

Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság  
**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM**

**Egészségügyi szakmai irányelv -  
A preimplantációs genetikai diagnosztikáról (PGD)**

<b>Típusa:</b>	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
<b>Azonosító:</b>	002053
<b>Megjelenés dátuma:</b>	2019. december 17.
<b>Érvényesség időtartama:</b>	2019. december 17. - 2022. december 15.
<b>Kiadja:</b>	Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyért Felelős Államtitkárság
<b>Megjelenés helye:</b>	Egészségügyi Közlöny
<b>Nyomtatott verzió:</b>	<a href="http://kollegium.aeek.hu">http://kollegium.aeek.hu</a>
<b>Elektronikus elérhetőség:</b>	

## TARTALOMJEGYZÉK

<b>I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK .....</b>	<b>3</b>
<b>II. ELŐSZÓ .....</b>	<b>4</b>
<b>III. HATÓKÖR .....</b>	<b>4</b>
<b>IV. MEGHATÁROZÁSOK .....</b>	<b>5</b>
1. Fogalmak .....	5
2. Rövidítések .....	5
3. Bizonyítékok szintjének meghatározási módja .....	6
4. Ajánlások rangsorolásának módja .....	6
<b>V. BEVEZETÉS .....</b>	<b>6</b>
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása .....	6
2. Felhasználói célcsoport .....	6
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel .....	7
<b>VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE .....</b>	<b>8</b>
<b>VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ .....</b>	<b>11</b>
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban .....	11
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája .....	12
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok .....	12
4. Az ajánlások terjesztésének terve .....	12
<b>VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE .....</b>	<b>12</b>
<b>IX. IRODALOM .....</b>	<b>13</b>
<b>X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE .....</b>	<b>13</b>
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja .....	13
2. Irodalomkeresés, szelekció .....	13
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték, vagy ajánlás mátrix”) .....	14
4. Ajánlások kialakításának módszere .....	14
5. Véleményezés módszere .....	14
6. Független szakértői véleményezés módszere és dokumentációja .....	14
<b>XI. MELLÉKLET .....</b>	<b>14</b>
1. Alkalmazást segítő dokumentumok .....	14

## I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

### Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

#### 1. Klinikai Genetika Tagozat

Dr. Molnár Mária Judit neurológus, pszichiáter, tagozatvezető, társszerző

#### Külső szakértők

Dr. Balogh István klinikai biokémikus, molekuláris biológiai diagnosztikus, társszerző

Dr. Török Olga szülész-nőgyógyász, klinikai genetikus, társszerző

Dr. Urbancsek János szülész-nőgyógyász, társszerző

### Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok)és Tanácsok:

#### 1. Belgyógyászat, endokrinológia, diabetesz és anyagcserebetegségek Tagozat

Prof. Dr. Karádi István belgyógyász, tagozatvezető, véleményező

#### 2. Bőr- és nemibetegségek Tagozat

Prof. Dr. Kárpáti Sarolta bőrgyógyász, tagozatvezető, véleményező

#### 3. Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat

Prof. Dr. Balla György gyermekgyógyász, neonatológus, tagozatvezető, véleményező

#### 4. Neurológia Tagozat

Prof. Dr. Bereczki Dániel neurológus, tagozatvezető, véleményező

#### 5. Orvosi laboratórium Tagozat

Prof. Dr. Kappelmayer János laboratóriumi hematológus és immunológus, klinikai farmakológus, tagozatvezető, véleményező

#### 6. Szemészet Tagozat

Prof. Dr. Facskó Andrea szemész, tagozatvezető, véleményező

#### 7. Szüléset és nőgyógyászat, asszisztált reprodukciós Tagozat

Dr. Demeter János szülész-nőgyógyász, tagozatvezető, véleményező

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

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

#### Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői:

Egészségügyi Tudományos Tanács Humán Reprodukciós Bizottsága

#### Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

Ritka és Veleszületett Rendellenességgel Élők Országos Szövetsége (RIROSZ)

Haemofiliások Baráti köre

#### Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

#### Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

#### Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

## II. ELŐSZÓ

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

## III. HATÓKÖR

<b>Egészségügyi kérdéskör:</b>	Valamilyen veleszületett vagy csak később manifesztálódó, de nagy valószínűséggel genetikai háttérű betegség/rendellenesség. A genetikai betegségekkel sújtott utódok születésének megelőzésére a magas kockázatú párok számára az egyik választható lehetőséget a prenatális diagnosztika biztosítja. A praeimplantációs genetikai diagnosztika (PGD) a prae-natalis diagnosztika legkorábbi formájának tekinthető, a beágyazódás előtti embrió genetikai vizsgálatát jelenti, azt követően embrió transzferre csak a vizsgált betegséggel nem sújtott embriók kerülnek.
<b>Ellátási folyamat szakasza(i):</b>	Genetikai tanácsadás In vitro fertilizáció, embrió biopszia Molekuláris genetikai vizsgálat Embrió transzfer
<b>Érintett ellátottak köre:</b>	Azok a párok, akik esetében a születendő gyermek valamilyen genetikai betegségének magas a kockázata. A módszer alkalmazása a jelenleg általánosan elfogadott álláspont szerint monogénesen öröklődő betegségek illetve kiegyensúlyozatlan strukturális kromoszóma rendellenességek emelkedett kockázata esetén ajánlható választási lehetőség azon párok számára, akik spontán fogant terhességben, prae-natalis diagnosztikával igazolt beteg magzat esetén a terhességmegszakítás gondolatát vallási, erkölcsi vagy egyéb ok miatt nem tudják elfogadni.
<b>Érintett ellátók köre:</b>	Klinikai genetikus In vitro fertilizációt végző szülész-nőgyógyász és embriológus Molekuláris genetikai vizsgálatot végző molekuláris genetikai diagnosztika és molekuláris biológiai diagnosztikus szakvizsgával rendelkező szakemberek Azok a klinikusok, akik örökletes betegségekben szenvedő pácienseket gondoznak
<b>Szakterület:</b>	0400 szülészeti-nőgyógyászat 0403 in vitro fertilizáció (IVF) 0405 szülészeti 0406 nőgyógyászat 5000 orvosi laboratóriumi diagnosztika 5006 molekuláris genetikai laboratóriumi diagnosztika 6700 klinikai genetika 6701 genetikai tanácsadás
<b>Egyéb specifikáció:</b>	Nincs

## IV. MEGHATÁROZÁSOK

### 1. Fogalmak

**Preimplantációs genetikai diagnosztika (PGD):** A pár genetikai terheltségének javallata alapján végzett in vitro fertilizációs eljárás során az embrióból vagy az oocyta poláris testéből mikromanipulációs módszerrel vett egy vagy több sejten történő célzott genetikai vizsgálat. Ennek során azoknak a genetikai betegségeknek a vizsgálata történik, amelyekre az eljárásban részt vevő pár egyik vagy mindkét tagja hordoz egy gén mutációt vagy kromoszóma-rendellenességet. Az eljárás során csak azok az embriók kerülnek beültetésre, amelyekben nem igazolódott a vizsgált genetikai eltérés.

**Preimplantációs genetikai szűrés (PGS):** In vitro fertilizációs eljárás során az embrióból vagy az oocyta poláris testéből mikromanipulációs módszerrel vett egy vagy több sejten történő kromoszóma vizsgálat, amelynek célja az embrió un. de-novo aneuploidiáinak (újonnan keletkezett számbeli kromoszóma rendellenességeinek) a kimutatása. Elméletileg az aneuploid embriók visszaültetésének elkerülésével csökkenthető a magzati veszteség és javítható az életképes terhességek fogamzásának aránya.

**In vitro fertilizáció (IVF):** Elsősorban a meddőség kezelésére kifejlesztett asszisztált reprodukciós eljárás, amelynek során a petefészkek hormonális stimulációját követően ultrahangvezérelt tűszópunkció útján nyert petesejt(ek) megtermékenyítése az anyai szervezeten kívül történik, majd a megtermékenyített petesejt(ek) megfelelő külső körülmények között („lombikban”) 3-5 napig történő osztódását követően a megfelelően fejlődő embrió(k) kerülnek beültetésre a méhbe.

**Intracitoplazmatikus spermium injekció (ICSI):** Az IVF kezeléseknél az al csoportja, amely során a petesejt megtermékenyítése mikromanipulátor segítségével egyetlen spermiummal történik.

**Embriótranszfer:** In vitro körülmények között megtermékenyített petesejtből fejlődött 3 napos morula (szedercsíra) vagy 5. napos blasztociszta (hólyagszíra) bejuttatása a hormonálisan megfelelően előkészített endometriumú méhüregbe.

**Blasztociszta biopszia:** A megtermékenyítést követő 5. napra kialakult 50-100 sejtből álló hólyagszíra felszíni sejtrétegéből (trophoectodermális sejtek, amelyből később a méhlepény fejlődik), történő mintavétel.

**Blasztomer biopszia:** A fertilizációt követő 3. napon 1 vagy 2 blastomer leválasztása. Ekkor az embrió jellemzően 6-9 sejt, még nem kompakt, ezért 1 vagy 2 blastomer viszonylag könnyen elválasztható, ez képezi a vizsgálati mintát.

**Poláris test biopszia:** IVF- ICSI-t követően 8-14 órával történő biopszia, amelynek során a petesejt elsődleges és másodlagos sarki teste kerül eltávolításra genetikai vizsgálat céljából.

**Fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH):** Molekuláris citogenetikai módszer nagyobb (100 kb alatti) DNS szakaszokat érintő genetikai eltérések kimutatására.

**Kvantitatív valós idejű PCR (Q-RT-PCR):** Fluoreszcens detektáláson alapuló molekuláris genetikai módszer, mely mennyiségi meghatározásra is alkalmas.

**Komparatív genomialishibridizáció (Comparative Genomic Hybridization = CGH):** Teljes genomot vizsgáló molekuláris citogenetikai eljárás, amely mennyiségi meghatározásra alkalmas.

**Array komparatív genomialis hibridizáció (array Comparative Genomic Hybridization = aCGH):** Előre definiált DNS próbákkal a teljes genomot vizsgáló, molekuláris citogenetikai eljárás, amely mennyiségi meghatározásra alkalmas.

**Polimeráz láncreakció (PCR):** Előre definiált DNS szakaszok amplifikálására szolgáló molekuláris genetikai módszer.

**Egynukleotidos polimorfizmus (Single Nucleotide Polimorfizmus = SNP):** a genomban előforduló, egy nukleotidot érintő genetikai variáns.

**Újgenerációs szekvenálás (Next-Generation Sequencing = NGS):** A hagyományos Sanger szekvenálástól eltérő kémiai elven működő, nagy áteresztőképességű, a DNS nukleotid sorrendjét meghatározó módszer.

**Allele drop-out (ADO):** A genetikai analízis során az egyik allél kimutatásának elmaradása.

**Teljes genom amplifikáció (Whole Genome Amplification = WGA):** A teljes genom vizsgálatra alkalmas mennyiségű DNS előállítására szolgáló in vitro amplifikáció.

### 2. Rövidítések

**ADO:** Allele Drop-out (Allél kiesés)

**ART:** Asszisztált Reprodukciós Technológia

**CGH:** Komparatív Genomialis Hibridizáció (Összehasonlító Genomialis Hibridizáció)

**a-CGH:** Array Komparatív Genomialis Hibridizáció

**FISH:** Fluoreszcens in situ Hibridizáció

**GIN:** Guideline International Network (Nemzetközi Irányelv Hálózat)

**NGS:** New-Generation Sequencing, (Új-generációs Szekvenálás)

**PCR:** Polimerase Chain Reaction (Polimeráz láncreakció)

**PGD:** Preimplantációs Genetikai Diagnosztika

**PGS:** Preimplantációs Genetikai Szűrés

**Q-RT-PCR:** Quantitative Real Time PCR (Kvantitatív Valós Idejű PCR)

**SNP:** Single Nucleotide Polymorphism (1 Nukleotidot érintő polymorphismus)

**WGS:** Whole Genome Sequencing (Teljes Genom Szekvenálás)

**WGA:** Whole Genome Amplification (Teljes Genom Amplifikáció)

### 3. Bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A fejlesztőcsoport megállapodott abban, hogy a felhasznált forrásirányelvek közül a Canadian Task Force on Preventive Health Care bizonyíték és ajánlás besorolási rendszerét veszi át és alkalmazza.

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

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

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

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

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

### 4. Ajánlások rangsorolásának módja

Az ajánlások besorolása az azokat alátámasztó bizonyítékokon alapul. A fejlesztőcsoport alapvetően a Canadian Task Force on Preventive Health Care ajánlás-rangsorolási módszerét adaptálta.

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

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

**C.** A meglévő bizonyítékok ellentmondásosak, és nincsenek ajánlások az alkalmazás mellett vagy ellen, de más tényezők befolyásolhatják a döntést.

**D.** Megfelelő bizonyíték van arra, hogy klinikai körülmények között nem alkalmazható.

**E.** Erős bizonyíték van arra, hogy klinikai körülmények között nem alkalmazható.

**L.** Nincsenek bizonyítékok (minőségben és mennyiségben) az ajánláshoz, de más tényezők befolyásolhatják a döntést.

## V. BEVEZETÉS

### 1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

Genetikai betegségekkel sújtott utódok születésének megelőzésére a magas kockázatú párok számára az egyik döntési lehetőség a prenatális diagnosztika igénybevétele, és amennyiben a magzat betegsége igazolódik, a terhesség befejezése. A praeeimplantációs genetikai diagnosztika (PGD) azon pároknak ajánlható választási lehetőség, akik spontán fogant terhességben beteg magzat prenatális diagnózisa esetén a terhességmegszakítás gondolatát vallási, erkölcsi vagy egyéb ok miatt nem tudják elfogadni. PGD alkalmazása a jelenleg általánosan elfogadott álláspont szerint monogénesen öröklődő betegségek illetve kiegyensúlyozatlan strukturális kromoszóma rendellenességek emelkedett kockázata esetén jön szóba. Az eljárás során a szervezeten kívül megtermékenyítést követően fejlődő blasztomérból vagy blasztocisztából mikromanipulátor segítségével történik néhány sejt eltávolítása úgy, hogy eközben annak életképessége nem károsodik. Az eltávolított embrionális sejtekből molekuláris genetikai/molekuláris cytogenetikai vizsgálattal megállapítható, hogy mely embriók érintettek egy adott genetikai betegséggel. Az eredmény alapján lehetőség nyílik arra, hogy a vizsgált tulajdonság szempontjából egészséges embrió-/k kerüljenek beültetésre az anya méhében, a betegséget hordozó embriók pedig megsemmisítésre kerülnek.

A preimplantációs genetikai diagnosztika iránti igény az asszisztált reprodukciós eljárás széleskörű és egyre jobb eredményekkel történő alkalmazásának, valamint a modern molekuláris genetikai vizsgálómódszerek hazai elérhetőségének köszönhetően egyre több gyermekvállalás előtt álló és valamilyen genetikai betegségre magas kockázatú párban fogalmazódik meg.

### 2. Felhasználói célcsoport

Alapvető célcsoport az asszisztált reprodukcióval foglalkozó szülész-nőgyógyászok, embriológusok, a genetikai tanácsadást végző klinikai genetikusok, valamint a molekuláris genetikai vizsgálatokat végző molekuláris genetikai diagnosztika és molekuláris biológiai diagnosztikus szakvizsgálóval rendelkező szakemberek, valamint azon klinikusok, akik örökletes betegségekben szenvedő pácienseket gondoznak. Az ő napi gyakorlatukhoz igyekeznek az irányelv a legújabb bizonyítékokra épülő ajánlásokat tenni. További célja, hogy a döntéshozók, ellátásszervezők részére áttekinthető irányvonalat biztosítson, amely a szolgáltatások tervezéséhez a legújabb bizonyítékokra épülő támpontot nyújt. Javasolható minden betegnek és hozzátartozóiknak, betegképviseltek és

civil szervezetek számára, akik az irányelv elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kapnak a hazai ellátás lépéseiről.

### 3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

#### Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

#### Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel:

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

<b>Szerző(k):</b>	Elias M. Dahdouh, MD, Montreal QC Jacques Balayla, MD, Montreal QC François Audibert, MD
<b>Tudományos szervezet:</b>	Genetics Committee of Canada
<b>Cím:</b>	Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada Technical Update: Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening
<b>Megjelenés adatai:</b>	J ObstetGynaecol Can 2015;37(5):451–463
<b>Elérhetőség:</b>	DOI: 10.1016/S1701-2163 (15)30261-9
<b>Szerző(k):</b>	G. HartonP. BraudeA. LashwoodA. SchmutzlerJ. Traeger-SynodinosL. WiltonJ.C. HarperAuthor Notes
<b>Tudományos szervezet:</b>	ESHRE PGD Consortium
<b>Cím:</b>	ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening
<b>Megjelenés adatai:</b>	Human Reproduction, Volume 26, Issue 1, 1 January 2011, Pages 14–24, Correction: Human Reproduction, Volume 27, Issue 8, 1 August 2012, Pages 2569, Published: 21 October 2010
<b>Elérhetőség:</b>	<a href="https://doi.org/10.1093/humrep/deq229">https://doi.org/10.1093/humrep/deq229</a> <a href="https://doi.org/10.1093/humrep/des181">https://doi.org/10.1093/humrep/des181</a>
<b>Szerző(k):</b>	G.L. HartonM. De RyckeF. FiorentinoC. MoutouS. SenGuptaJ. Traeger-SynodinosJ.C. Harper
<b>Tudományos szervezet:</b>	ESHRE PGD Consortium
<b>Cím:</b>	ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD
<b>Megjelenés adatai:</b>	Human Reproduction, Volume 26, Issue 1, 1 January 2011, Pages 33–40, Published: 21 October 2010
<b>Elérhetőség:</b>	<a href="https://doi.org/10.1093/humrep/deq231">https://doi.org/10.1093/humrep/deq231</a>
<b>Szerző(k):</b>	G.L. HartonM.C. MagliK. LundinM. MontagJ. LemmenJ.C. HarperAuthor Notes
<b>Tudományos szervezet:</b>	ESHRE PGD consortium/ Embryology Special Interest Group
<b>Cím:</b>	ESHRE PGD Consortium/ Embryology Special Interest Group —best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS)
<b>Megjelenés adatai:</b>	Human Reproduction, Volume 26, Issue 1, 1 January 2011, Pages 41–46, Published: 21 October 2010
<b>Elérhetőség:</b>	<a href="https://doi.org/10.1093/humrep/deq265">https://doi.org/10.1093/humrep/deq265</a>
<b>Szerző(k):</b>	NHS Commissioning Board Clinical Reference Group for Genetics
<b>Cím:</b>	Clinical Commissioning Policy: Pre-implantation Genetic Diagnosis (PGD)
<b>Megjelenés adatai:</b>	April 2013
<b>Elérhetőség:</b>	<a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/.../e01-med-gen-0414.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/.../e01-med-gen-0414.pdf</a>
<b>Szerző(k):</b>	Anne Girardet, Victoria Viart, Stéphanie Plaza, Gemma Daina, Martine De Rycke, Marie Des Georges, Francesco Fiorentino, Gary Harton, Aliya

<b>Cím:</b>	Ishmukhametova, Joaquina Navarro, Caroline Raynal, Pamela Renwick, FlorielleSaguet, Martin Schwarz, SiobanSenGupta, Maria Tzetis, Anne-Françoise Roux and Mireille Claustres EuroGentest Network
<b>Megjelenés adatai:</b>	The improvement of the best practice guidelines for preimplantation genetic diagnosis of cystic fibrosis: toward an international consensus
<b>Elérhetőség:</b>	European Journal of Human Genetics (2016) 24, 469–478 doi:10.1038/ejhg.2015.99

#### **Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:**

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvel.

## **VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE**

### **Ajánlás1**

A preimplantációs genetikai diagnosztikát megelőzően az IVF asszisztált gyermekvállalásra készülő párt genetikai tanácsadás keretében klinikai genetikusnak kell teljes körűen tájékoztatni a megelőzni kívánt betegség várható következményeiről, kockázatáról, valamint a megelőzés lehetőségét kínáló preimplantációs diagnosztika és prenatális diagnosztika valamennyi előnyéről és azok korlátairól. A tájékoztatás során hangsúlyt érdemel, hogy az IVF + PGD eljárással a nemzetközi és hazai adatok ismeretében milyen statisztikai valószínűséggel várható sikeres terhesség, korai vetélés és egészséges gyermek megszületése. Arról is tájékoztatni kell a szülőpárt, hogy ennek kapcsolata van a biológiai anya és apa életkorával, egészségi és pszichoszociális állapotával (III-A) [1, 2, 3, 4]

### **Ajánlás2**

A párokat tájékoztatni kell arról, hogy preimplantációs genetikai diagnosztika révén azok a betegségek előzhetőek meg, amelyekre egyikük vagy mindkettő hordoznak egy gén mutációt vagy kromoszóma-rendellenességet, de csak abban az esetben, ha a mutációjuk vagy a felelős gén vagy a kromoszóma hiba ismert és annak laboratóriumi diagnosztikája egyetlen sejt vagy több trophoctodermális sejt vizsgálata révén lehetséges (II-2B) [1, 2, 3, 4].

### **Ajánlás3**

A preimplantációs genetikai diagnosztikát követően annak technikai korlátai miatt mindig felajánlandó a létrejött terhességekben a prenatális vagy postnatális diagnosztika, mivel a vizsgálat módszeréből adódóan téves eredmény nem zárható ki (II-2B) [1, 2, 3, 4].

### **Ajánlás4**

Az embrión végzett genetikai célú mintavétel során el kell kerülni a genetikai vizsgálatra kerülő embrionális sejtek idegen sejtekkel (kumulusz sejt, hímvarsejt) történő kontaminációját. Ennek érdekében a kumulusz sejtek enzimes úton történő eltávolítása valamint a hímvarsejteknek mikroinjekcióval történő petesejtbe juttatása (Intracitoplazmatikus spermium injektálás /ICSI megtermékenyítés) indokolt (I-B) [1, 5].

### **Ajánlás5**

A trophoctodermális sejtekből történő biopszia az embrió további fejlődésére kevesebb káros következménnyel járhat, mint a blastomera biopszia. Emiatt a PGD során gyakorlott embriológus által végzett trophoctodermális biopszia a választandó eljárás (I-B) [1, 3, 6].

### **Ajánlás6**

A hazánkban érvényben lévő törvényes rendelkezések engedélyezik az embrióból történő biopsziát, ezért polaris test biopszia PGD céljából a vizsgálat eredményéből adódó korlátok (téves negatív és pozitív eredmények lényegesen magasabb esélye) miatt, nem ajánlott. Ennek értelmében, hazánkban a trophoctodermális biopszia a választandó eljárás (I-B) [1, 3, 6].

### **Ajánlás7**

Monogénes betegségek preimplantációs genetikai diagnosztikáját lehetőség szerint trophoctodermális biopsziát követően (multiplex) polimeráz láncreakcióval és vagy/célzott mutáció analízissel ajánlott végezni. (II-2B). Az



ismert gén - ismert, családra jellemző mutáció kombinációja esetén lehetséges a direkt mutáció analízis is azzal a módszerrel, amellyel a családra jellemző génelterés kimutatására és a PGD-t végző laboratórium által megerősítésre került (III-A) [1, 7, 8].

#### **Ajánlás8**

Szerkezeti kromoszóma átrendeződéseket hordozó párok esetében a korszerű kromoszóma analízáló módszerek (array CGH, SNP array, NGS) alkalmazásával ajánlott a preimplantációs genetikai diagnosztika trophoectodermális biopszia útján nyert sejtekből (II-2B) [1, 2, 3, 7].

#### **Ajánlás9**

Továbbra sincsenek prospektív randomizált tanulmányok eredményein alapuló meggyőző adatok a preimplantációs genetikai szűrés előnyeiről még a magas kockázatú populációban (előrehaladott anyai életkor, ismétlődő magzati veszteség) sem. Jóllehet, a kromoszómális aneuploidiák kimutatására alkalmazott korszerű molekuláris genetikai módszerekkel (qPCR, array CGH, SNP array, NGS) történő szűrés számos tanulmány szerint ebben a csoportban javítja az implantációs és az élveszületési rátát, továbbá csökkenti a korai magzati veszteséget, ugyanakkor más vizsgálatok ezt nem tudták megerősíteni.

A teljes genom szekvenálást igénylő módszerek újabb hibalehetőségek forrásai, az alkalmazott különböző metodikák az összehasonlító vizsgálatban részt vevő laboratóriumokban meglepően különböző eredményekhez vezettek, és egyre több közlés jelenik meg aneuploid embriók visszaültetését követően euploid élveszületésekről [9]. Ezen adatok megfontolása alapján a PGS hazánkban továbbra is kizárólag kutatási módszernek minősül, és az IVF eredményességének javítása érdekében nem tekinthető engedélyezett egészségügyi eljárásnak (III-C) [1, 2, 3, 4].

#### **Ajánlás10**

Azokban az esetekben, amikor a PGD elsődleges célja valamilyen monogénes betegség kizárása, a korszerű kromoszóma analízáló módszerek egyidejű alkalmazása a kromoszómális aneuploidiák kizárása érdekében mérlegelendő, de egyelőre ennek előnyeire vonatkozóan kevés az adat (III-C) [10].

#### **Ajánlás11**

A preimplantációs genetikai diagnosztika infertilitással nem küzdő párok esetében is kizárólag asszisztált reprodukciós eljárás révén lehetséges, amely önmagában költségigényes és emelkedett kockázattal jár a petefészkek hyperstimulációjára, többes terhességre és egyéb szövődményekre (I-A) [1, 2, 3, 4].

#### **Ajánlás12**

Az embrió nemének megválasztása kizárólag orvosi indikáció (nemhez kötött örökletes megbetegedés) esetében elfogadható a PGD során (III-D) [1, 2, 3, 4].

### **A PGD eljárásba bevonás feltételei**

#### **Ajánlás13**

PGD olyan betegségek megelőzésére ajánlható, amelyek súlyos következményekkel járnak, azaz a betegség az élet minőségét nagymértékben károsítja, esetleg korai halálozás várható annak következtében (III-C) [1, 2, 3, 4].

#### **Ajánlás14**

A PGD eljárásról történő teljes körű tájékoztatást követően, amennyiben a házaspár az eljárást igényli, a genetikai tanácsadást végző személynek szakmai állásfoglalást kell kérnie a Szakmai Kollégiumok Klinikai Genetika Tagozatától, és az eljárás csak abban az esetben indítható, amennyiben azt a Tagozat és a Tanács tagjai is támogatják. A megalapozott döntés meghozatalához szükséges információra vonatkozó kérdőív (ld. I. melléklet). A döntéshozatal során a PGD indokát képező betegség súlyosságán túlmenően néhány, a beavatkozás eredményességét befolyásoló anyai szempontot is mérlegel a testület, és ehhez a Szülészeti és Nőgyógyászati, Asszisztált Reprodukciós Tagozat és Tanács véleményét is kikérheti (III-L).

### **Az embriológiai laboratóriumra vonatkozó ajánlás**

#### **Ajánlás15**

PGD vizsgálatok végzése során az emberi ivarsejtek kezeléséhez, az embriók létrehozásához és tenyésztéséhez, valamint az embriókból történő genetikai célú mintavételhez az egészségügyi szolgáltatások nyújtásához szükséges szakmai minimumfeltételeknek megfelelő embriológiai laboratórium szükséges, amely fel van szerelve a beágyazódás előtti embriókból történő mintavétel és mintakezelés eszközeivel, beleértve a zona pellucida megnyitásához valamint az embrionális sejtek kiemeléséhez szükséges speciális eszközöket [4, 5].

## **A molekuláris genetikai laboratóriumra vonatkozó ajánlások**

### **Ajánlás16**

PGD vizsgálatot - annak rendkívüli komplexitása miatt - kizárólag a klinikai genetikai III-as szintű ellátóhelyek végezhetnek (6700, 6701 szakmakód, III-as szint) III-as szintű progresszivitású molekuláris genetikai diagnosztikai laboratóriummal (5000, 5006 szakmakód). Fentiekén túl a PGD vizsgálatot végző laboratóriumnak nemzetközi külső körkontroll rendszer követelményeinek kell megfelelnie és a megfelelőséget bizonyító igazolást évente be kell nyújtania a Tanácsnak. A vizsgálatok végzésére a III-as progresszivitású szintű molekuláris genetikai diagnosztikai laboratóriumokon túl az azzal ekvivalens laboratóriumok is jogosultak, amennyiben a PGD eljárásra ISO15189 szerinti akkreditációval rendelkeznek [4, 7].

A vizsgálatot jelenleg végző intézménynek a PGD eljárásra vonatkozó ISO15189 akkreditációt az egészségügyi szakmai irányelv megjelenését követő 1 éven belül kell teljesíteni.

### **Tájékoztatás**

**A PGD-t megelőző genetikai tanácsadás keretében feltétlenül indokolt kitérni a következőkre:**

### **Ajánlás17**

Tájékoztatás a spontán fogamzás esetén lehetséges prenatális diagnosztika módszeréről, megbízhatóságáról, kockázatairól, az IVF módszeréről, a terhességi rátáról, az IVF kezelés anyai kockázatairól [1, 2, 3, 4].

### **Ajánlás18**

A megelőzni kívánt betegséggel sújtott gyermek születése előfordulhat a következő okok miatt: spontán fogant terhesség nem megfelelő fogamzásgátlás mellett, nem a megfelelő embrió transzfere vagy bármilyen más emberi hiba, haploid sejtek vizsgálata, DNS kontamináció, allél drop-out, uniparentális disómia [1, 2, 3, 4, 5, 7].

### **Ajánlás19**

A téves diagnózisok arányáról is szükséges a tájékoztatás, jóllehet csak az élveszületéssel végződő esetek kimenetele ismert. Az allél drop-out valamint a részleges amplifikációra visszavezethető téves diagnózisok az adott genetikai eltérésre specifikusak. A recesszív betegségek esetében kb. 2%, a domináns betegségekre kb. 11% a téves diagnózis esélye, de kapcsolt markerek vizsgálatával ez csökkenthető, így ez utóbbi módszer a PGD során mindenképpen alkalmazandó [1, 2, 4, 7].

### **Ajánlás20**

Chorion mintavétel vagy amniocentézis révén valamennyi PGD-t követően fogant terhesség esetében prenatális diagnosztika mindenképpen felajánlandó [1, 2, 3, 4].

### **Ajánlás21**

A PGD téves pozitív eredménye potenciális egészséges embriók kizárását jelenti a folyamatból, ami a terhesség létrejöttének esélyét csökkentheti [1, 2, 3, 4].

### **Ajánlás22**

Maga az embrió biopszia csökkentheti az embrió életképességét. Tájékoztatni kell arról is a házaspárt, hogy a preimplantációs genetikai diagnosztikát követően született egyének még fiatal felnőttkorúak, így arról nincs információnk, hogy egy ilyen jellegű beavatkozás a későbbi életkorban manifesztálódó népbetegségekkel milyen asszociációt mutat [1, 4, 11, 12].

### **Ajánlás23**

Az eddigi adatok alapján a magzati fejlődési rendellenességek kockázata PGD-t követően nem magasabb, mint az asszisztált reprodukció útján fogant terhességekben, és a hosszútávú nyomonkövetéses vizsgálatok szerint a megszületett gyermekek későbbi kognitív és pszichomotor fejlődésére sincsenek káros következményei, de ezek a vizsgálatok jelenleg is folyamatban vannak [1, 4, 11, 12].

### **Ajánlás24**

Alternatív választási lehetőségekről (donor ivarsejttel történő IVF, hagyományos prenatális diagnosztika, örökbefogadás, lemondás a gyermekvállalásról) is szükséges az eljárást megelőző genetikai tanácsadás során a tájékoztatás [1, 2, 3, 4].

### Ajánlás25

Az IVF megkezdése előtt szükséges a tájékoztatás arról, hogy a vizsgált betegségre pozitív, továbbá az életképtelen embriók megsemmisítésre kerülnek [13].

### Ajánlás26

Azokban az esetekben, amikor a pár valamelyik tagja egy autoszomális domináns módon öröklődő késői jelentkező súlyos betegségre (pl. Huntington chorea) 50% eséllyel érintett, de nem kívánja ismerni, hogy ő maga örökölte-e a betegséget, az eljárás az embriók genetikai státuszának részletezése nélkül kivitelezhető. A PGD-t igénybe vevő, potenciális hordozó esetében, ha a genetikai tanácsadás keretében megadott tájékoztatást követően a "meg nem ismerés" lehetőségét választotta, a nem hordozó állapot sem közlendő (III-L) [1, 2, 4].

### Az ellátási folyamat algoritmus (ábrák)

Az algoritmus a további véleményező testületek javaslatának figyelembe vételét követően került kidolgozásra. Lásd XI. melléklet ellátási algoritmus.

## VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

### 1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

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

- **Klinikai genetikus szakorvos:** a várandós tájékoztatása a PGD-ről (ld. tájékoztatásra vonatkozó ajánlások, pre- és poszt-teszt tanácsadás, prenatalis invazív vizsgálat felajánlása)
- **Szülész-nőgyógyász szakorvos, asszisztált reprodukcióval foglalkozó szakember:** tájékoztatás az IVF-ről, különös tekintettel annak szövődményi kockázatáról illetve eredményességéről (ld. IVF-re vonatkozó szakmai irányelv), az IVF program tervezése, kivitelezése (előzetes szükséges vizsgálatok, megfelelő stimulációs protokoll kiválasztása és alkalmazása, petesejtek nyérése, embrió transzfer). Egyelőre hazánkban sem szakvizsga, sem licensz vizsga nincs érvényben, amely jogosítványt jelentene az in vitro fertilizációval foglalkozó szakemberek számára az eljárás kivitelezéséhez. A gyakorlat az, hogy a hazánkban működő IVF központokban van lehetőségük a szükséges ismeretek elsajátítására és egyéni vagy szervezett nemzetközi tanfolyamokon az ismeretek elmélyítésére.
- **Embriológus:** In vitro fertilizáció ICSI útján, tenyésztés, az embriók azonosításához szükséges megfelelő jelölések alkalmazása (mindig két szakember által, kettős kontroll) blasztociszta biopszia, vitrifikálás, a biopszia útján nyert blasztoméreknek a genetikai vizsgálatot végző megfelelő molekuláris genetikai laboratóriumba megfelelő transzport körülmények között történő eljuttatása (a folyamat valamennyi lépésénél a jelölések ismételt ellenőrzése), a beültetésre alkalmas blasztociszta/k kiválasztása (1 vagy 2) és felolvasztása, a további, az adott betegségre nézve nem érintett, de fagyasztásra alkalmas (jó minőségű) embriók további fagyasztása, a beültetésre és fagyasztásra nem alkalmas embrió/k megsemmisítése.  
Szervezett képzés, továbbképzés, licensz vizsga az embriológusok számára sincs hazánkban, de az egyes IVF laboratóriumokban dolgozó embriológusok nagy többsége rendelkezik külföldön szervezett tanfolyamok elvégzését követően megszerezhető licensz vizsgával.
- **Molekuláris genetikai diagnosztika vagy molekuláris biológiai diagnosztikus szakképesítéssel rendelkező szakemberek:** Az IVF központtal a célzott genetikai vizsgálat és a tervezett időpont előzetes egyeztetése és folyamatos kapcsolattartás, a mintaszállítás módjának és időpontjának pontos egyeztetése, az embriológusok által alkalmazott jelölések átvétele, a blasztociszta biopszia útján nyert trophoctodermális sejtekből a DNS extrakciója, a szóbanforgó betegség diagnosztikájában a legmegbízhatóbb vizsgálómódszer kiválasztása és kivitelezése, a vizsgálat eredményének az embriológusok által alkalmazott jelölések megtartásával történő visszajelzése.

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

Jelenleg a PGD az egészségbiztosító által nem támogatott. A szakmai irányelv megjelenése a feltétele annak, hogy a döntéshozók mérlegeljék a továbbiakban a PGD által igényelt molekuláris genetikai metodológia finanszírozásának lehetőségét és feltételeit.

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

A PGD lehetőségéről a magas kockázatú párok a terhességek tervezése során a betegségüket kezelő szakorvostól, vagy a szülész-nőgyógyász szakorvostól kaphatnak beutalót a területileg illetékes genetikai tanácsadóba. A genetikai tanácsadáson a klinikai genetikus további részletes információt nyújt a módszerről és arról, hogy igény esetén a vizsgálatot melyik hazai IVF központban tudják igénybe venni. Tekintettel arra, hogy nem egy széles körben ismert módszerről van szó, a fentiekben részletezett ajánlásnak megfelelően a

tájékoztatásnak az ellátás minden szempontjára ki kell térni, és a pár egyéni elvárásainak, szociális és kulturális körülményeinek figyelembe vételével kell történni.

#### 1.4. Egyéb feltételek

Nincs

### 2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

#### 2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

A genetikai tanácsadásokon a különböző genetikai betegségek hátterének megértését segítő szöveges és rajzos magyarázatok a PGD folyamatának megértését is segítik. Az IVF központokban magának az asszisztált reprodukciós eljárásnak az ismertetésére és megértésére ugyancsak vannak forgalomban hasonló tájékoztatók, ezeket mindössze a blasztociszta biopszia folyamatának magyarázatát segítő ábrával szükséges kiegészíteni.

#### 2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincs

#### 2.3. Táblázatok

Nincs

#### 2.4. Algoritmusok

1. ábra: Ellátási algoritmus

#### 2.5. Egyéb dokumentum

Nincs

### 3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

PGD-re beadott kérvények jóváhagyási aránya.

PGD-re jelentkezők közül a PGD-t igénybevevők aránya.

PGD során létrejött terhességekben a prenatális megerősítő vizsgálatok eredménye.

PGD-t követően történt élveszületések aránya.

### 4. Az ajánlások terjesztésének terve

Egészségügyi Közlönyben (EüK) való megjelenítés.

Valamennyi genetikai tanácsadó és IVF központ munkatársainak a figyelmét a friss irányelv megjelenésére fel kell hívni, és a megfelelő továbbképző tanfolyamokon is szükséges annak tartalmát terjeszteni.

A szakorvosképző és továbbképző tanfolyamokon elegendő a módszer elérhetőségéről és alkalmazásának az indikációs területéről történő tájékoztatás annak érdekében, hogy a továbbiakban első körben ők tudják informálni azokat a párokat, akiknek előnyt jelenthet a PGD.

## VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az irányelv felülvizsgálata három év múlva tervezett. Amennyiben szükséges, az ajánlások módosításra vagy megerősítésre kerülnek. Az aktualitás felülvizsgálat során a fejlesztéskor elvégzett teljes folyamat: szisztematikus irányelv vagy egyéb irodalomkeresésen túl új bizonyítékok után kutatva; szakértők véleményét felhasználva a hazai ellátórendszer aktuális állapotát felmérve, azonosítva a változásokat, és eldöntve, hogy szükséges-e bármilyen módosítás. A felülvizsgálat folyamata az érvényesség lejárta előtt fél évvel kezdődik el.

A frissítés megkezdésére a Klinikai Genetikai Tagozat aktuális irányelvfelkészítő felelőse köteles emlékeztetni a fejlesztőcsoport minden tagját/a tagozat vezetőjét, aki kijelöli a felülvizsgálatért felelős személyt/személyeket.

Az aktuális irányelv kidolgozásában részt vevő fejlesztőcsoport tagjai folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátó környezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátó környezetben esetleg bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt az esetleges soron kívüli változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

## IX. IRODALOM

1. Dahdouh EM, Balayla J, Audibert F: Technical Update: Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening J ObstetGynaecol Can 2015;37(5):451–463
2. NHS Commissioning Board Clinical Reference Group for Genetics Clinical Commissioning Policy: Pre-implantation Genetic Diagnosis (PGD) April 2013 <https://www.england.nhs.uk/wp-content/.../e01-med-gen-0414.pdf>
3. Schattman GL: Preimplantation genetic diagnosis. UpToDate (last updated Nov.2016)
4. Harton G, Braude P, Lashwood A, Schmutzler A, Traeger-Synodinos J, Wilton L, Harper JC ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening Human Reproduction, Volume 26, Issue 1, 1 January 2011, Pages 14–24, Correction: Human Reproduction, Volume 27, Issue 8, 1 August 2012, Pages 2569, <https://doi.org/10.1093/humrep/deq229>, <https://doi.org/10.1093/humrep/des181>
5. Harton GL, Magli MC, Lundin K, Montag M, Lemmen J, Harper JC ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group —best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS) Human Reproduction, Volume 26, Issue 1, 1 January 2011, Pages 41–46, <https://doi.org/10.1093/humrep/deq265>
6. Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, et al. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. FertilSteril 2013;100:624.
7. Harton GL, De Rycke M, Fiorentino F, Moutou C, SenGupta S, Traeger-Synodinos J, Harper JC ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD Human Reproduction, Volume 26, Issue 1, 1 January 2011, Pages 33–40 <https://doi.org/10.1093/humrep/deq231>
8. Anne Girardet, Victoria Viart, Stéphanie Plaza, Gemma Daina, Martine De Rycke, Marie Des Georges, Francesco Fiorentino, Gary Harton, Aliya Ishmukhametova, Joaquina Navarro, Caroline Raynal, Pamela Renwick, FlorielleSaguet, Martin Schwarz, SiobanSenGupta, Maria Tzetis, Anne-Françoise Roux and Mireille Claustres EuroGentest Network The improvement of the best practice guidelines for preimplantation genetic diagnosis of cystic fibrosis: toward an international consensus. European Journal of Human Genetics (2016) 24, 469–478 doi:10.1038/ejhg.2015.99
9. Tortoriello DV, Dayal M, Beyhan Z, Yakut T, Keskintepe L. Reanalysis of human blastocysts with different molecular genetic screening platforms reveals significant discordance in ploidy status. J Assist Reprod Genet 2016; 33:1467e71.
10. Yan L, Huang L, Xu L, Huang J, Ma F, Zhu X, Tang Y, Liu M, Lian Y, Liu P, Li R, Lu S, Tang F, Qiao J, Xie XS Live births after simultaneous avoidance of monogenic diseases and chromosome abnormality by next-generation sequencing with linkage analyses. Proc Natl AcadSci U S A. 2015 Dec;112(52):15964-9.
11. Eldar-Geva T, Srebnik N, Altarescu G, et al. Neonatal outcome after preimplantation genetic diagnosis. Fertil Steril 2014;102:1016.
12. Winter C, Van Acker F, Bonduelle M, et al. Cognitive and psychomotor development of 5- to 6-year-old singletons born after PGD: a prospective case-controlled matched study. Hum Reprod 2014;29:1968.
13. 2008.évi XXI.törvény a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobank működésének szabályairól

## X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

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

Az egészségügyi szakmai kollégium elnöke felkérte a témában érintett tagozatok delegált tagjait, hogy kezdjék meg az irányelvfejlesztést. A fejlesztőcsoport a megalakulást követően többszöri konzultáció és közös, illetve egyéni munka során meghatározta az egyes elvégzendő feladatokat majd elkészítették a jelen irányelvet. Az irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján, és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

### 2. Irodalomkeresés, szelekció

A szakirodalom kutatás során a fejlesztőcsoport a G-I-N adatbázisban keresett 2010-2018. közötti időszakban megjelent, adaptálható irányelveket a következő keresőszavak alkalmazásával: preimplantation genetic diagnosis, PGD, guidelines.

Ezt követően a fellelt irányelveket áttekintették és kiválasztásra került a magyarországi adaptációra alkalmas irányelvek köre. A fejlesztőcsoport tagjai megegyeztek abban, hogy az ESHRE (European Society of Human Reproduction) és a SCOG (Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada), továbbá az NHS irányelvek ajánlásai kerülnek magyar adaptációra figyelembe véve a hazai viszonyokat, az ellátórendszer sajátosságait és a

jelen irányelv tárgyát. Ahol szükséges volt az ajánlások megfogalmazásához, további célzott keresést végeztek ugyancsak ebben az időszakban a PubMed adatbázisban. Minden egyéb állítás/ajánlás a felhasznált források (cikkek, review) szerzőinek, továbbá a fejlesztőcsoport tagjainak informális konszenzussal kialakított véleményét tükrözi.

### **3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték, vagy ajánlás mátrix”)**

A külföldi irányelvek által alkalmazott, az evidenciák erősségén alapuló rangsorolási jelölés került átvételre az irányelv adaptálása során.

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

### **4. Ajánlások kialakításának módszere**

A fejlesztőcsoport a releváns nemzetközi irányelveket, ajánlásokat és a nagy esetszámokat tartalmazó cikkek megállapításait alapvetően iránymutatónak tartja a hazai ellátási gyakorlatra.

A kapcsolódó nemzetközi irányelvek részleges hazai adaptációja történt. Az irányelvekből átvett, magyarra fordított ajánlások és magyarázatok mögött a kapcsolódó referenciák megjelölése is szerepel, illetve ezen források összegyűjtve a dokumentum Irodalomjegyzék fejezetében külön is feltüntetésre kerültek.

### **5. Véleményezés módszere**

Az irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően, a dokumentum megküldésre került a fejlesztőcsoport véleményezői felkérését elfogadó szakmai tagozatoknak. A felelős a visszaérkező javaslatokat és véleményeket összesítette, majd a javasolt módosításokat feltüntetve, a tervezetet a fejlesztőcsoport tagjainak ismételt elküldte véleményezésre. A vélemények kialakítása konszenzuson alapult. Az elfogadott módosítások beépítésre kerültek.

### **6. Független szakértői véleményezés módszere és dokumentációja**

Független szakmai szakértő nem véleményezte az irányelvet.

## **XI. MELLÉKLET**

### **1. Alkalmazást segítő dokumentumok**

#### **1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

Nincs

#### **1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok**

Az eljárásba történő bevonás engedélyezése érdekében az eljárást kezdeményező klinikai genetikus által kitöltendő kérdőív. Lásd I. melléklet.

Kérdőív preimplantációs genetikai diagnosztika (PGD) iránt benyújtott kérvényhez

#### **1.3. Táblázatok**

Nincs

#### **1.4. Algoritmusok**

**1. ábra:** Ellátási algoritmus. Lásd II. melléklet

#### **1.5. Egyéb dokumentumok**

Nincs

**Kérdőív**  
**preimplantációs genetikai diagnosztika (PGD) iránt benyújtott kérvényhez**

**A PGD iránti kérelmet benyújtók adatai**

A PGD-t kérő páciens neve:

Lakcíme:

TAJ száma:

A PGD-t kérő szakorvos neve és munkahelye:

Pecsétszáma:

**Kapcsolattartó elérhetősége**

Levelezési cím:

Telefonszám:

E-mail cím:

**Az ellátó intézmény**

A PGD eljárásra választott IVF intézmény neve és címe:

A PGD eljárásra választott molekuláris genetikai laboratórium neve és címe:

Külföldi ellátás esetén a PGD becsült összege:

**Szakmai adatok**

Egészségügyi dokumentum a PGD szükségességét indokló diagnózisról (genetikai lelet, klinikai összefoglaló és családfa csatolandó)

A PGD-t indokló diagnózis (BNO kóddal):

Az érintett családtag molekuláris genetikai leletének eredménye:

A PGD-t végző molekuláris genetikai laboratórium által történt validálási vizsgálat eredménye:

A PGD eljárást kérelmező életkora:

Testtömeg indexe:

Egyéb ismert betegségei (BNO kóddal):

Dátum:

A kérelmet benyújtó szakorvos aláírása:

pecsét:

1. ábra: Ellátási algoritmus

