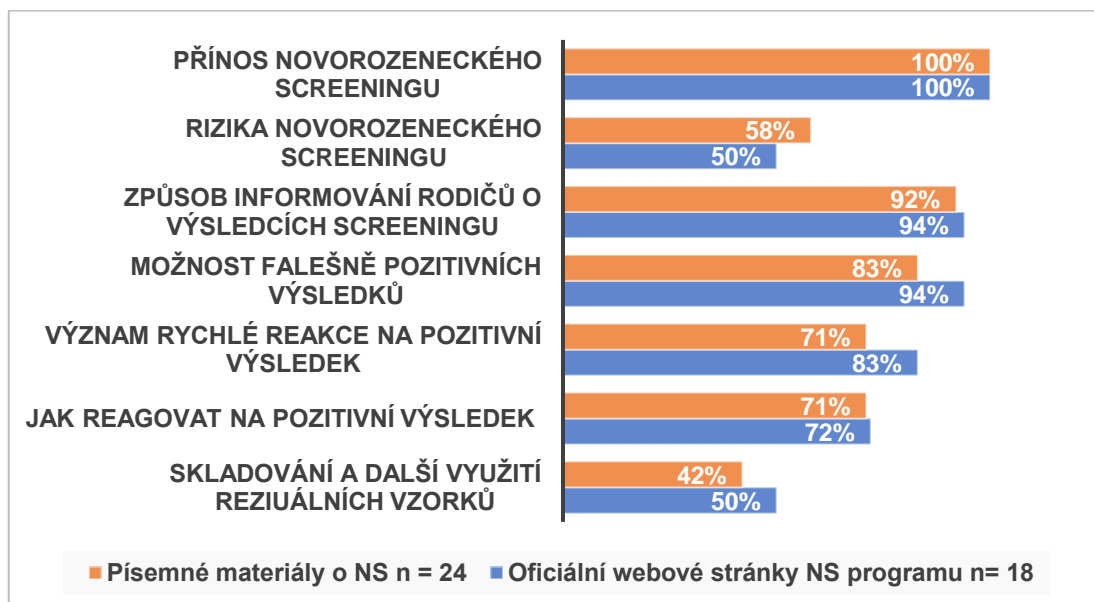
První studie se zúčastnilo 27 zemí (obr. 2). Výsledky ukázaly, že ve většině států je provádění NS ošetřeno zákonem (19 států), a/nebo jsou v platnosti odborná doporučení na národní (20 států) nebo regionální úrovni (6 států). Pouze v 10 státech jsou na základě těchto pokynů rodiče informováni o NS v prenatálním období. Jednotlivé státy však lišily načasováním v podání informace v průběhu těhotenství od prvního až po třetí trimestr. Za poskytnutí informací v prenatálním období je zodpovědná ve většině zemí porodní asistentka (= midwife). Ve většině zemí (17 států) jsou rodiče informováni ústně s pomocí písemných materiálů až po porodu, těsně před odběrem vzorku, tedy v době, která je pro informování nejméně vhodná. Informace v těchto případech poskytuje rodičům neonatolog, porodní asistentka nebo zdravotní sestra. Internetové stránky věnované NS mělo k dispozici 18 států a 24 mělo pro rodiče písemné materiály o NS. Obrázek 3 znázorňuje pokrytí různých zásadních

aspektů NS v informačních materiálech a na internetových stránkách, tak jak byl reportován zástupci jednotlivých zemí.

Obrázek 2. Státy zapojené do studie sledující informovanost o NS v evropských zemích.



Obrázek 3. Srovnání obsahu písemných materiálů a internetových stránek NS programů ze studie Franková et al. 2021. K hodnocení informačních materiálů byly vybrána témata doporučená American Academia of Paediatrics Task Force on NBS (Fant et al. 2005).



Ve druhé studii jsme analyzovali obsah informačních materiálů ze 26 evropských zemí (oproti předchozí studii dodalo materiály Španělsko a Severní Makedonie). Písemné materiály byly k dispozici v anglickém překladu ze 14 různých evropských států, ze zbylých 12 států byly do angličtiny přeloženy. Rozsah jednotlivých informačních materiálů se značně lišil a pohyboval se od 1 až do 12 stran textu. Materiály byly analyzovány z hlediska obsahu, vodítkem byly odborné pokyny vydané v roce 1998 General Medical Council ve Velké Británii. Všechny materiály (tj. 26) obsahovaly informace o důvodu provedení NS, většina informace o způsobu provedení (24), informace o možnosti negativních, pozitivních a nejasných nálezů (19), následném postupu a péči (20) a zdravotních důsledcích nálezů (20). V pokrytí dalších aspektů NS se materiály již velmi lišily. Podstatně méně zemí informovalo o možnosti a důsledcích falešně pozitivních a falešně negativních nálezů (9), sociálních (12) a finančních (10) důsledcích, skladování a možném využití novorozeneckých kartiček ve výzkumu (7), ochraně soukromí a důvěrnosti informací (11).

Závěr:

V jednotlivých evropských státech se odborná doporučení a/nebo legislativa vztahující se k informování rodičů o NS poměrně liší, stejně tak jsou do značné míry odlišné i informační materiály z hlediska obsahu, rozsahu a mírou detailního zpracování. Jediné doposud vydané doporučení na evropské úrovni je z roku 2014 a vzniklo v rámci Evropské sítě odborníků v NS (EUNENBS) složené ze 70 expertů na různé aspekty NS programů v evropských státech (Cornel et al. 2014). Toto doporučení je ohledně informování rodičů o NS značně vágní, nestanovuje dobu, ani čas, formu a obsah informování. Vzhledem k tomu, že je snahou EUNEBS a mezinárodních patientských organizací jako EURORDIS docílit uniformního panelu NS v jednotlivých evropských zemích, náš průzkum zdůraznil potřebu komplexnějších pokynů ohledně informování rodičů o NS na evropské úrovni.

3.3. Komunikace v novorozeneckém screeningu – integrace zkušeností rodin pacientů se sdělováním výsledků vyšetření genomu

V této části jsou nejprve prezentovány výsledky dokumentující zkušenosti pacientů se vzácnými onemocněními a jejich rodin se sdělováním výsledků z genomového sekvenování. A následně jsou diskutovány možnosti využití těchto poznatků v komunikaci výsledků NS, zejména s ohledem na jeho možné rozšíření o řadu dalších genetických onemocnění prostřednictvím genomového sekvenování. Prezentované výsledky vznikly v rámci rozsáhlejší studie „Zlepšení komunikace výsledků vyšetření lidského genomu na základě zkušeností a připomínek lékařů, pacientů a jejich rodin“, která byla součástí projektu EU H2020: Solve-RD.eu. Tento evropský projekt měl za cíl nalézt diagnózu u dříve nediodagnostikovaných pacientů se vzácnými onemocněními a celkově zlepšit diagnostiku pacientů se vzácnými onemocněními prostřednictvím nových bioinformatických přístupů a vytvořením rozsáhlé a sdílené on-line databáze genomických variant a fenotypů (www.solve-rd.eu). Do studie byla zapojena dvě

klinická pracoviště, na české straně Ústav biologie a lidské genetiky 2. LF a FNM a Manchester Centre for Genomics Medicine, University of Manchester a St Mary's Hospital ve Velké Británii. Na studii jsme spolupracovali s Fakultou ošetřovatelství, porodní asistence a paliativní péče King's College London. Na tomto pracovišti byla pro National Health Service (NHS, Velká Británie) vyvinuta metoda Experience-Based Co-Design (EBCD) (Bate a Robert 2007), která byla v této studii poprvé použita v rámci genetických zdravotních služeb a také poprvé ve zdravotnickém zařízení v ČR. Na studii s námi spolupracovaly pacientské organizace ČAVO v ČR, SWAN UK (Syndromes Without A Name United Kingdom) ve Velké Británii a na evropské úrovni EURORDIS.

EBCD metoda je postupem, který je určen ke zkvalitňování zdravotních služeb vytvořením doporučeného postupu založeného na zkušenostech a připomínkách všech zainteresovaných stran (Bate a Robert 2007, Robert et al. 2021). V našem případě se jednalo o pacienty genetických ambulancí a jejich rodiny, zástupce pacientských organizací a klinické genetiky. Tato metoda byla původně ve Velké Británii vyvinuta a vyzkoušena v pilotní studii na ORL klinice v rámci léčby rakoviny hlavy a krku v letech 2004-2005 a následně byla implementována ve více než stovce různých zdravotních zařízení v přibližně deseti zemích a byla též využita při vývoji dalších komplexních intervencí (Donetto et al. 2014, Robert et al. 2021).

Studie se účastnily rodiny pacientů se vzácnými poruchami intelektu a jinými neurovývojovými vadami a s pravděpodobnou genetickou syndromickou diagnózou splňujících kritéria Evropské Referenční sítě ITHACA (www.ern-ithaca.eu). Zařazeny byly rodiny pacientů, u kterých bylo za účelem stanovení diagnózy provedeno celo-genomové (WGS) nebo celo-exomové (WES) sekvenování buď v rámci zdravotní péče nebo výzkumu. V rámci EBCD jsme použili kvalitativní výzkumné metody, kterými byly semi-strukturované rozhovory, pozorování, filmové narativní rozhovory a další participativní metodiky. Kompletní popis a přehled jednotlivých fází studie, stejně jako výsledky a na nich založená doporučení jsou podrobně uvedeny v příloze v publikaci Costa et al. 2022. Zde

se soustředíme pouze na výsledky získané v rámci semi-strukturovaných rozhovorů se 17 rodinami pacientů, které jsou relevantní pro komunikaci v NS a jeho případné rozšíření o genomové sekvenování. Popis souboru účastníků studie a typy výsledků genomového sekvenování jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3. Popis souboru účastníků rozhovorů (n=23) z rodin pacientů (n=17) ze studie Costa et al. 2022. Tabulka také obsahuje souhrnné výsledky WES nebo WGS, se kterými byly rodinám seznámeny dříve (ne déle než 3 roky před započítáním studie).

| <i>Člen rodiny</i> | ČR | UK |
|----------------------------------|----|----|
| Matka | 3 | 5 |
| Otec | 0 | 1 |
| Společný rozhovor (matka a otec) | 4 | 2 |
| Babička | 2 | 0 |
| <i>Typ výsledku z WGS/WES</i> | | |
| Pozitivní – diagnóza stanovena | 5 | 5 |
| Varianta neznámého významu | 0 | 2 |
| Negativní – bez diagnózy | 4 | 1 |

Výsledky analýzy rozhovorů z českých (ČR) i britských (UK) rodin pacientů se do značné míry shodovaly. Většina považovala genetické konzultace a účast ve výzkumu zahrnujícím WGS a/nebo WES za přínosné i v případě, že genomovým sekvenováním nebyla stanovena diagnóza dítěte (tab. 3). V případě stanovení diagnózy byl jako pozitivní dopad často zmiňován konec diagnostické odyssey. Ve většině případů se však jednalo o velmi vzácná onemocnění často s výskytem pouze v jednotkách nebo desítkách případů. Proto na druhou stranu tyto rodiny uváděly, že jejich nejistota ohledně budoucnosti v důsledku nejisté prognózy stále trvá. Stejně tak nic nezměnilo stanovení diagnózy ani v náročné péči o jejich nemocné dítě. Velmi pozitivně byl hodnocen v případě stanovení genetické příčiny onemocnění přínos pro další členy rodiny, kteří mohli využít této informace k reprodukčním plánům. V některých případech se matky, případně

babičky dětí, potýkaly s pocity viny za to, že onemocnění způsobily, anebo svým potomkům předaly. Výsledky genomového sekvenování stanovující genetickou příčinu onemocnění v některých případech tuto psychologickou zátěž vyvolaly, naopak některým matkám ji pomohly překonat. Možnost zapojení se do výzkumu onemocnění, kterým trpí jejich dítě, a tím i naděje pro budoucí pacienty, byla jako velmi přínosná uváděna i rodinami, u kterých genomové sekvenování nepomohlo diagnózu stanovit.

Rodiny často uváděly, že při konzultaci spojené se sdělením výsledků nebyly schopny v důsledku emočního působení na jejich psychiku zpracovat značné množství informací, které jim bylo sděleno. K jejich zpracování a uvědomění si důsledků často potřebovaly delší čas, ve kterém teprve nacházely vlastní otázky ohledně diagnózy, prognózy, dalšího postupu, možností léčby a nároků na sociální zabezpečení. Odpovědi na nezodpovězené otázky často vyhledávaly na internetu, kde v některých případech našly pozitivní a důvěryhodné informace např. o patientských sdruženích a jimi zprostředkované informace o onemocnění a genetickém testování. V jiných případech se naopak informace na internetu ukázaly jako zavádějící. Z toho důvodu rodiny za velmi zásadní zlepšení v komunikaci výsledků genomového sekvenování považovaly možnost následné péče (follow-up) a to buď formou konzultace s klinickým genetikem (ČR) nebo zdravotníkem (UK), který by mohl jejich dotazy zodpovědět a případně upřesnit informace získané během konzultace.

Na rozdíl od českých rodin britské často uváděly jako problematické dva aspekty komunikace. Ten první se týkal úvodní konzultace spojené s procesem informovaného souhlasu. Britské rodiny často vyjadřovaly nespokojenost s nedostatečnou otevřeností a transparentností, která se týkala komunikace ohledně výzkumu, tedy důvodů volby a zařazení do WES nebo WGS. Především pak s tím, že nebyly seznámeny s různými možnými typy výsledků a jejich pravděpodobností. Z rozhovorů vyplynulo, že rodiny často měly nereálná očekávání ohledně možností genomového sekvenování, zejména WGS a implikací jeho výsledku. Tato očekávání se týkala předpokladu, že jim bude

stanovena diagnóza a na jejím základě bude zahájena léčba dítěte. Druhým problémem byla komunikace ze strany zdravotnických pracovníků o dostupnosti výsledků WES nebo WGS. Rodiny často nechápaly, proč analýza a uzavření jejich výsledků trvá tak dlouho. Následně byly frustrovány dlouhým čekáním na termín konzultace, případně ne zcela vstřícným přístupem personálu ke stanovení doby konzultace.

Závěr:

Z výsledků analýzy rozhovorů s rodinami pacientů se vzácnými onemocněními jsme vyvodili několik závěrů platných i pro program NS, a to jak pro informování rodičů před vlastním provedením screeningu, tak i pro komunikaci s rodiči v případě pozitivního NS a potvrzení diagnózy. Tím prvním je potřeba jasné komunikace ohledně účelu, způsobu provedení, možnosti různých typů nálezů, rizicích a dalších aspektech NS ještě před jeho provedením. Zároveň by měly být rodiče dobře informováni o tom, že jim negativní výsledky NS nebudou předány, a proto i za jak dlouhou dobu lze výsledky NS definitivně považovat za uzavřené. Nedostatečná informovanost matek o tomto aspektu byla zdokumentována i ve výše popsané studii (Franková et al. 2019). V případě potvrzení pozitivního NS a stanovení diagnózy je klíčové, aby ji rodiče správně pochopili a dodržovali léčebné plány nastavené v průběhu společné hospitalizace novorozence a matky. I v tomto případě je nutné zohlednit psychický stav rodičů, který může být v důsledku sdělení diagnózy závažného celoživotní onemocnění dítěte krátkodobě a v některých případech i dlouhodobě narušen (van den Heuvel et al. 2024). Jedinci s DMP zůstávají celoživotně v péči specializovaného centra, rodiče proto mají v průběhu pravidelných návštěv možnost probrat všechny dotazy, které jsou s onemocněním a jeho genetickou příčinou spojeny, a v rámci návštěv mohou být zohledněny jejich specifické potřeby. Ty se mohou týkat jak upřesňujících dotazů ohledně diagnózy, prognózy onemocnění, režimových a dietních opatření, tak i nároků na sociální služby, případně i různých dalších

psychosociálních aspektů. Ke genetickému vyšetření, které je prováděného za účelem definitivního potvrzení diagnózy na molekulární úrovni, je rodičům vždy poskytnuta genetická konzultace s objasněním důsledků vyšetření pro novorozence, rodiče i pro další pro geneticky příbuzné členy rodiny. Z toho vyplývá, že k zajištění komplexní péče o dítě a k zohlednění potřeb rodičů by měl být ve specializovaném centru k dispozici multidisciplinární tým. Potřebu zajištění multidisciplinární péče ve specializovaných centrech pro pacienty se vzácnými onemocněními ve studii taktéž uváděli kliničtí genetici a zástupci patientských organizací (Costa et al. 2022).

3.4. Průzkum preferencí ohledně genomového novorozeneckého screeningu - protokol studie

Screen4Care je mezinárodní projekt financovaný Evropskou unií, jehož cílem je urychlení diagnostiky u pacientů se vzácnými onemocněními pomocí genomického NS, a využití nových technologií a přístupů, včetně umělé inteligence (www.screen4care.eu). Na projektu spolupracují evropské akademické instituce, výzkumná centra, nemocnice, biotechnologické firmy a patientské organizace. Součástí je i pilotní studie NS s panelem přibližně 200 genů. Do projektu byla prostřednictvím ÚBLG 2. LF UK zapojena i autorka, a to v pracovní skupině, která se podílí na studiu ELSI aspektů v oblasti preferencí laické a odborné veřejnosti ohledně genomového NS. Za tímto účelem byl vypracován mezinárodním multidisciplinárním týmem odborníků společně se zástupci firem a patientských organizací protokol umožňující provést studii preferencí u budoucích rodičů v různých zdravotnických zařízeních ve dvou evropských státech (Itálie a Německo).

Protokol byl vytvořen s ohledem na různé postoje, preference, psychologické proměnné a sociodemografické faktory, ve kterých se mohou populace v těchto dvou různých evropských zemích lišit. Zahrnuje metodu smíšeného empirického výzkumu (z angl. mixed method), ve které se používá

několik na sebe navazujících fází (Taylor et al. 2010). Před započítím vlastního empirického výzkumu byla provedena systematická analýza odborné literatury vztahující se k ELSI aspektům a zejména pak psychosociální problematice spojené s NS. Její výsledky se promítnou do první fáze výzkumu. Ta proběhne metodou semi-strukturovaných rozhovorů s klinickými genetiky, kteří se v rámci prenatalní diagnostiky podílejí na genetických konzultacích u budoucích rodičů. Na základě jejich vyhodnocení se připraví seznam témat, které budou probírána v diskusních skupinách (angl. focus groups) s budoucími rodiči. V této kvalitativní fázi studie se shromáždí názory, postoje a preference v úzké skupině účastníků diskusních skupin, ty budou následně otestovány formou dotazníkového šetření na větším souboru. Každý z účastníků vyplní i krátký sociodemografický dotazník. Dotazníkové šetření je plánováno vytvořit metodou Discrete Choice Experiment (DCE) (Reed et al. 2011). DCE je výzkumná metoda umožňující zjistit, na základě čeho se účastníci průzkumu rozhodují mezi několika možnostmi (hypotetickými alternativami) a mapuje tak jejich preference. Do diskusních skupin a dotazníkového šetření jsou zahrnuty dvě různé skupiny účastníků a to za 1) budoucí rodiče, kteří vyhledají genetickou konzultaci z důvodu prenatalní diagnostiky, a za 2) "zdraví" budoucí rodiče z běžné populace. Plán je do studie zařadit přes 2000 účastníků (přibližně 80 účastníků diskusních skupin - 8 skupin po 10 účastnících a 1000 účastníků v každé zemi do online průzkumu). Průběžné výsledky jednotlivých fází výzkumu a obsah dotazníkového šetření budou vždy diskutovány se zástupci patientských organizací zapojených v projektu. K analýze výsledků studie bude použita kombinace tematického kvalitativního přístupu a statistického vyhodnocení. Podrobný popis protokolu a jeho implementace v obou státech jsou uvedeny v publikaci Martin et al. 2024.

Původním záměrem bylo tento průzkum a pilotní studii genomového NS s panelem přibližně 200 genů provést i v ČR. To nebylo možné vzhledem k současným legislativním požadavkům na genetická vyšetření. Zákon 373/2011 Sb. o specifických zdravotních službách upravuje NS v odstavci (2) §28 pod písmenem e). Ze zákona vyplývá, že NS vrozených a dědičných onemocnění

není považován za genetické laboratorní vyšetření. Nicméně v případě pozitivního výsledku NS musí být rodičům před konfirmačními genetickými vyšetřeními dle odstavce (12) §28 poskytnuto genetické poradenství lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika, a to před a po genetickém vyšetření. Na základě tohoto ustanovení bylo zřejmé, že by počet genetických konzultací prováděných v rámci pilotního projektu genomového NS mohl přesáhnout současnou kapacitu genetických ambulancí FN Motol a dalších spolupracujících zdravotnických zařízení.

Závěr:

Protokol vytvořený k průzkumu preferencí budoucích rodičů ohledně genomového NS byl vytvořen s cílem zohlednit názory a postoje různých zainteresovaných stran, tj. klinických genetiků, rodičů podstupujících prenatální diagnostiku a běžné populace „zdravých“ rodičů. Dotazníkovým šetřením by mělo být na základě navrhovaného postupu možné zjistit a objasnit rozdílné preference, které jsou důsledkem různých sociokulturních faktorů. Zapojení do pilotních studií genomového NS nebo jeho případné zavedení do praxe bude vyžadovat změnu platné legislativy. Důsledkem bude i potřeba zásadního zvýšení počtu zdravotníků s genetickým vzděláním, a to jak klinických genetiků, tak i bioinformatiků a laborantů.

4. Diskuse

ELSI aspekty se v případě zavedení genomového NS do praxe týkají každé jeho fáze (Franková a Ješina, 2024). Zde zmíníme pouze krátce aspekty, které bezprostředně souvisí s výsledky studií sledujících informovanost v ČR a v dalších evropských zemích. Zavedení genomového sekvenování do NS přináší zcela novou problematiku, kterou je dlouhodobé uchování a využití genomických dat. Genomická data získaná v novorozeneckém věku mají celoživotní platnost a s tím souvisí i možnost jejich opakovaného využití ke klinickým, případně dalším screeningovým účelům sloužícím k doplnění informací o zdravotním stavu jedince. Navíc jsou nyní intenzivně diskutovány možnosti sdílení lidských genomických dat za účelem výzkumu a zdravotní péče. To je cílem i několika evropských iniciativ jako je 1 + milión evropských genomů (1+MG) a European Health Data Space (EHDS) a na ně navazujících projektů sledujících současné trendy otevřené vědy a digitalizace. V současné době v této oblasti teprve probíhá nastavení transparentních pravidel, bezpečnostních požadavků a legislativních opatření zajišťujících dostatečnou ochranu soukromí a důvěrnost genomických dat (Franková et al. 2022). Mezi laickou veřejností může problematika uchování a sdílení genomických dat z NS vzbudit nedůvěru a obavy z jejich zneužití, a tím snížit celkovou účast v NS programech. Zavedení genomového NS do praxe by tedy vyžadovalo vytvoření efektivního způsobu informování a získání souhlasu rodičů nejen s jeho provedením, ale i s následným uchováváním genomických dat a jejich případným využitím a sdílením v rámci zdravotní péče i výzkumu. Za tímto účelem bude nutné vzdělat v oblasti genetiky a genomiky nejdříve zdravotnické pracovníky, kteří se budou na informování rodičů o NS podílet (Franková a Ješina 2024).

5. Shrnutí

Novorozenecký screening (NS) je jedním z neúčinnějších a neúspěšnějších celosvětových programů veřejného zdraví. Integrovaní součástí NS programů je informování rodičů, které je nutné jak k zajištění jejich souhlasu s prováděním, tak i promptní reakci na jeho abnormální výsledek. V odborných doporučeních jak v ČR, tak i na evropské úrovni, by proto měly být zohledněny výsledky výzkumných studií, které poukazují na vhodnou dobu i formu informování o NS. K zajištění dostatečného informování rodičů je nutné hledat i nové efektivní postupy komunikace, které budou v praxi obzvláště důležité při rozšiřování NS o další onemocnění, zejména v případě zavedení genomového NS. To umožňuje rozšířit NS programy o desítky až stovky dalších vzácných onemocnění, jeho nutným důsledkem ovšem bude buď nutnost zásadního navýšení kapacit genetických ambulancí nebo změna současně platné legislativy. Ze zkušeností rodin pacientů, u kterých bylo genomové sekvenování prováděno za účelem stanovení diagnózy, je zřejmé, že při sdělování výsledků genomového NS bude nutné volit komplexní přístup v komunikaci diagnózy a následné péče. Proto je důležité před zavedením genomového NS do praxe zmapovat preference odborné i laické veřejnosti a podrobně analyzovat ELSI problematiku s ním spojenou.

6. Literatura

Baily MA, Murray TH. Ethics, evidence, and cost in newborn screening. *Hastings Cent Rep* 2008; 38(3): 23-31.

Bate P, Robert G. Bringing user experience to healthcare improvement: the concepts, methods and practices of experience-based design. Radcliffe Publishing, Oxford, 2007.

Bick D, Ahmed A, Dasha D, et al. Newborn screening by genomic sequencing: opportunities and challenges. *Int.J. Neonatal Screen* 2022; 8(3): 40-48.

Bombard Y, Miller FA, Hayeems RZ, et al. The expansion of newborn screening: is reproductive benefit an appropriate pursuit? *Nat Rev Genet* 2009; 10(10): 666-7.

Bombard Y, Miller FA, Hayeems RZ, et al. Public views on participating in newborn screening using genome sequencing. *Eur J Hum Genet* 2014;22:1248–54.

Burgard P, Rupp, K, Lindner, M, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2—From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2012, 35: 613–625.

Costa A, Franková V, Robert G, et al. Co-designing models for the communication of genomic results for rare diseases: a comparative study in the Czech Republic and the United Kingdom. *J Community Genet.* 2022;13(3):313-327.

Cornel, MC, Rigter T, Weinreich SS, et al. Newborn screening in Europe; expert opinion document. *Eur. J. Hum. Genet.* 2014, 22: 12–17.

Ciske DJ, Ciske Haavisto A, Laxova A et al. Genetic Counseling and Neonatal Screening for Cystic Fibrosis: An Assessment of the Communication Process. *Pediatric*, 2001; 107 (4): 699–705.

de Luca, JM, Kearney M, Norton SA, et al. Parents' experiences of expanded newborn screening evaluations. *Pediatrics* 2011, 128: 53-61.

Detmar S, Dijkstra N, Nijsingh N, et al. Parental Opinions about the Expansion of the Neonatal Screening Programme. *Community Genet* 2008; 11(1): 11-7.

de Vries R. Sociology. In Sugarman J, Sulmasy DP (eds) *Methods in Medical Ethics*. – 2nd ed. Georgetown University Press, 2010. pp 175-192.

di Gangi C, Hermans M, Rayyan M, et al. What Mothers Know about Newborn Bloodspot Screening and the Sources They Use to Acquire This Knowledge: A Pilot Study in Flanders. *Children*. 2023; 10(9):1567.

Donetto S, Tsiankanis V, Robert G. Using Experience-based Co-design to improve the quality of healthcare: mapping where we are now and establishing future directions. King's College London, London, 2014.

Fant KE, Clark SJ, Kemper AR. Completeness and complexity of information available to parents from newborn-screening programs. *Pediatrics* 2005; 115: 1268-1272.

Franková V, Driscoll OR, Jansen ME, et al. (2021) Regulatory landscape of providing information on newborn screening to parents across Europe. *European Journal of Human Genetics* 29:67-78.

Franková V, Ješina J. Genomový novorozenecký screening – etické otázky a praktické výzvy. *Čes-slov Pediat* 2024. V tisku

Franková V, Svozilová H, Stránecký V, et al. Etické zásady pro používání a sdílení genomických dat z výzkumu. *Čas Lék čes* 2022; 161: 271-275.

Franková V, Votava F, Kožich V. Etické aspekty rozšiřování novorozeneckého screeningu dědičných metabolických poruch. *Čes-slov Pediat* 2014; 69 (2): 87-94.

General Medical Council. *Seeking Patient's Consent: The Ethical Considerations* General Medical Council: London. UK, 1998.

Gray JA, Patrick J, Blanks RG. Maximising benefit and minimising harm of screening. *Br. Med. J.* 2008; 336: 480-483.

Gurian EA, Kinnamon, DD, Henry, JJ, et al. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. *Pediatrics* 2006, 117: 1915-1921.

Hyánek J. Historie novorozeneckého screeningu v ČR. In *Novorozenecký screening* [online] Dostupné z <https://www.novorozeneckyscreening.cz/historie-ns-cr>.

Kasem A, Razeq NMA, Abuhammad S, Alkhazali H. Mothers' knowledge and attitudes about newborn screening in Jordan. *J Community Genet* 2022;13(2):215-225.

Knoppers BM, Chadwick R. Human genetic research: emerging trends in ethics. *Nat Rev Genet.* 2005;6(1):75-9.

Knoppers BM, Chadwick R. The ethics weathervane. *BMC Med Ethics.* 2015; 4:58.

Knoppers BM, Thorogood A, Chadwick R. The Human Genome Organisation: towards next-generation ethics. *Genome Med.* 2013; 29;5(4):38.

Kuře J. *Prospektivní bioetika. Studie ke konceptu etiky biomedicínských technologií.* Filosofia, Praha, 2020.

Kushe H, Singer P. What is Bioethics? A Historical Introduction. In Kushe H, Singer P. (eds): *A Companion to Bioethics. Second Edition.* Blackwell Publishing, 2012. pp1-11.

Lipstein EA, Perrin JM, Waisbren SE, et al. Impact of false-positive newborn metabolic screening results on early health care utilization. *Genet Med* 2009; 11(10): 716-21.

Loeber JG. European union should actively stimulate and harmonise neonatal screening initiatives. *Int J Neonatal Screen.* 2018; 4: 32.

Loeber JG, Burgard, P, Cornel MC, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1—From blood spot to screening result. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2012; 35: 603–611.

Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonat Screen.* 2021; 7(1):15.

Martin S, Angolini E, Audi J, et al. (2024): Patient preferences in genetic newborn screening for rare diseases: study protocol. *BMJ Open* 14 (4), DOI 10.1136/bmjopen-2023-081835.

Metodický návod k zajištění celoplošného novorozeneckého laboratorní ho screeningu a následné péče. *Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR* 2023; 17: 3–15.

Morrison DR, Clayton EW. False positive newborn screening results are not always benign. *Public Health Genomics* 2011; 14(3): 173-7.

Moultrie RR, Paquin R, Rini C, et al. Parental views on newborn next generation sequencing: implications for decision support. *Matern Child Health J* 2020;24:856–64.

Pollitt RJ. Principles and performance: assessing the evidence. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(432): 110-4.

Plass AM, van El CG, Pieters T, et al. Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: prospective parents' opinions. *Pediatrics* 2010; 125(1): e99-106.

Ramizadeh V, Friedman JM, de Wert G, et al. Exome/Genome-Wide Testing in Newborn Screening: A Proportionate Path Forward. *Front. Genet.* (2022); 13: 865400.

Reed F, Lancsar E, Marshall D et al. Constructing Experimental Designs for Discrete-Choice Experiments: Report of the ISPOR Conjoint Analysis Experimental Design Good Research Practices Task Force, *Value in Health* 2013; 16 (1): 3-13.

Robert G, Donetto S, Williams O. Co-designing healthcare services with patients. In Elke L, Tony B (eds) *The Palgrave Handbook of Co-Production of Public Services and Outcomes*. Springer Nature eBook, Palgrave Macmillan, 2021, pp313 – 333.

Ross LF. Screening for conditions that do not meet the Wilson and Jungner criteria: the case of Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet A* 2006; 140(8): 914-22.

Salm N, Yetter E, Tluczek A. Informing parents about positive newborn screen results: Parents' recommendations. *Journal of Child Health Care*. 2012;16(4):367-381.

Schmidt JL, Castellanos-Brown K, Childress S, et al. The impact of false-positive newborn screening results on families: a qualitative study. *Genet Med* 2012, 14: 76-80.

Stark Z, Scott RH. Genomic newborn screening for rare diseases. *Nature Reviews Genetics* 2023; 24: 755-766.

Sugarman J, Faden R, Boyce A. Quarter Century of Empirical Research in Biomedical Ethics. In Sugarman J, Sulmasy DP (eds) *Methods in Medical Ethics*. – 2nd ed. Georgetown University Press, 2010. pp 21-36.

Tarini BA, Christakis DA, Welch HG. State newborn screening in the tandem mass spectrometry era: more tests, more false-positive results. *Pediatrics* 2006; 118(2): 448-456.

Tarini BA, Clark SJ, Pilli S, et al. False-positive newborn screening result and future health care use in a state Medicaid cohort. *Pediatrics* 2011; 128(4): 715-22.

Taylor HA, Hull SC, Kass NE. Qualitative Methods. In Sugarman J, Sulmasy DP (eds) *Methods in Medical Ethics*. – 2nd ed. Georgetown University Press, 2010. pp 193-214.

Therrell BL, Jr. U.S. newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. *Mol Genet Metab* 2001; 74(1-2): 64-74.

Tluczek, A.; Orland, K.M.; Nick, S.W.; Brown, R.L. Newborn screening: an appeal for improved parent education. *J Perinat Neonatal Nurs* 2009, 23: 326-334.

Tu WJ, He J, Chen H, et al. Psychological effects of false-positive results in expanded newborn screening in China. *PLoS One* 2012; 7(4): e36235.

Ulph F, Wright, S, Dharni, N, et al. Provision of information about newborn screening antenatally: a sequential exploratory mixed-methods project. *Health technology assessment* 2017; 21 (55): 1-240.

van den Heuvel LM, van der Pal SM, Verschoof-Puite RK, et al. Psychosocial Impact of a True-Positive, False-Positive, or Inconclusive Newborn Bloodspot Screening Result: A Questionnaire Study among Parents. *Int J Neonatal Screen*. 2024 Mar 5;10(1):18.

Votava F, Kožich V, Chrastina P, et al. Výsledky rozšířeného novorozeneckého screeningu v České republice. *Čes-slov Pediat* 2014; 69 (2): 77-86.

Votava F, Kozich V, Peskova K, et al. Laboratorní novorozenecký screening v České republice: výsledky z období 2010–2022. *Ces-slov Pediatr* 2024; 79(3): 133-135.

Waisbren SE, Albers S, Amato S, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 2003; 290(19): 2564-72.

Wilcken B. Ethical issues in newborn screening and the impact of new technologies. *Eur. J. Pediatr.* 2003, 162: 62-66.

Wilcken B. Expanded newborn screening: reducing harm, assessing benefit. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(Suppl 2): S205-10.

Wilcken B, Wiley V, Hammond J, et al. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003; 348(23): 2304-12.

Wilson JM, Jungner YG. Principles and Practise of Screening for Disease. In *Public Health Papers*. Geneva: World Health Organization 1968: 163.

Zákon č. 373/2011 Sb., zákon o specifických zdravotních službách. Dostupné na <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-373?text=373%2F2011>

7. Přílohy – vybrané publikované práce *in extenso*

Tato habilitační práce vznikla na základě následujících vybraných prací autorky:

Franková V., Dohnalová A., Pešková K., Hermánková R., O'Driscoll R., Ješina, P., Kožich, V. (2019): Factors Influencing Parental Awareness about Newborn Screening. *International Journal of Neonatal Screening* (5): 35. DOI10.3390/ijns5030035

Franková V., Driscoll, O.R., Jansen M.E., Loeber J.G, Kožich V. et al. (2021) Regulatory landscape of providing information on newborn screening to parents across Europe. *European Journal of Human Genetics* 29:67-78. DOI10.1038/s41431-020-00716-6

IJzebrink A., van Dijk T., Franková V., Loeber G., Kožich V., Hennemanand L., Jansen M. (2021): Informing Parents about Newborn Screening: A European Comparison Study. *International Journal of Neonatal Screening* 7, 13. DOI10.3390/ijns7010013

Costa A. *, Franková V. *, Glenn R., Macek M., Patch C., et al. (2022): Co-designing models for the communication of genomic results for rare diseases: a comparative study in the Czech Republic and the United Kingdom. *Journal of Community Genetics* 13 (3), 313-327. DOI10.1007/s12687-022-00589-w
*authors contributed equally to this work

Martin S., Angolini E., Audi J., Bertini D.E., Bruno L.P., Coulter J., Ferlini A., Fortunato F., Frankova V., Garnier N., et al. (2024): Patient preferences in genetic newborn screening for rare diseases: study protocol. *BMJ Open* 14 (4), DOI10.1136/bmjopen-2023-081835.

Franková V., Votava F., Kožich V. (2014): Etické aspekty rozšiřování novorozeneckého screeningu dědičných metabolických poruch. *Česko-slovenská Pediatrie* 69 (2): 87-94. ISSN 00692328

Franková V., Svozilová H., Stránecký V., Kozubík K.S., Srovnal J. et al. (2022): Etické zásady pro používání a sdílení genomických dat z výzkumu. *Časopis Lékařů Českých* 161 (7-8), 271-175. ISSN 00087335

Franková V., Ješina P. (2024): Genomový novorozenecký screening – etické otázky a praktické výzvy. *Česko-slovenská Pediatrie*, v tisku