Kardiogenetisk diagnostik

Fastställd av Hälso- och sjukvårdsdirektören HSD-A § 68-2013 giltigt till juni 2019
Utarbetad av sektorsrådet i kardiologi

Huvudbudskap

Patienter med ärftliga kardiomyopatier, kärl- eller arytmisjukdomar bör erbjudas kardiogenetisk vägledning. Vid diagnoser där genetisk diagnostik är möjlig och rekommenderad kan man efter vägledning besluta om molekylärgenetisk utredning. I de fall där den sjukdomsalstrande mutation identifierats hos patienten kan mutationsscreening erbjudas förstagradssläktingar för att fastställa vilka som löper risk att utveckla sjukdom.

Bakgrund

Ett antal allvarliga kardiomyopatier, kärl- och arytmisjukdomar, i flera fall med risk för plötslig död (SCD), har konstaterats vara ärftliga. De flesta av dessa är monogena, det vill säga de orsakas av mutation i en gen och är dominant nedärvda med 50 procent risk att mutationen nedärvs. Risken för mutationsbärare att utveckla sjukdomen är varierande och till stor del okänd.
Via genetisk analys av blodprov kan man i upp till 70 procent av fallen, beroende på diagnos, identifiera den sjukdomsorsakande mutationen hos den sjuke (probanden). Detta möjliggör kaskadscreening av riskindivider i släkten vilket innebär att man erbjuder anlagsbärartest av förstagradssläktingar (syskon, barn och föräldrar) för att fastställa vilka som löper risk att utveckla symtom på sjukdomen. Förutom att ”friskförklara” dem som inte bär på mutationen kan identifikation av mutationsbärare vara viktigt ur prognostisk eller terapeutisk synvinkel när bärarskapet i sig leder till profylaktiska åtgärder såsom livsstilsråd eller medicinering. Anlagsbärartest kan därefter i vissa fall erbjudas till förstagradssläktingar till probanden förstagradssläktingar som konstaterats vara anlagsbärare, så kallad utvidgad kaskadscreening.

Indikationer nedan följer internationella rekommendationer, framför allt avseende kardiomyopatier och arytmisjukdomar (se referenslista). Rekommendationsnivåer: rekommenderas (Klass 1), kan vara av värde (Klass 2A), kan övervägas (Klass 2B). I övriga fall rekommenderas inte genetisk diagnostik. Rekommendationerna tar inte ställning till hurvuvida utvidgad kaskadscreening är indicerad eller ej.

Lång QT syndrom (LQTS)

LQTS är en så kallad jonkanalsjukdom som i upp till 90 procent av fallen hänförs till 3 subtyper, LQT1-3, med avseende på gen och jonkanal som genen kodar för. Symtomen orsakas av ventrikeltakykardi (Torsade de Pointes, TdP) som utlöses av olika stimuli beroende på subtyp. LQTS har obehandlad en mortalitet från <1 procent till >20 procent beroende på genotyp (gen och mutation) samt fenotyp (symtom, i.a. svimning, samt graden av QT förlängning på EKG) och modifierande faktorer (andra gener och så kallade epigenetiska faktorer) som endast delvis är kända. Genetiska diagnostiken är robust, dvs. mutationen diagnostiseras i >75 procent och ger relativt god vägledning för medicinering (betablockad) som i adekvata doser i.a. förebygger symtom.

Förekomst i VGR: Incidens cirka 1:5 000. Ett 100-tal individer kända som alla är genetiskt utredda.

Rekommendationer för genetisk diagnostik:
Rekommenderas (Klass 1)

- Svimning med ärftlighet för svimning med SCD oavsett EKG fynd.
- Svimning, upprepade QTc > 460 ms (barn), >450 ms (män), >470 ms (kvinnor).
- Utan symtom, upprepade QTc >480 ms (barn), >500 ms (vuxna).
- Kaskadscreening till förstagradsläktingar vid konfirmerad mutation hos proband.

Kan vara av värde (Klass 2A)

- Vid läkemedelsinducerad TdP.

Kan övervägas (Klass 2 B)
- Upprepade QTc >460 mg (barn), >480 ms (vuxna) utan symtom.

Katekolaminerg polymorf ventrikeltakykardi (CPVT)

CPVT är en ärftlig jonkanalsjukdom som karakteriseras av tilltagande polymorfa ventrikulära extraslag och polymorf (”bidirektionell”) ventrikeltakykardi vid ansträngning och emotionell stress. Symtomdebut i form av svimningar med relativt hög risk för SCD från 6-årsåldern upp till 30−40 års ålder. Totala risken för SCD är okänd. Tidig diagnos och betablockad (även till asymtomatiska mutationsbärare) har god effekt mot symtom. Sjukdomsorsakande mutation identifieras i drygt hälften av fallen, i Ryanodinreceptorgenen (RyR2) i cirka 50 procent och i Calsequestringenen (CASQ2) i cirka 5 procent.

Förekomst i VGR: Prevalens okänd men låg, 20-tal kända fall i VGR varav de flesta är genetiskt utredda.

Rekommendationer för genetisk diagnostik:
Rekommenderas (Klass 1)
- Vid all misstanke på CPVT på grund av symtom, arytmi och familjehistorik.
- Kaskadscreening till förstagradsläktingar vid konfirmerad mutation hos proband.

Brugada syndrom (BS)

Brugada syndrom är en jonkanalsjukdom med stor risk för SCD från 20 års ålder, relativt vanlig i andra länder men ovanlig i Sverige (<100 patienter). Klinisk diagnos ställs på typiska EKG fynd som uppträder spontant eller som provoceras med ansträngning eller flekainid/ajmalin. ICD implantation skall erbjudas patienter med symtom och kan övervägas till asymtomatiska med uttalade EKG förändringar. I endast 20 procent av fallen där en sjukdomsorsakande mutation i Na-kanalen SCN5A (samma gen som vid LQT3) identifierats är kaskadscreening möjlig. Hos övriga 80 procent rekommenderas farmakologisk kaskadprovokation enligt ovan.

Förekomst i VGR: Prevalens varierar men är låg i Sverige, <10 säkra fall i VGR.

Rekommendationer för genetisk diagnostik:
Kan vara av värde (Klass 2A)
- Hos proband med säkerställd BS.

Rekommenderas (Klass 1)
- Kaskadscreening av förstagradsläktingar vid konfirmerad mutation hos proband.

Förmaksflimmer

Inga genetiska mönster har observerats hos familjer med anhopning av isolerat förmaksflimmer.

Rekommendationer för genetisk diagnostik:
Rekommenderas ej.

Bradyarytmier och överledningsrubbningar

Inga genetiska mönster har observerats vid familjära sinusknutedysfunktioner och AV block utan annat bakomliggande syndrom.

Rekommendationer för genetisk diagnostik:

Rekommenderas ej.

Kort QT syndrom (SQTS)

Ovanlig sjukdom med förmaksflimmer, svimning och risk för SCD i tidig ålder. Ingen enskild gen står för >5 procent av fallen.

Rekommendationer för genetisk diagnostik:
Rekommenderas ej.

Hypertrof kardiomyopati (HCM)

HCM är en sjukdom i myocytens sarcomer som på grund av progressiv hypertrofi och fibros leder till progressiva hjärtsviktsymtom och en risk för ventrikulära arytmier med en årlig SCD incidens på upp till 5 procent beroende på individuella riskfaktorer. En relativt hög prevalens på 1:500 för HCM leder därför till att HCM jämte oklar arytmidöd är den vanligaste orsaken till SCD hos unga (<35 år). För de flesta HCM patienter gäller dock att det är en långsamt progredierande sjukdom med låg risk för SCD och som inte kommer att påverka livslängden.
HCM anses vara dominant nedärvd men familjär anhopning av fall ses framför allt i familjer med en tidig sjukdomsdebut. Sjukdomen har varierande penetrans och patienten kan vara asymtomatisk i tidigt skede, trots hög risk för SCD, varför EKG undersökning av unga idrottare har diskuterats och implementerats, till exempel i Italien.
Differentialdiagnoserna vid HCM är många, framför allt hyperton kardiomyopati, varför diagnosen skall säkerställas enligt riktlinjer (se referenslista) innan genetisk utredning övervägs.
Vid genetisk diagnostik kan den sjukdomsalstrande mutationen fastställas i cirka 50 procent efter analys av två sarcomergener (MYH7 och MYBPC3) samt i ytterligare 10 procent efter analys av ytterligare två (TNNT2 och TNNI3). Nyare analysmetoder (NGS: next generation sequencing) med utvidgad analys av ytterligare gener utvärderas för närvarande och kan komma att förbättra detektionsnivån ytterligare. Därutöver ses HCM vid syndrom, till exempel Noonan’s syndrom och vid metabola sjukdomar till exempel lysosomala sjukdomar, som kräver särskilda ställningstaganden.
Gendiagnostiken anses som relativt robust med en hög detektionsnivå som ger möjlighet till uppföljning av mutationsbärare med avseende på sjukdomsutveckling och, i synnerhet, riskfaktorer.

Förekomst i VGR: Prevalens troligtvis 1:2 000. Kända fall i VGR 300−400 varav ett 50-tal är genetiskt utredda.

Rekommendationer för genetisk diagnostik:
Rekommenderas (Klass 1)

- När HCM diagnosen är säkerställd hos proband.
- Kaskadscreening till förstagradsläktingar vid konfirmerad mutation hos proband.

Konfirmerande genetisk diagnostik förkommer dessutom på patienter med misstänkt HCM men har inget stöd i internationella riktlinjer.

Arytmogen högerkammarkardiomyopati (ARVC)

ARVC karakteriseras av progressiv infiltration av fibrös vävnad och fett i myokardiet i högerkammaren och, i en del fall, även i vänsterkammaren. Sjukdomen orsakas av en defekt i desmosomen, en struktur som länkar samman myocyterna. Tidigt i förloppet ses ventrikeltakykardier med risk för SCD och senare, i en del fall, progressiv hjärtsvikt. ARVC anses orsaka åtminstone 10 procent av alla SCD hos unga. Till ARVC patienter med hög riskprofil, i allmänhet arytmier, rekommenderas ICD.
Den kliniska diagnosen bygger på kriterier avseende hereditet, EKG fynd, arytmier, bilddiagnostik (UCG och MR) samt biopsifynd och är ibland svår att ställa.
Sjukdomen anses autosomalt dominant nedärvd men med relativt låg penetrans varför familjära anhopningar (>1 fall) är relativt ovanliga. Den genetiska utredningen är komplex. Endast i 40 procent

av fallen kan en relativt säkert sjukdomsalstrande mutation identifieras i en av desmosomgenerna PKP2, DSP, DSG2, och DSC2. I 10 procent av fallen identifieras >1 potentiellt sjukdomsalstrande mutation och i ytterligare 10 procent av fallen påträffas i dessa gener ovanliga DNA sekvenser (polymorfismer) med osäker relevans. Slutligen har potentiellt sjukdomsorsakande mutationer påträffats i viss utsträckning hos friska. Det finns idag inga undersökningar, medicinering eller livsstilsråd som med säkerhet förebygger sjukdomsutbrott eller SCD hos mutationsbärare. Rekommendationerna för genetisk utredning är därför försiktigt hållna.

Förekomst i VGR: Prevalens anges till 1:5 000. Det finns ett 50-tal kända patienter i VGR varav ett tiotal är genetiskt utredda.

Rekommendationer för genetisk diagnostik:
Kan vara av värde (Klass 2A)

- Hos patient med säkerställd ARVC för att möjliggöra kaskadscreening.

Kan övervägas (Klass 2B)

- För konfirmation av diagnos hos patient med sannolik ARVC.

Rekommenderas (Klass 1)

- Kaskadscreening till förstagradsläktingar vid diagnostiserad mutation hos proband.

Dilaterad kardiomyopati (DCM)

Familjär DCM utgör cirka 25 procent av alla DCM. Sannolikt sjukdomsorsakande mutationer i ett stort antal gener har identifierats i 15−25 procent av probander med familjär DCM i olika studier men var och en av generna har identifierats hos <5 procent av fallen.

Rekommendationer för genetisk diagnostik:
Generell indikation för genetisk utredning vid DCM saknas. Vid DCM associerad med skelettmuskel- och mitokondriesjukdomar är genetisk utredning indicerad inom ramen för handläggning av grundsjukdomen. Vid familjär DCM med SCD finns indikation för specifik analys av Lamin A/C genen eftersom ICD behandling rekommenderas i tidigt sjukdomsskede.

Restriktiv kardiomyopati (RCM) och Non-compaction kardiomyopati

Familjära former av RCM och Non-compaction CMP har rapporteras.

Rekommendationer för genetisk diagnostik:
Genetisk utredning rekommenderas ej på grund av låg sensitivitet (<5 procent).

Marfans syndrom

Cirka 60 procent av patienter med Marfan syndrom har en mutation i fibrillingenen (FBN1), varav en mindre del är icke-nedärvda (nymutationer). Sensitivitet för genetisk diagnostik är högst vid typisk fenotyp (Gent kriterier, se referenslista) och vid familjär förekomst. Genetisk vägledning rekommenderas. Profylaktisk betablockad för att förebygga aortadilatation hos mutationsbärare kan övervägas, särskilt i familjer med uttalad fenotyp.

Förekomst i VGR: Prevalens 1:5 000. 100−200 fall kända i VGR, antal genetiskt utredda är sannolikt låg.

Rekommendationer för genetisk diagnostik:
Rekommenderas (Klass 1)

- Vid säkerställd Marfan syndrom hos proband.
- Kaskadscreening av förstagradsläktingar vid konfirmerad mutation hos proband.

Familjär pulmonell arteriell hypertension

Definieras som >1 PAH fall i en familj, utgör cirka 6 procent av alla PAH.

Rekommendationer för genetisk diagnostik:
Rekommenderas (Klass 1)

- Genetisk analys av BMPR2 (Bone Morphogenic Protein Receptor Type 2) hos proband (Klass 1).
- Kaskadscreening till förstagradsläktingar vid konfirmerad mutation hos proband.

Familjärt aortaaneurysm (FAA)

Abdominella aneurysm har multifaktoriell bakgrund och ultraljudsscreening av riskindivider rekommenderas, inte genetisk utredning. Thorakala FAA utgör 20 procent av fallen och bör remitteras för genetisk vägledning. Ibland rör det sig om syndrom varvid syndromspecifik genetisk utredning kan bli aktuell. Vid övriga FAA är mutation i ACTA-2 genen vanligast förekommande och ses i 14 procent.

Rekommendationer för genetisk diagnostik:
Kan vara av värde (Klass 2A)

- Genetisk analys av ACTA-2 och övriga FAA gener hos proband.

Rekommenderas (Klass 1)

- Kaskadscreening till förstagradsläktingar vid konfirmerad mutation hos proband.

Familjär hyperkolesterolemi (FH)

Heterozygot FH är vanlig med prevalens cirka 1:500. Vanligast är mutation i LDL receptorgenen där fler än1000 mutationer är beskrivna. Mutationen leder till tidigt insättande arterioskleros och ischemisk hjärtsjukdom. Identifikation av bärarskap är viktigt för att motivera patienten till livslång behandling med läkemedel trots biverkningar. Den genetiska utredningen är dock intimt kopplad till den kliniska utredningen och behandlingen varför speciell handlingsplan för genetisk vägledning/utredning FH inom VGR kommer att utarbetas utgående från Lipidmottagningen vid SU/S där forskning på FH bedrivs. Förekomst i VGR: Prevalens 1:500, vilket innebär >1000 patienter i VGR varav endast en mindre del är kända

Rekommendationer för genetisk diagnostik:
Rekommenderas (Klass 1)

- Genetisk analys av LDL receptorgenen och andra FH gener hos proband med familjär anhopning av hyperkolesterolemi/hjärtinfarkt.

Rekommenderas (Klass 1)

- Kaskadscreening till förstagradsläktingar vid konfirmerad mutation hos proband.

Medfödda hjärtfel och hjärtsjukdomar

Dessa patienter är i allmänhet knutna till barnkardiologiverksamheten (SU/DSBUS) eller verksamheten för vuxna med medfödda hjärtfel (SU/GUCH) och erhåller där genetisk rådgivning. I vissa fall kan dock remiss för specifik kardiogenetisk rådgivning och ställningstagande till genetisk utredning vara indicierat, till exempel vid syndrom.

Rekommendationer för genetisk diagnostik:
Saknas.

Utredning

Verksamheten Kardiogenetiskt resurscentrum (KGR) bedrivs i samarbete mellan kardiologi samt klinisk genetik på SU/Sahlgrenska. Handläggning av probander sker på Hjärtmottagningen och av förstagradssläktingar på Klinisk genetik.
Förutom den rent kardiogenetiska verksamheten organiserar KGR klinisk uppföljning av riskindivider inom dessa diagnosgrupper (se nedan) samt tjänstgör även i övrigt som ett kliniskt resurscentrum för patienter med dessa diagnoser. Kontaktuppgifter se sidan 8.

Vårdbegäran

Egenremiss

Proband eller förstagradssläkting kan utfärda egenremiss för genetisk vägledning och ställningstagande till genetisk diagnostik (proband) eller anlagsbärartest (förstagradssläkting). Remiss finns på hemsida för Klinisk genetik, Sahlgrenska universitetssjukhuset. Detta gäller även för förstagradssläkting inom VGR där proband diagnostiserats utanför VGR.

Läkarremiss

Med ledning av riktlinjerna ovan kan läkare i samråd med patienten utfärda remiss för vägledning/genetisk diagnostik/anlagsbärartest. Detta gäller även för förstagradssläkting inom VGR där proband diagnostiserats utanför VGR.

Remiss skickas till

Kardiogenetik, Hjärtmottagningen, Blå stråket 3, Sahlgrenska universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg.

Remiss proband

- Remissbedömning, kompletterande kliniska uppgifter och ev. svar på genanalys av släkting inhämtas.
- 1:a besök < 3 månader. Teambesök med genetisk vägledning (kardiolog, klinisk genetiker, ssk/genetisk vägledare).
- Blodprov för genetisk screening (ssk/genetisk vägledare) vid 1:a besök eller efter betänketid.
- 2:a besök (kardiolog, klinisk genetiker) för provsvar vilket tar 2−6 månader beroende på sjukdom och analysmetod. Provsvar meddelas. Vid positivt svar ges information om möjlighet för anlagsbärartest (läkarremiss eller egenremiss). Det är alltid probanden som kontaktar berörda släktingar, aldrig KGR! Vid negativt provsvar informeras om rekommendationer för kliniska undersökningar av förstagradssläktingar (se nedan).
- Vid avsaknad av mutation initierar KGR uppföljning av förstagradssläktingar.

Remiss förstagradssläkting

- Proband kan vara utredd i VGR eller annat centrum. Patienten kommer på läkarremiss (med personuppgifter och helst kopia av genetisk analys på proband) eller egenremiss (uppgifter beträffande proband finns eller efterforskas av genetisk vägledare).
- 1:a besök inom 1−2 månader. Teambesök med genetisk vägledning (klinisk genetiker, kardiolog). Flera individer ur samma familj kan bokas samtidigt.
- Blodprovstagning för anlagsbärartest vid 1:a besök eller efter betänketid (ssk/genetisk vägledare).
- 2:a besök för provsvar, i.a. efter 2−3 månader. Positivt svar ges av genetiker/kardiolog, negativt svar av genetisk vägledare. Vid positivt provsvar planering av klinisk uppföljning/behandling och diskussion om eventuell utvidgad kaskad-screening/informationsspridning i familjen.
- För släktingar bosatta utanför VGR kan KGR remittera dessa individer till respektive kardiogenetiska enhet för vägledning och eventuell anlagsbärartest.

Provtagning

Prover tas i allmänhet vid besök på Kardiogenetik och DNA prepareras av Klinisk genetik inför transport till analyserande laboratorium, som väljs utifrån utbud av analyser, kvalitet och kostnadsprofil. DNA biobankas på Klinisk genetik för eventuell senare användning, till exempel om ytterligare analyser senare efterfrågas.

Uppföljning

Ingen mutation identifierad hos proband

När den genetiska utredningen av probanden utfaller negativt är inte genetisk kaskadscreening möjlig. Likväl löper förstagradssläktingar risk att utveckla sjukdomen. Dessa behöver därför information och erbjudas kliniska undersökningar för att utesluta sjukdomsutveckling.
I samband med återbesök för (negativt) provsvar informeras probanden om rekommendationerna beträffande klinisk kaskadscreening enligt ovan och uppmanas att informera sina släktingar. Dessa kan då via egen- eller läkarremiss till KGR få vägledning och KGR kan på så sätt föreslå typ av undersökning och undersökningsintervall av dessa hos lämplig vårdgivare.
Fortsatt uppföljning av proband och förstagradssläktingar kan antingen ske via KGR eller inremitterande beroende på vilken finansieringsmodell som beslutas (se konsekvensbeskrivning).

Mutation identifierad hos proband

KGR ger riktlinjer för klinisk uppföljning av proband och övriga mutationsbärare vilken kan ske via KGR eller inremitterande beroende på vilken finansieringsmodell som beslutas (se konsekvensbeskrivning).

Kvalitetsindikatorer

Ansvarig vårdgivare uppmanas att fortlöpande rapportera uppföljning av proband och förstagradssläktingar till KGR som genom kvalitetsregister kan kvalitetssäkra uppföljningen av dessa riskindivider inom ramen för ett Nationellt samarbetsprojekt och möjliggöra rapportering till huvudman beträffande verksamheten.

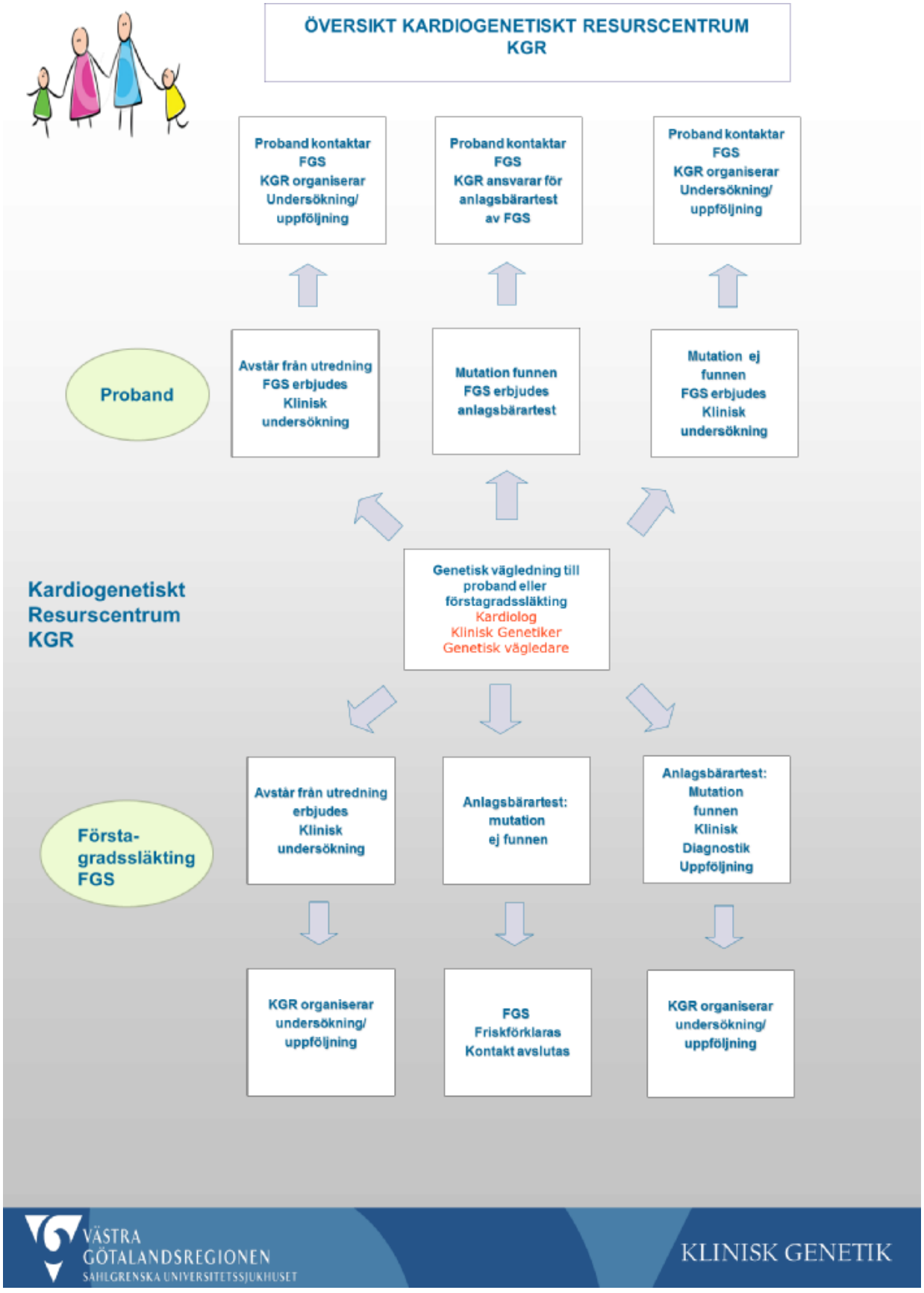
Kontaktuppgifter KGR

Kontaktpunkten Hjärta-kärl, 031-342 24 00.
Thomas Gilljam kardiolog, 031-343 52 29,
Anna Öfverholm klinisk genetiker 031-343 62 93
Malin Portillo ssk/genetisk vägledare 031-343 48 00

Bilagor

Bilaga 1. Flödesschema kardiogenetik
Bilaga 2. Litteratur och referenser
Bilaga 3. Underlag för beräkning
Bilaga 4. Medverkande

Bilaga 1. Flödesschema kardiogenetik



Bilaga 2. Litteratur och referenser

Litteratur

Elliott P, Lambiase PD, Kumar D. *Inherited Cardiac Disease*. Oxford University Press 2011.

Referenser

Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. *HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies*. This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13:1077-1109.

Tester DJ, Ackerman MJ. *Genetic Testing for Potentially Lethal, Highly Treatable Inherited Cardiomyopathies/Channelopathies in Clinical Practice*. *Circulation*. 2011;123:1021-1037.

Monserrat L, Mazzanti A, Ortiz-Genga M, Barriales-Villa R, Garcia-Glustiniani D, Gimeno-Blanes. *The interpretation of genetics in inherited cardiovascular disease. Cardiogenetics* 2011; 1:e8.

Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW. *2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation*. 2011;124:2761-2796.

Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MGPJ, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DMY, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. *Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed Modification of the Task Force Criteria*. *European Heart Journal*. 2010;31:806-814.

Radonic T, de Witte P, Groenink M, de Bruin-Bon R, Timmermans J, Scholte AJH, van den Berg MP, Baars MJH, van Tintelen JP, Kempers M, Zwinderman AH, Mulder BJM. *Critical appraisal of the revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome*. *Clinical Genetics*. 2011;80:346-353.

Bilaga 3. Underlag för beräkning av verksamhetens kostnad

Investeringsbehov
Verksamheten kan bedrivas inom nuvarande lokaler på Hjärtmottagningen SU/S samt Mottagning för Klinisk genetik SU/S. Investeringsbehov för skrivplats, kontorsmaterial, dator med mjukvara för datahantering beräknas till högst 15.000 SEK.
Verksamhetens omfattning
Dessa beräkningar bygger på aktuella data från kardiogenetik Linköping och Lund som var och en har ett befolkningsunderlag som är något mindre än VGR.
Verksamheten i VGR kan f.n. ta emot maximalt 70 familjer för genetisk vägledning per år. Av dessa kommer 10-20 att avstå från genetisk screening. Av 60 screenade probander kommer mutation att identifieras i högst c:a 30 fall (de flesta kommer att vara HCM/ARVC). För varje mutationsscreenad proband kommer mellan 2-6 individer att genomgå kaskadscreening (lägst för HCM/ARVC, högst för LQTS som dock är få per år), vilket motsvarar 90 screeningprover varav 45 mutationspositiva behöver behandlas/följas upp.

Typ av besök	Antal/år	
HM. Genetisk vägledning (proband)	70	K+G+V
KG. Provtagning efter betänketid (sköterska)*	25	V
HM. Återbesök efter provtagning proband**	60	K+G+V
KG. Nybesök kaskadscreening**	90	K+G+V
KG. Återbesök kaskadscreening**	90	45 K+G, 45 V
S:a	335***	

HM=Hjärtmottagningen, KG=Mottagning klinisk genetik
K=Kardiolog, G=Genetiker, V=Genetisk vägledare
*Gäller även kaskadscreening
**På mottagning Klinisk genetik. Flera individer ur samma familj bokas till gemensamt besök.
*** Umeå har >500 besök/'r

Hjärtmottagningen (HM)	130 besök/år
Klinisk genetik (KG)	205 besök/år
Kardiolog(K)	265 besök/år
Genetiker (G)	265 besök/år
Ssk/genetisk vägledare (V)	290 besök/år

Antalet "teambesök" med både kardiolog+genetiker kan tänkas minska på sikt men under "upplärningsperiod" behöver vi arbeta tillsammans för att finslipa modellen.
Bemanning

Kardiolog*	25%
ST kardiologi*	25%
Sjuksköterska (kardiologi)*	25%
Klinisk Genetiker*	25%
Ssk/genetisk vägledare*	25%
Sekreterarresurser*	10%

* Totala kostnaden för tjänst beräknad utifrån månadslön läkare 55.000, sjuksköterska 25.000, sekreterare 20.000 enligt modellen www.verksamt.se utvecklad av Bolagsverket, Skatteverket samt Tillväxtverket. Vid finansieringsmodell "blandad" och "decentraliserad" utgår ST kardiologi och sjuksköterska.

Laboratoriekostnader
Genetiska analyser är numera en global marknad där både nationella och internationella aktörer konkurrerar beträffande service, kvalitet och pris. Endast en svensk aktör finns (Klinisk genetik, Umeå)

som framför allt erbjuder LQTS och HCM analyser. Umeå har konkurrensfördelar inom dessa två diagnoser genom att ha en stor del av den svenska populationen och därigenom ett relativt täckande familjeregister. Ur kostnadssynpunkt har dock andra laboratorier konkurrensfördelar.
Analys av proband kan göras på två principiellt olika sätt:
Analys gen för gen tills man hittar sjukdomsmutationen.
Analys av de vanligast förekommande mutationerna.
Endast vid alternativ ii) kan individer med mutation i mer än en gen fångas (vanligtvis 2-10%). Vid alternativ i) kan i vissa fall analysen bli något billigare men på bekostnad av kvalitet.
Alla analyser har en grundkostnad på SEK 2800 till Klinisk genetik för preparation av DNA innan prov skickas till laboratorium. Resterande DNA sparas och kan användas om prov förkommer eller om ytterligare analys senare önskas.
Analys vid kaskadscreening kostar c:a SEK 3000 oavsett diagnos. Nedan följer översikt över kostnader för utredning av proband enligt alt ii).

Diagnos (Individ/år)	**Kostnad/pat***	**Kostnad/år***	
LQTS (2-3)	10000	30000	
HCM (20)	15000	300000	
ARVC (10)	15000	150000	
Marfan (3)	20000	60000	
Övriga (10)	20000	200000	
Kaskadscreen (90)	3000	270000	
S:a			**1.010.000**
Preparation av DNA	136 x 2800	380.800	
S:a			**1.390.800**

*Pris för laboratorium med lägst kostnad, analys av samtliga gener parallellt, alt ii).

Uppföljning
Samtliga dessa skall erbjudas klinisk diagnostik och uppföljning:
De familjer (10/år) som avstod från utredning
De med positiv mutationsscreening
De förstagradssläktingar där ingen mutation diagnostiserades hos probanden

Internationellt accepterade riktlinjer för uppföljning av anlagsbärare avseende undersökningsmodalitet och -frekvens finns inte. För HCM finns AHA.s riktlinjer (se referenslista). I allmänhet rekommenderas relativt täta kontroller som inte tar hänsyn till kostad-nytto aspekten och inte heller de psykologiska konsekvenserna.
Ett f.n. okänt antal anlagsbärare kommer med tiden att utveckla sjukdomen och kommer då att utgå ur uppföljningsprogrammet och ingå i den ”ordinarie” verksamheten. Låt oss där anta att 25% utvecklar sjukdomen under 10 års tid. ”Extrakostnaden” för kontrollverksamheten bör då reduceras i motsvarande omfattning

Kontrollfrekvens och kostnad för riskindivider (mutationsbärare m.fl.)
HCM: EKG+UCG vart 5:e år (vuxna) och varje år (< 18 år).
ARVC: EKG+UCG+Holter+LP EKG (+MR) intialt, upprepas vartannat år (<18 år), därefter vart tredje år.
Marfan's syndrom: UCG vartannat år (<18 år), därefter vart tredje till vart femte år. Kompletteras med MR vid misstänkt aortadilatation. OBS! Dessa patienter har även andra sjukdomsmanifestationer.
Övriga: I volym och därmed kostnad räknat är uppföljningen vid övriga diagnoser liten (c:a 10 individer/år). Undersökningar i.a. EKG samt i vissa fall Holter EKG och arbetsprov.

Diagnos*	Positiva mutationsbärare	Okänd mutation (3 per familj)
HCM	15	30
ARVC	8	15
Marfan	2	3
Övriga	6	6
S:a	31	54
S:a		**85**

Verksamheten genererar således varje år uppskattningsvis 85 presymtomatiska individer som behöver undersökningar i snitt vart tredje år, dvs. ett nytillskott av 25-30 undersökningstillfällen/år, dvs. efter 10 år 250-300/år, fördelat på kardiologkliniker i VGR.
Om varje undersökningstillfälle antas kosta i snitt SEK 7500 blir kostnaden första året 200.000/år men och efter 10 år 2.000.000/år.
De individer som under uppföljningen utvecklar sjukdomssymtom utgår ur cohorten "friska anlagsbärare" och ingår i cohorten manifest sjuka. Dessa utgår from denna tidpunkt ur denna kostnadsberäkning. T.ex., om 25% utvecklar sjukdomen efter 10 år reduceras denna kostnad med 25%, återstår 1.500.000.
Förstagradssläktingar som är negativa vid anlagsbärartest som utan mutationsscreening skulle ha underställts, ibland livslånga, kliniska kontroller utgör en besparingspotential som dock ej går att beräkna.

Undersökningsvolymer/år för kontroll av riskindivider (mutationsbärare m.fl.)

volym	efter 1 år	efter 10 år	10 år(-25%)
EKG	30 st	300	225
Arbetsprov	10 st	100	75
Holter EKG	15 st	150	110
LP EKG	3 st	30	22
UCG	20-25 st	225	168
MR	3 st	30	22

Bilaga 4. Personer som har bidragit med faktaunderlag och synpunkter

Thomas Gilljam	Kardiologi SU/S
Anna Öfverholm	SU/Klinisk Genetik
Malin Portillo	SU/Klinisk genetik
Jarl Torgerson	Analysenheten, VGR regionkansliet
Annelie Petersson	Regionkansliet
Göran Matejka	Sektorsrådet Kardiologi
Bert Andersson	Kardiologi SU/S
Mikael Dellborg	SU/GUCH
Anders Nygren	Barnkardiologi SU/DSBUS
Davood Javid	Kardiologi SU/Ö
Pyotr Platonov/Catarina Lundin	Kardiogenetik Lund
Cecilia Gunnarsson	Kardiogenetik Linköping
Robert Sjöman	Ekonomiavdelningen Kardiolog SU/S