

## **Dostupnost genskog testiranja – anketa Udruge**

Udruga Dravet sindrom Hrvatska je 2020. godine provela anketu o dostupnosti genskog testiranja kod oboljelih od sindroma Dravet i drugih srodnih genskih sindroma.

## **Dostupnost genskog testiranja u oboljelih od sindroma Dravet i srodnih epilepsija genskog uzroka**

### **Uvod**

Sindrom Dravet je teški oblik epilepsije kojeg karakteriziraju napadaji popraćeni povišenom tjelesnom temperaturom. Simptomi počinju u dojenačkoj dobi i mogu biti febrilni ili afebrilni. Često se kod oboljelih od sindroma Dravet kasno postavlja dijagnoza jer se oslanja prvenstveno na kliničku sliku i praćenja tijeka bolesti. Gensko testiranje je najsigurnija metoda dijagnosticiranja sindroma Dravet jer je kod oko 80% oboljelih prisutna mutacija SCN1A gena, iako kod nekih uzrok može biti mutacija gena koji još nisu identificirani kao uzrok bolesti. Preostali oboljeli imaju mutacije na drugim genima, uključujući SCN2A, SCN9A, SCN8A, SCN1B, HCN1, KCNA2, GABRA1, GABRG2, PCDH19, CHD2 i STXBP1.

Trenutna situacija s genskim testiranjem na području Republike Hrvatske i regije je u razvoju, te je općenito gensko testiranje, koje potvrđuje dijagnozu kod oboljelih s postojećom ili sumnjom na epilepsiju, relativno dostupno. Ipak, u usporedbi s razvijenim zemljama, genska obrada epilepsija je ograničena na visoko specijalizirane centre i zdravstvene ustanove, a oboljeli i njihove obitelji dugo čekaju na rezultate genske analize koji su ponekad dvojbeni. Zbog navedenog, dijagnostika genski uzrokovanih epilepsija je poprilično dugotrajna te oboljeli i njihove obitelji traže mogućnosti ranijeg dijagnosticiranja.

Prateći situaciju razvijanja dostupnosti genskog testiranja, Udruga Dravet sindrom Hrvatska, s predsjednicom Irenom Bibić, u suradnji s Referentnim centrom za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi, Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka i znanstvenim odborom udruge: prof. dr. sc. Igorom Prpićem, dr. med., prof. dr. sc. Franom Borovečkim, prof. dr. sc. Vlastom Đuranović, prim. Anom Sruk, doc. dr. sc. Ingom Vlašić Cicvarić i Irenom Bibić, predsjednicom Udruge, pokrenuli su istraživanje o dostupnosti genskog testiranja sindroma Dravet i srodnih genskih sindroma koji uključuju gene: SCN1A, SCN2A, SCN9A, SCN8A, SCN1B, HCN1, KCNA2, GABRA1, GABRG2, PCDH19, CHD2 i STXBP1. Istraživanje se temelji na iskustvima oboljelih i njihovih obitelji kako bi utvrdili potrebe i moguća ograničenja u ranoj dijagnostici genski uzrokovanih epilepsija.

## Cilj

Cilj ankete je istražiti dostupnost genskog testiranja, moguća ograničenja te prepoznati nezadovoljene potrebe oboljelih i njihove obitelji.

## Metoda

Istraživanje je provedeno *online* anketom. Široka diseminacija rezultata je osigurana sudjelovanjem organizacija oboljelih iz cijele regije uključujući i udrugu Dravet Srbija, te dijeljenjem anketne poveznice putem društvenih mreža.

Anketa je bila u potpunosti anonimna i nisu se prikupljali osobni podaci.

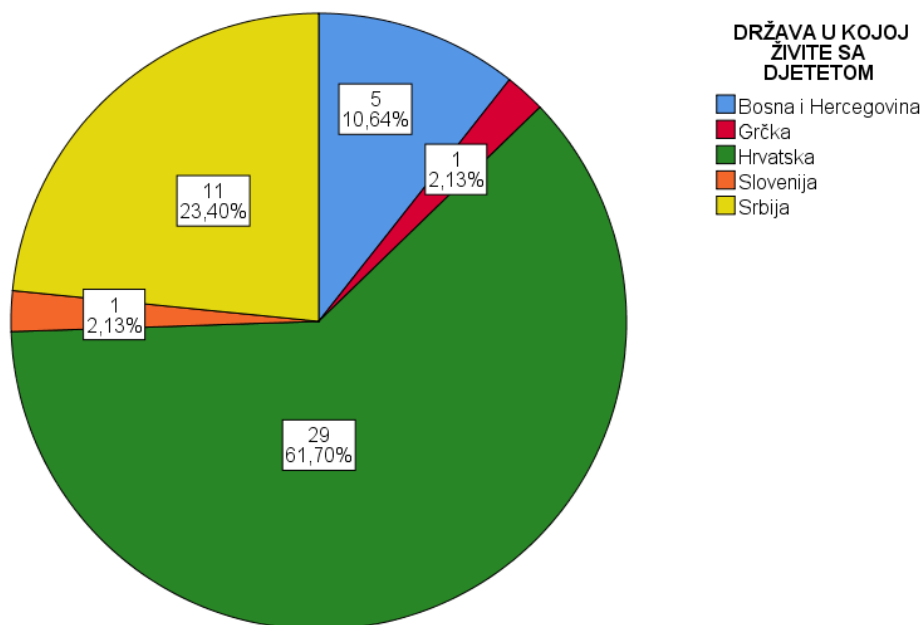
## Rezultati

### Opći podaci ispitanika

U istraživanju je sudjelovalo 47 ispitanika tj. roditelja/skrbnika oboljelih s određenom dijagnozom.

Najveći broj roditelja koji su sudjelovali u istraživanju živi u Hrvatskoj (29 ispitanika; 61,70%), dok je 11 roditelja (23,40%) iz Srbije, 5 (10,64%) iz Bosne i Hercegovine te po 1 (2,13%) iz Slovenije i Grčke što je prikazano na grafu 1.

**Graf 1: Država stanovanja**

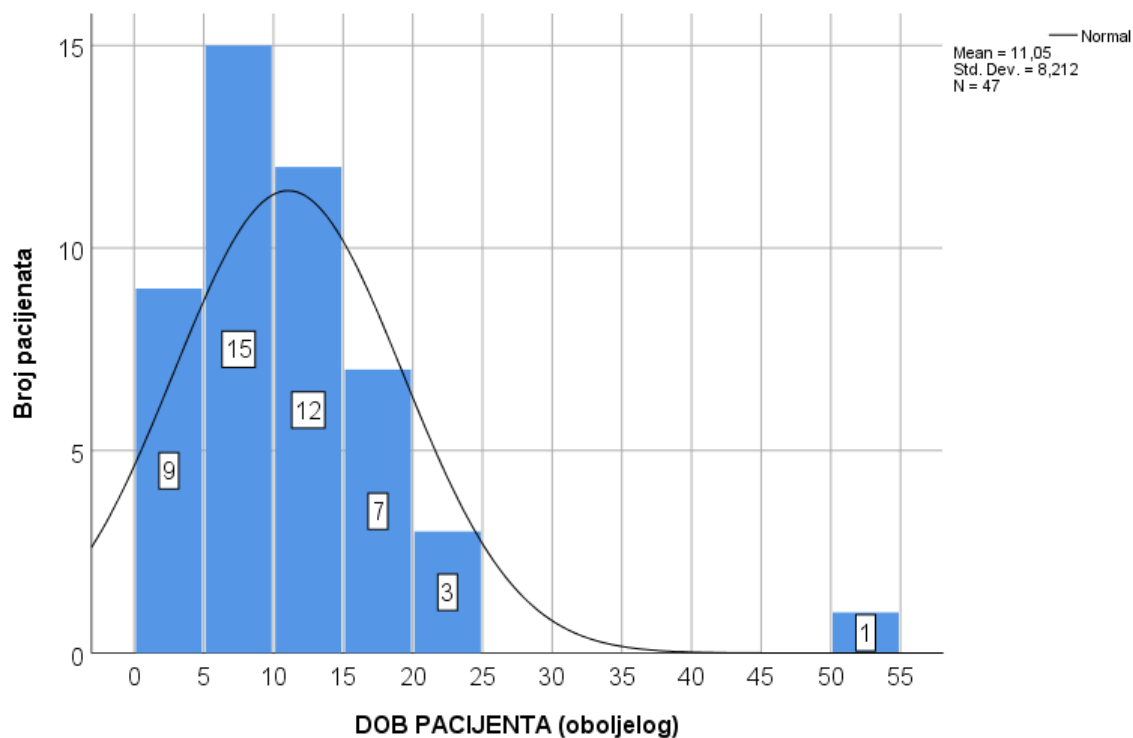


Prosječna dob oboljelih je 11,05 godina s prosječnim odstupanjem od aritmetičke sredine 8,21 godina.

Iz grafa 2 može se očitati da je najveći broj oboljelih u dobnoj skupini od 5 do 10 godina (15 oboljelih),

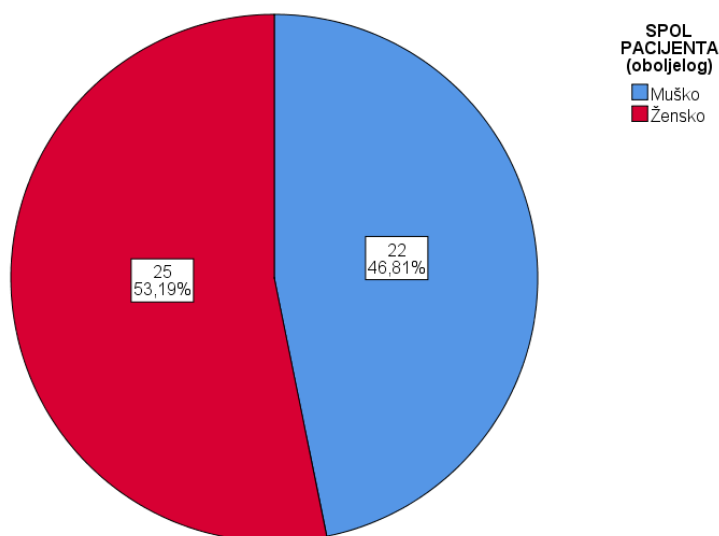
dok 1 oboljeli ima 52 godine. Testiranjem je utvrđena razlika u zastupljenosti oboljelih prema dobi ( $\chi^2=17,98;p=0,003$ ).

**Graf 2: Struktura pacijenata (oboljelih) prema dobi**



Promatrajući strukturu oboljelih prema spolu na grafu 3, može se zaključiti da su u uzorku više zastupljeni oboljeli ženskog spola (25 pacijenata; 53,19%) u odnosu na oboljele muškog spola kojih je u uzorku 22 (46,81%).

**Graf 3: Struktura pacijenata (oboljelih) prema spolu**



Najveći broj oboljelih ima dijagnosticiran sindrom Dravet (25; 53,19%) te epilepsiju (10; 21,28%), a ostale dijagnoze su prikazane u tablici 1. Pojedini oboljeli imaju istovremeno više dijagnoza.

**Tablica 1: Dijagnoza pacijenata**

Dijagnoza	N	%	$\chi^2$	P*
Sindrom Dravet	25	53,19		
Epilepsija	10	21,28		
Dupl 15q	3	6,38		
Cdkl5	2	4,26		
Sindrom West	2	4,26		
Epileptična encefalopatija	2	4,26		
Sindrom Lennox-Gastaut	2	4,26	137,00	<0,001
FCD	1	2,13		
KAH	1	2,13		
NDUFA1	1	2,13		
MBD5	1	2,13		
Lizencefalija	1	2,13		
Stxbp1	1	2,13		

U nastavku, u tablici 2, prikazani su rezultati deskriptivne statistike dobi pojave prvih simptoma (prvog epileptičnog napadaja) kod oboljelih. Rezultati su prikazani u mjesecima.

**Tablica 2: Dob pojave prvih simptoma**

Dob pojave prvih simptoma	N	Prosjeak	Std.Dev.	Medijan	Mod	Minimum	Maksimum	IQR
– prvog epileptičnog napadaja (u mjesecima)	47	18,26	30,20	6,00	6,00	0,75	132,00	(4,00-12,00)

Prvi simptomi (prvi epileptični napadaj) kod oboljelih su se javili s prosječno 18 mjeseci starosti (godinu i 6 mjeseci) s prosječnim odstupanjem od aritmetičke sredine od 30 mjeseci (2 godine i 6 mjeseci). Medijan vrijednost je srednja vrijednost i iznosi 6 mjeseci, odnosno kod polovice oboljelih, prvi simptomi su se pojavili sa 6 mjeseci ili manje, te kod polovice sa 6 mjeseci ili više. Mod je najčešća vrijednost i iznosi 6. Minimalna dob pojave prvih simptoma je 0,75 mjeseci (tri tjedna starosti), dok je maksimalna 132 mjeseca (11 godina). Interkvartilni raspon se kreće u rasponu od 4 do 12 mjeseci.

**Provedba genetskog testiranja i zadovoljstvo skrbnika**

U tablici 3 su prikazani rezultati deskriptivne statistike dobi u kojoj je prvi put provedeno gensko testiranje. Rezultati su prikazani u mjesecima. Kod četiri oboljela, gensko testiranje nije nikada provedeno te su oni isključeni iz daljnje analize i prikaza navedenih rezultata (dob oboljelih je: 8, 13, 14 i 52 godine).

**Tablica 3: Dob u kojoj je prvi put provedeno genetsko testiranje**

	N	Prosje k	Std.Dev .	Medija n	Mod	Minimu m	Maksimu m	IQR
<b>Dob u kojoj je prvi put provedeno gensko testiranje – mjeseci</b>	4 3	52,60	49,65	35,00	18,0 0	6,00	168,00	(18,00-84,00)

Prvo genetsko testiranje je kod oboljelih provedeno s prosječno 52 mjeseci starosti (4 godine i 4 mjeseca) s prosječnim odstupanjem od aritmetičke sredine 49 mjeseci (4 godine i 1 mjesec). Medijan vrijednost je srednja vrijednost i iznosi 35 mjeseci (2 godine i 11 mjeseci), odnosno kod polovice oboljelih se prvo gensko testiranje provelo s 35 mjeseci ili manje, te kod polovice s 35 mjeseci ili više. Mod je najčešća vrijednost i iznosi 18. Minimalna dob kada je provedeno prvo genetsko testiranje je 6 mjeseci, dok je maksimalna 168 mjeseca (14 godina). Interkvartilni raspon se kreće u rasponu od 18 do 84 mjeseci.

Ukupno četrdeset i tri oboljela su provela gensko testiranje, a države u kojima se vršilo testiranje su prikazane u tablici 4. Sedam oboljelih su testiranje izvršili više puta u različitim državama (u 2 države 5 oboljelih, u 3 države 1 oboljeli i u 5 država 1 oboljeli).

**Tablica 4: Država gdje je provedeno gensko testiranje**

<b>Država u kojoj je testiranje provedeno</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>P*</b>
Hrvatska	13	30,23	42,06	<0,001
Španjolska	8	18,60		
Slovenija	6	13,95		
Njemačka	5	11,63		
SAD	4	9,30		
Italija	3	6,98		
Austrija	2	4,65		
Belgija	2	4,65		
BiH	2	4,65		
Srbija	2	4,65		
Grčka	1	2,33		
Rumunjska	1	2,33		
Nizozemska	1	2,33		
Finska	1	2,33		

Najveći broj genskih testiranja oboljelih je provedeno u Hrvatskoj (13 oboljelih; 30,23%) te u Španjolskoj (8 oboljelih; 18,60%). Države u kojima se provodilo genetsko testiranje prikazane su u tablici 5. Testiranjem je utvrđena razlika ( $\chi^2=42,06$ ;  $p<0,001$ ).

**Tablica 5: Država u inozemstvu gdje je provedeno gensko testiranje**

<b>Država u kojoj je testiranje provedeno</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>P*</b>
Španjolska	9	34,62	42,06	<0,001
Njemačka	5	19,23		
Slovenija	5	19,23		
SAD	4	15,38		
Italija	3	11,54		
Austrija	3	11,54		
Belgija	2	7,69		
Finska	1	3,85		
Rumunjska	1	3,85		
Nizozemska	1	3,85		
Finska	1	3,85		
Hrvatska	1	3,85		

Ukupno 26 (60,46%) oboljelih je obavilo gensko testiranje u inozemstvu promatrajući s mjesta njihova prebivališta, od čega najveći broj pacijenata u Španjolskoj (9 oboljelih; 34,62%) te u Njemačkoj (5 oboljelih; 19,23%). Testiranjem je utvrđeno postojanje razlike ( $\chi^2=22,00$ ;  $p<0,001$ ).

Najveći broj ispitanika je gensko testiranje platilo pomoću redovnog zdravstvenog osiguranja koje ima oboljeli (25 oboljelih; 58,14%), a svi načini plaćanja prikazani su u tablici 6. ( $\chi^2=26,52$ ;  $p<0,001$ ).

**Tablica 6: Načini plaćanja**

Način plaćanja	N	%	$\chi^2$	P*
Redovnim zdravstvenim osiguranjem koje ima oboljeli	25	58,14	26,52	<0,001
Osobnim plaćanjem	13	30,23		
Organizirano, nacionalna Udruga je snosila troškove testiranja	6	13,95		
Istraživački projekt	2	4,65		

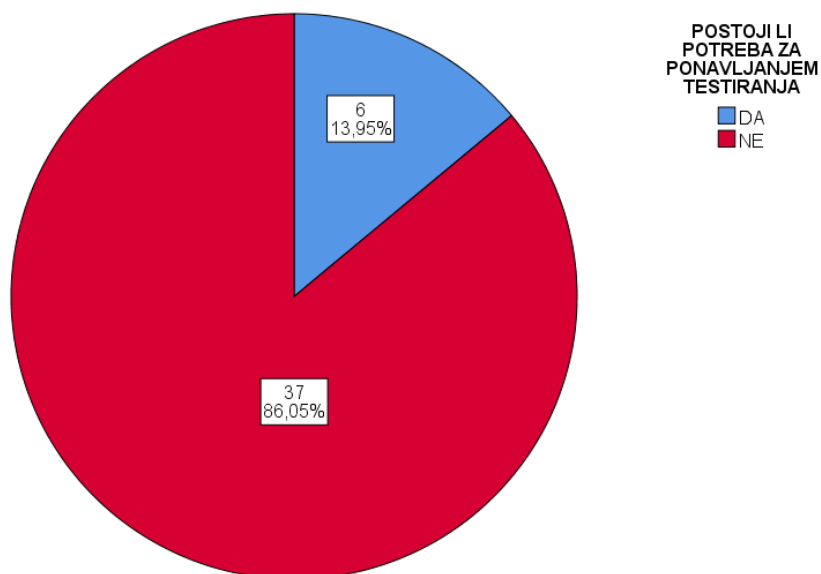
U tablici 7 prikazano je prosječno vrijeme prošlo od upućivanja na testiranje do pristiglih rezultata testiranja koje iznosi 8,63 mjeseca s prosječnim odstupanjem od aritmetičke sredine 8,82 mjeseca. Najkraće čekanje rezultata testiranja je 1 mjesec, a najduže 48 mjeseci (4 godine).

**Tablica 7: Vrijeme prošlo od upućivanja na testiranje do pristiglih rezultata testiranja u mjesecima**

Vrijeme prošlo od upućivanja na testiranje do pristiglih rezultata testiranja	N	Prosje k	Std.Dev .	Medija n	Mo d	Minimum	Maksimum	IQR
	47	8,63	8,82	6,00	3,00	1,00	48,00	(3,00-12,00)

Veći broj ispitanika smatra da nije potrebno ponavljanje testiranja (37 ispitanika; 86,05%) u odnosu na ispitanike koji smatraju da je potrebno (6 ispitanika; 13,95%) što je vidljivo na grafu 4.

**Graf 4: Potreba za ponavljanjem testiranja**

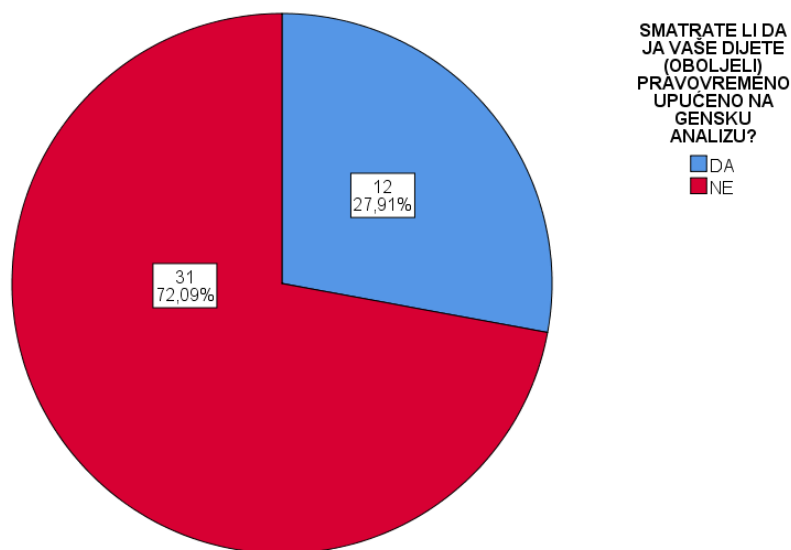


Razlozi ispitanika koji smatraju da je potrebno ponoviti testiranje su: nejasna genetska mutacija (2), genetska mutacija nije potvrđena/pronađena (3) i osobni razlozi (1).

Promatrajući graf 5 možemo zaključiti da gotovo tri četvrtine roditelja/skrbnika smatra da njihovo dijete (oboljeli) nije pravovremeno upućeno na gensku analizu (31 ispitanika; 72,09%).



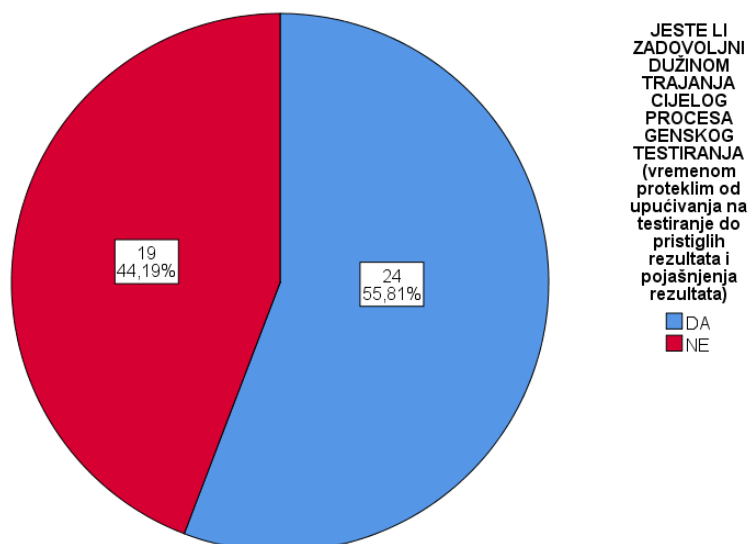
**Graf 5: Pravovremena upućenost na genetsku analizu**



Razlozi zbog kojih roditelji/skrbnici smatraju da su djeca pravovremeno upućena na genetsku analizu su: nejasna klinička slika (7), potvrda dijagnoze (3), genska analiza se provela zajedno s ostalim pretragama (2).

Veći broj ispitanika (24 ispitanika; 55,81%) je zadovoljno dužinom trajanja cijelog procesa genskog testiranja u odnosu na ispitanike koji nisu zadovoljni (19 ispitanika; 44,19%) što je prikazano na grafu 6.

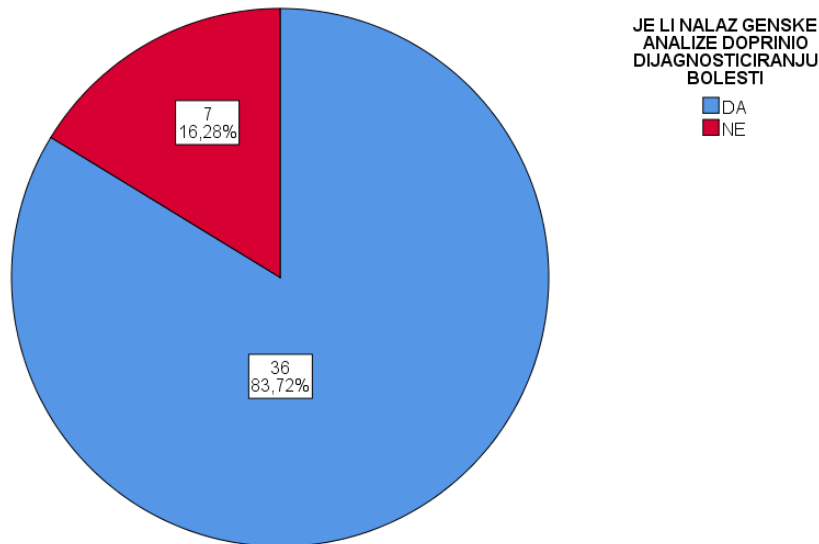
**Graf 6: Zadovoljstvo dužinom trajanja cijelog procesa genskog testiranja**



Razlozi nezadovoljstva su: dug period upućivanja na genetsku analizu/dobivanja rezultata (17), veliki financijski troškovi (1) i nemogućnost testiranja u vlastitoj državi (1).

Na grafu 7 vidljivo je da je genska analiza, prema mišljenju 36 ispitanika (83,72%), doprinijela dijagnosticiranju bolesti. Testiranjem je utvrđeno postojanje razlike ( $\chi^2=19,56$ ;  $p<0,001$ ).

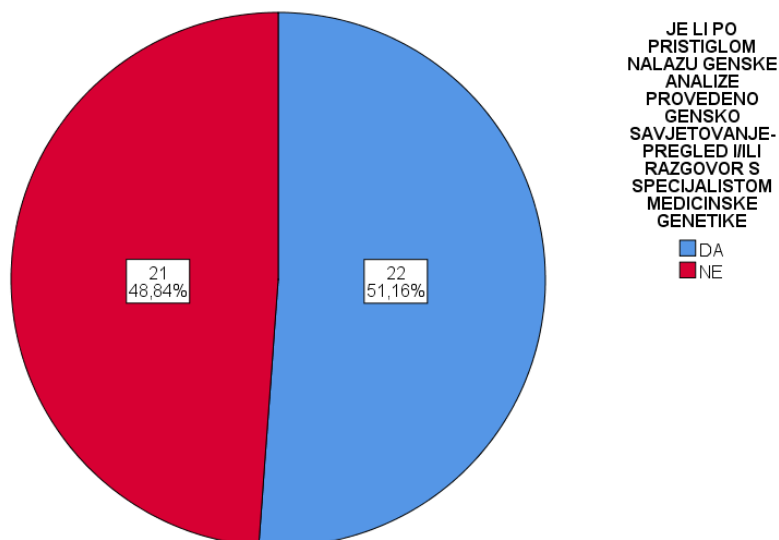
**Graf 7: Doprinos genske analize dijagnozi bolesti**



Razlozi izostanka doprinosa su: genskom analizom nije potvrđena mutacija koja bi potvrdila dijagnozu (5), neadekvatno očitani nalazi od strane liječnika (1), manjak obrazloženja (1).

Kod 22 oboljelih (51,16%) je po pristiglom nalazu genske analize provedeno gensko savjetovanje-pregled i/ili razgovor sa specijalistom medicinske genetike što je prikazano na grafu 8.

**Graf 8: Provođenje genskog savjetovanja**



Razlozi za neprovođenje genskog savjetovanja-pregleda i/ili razgovora sa specijalistom medicinske genetike po pristiglom nalazu genske analize su: izostanak upućivanja na savjetovanje (11), savjetovanje nije omogućeno (3), loša komunikacija sa specijalistom medicinske genetike (2), savjetovanje je obavljeno s neuropedijatrom (2), savjetovanje nije bilo potrebno (1), savjetovanje je odgođeno više puta (1).

Iz tablice 13 može se zaključiti da je najvećem broju oboljelih dobiveni nalaz genske analize rastumačio neuropedijatar (29 oboljelih; 67,44%) te medicinski genetičar (19 oboljelih; 44,19%).

**Tablica 13: Tumačenje dobivenih nazala genske analize**

Tko vam je rastumačio dobiveni nalaz genske analize	N	%	$\chi^2$	P*
Neuropedijatar	29	67,44	78,20	<0,001
Medicinski genetičar	19	44,19		
Nitko, sami	4	9,30		
Neurolog epileptolog	1	2,33		
Neuropsihijatar	1	2,33		
Pedijatar primarne zdravstvene zaštite	1	2,33		

## Rasprava

Genska analiza je vrlo važna komponenta rane dijagnostike. Kako bi oboljeli pravovremeno dobili odgovarajuću terapiju i skrb potrebno je u što ranijoj dobi postaviti dijagnozu, a za potvrdu iste potrebno je provesti gensko testiranje.

Približno polovina ispitanika ima sindrom Dravet kod kojeg je rana dijagnostika važna s ciljem izbjegavanja neučinkovite i kontraindikacijske terapije. Anketom je utvrđeno da je prosječna dob kada se vršilo genetsko testiranje 4 godine i 4 mjeseca odnosno kod polovine pacijenata se vršilo s manje od 2 godine i 11 mjeseci starosti, a kod preostalih nakon napunjenih 2 godine i 11 mjeseci. Kada se tomu pridoda i prosječnih 8 mjeseci čekanja rezultata, gubi se pojam rane dijagnostike. U razdoblju upućivanja na gensku analizu i pristizanja rezultata mogući su pogrešni pristupi u liječenju zbog dužine trajanja samog procesa.

Trećina genskih testiranja vršila su se u Republici Hrvatskoj, a ostatak u inozemstvu. Neke obitelji su vršile testiranje više puta bilo zbog nejasne genetske mutacije, izostanka potvrde mutacije ili osobnih razloga što su ujedno i najčešći odgovori razloga potrebe za ponovnim testiranjem. Genska testiranja u inozemstvu su se većinom vršila u europskim zemljama dok se manji broj vršio u SAD-u.

Iako je većina imala besplatno testiranje, trećina obitelji je test plaćala osobno što predstavlja dodatan financijski teret.

U konačnici je gensko testiranje doprinijelo postavljanju/potvrđivanju dijagnoze kod većine oboljelih, a kod petine je taj doprinos izostao. Navedeno se može objasniti činjenicom da su genski testovi još uvijek u razvoju te da, unatoč postojanju različitih panela gena, testovi ne mogu uvijek otkriti određene mutacije ili su pojedine utvrđene mutacije nedovoljno istražene da bi se povezale s određenom dijagnozom. Kod takvih se najčešće i ponavljaju genska testiranja koristeći se širim panelima gena.

S obzirom na dob upućivanja na gensko testiranje, očekivana je viša stopa nezadovoljstva istim. Približno dvije trećine skrbnika smatra da njihovo dijete nije pravovremeno upućeno na gensku analizu. Približno polovina skrbnika je nezadovoljna i duljinom trajanja testiranja. Također, kod polovine ispitanika nije provedeno gensko savjetovanje koje bi skrbnicima olakšalo shvaćanje rezultata genskog testa i njegov doprinos postavljanju dijagnoze.

Tumačenje rezultata kod većine je vršio neuropedijatar, samostalno ili uz mišljenje medicinskog genetičara, neurologa/epileptologa, neuropsihijatra ili pedijatra primarne zaštite dok je 10% roditelja/skrbnika samostalno tumačilo nalaz genske obrade. Navedeno ukazuje na potrebu uključivanja genetičara u proces dijagnostike, s obzirom na to da sa svojim kompetencijama mogu najbolje protumačiti dobivene rezultate.

## **ZAHVALNICA**

Autori se zahvaljuju svima koji su odvojili vrijeme da odgovore na anketu. Također bismo se htjeli zahvaliti organizacijama za zagovaranje oboljelih povezanih sa sindromom Dravet iz regije kao i udruzi Dravet Srbija. Željeli bih zahvaliti i prof. Ivici Belini i mag. nutr. clin. Vedrani Bibić na pomoći u analizi podataka. Istraživanje je sponzorirala udruga Dravet sindrom Hrvatska.