

Aukin notkun á erfðaheilbrigðisþjónustu á Íslandi árin 2012-2017

Hákon Björn Högnason¹ erfðaráðgjafi

Vigdís Fjóra Stefánsdóttir¹ erfðaráðgjafi

Eirný Þöll Þórólfsdóttir¹ erfðaráðgjafi

Jón Jóhannes Jónsson^{1,2} læknir

Hans Tómas Björnsson^{1,2,3} læknir

¹Erfða- og sameindalæknisfræðideild Landspítala, ²læknadeild Háskóla Íslands,

³McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University.

Fyrirspurnum svarar Hákon Björn Högnason, hakonb@landspitali.is

Inngangur

Síðustu tvo áratugi hefur orðið bylting í erfðalæknisvísindum. Frá kapphlaupinu um raðgreiningu erfðamengis mannsins við upphaf aldarinnar hefur framþróun í raðgreiningartækni og erfðalæknisþjónustu verið hröð.¹ Einnig hefur möguleiki á að geta haft áhrif á samsetningu erfðamengisins með líftækni orðið að veruleika.² Samhliða hefur túlkun erfðaupplýsinga orðið sífellt flóknari.¹ Erfðaráðgjöf hefur verið hluti af heilbrigðisþjónustu allt frá miðri seinustu öld.³ Hún er mikilvægur þáttur í því ferli sem sjúkdómsgreining og túlkun niðurstaðna úr erfðarannsóknum er, ásamt vísun í viðeigandi eftirlit og meðferð þegar það á við.⁴

Formleg erfðaráðgjafareining hefur verið starfrækt innan erfða- og sameindalæknisfræðideildar á Landspítala við Hringbraut frá árinu 2006. Fram að því höfðu ákveðnir læknar tekið að sér að veita erfðaráðgjöf, helst í tengslum við krabbamein og meðgöngu.⁴ Frá 2006 hafa nokkur þúsund einstaklingar leitað til einingarinnar. Á tímabilinu 2012-2017 voru starfandi á einingunni tveir deildarlæknar, einn erfðaráðgjafi, ritari og náttúrufræðingur. Nú (2021) starfa á einingunni þrír sérfræðingar í erfðalækningum í hlutastarfi, þrír erfðaráðgjafar í fullu starfi, deildarlæknir, kandidat, tveir hjúkrunarfræðingar, sálfræðingur og tveir ritarar.

Þrívégis hefur orðið skyndileg og mikil aukning á komum í erfðaráðgjöf í tengslum við fjölmiðlaumfjöllun eða einstakan atburð. Í fyrsta sinn þegar stjórnvöld í Færeyjum ákváðu að bjóða öllum Færeyingum rannsókn fyrir efnaskiptasjúkdómnum CTD (*Carnitine transporter defect*) sem er algengur í Færeyjum og að

Á G R I P

INNGANGUR

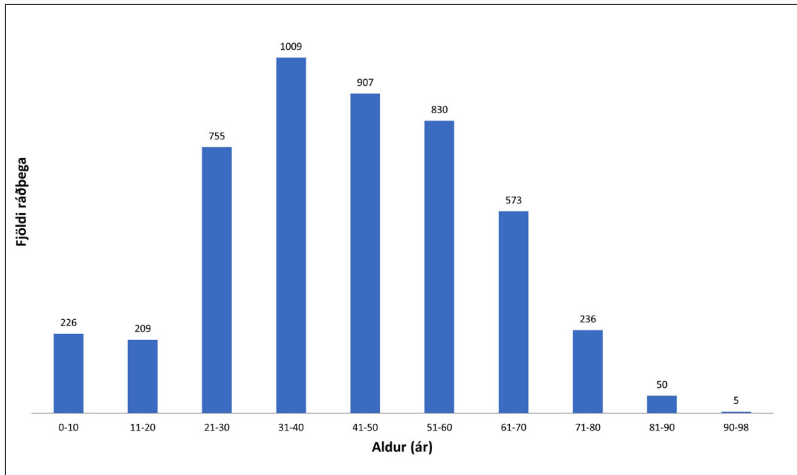
Formleg erfðaráðgjafareining hefur verið starfrækt á Landspítala við Hringbraut frá árinu 2006. Samhliða hefur áhugi og þörf á erfðalæknisfræði í almennri heilbrigðisþjónustu aukist til muna. Í þessari grein er starfsemi og útkoma erfðarannsókna hjá erfða- og sameindalæknisfræðideild Landspítala á 5 ára tímabili (2012-2017) tekin saman. Sérstaklega var horft til fjölda einstaklinga, ástæðu komu, ástæðu erfðarannsókna án aðkomu erfðaráðgjafar Landspítala og eins var nýtni (heilðarhlutfall rannsókna sem skila jákvæðri niðurstöðu) erfðarannsókna skoðuð.

AÐFERÐIR

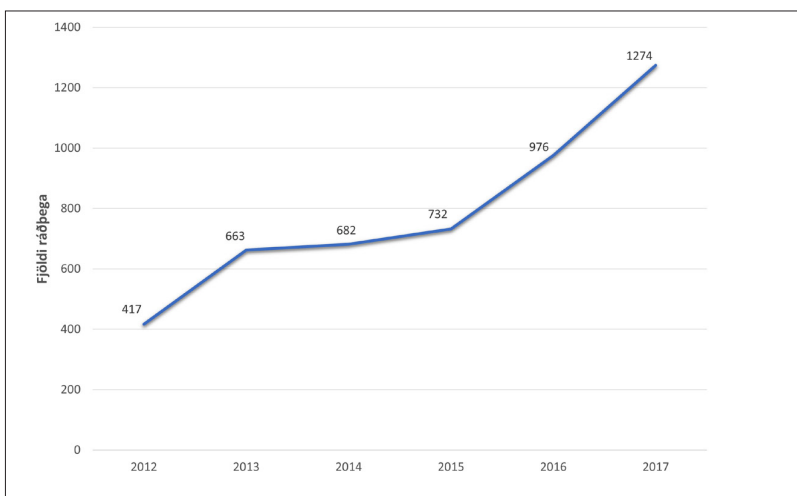
Gögn um komur voru fengin upp úr sjúkraskrárkerfi erfðaráðgjafar, Shire og Sögu/Heilsugátt.

NIÐURSTAÐA

Fjöldi þeirra sem sóttu þjónustu erfðaráðgjafareiningarinnar jókst árlega allt tímabilið. Ástæður fyrir erfðaráðgjöf reyndust vera krabbameinstengdar í tveimur þriðju hlutum tilfella. Aðrir komu vegna fjölskyldulægra sjúkdóma sem eru algengir á Íslandi, ýmist sjúkdóma sem erfast ríkjandi (dæmi: vöðvaspennuvisnun og ofvaxtarhjärtavöðvasjúkdómur) eða vegna víkjandi sjúkdóma (dæmi: mænuvöðvarýrnun og GM1-ganglio-síðkvilli). Algengast var að fólk færi í erfðarannsókn án aðkomu erfðaráðgjafar Landspítala vegna meðhöndlanlegra sjúkdóma, svo sem arfgengrar járnofhleðslu og bláæðasegatilhneigingar. Nýtni erfðarannsókna var metin fyrir a) leit að þekktum meinvaldandi breytingum, b) leit að meinvaldandi breytingum í stökum genum (eingengarannsóknir), c) fjölgenarannsóknir og d) ták- og heilerfðamengisrannsóknir. Leit að þekktri breytingu skilaði jákvæðri niðurstöðu í 33% tilvika og leit í stöku geni í 46% tilvika. Nýtni fjölgenarannsókna vegna krabbameina var lægri (20%) samanborið við aðrar fjölgenarannsóknir (40%). Þá var nýtni ták- og heilerfðamengisrannsókna 46%.



Mynd 1. Sýnir dreifingu aldurs þeirra sem komu í erfðaráðgjöf á árunum 2012-2017.



Mynd 2. Sýnir fjölda þeirra einstaklinga sem komu í erfðaráðgjöf á tímabilinu 2012-2017.

nokkru leyti á Íslandi vegna fjölda Færeyinga sem flust hafa til landsins.⁵ Í annað sinn árið 2013 þegar leikkonan Angelina Jolie skrifaði opið bréf í *New York Times* og sagði frá því að hún bæri meinvaldandi breytingu í *BRCA1*-geni.⁶ Að lokum varð nokkur aukning á komum í erfðaráðgjöf vorið 2018 í kjölfar þess að vefurinn arfgerd.is var opnaður hjá Íslenskri erfðagreiningu. Þar gat fólk leitað upplýsinga um hvort það bæri meinvaldandi breytinguna c.771_775del (betur þekkt sem 999del5) í *BRCA2*-geni.⁷

Eftir því sem höfundar vita best er þetta fyrsta samantekt á Íslandi á niðurstöðum erfðarannsóknna sem gerðar hafa verið í tengslum við erfðaráðgjöf. Hún nær yfir 5 ára tímabil (2012-2017). Ein leið til að taka saman niðurstöður erfðarannsóknna er að skoða nýtni (*yield*). Með nýtni erfðarannsóknna er átt við það hlutfall rannsóknna sem sýna jákvæða niðurstöðu á móti neikvæðum niðurstöðum og rannsóknum sem skila niðurstöðu með óþekktu klíniska þýðingu. Jákvæð niðurstaða þýðir að meinvaldandi erfðabrigði sem útskýrir sjúkdómsmynd einstaklings hefur fundist í erfðafni hans. Samhliða var tekinn saman fjöldi þeirra sem fengu erfðaráðgjöf og þeirra sem fóru í erfðarannsókn án aðkomu erfðaráðgjafar Landspítala. Til viðbótar voru ástæður fyrir komu og niðurstöður rannsókna skráðar.

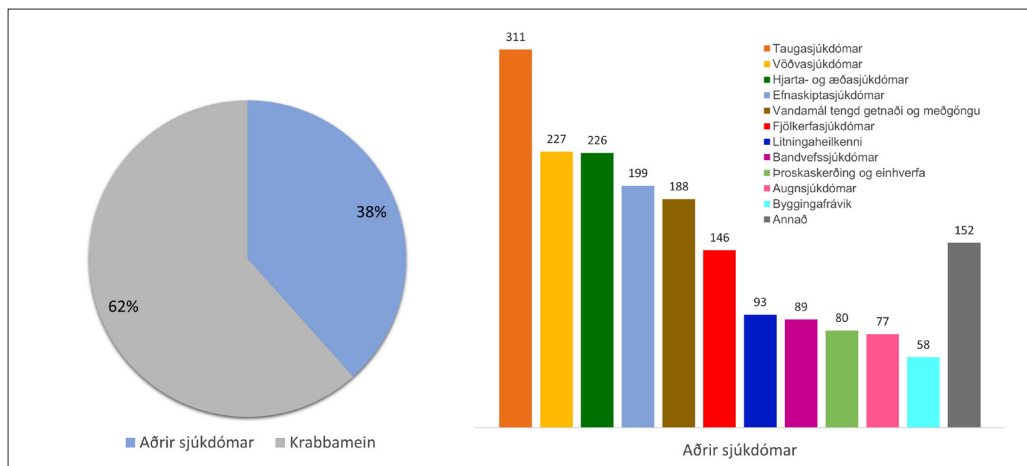
Aðferðir

Gögn um komur á árunum 2012-2017 í erfðaráðgjöf voru unnin upp úr sjúkraskrárkerfi ESD, Shire og Sögu/Heilsugátt. Shire var

meginsjúkraskrárkerfi deildarinnar fram til 2016 en Saga/Heilsugátt hefur verið notuð í vaxandi mæli eftir það. Þá voru upplýsingar fengnar frá DNA-rannsóknarstofu ESD um sýni úr einstaklingum sem bárust á sama tímabili og þau samkeyrð til þess að fá yfirsýn yfir þá sem fóru í erfðarannsókn án erfðaráðgjafar hjá ESD. Einnig voru tíðnitölur yfir litninga- og örflögurannsóknir fengnar beint frá litningarannsóknarstofu ESD. Mismunandi var hvar erfðarannsóknirnar voru framkvæmdar, á DNA-rannsóknarstofu Landspítala, frumulífræðideild spítalans eða á rannsóknarstofum erlendis. Einnig voru klínískar raðgreiningar gerðar hjá Íslenskri erfðagreiningu undir lok tímabilsins. Staðfesting og túlkun á niðurstöðum erfðarannsóknna fóru alltaf fram á erfða- og sameindalæknisfræðideild Landspítala. Öll eftirvinnsla á gögnum fyrir rannsókn fór fram í Excel og eftirfylgniupplýsingar voru sóttar í sjúkraskrárkerfi Landspítala (Saga/Heilsugátt).

Niðurstöður

Úr Shire og Sögu fengust upplýsingar um 5063 einstaklinga sem skráðir voru í erfðaráðgjafahluta kerfanna á árunum 2012 til 2017. Ef ekki fannst færsla um erfðaráðgjöf var viðkomandi ekki talinn með. Alls 4744 einstaklingar á aldrinum 0-98 ára höfðu skráða komu í 4807 skipti á tímabilinu (mynd 1). Meðalaldur var 43 ár (miðgildi: 49 ár). Stöðug aukning á komum var yfir tímabilið (mynd 2), frá 417 komum árið 2012 í 1274 árið 2017. Gögn um fjölda samtala sem jafngiltu komu (símaraðgjöf) eru aðeins til frá árinu



Mynd 3. Ástæður fyrir komur í erfðaráðgjöf eftir sjúkdómahópum.

2016 en þeim fjölgaði um ríflega helming, úr 575 í 1086 milli 2016 og 2017.

Helstu ástæður fyrir erfðaráðgjöf á þessu fimm ára tímabili voru krabbamein (n=2961, 62%). Á mynd 3 má sjá samsetningu annarra sjúkdóma en krabbameina (n=1846). Taugasjúkdómar voru algengastir (n=311, 17%), ásamt vöðvasjúkdómum (n=227, 12%) og hjarta- og æðasjúkdómum (n=226, 12%). Tafla I sýnir 20 algengustu ástæður fyrir komu í erfðaráðgjöf. Á eftir krabbameinum komu ýmsir sjúkdóma sem erfast ríkjandi. Af þeim má nefna til dæmis vöðvaspennuvísun (*myotonic dystrophy*, n=158, 3%), ofvaxtarhjärtavöðvasjúkdóm (*hypertrophic cardiomyopathy*, n=57, 1%), Marfan-heilkenni (n=33, 0,7%) og arfgenga heilablæðingu (n=24, 0,5%). Ráðgjöf vegna sjúkdóma sem erfast víkjandi og arberapröf í tengslum við þá var einnig stór hluti erfðaráðgjafar. Af þeim sjúkdómum má nefna mænuvöðvarýrnun (*spinal muscular atrophy*; n=106, 2%) og GM1-ganglio-síðkvilla (n=24, 0,5%) sem dæmi. Erfðaráðgjöf vegna meðgöngutengdra vandamála var einnig algeng (tafla I) og einkum eftir niðurstöðu um auknar líkur á litningafrávikum fósturs eftir samþætt líkindamat á fyrsta þriðjungi meðgöngu (n=32) og fósturgreiningu (n=44) (samtals n=76, 1,5%). Þá kom 1% vegna ýmissa annarra litningafrávik (n=49). Að lokum eru á listanum sjúkdómar sem oft er flókið að finna erfðaorsök fyrir, eins og einhverfa (n=27, 0,5%) og Ehlers-Danlos-heilkenni (n=41, 1%).

Gögn frá DNA-rannsóknarstofu ESD (tafla I) fyrir tímabilið sýna að fjöldi þeirra sem fóru í erfðarannsókn á Landspítala án skráðrar komu í erfðaráðgjöf (n=5503), er að stærstum hluta vegna tveggja sjúkdóma. Þeir eru arfgeng járnafhleðsla (*haemochromatosis*, n=3151, 57%) og bláæðasegatilhneiging (n=898, 16%). Sjúkdómar tengdir hjartarafleiðni eins og lenging QT-bils (*Long QT syndrome*, n=179, 3%) og ofvaxtarhjärtavöðvasjúkdómur (n=170, 3%) voru einnig algengar ástæður fyrir erfðarannsókn.

Skóðaðir voru mismunandi flokkar erfðarannsókna sem framkvæmdar voru að undangenginni erfðaráðgjöf á Landspítala. Teknar voru saman niðurstöður eftir leit að þekktum meinvaldandi breytingum (*target-testing*), örflögugreiningum (*array CGH*), raðgreiningum (*next generation sequencing*, NGS) á stökum genum, fjölgenarannsóknir (*gene panels*) og tákn- og heilerfðamengisrannsóknir (*whole exome sequencing*, *whole genome sequencing*).

Á tímabilinu voru framkvæmdar 2386 rannsóknir þar sem leit að var að þekktum meinvaldandi breytingum. Úr slíkum rannsóknum fékkst jákvæð niðurstaða í 33% tilfella (n=803). Neikvæðar niðurstöður voru 64% tilfella (n=1518). Niðurstöður úr 65 rann-

Tafla I. Sýnir 20 algengustu komuástæður í erfðaráðgjöf vinstra megin og 20 algengustu ástæður fyrir erfðaprófi án aðkomu erfðaráðgjafar Landspítala hægra megin.

Erfðaráðgjafareining		Án aðkomu erfðaráðgjafar Landspítala	
Sjúkdómur	Fjöldi	Sjúkdómur	Fjöldi
Krabbamein	2961	Arfgeng járnafhleðsla	3151
Vöðvaspennuvísun	158	Bláæðasegatilhneiging	898
Mænuvöðvarýrnun	106	Lenging QT-bils	179
Ofvaxtarhjärtavöðvasjúkdómur	57	Ofvaxtarhjärtavöðvasjúkdómur	170
Litningafrávik	49	Litningafrávik	70
Fósturgreining	44	Krabbamein	52
Ehlers-Danlos-heilkenni	41	Fabry-sjúkdómur	36
ARVD/C	40	Slímseigjusjúkdómur	26
Neurofibromatosis	38	Neurofibromatosis	25
Marfan-heilkenni	33	ARVD/C	25
Samþætt líkindamat	32	Mænuvöðvarýrnun	24
Einhverfa	27	Brotgjarn X-litningur	17
Slímseigjusjúkdómur	26	Vöðvaspennuvísun	17
Retinitis pigmentosa	26	Arfgeng heilablæðing	16
Endurtekin fósturlát	24	Dravet-heilkenni	16
GM1-ganglio-síðkvilli	24	Ósæðagúlpur	13
Arfgeng heilablæðing	24	MODY-sykursýki	13
Down-heilkenni	20	Marfan-heilkenni	12
Fabry-sjúkdómur	19	Arfbundin kólesterólhækkun	11
Wilson-sjúkdómur	19	Flogaveiki	10

sóknum (3%) voru ekki aðgengilegar í þeim gagnagrunnum sem notaðir voru við rannsóknina. Algengast var að prófað væri fyrir landnemastökkbreytingum í *BRCA1*- og *BRCA2*-genum (n=1725, 72%). Raðgreiningar á stökum genum voru 181 yfir tímabilið. Þar af skiluðu 83 (46%) jákvæðri niðurstöðu og 98 skiluðu neikvæðri niðurstöðu (54%)

Á árunum 2014-2015 voru fjölgenarannsóknir teknar í notkun sem hluti af erfðauppvinnslu, mest vegna krabbameina en einnig vegna annarra sjúkdóma. Í kjölfarið voru tákn- og heilerfðamengisrannsóknir teknar í notkun. Á mynd 4 má sjá samantekt á niðurstöðum þeirra rannsókna. 491 fjölgenarannsókn var framkvæmd á tímabilinu, 378 (77%) vegna krabbameina og 113 (23%) vegna annarra sjúkdóma. Nýtni fjölgenarannsókna tengdra arfgengum krabbameinum reyndist helmingi minni (20%) borið saman við aðrar fjölgenarannsóknir (40%) sem framkvæmdar voru yfir tímabilið. Nýtni tákn- og heilerfðamengisrannsókna var 46%. Gögn fengust um 88 slíkar rannsóknir, 53 (60%, nýtni = 40%) táknraðgreiningar og 35 (40%, nýtni = 52%) heilerfðamengisrannsóknir. Niðurstöður með óljósa klíniska þýðingu fengust í 56% tilfella í fjölgenarannsóknnum vegna krabbameina, 23% tilfella hjá öðrum fjölgenarannsóknnum og í 8% tilfella hjá tákn- og heilerfðamengisrannsóknum.

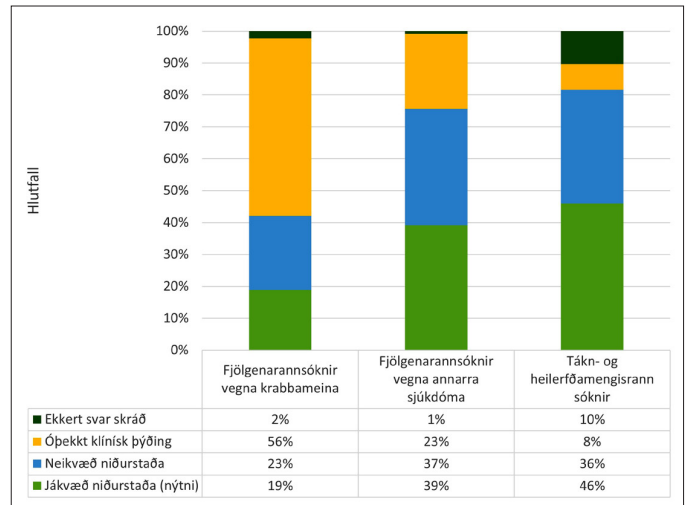
Samkvæmt gögnum frá litningarannsóknarstofu Landspítala fyrir tímabilið voru 475 örflögugreiningar gerðar. Í 34% tilfella var um að ræða eintakabreytingar (*Copy number variations*) á erfðafni (n=161). Slíkar breytingar leiða oft til örbrottfalls- og örtvöföldunarheilkenna en 16 slík tilfelli greindust í gegnum erfðaráðgjöf Landspítala á tímabilinu.

Umræður

Vegna þeirra skilyrða sem sett voru í upphafi rannsóknar er ljóst að þau náðu ekki að öllu leyti yfir raunverulegan fjölda einstaklinga sem komu í erfðaráðgjöf á tímabilinu. Einnig má nefna að um afturskyggna rannsókn var að ræða og upplýsingar því aðeins jafn góðar og fyrirliggjandi gögn. Í sumum tilfellum vantaði færslur. Einnig var ekki ljóst að alltaf væru skráð nöfn þeirra ættingja sem fylgdu ráðþegum í viðtöl og höfðu ekki bein tengsl við sjúkdóm en gagn af erfðaráðgjöfinni engu að síður. Einnig endurspeglar gögnin aðeins hluta þeirra sem fengu erfðaráðgjöf í gegnum síma.

Mikil aukning átti sér stað í erfðaráðgjöf á árunum 2012-2017. Mest varð aukningin milli 2012 og 2013 en þá fjölgaði komum um 59%. Þessi mikla aukning skýrist að hluta af þeim fjölda fólks sem leitaði sér erfðaráðgjafar eftir að leikkonan Angelina Jolie birti bréf í *New York Times* þar sem hún lýsti reynslu sinni af því að bera meinvaldandi breytingu í *BRCA1*-geni.⁶ Þá var aukningin minnst milli árana 2013 og 2014, eða um 3%. Auknum fjölda koma fylgir aukin þörf á þjónustu og þeirri þörf hefur verið mætt, einkum með innleiðingu nýrra rannsókna og fjölgunar starfsfólks.

Þegar ástæður fyrir rannsókn voru skoðaðar kom í ljós að nokkur áherslumunur var vegna þeirra sem fóru í erfðaráðgjöf og erfðarannsókn í kjölfarið og þeirra sem fóru í erfðarannsókn án aðkomu erfðaráðgjafar ESD. Það kemur ekki á óvart að algengustu sjúkdómarnir sem sent var í rannsókn fyrir án aðkomu erfðaráðgjafar Landspítala eru í flestum tilvikum meðhöndlanlegir og um einstaklinga undir eftirliti sérfræðinga að ræða. Á það sérstaklega við í tilviki sjúkdóma eins og arfgengrar járnafhleðslu og bláæðasegatilhneigingar. Hafa ber í huga að erfðarannsóknir eru ein af



Mynd 4. Sýnir tölulegar upplýsingar um niðurstöður og nýtni fjölgenarannsókna vegna arfgengra krabbameina í samanburði við fjölgenarannsóknir vegna annarra sjúkdóma og tákn- og heilerfðamengisrannsókna.

mörgum greiningaraðferðum og ekki í öllum tilfellum sú besta. Athuga þarf að ekki eru allir sem mælast með of hátt ferritín í blóði arfhreinir fyrir stökkbreytingar sem valda arfgengri járnafhleðslu. Breytingarnar sem um ræðir eru algengar í samfélögum N-Evrópu og því ekki óalgengt að arfblandnir einstaklingar mælist með of hátt ferritín í blóði.⁸ Í grein Favoloro kemur fram að nýtni erfðarannsókna á stökkbreytingum tengdum bláæðasegatilhneigingu (F5: G1691A og F2: G20210A) sé í kringum 10% á árunum eftir 2010.⁹ Munur á tengslum þessara sjúkdóma við erfðaráðgjöf Landspítala gæti útskýrst með því að viðeigandi erfðapróf eru hluti af stærri uppvinnslu sjúklings hjá viðeigandi sérfræðingum.

Tíðni ákveðinna erfðaprófa er lægri hér á landi en annars staðar. Það helgast af algengi ákveðinna landnemabreytinga í íslensku þýði. Þannig er slímseigjusjúkdómur töluvert sjaldgæfari hér á landi en í Evrópu og vöðvaspennuvisnun, sem var algengasta ástæða fyrir erfðaprófi á eftir krabbameinum, er töluvert algengari.^{10,11} Mögulega mun það hlutfall breytast með auknum fjölda greininga og auknum fjölda innflytjenda á Íslandi.

Ástæður fyrir erfðaráðgjöf (að krabbameinum undanskildum) virtist vera nokkuð jafndreifðar með tilliti til sjúkdómahópa (mynd 3). Þetta er áhugavert í ljósi þess að deildin er lítil og þjónustar fjölbreyttan sjúklingahóp. Nýtni fjölgenarannsókna vegna krabbameina (n=396) var nokkuð lægri (20%) en vegna annarra sjúkdóma (40%). Einnig var munur á hversu oft niðurstaðan óþekkt klínísk þýðing fékkst. Í fjölgenarannsóknnum vegna krabbameina var hlutfallið 56%, en 23% í fjölgenarannsóknnum vegna annarra sjúkdóma.

Talsvert hefur verið skrifað um áhrif erfðabrigða með óþekktu klíniska þýðingu, bæði á greiningarferlið og fyrir sjúklinga.¹ Erfðabrigði með óþekktu klíniska þýðingu geta oft flækt hvernig ráðþegi skilur niðurstöðu erfðarannsóknar og geta þau verið misskilin sem meinvaldandi.¹² Erfðaráðgjöf Landspítala tekur á móti sjúklingum eftir tilvísun frá heilbrigðisstarfsfólki en einnig er sjálfsvísun í boði. Viðtöl fara fram ýmist í síma, myndsíma eða á göngudeild. Aðgengi að þjónustunni hefur jafnan verið gott og biðlistar stuttir. Í ljósi þess hve há nýtnin er fyrir ákveðna sjúkdómahópa má áætla að fleiri gætu átt erindi í erfðaráðgjöf. Kostir

erfðaráðgjafar hafa verið vel skilgreindir og er því ljóst að hlutverk hennar innan almennar heilbrigðisþjónustu mun aukast.^{4,13} Greiningar í gegnum erfðaráðgjöf geta leitt til bættrar meðferðar fyrir ákveðna sjúklingshópa. Á rannsóknartímabilinu mætti til dæmis nefna sjúkdóma eins og Fabry-sjúkdóm og sum krabbameinsheilkenni. Í tilfelli Fabry-sjúkdóms var sértæk ensímuppþótarmeðferð (*Enzyme Replacement Therapy*) innleidd á tímabilinu.^{14,15} Fyrir krabbameinsheilkenni getur greining á erfðabætti leitt til innleiðingar ákveðinna lyfja í krabbameinsmeðferð. Nærtækasta dæmið væri Olaparib sem nýtist við meðferð á eggjastokkakrabbameinum hjá arfberum að *BRCA1/2*-stökkbreytingum.¹⁶

Lágt nýtnihlutfall í fjölgenarannsóknum vegna krabbameina gæti orsakast af lágum þröskuldi fyrir framkvæmd slíkra rannsókna hér á Íslandi. ESD tók nýverið upp nýja hnitmiðaða fjölgenarannsókn, svokallaða TSHC-rannsókn (*TruSight Hereditary Cancer Panel*, fjölgenarannsókn fyrir arfgeng krabbamein) sem gerð er hér á landi. Sú rannsókn felur í sér raðgreiningu á 113 genum sem tengd hafa verið við arfgeng krabbamein. Jafnframt leitast DNA-rannsóknarstofa Landspítala við að meta breytingar með óþekktu klíniska þýðingu í rannsóknarniðurstöðum með tilliti til einkenna og/eða fjölskyldusögu. Nýleg grein Samadder tók til nýtni úr 80 gena erfðarannsókn sem gerð var hjá 2984 manns með krabbamein. Jákvað niðurstaða fékkst í 13,3% tilfella og í 47,4% tilfella fundust breytingar með óljósa klíniska þýðingu.¹⁷ Nýtni fjölgenarannsókna vegna krabbameina var því hærra hér á landi á tímabilinu 2012-2017 (20%), en á sama tíma fékkst töluvert hærra hlutfall af breytingum með óljósa klíniska þýðingu (56%).

Nýtni ták- og heilerfðamengisrannsókna yfir tímabilið er 46%. Þættir sem hafa áhrif á nýtni þeirra gæti verið takmarkaður fjöldi slíkra rannsókna (n=88), sem fyrst voru innleiddar undir lok tímabilsins. Hér gæti einnig verið um að ræða ákveðna uppsöfn-

un tilfella þar sem hópur með skýr einkenni erfðasjúkdóms en án greiningar hafi fyrst þá fengið aðgengi að slíkum rannsóknum. Ef niðurstöður erlendra rannsókna eru skoðaðar reynist nýtni ták- og heilerfðamengisrannsókna almennt liggja á bilinu 25-50%.¹⁸⁻²⁰ Útkoma þeirra veltur þó á ýmsu. Gerð sjúkdóms, uppvinnsla sjúklings og fjöldi rannsókna sem framkvæmdar voru áður en gerðar voru ták- eða heilerfðamengisraðgreiningar, sem og hversu hár þröskuldur er til staðar að velja svo viðamikla og dýra rannsókn.¹⁸

Eftir því sem aðgengi að erfðarannsóknum eykst og kostnaður þeirra minnkar má gera ráð fyrir að þröskuldur fyrir erfðarannsókn lækki samhliða. Því má búast við með auknum fjölda rannsókna að nýtni erfðarannsókna lækki í framhaldinu. Samkvæmt verkferli erfðaráðgjafar Landspítala er hvert tilfelli metið með tilliti til þess hvort farið skal út í stærra rannsóknir eins og WGS/WES þegar aðrar erfðarannsóknir hafa ekki náð að útskýra einkenni sjúklings (skilað neikvæðum niðurstöðum). Í því samhengi hefur aðgengi að nýjum stærra erfðarannsóknum alltaf verið gott og almennt lágur þröskuldur fyrir áframhaldandi erfðauppvinnslu.

Lokaorð

Erfðaráðgjöf er í auknum mæli nýtt sem hluti af uppvinnslu einstaklinga í almennri heilbrigðisþjónustu. Tækniframförum og aukinni eftirspurn hefur verið mætt með innleiðingu nýrra rannsókna og fjölgun starfsfólks. Liður í því að bæta þjónustuna er að skoða og gera grein fyrir starfsemi einingarinnar. Þessari grein var ætlað að varpa ljósi á starfsemi yfir 5 ára tímabil. Áætlað er að endurtaka þessa rannsókn á 5 ára fresti en með því að birta töluvegur upplýsingar um starfsemina fæst regluleg yfirsýn yfir þjónustu erfðaráðgjafar Landspítala.

Greinin barst til blaðsins 17. maí 2021,
samþykkt til birtingar 12. nóvember 2021.

Heimildir

- Horton RH, Lucassen AM. Recent developments in genetic/genomic medicine. *Clin Sci* 2019; 133: 697-708.
- Perez Rojo F, Nyman RKM, Johnson AA, et al. CRISPR-Cas systems: Ushering in the new genome editing era. *Bioengineered* 2018; 9: 214-21.
- Resta RG. What have we been trying to do and have we been any good at it? A history of measuring the success of genetic counseling. *Eur J Med Genet* 2019; 62: 300-7.
- Stefánsdóttir V, Arngrímsson R, Jónsson JJ. Iceland—Genetic Counseling Services. *J Genet Counsel* 2013; 22: 907-10.
- Lund AM, Joensen F, Hougaard DM, et al. Carnitine transporter and holocarboxylase synthetase deficiencies in The Faroe Islands. *J Inherited Metabol Dis* 2007; 30: 341-9.
- Jolie A. My Medical Choice. *New York Times* 14. mars 2013.
- Stefánsdóttir V, Þórólfsdóttir EB, Högnason HB, et al. Web-based return of BRCA2 research results: One-year genetic counselling experience in Iceland. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 1656-61.
- Adams PC. Is DNA testing for hemochromatosis diagnosis reliable? *Exp Rev Molecul Diagnost* 2017; 17: 203-4.
- Favaloro EJ. Genetic Testing for Thrombophilia-Related Genes: Observations of Testing Patterns for Factor V Leiden (G1691A) and Prothrombin Gene "Mutation" (G20210A). *Sem Thrombos Hemostas* 2019; 45: 730-42.
- Bergsteinnsson H, Baldursson O, Clausen M, et al. 466 Cystic Fibrosis in Iceland 1955–2005; incidence, survival and CFT mutations in the Icelandic population. *J Cyst Fibr* 2006; 5: S102.
- Leifsdóttir G, Benedikz J, Jóhannesson G, et al. Spennuvísun (Dystrophia Myotonica): almennt yfirlit og algengi á Íslandi. *Læknablaðið* 2005; 91: 829-34.
- Clift K, Macklin S, Halverson C, et al. Patients' views on variants of uncertain significance across indications. *J Comm Genet* 2020; 11: 139-45.
- Patch C, Middleton A. Genetic counselling in the era of genomic medicine. *Br Med Bull* 2018; 126: 27-36.
- Þórisdóttir AL. Bræðurnir fá lyf við Fabry sjúkdómnum. *Morgunblaðið* 2013; 13. mars: 12.
- McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs* 201; 79: 543-54.
- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 241-28.
- Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, et al. Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients with Hereditary Cancer Syndrome. *JAMA Oncol* 2021; 7: 230.
- Sawyer SL, Hartley T, Dymant DA, et al. Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: Time to address gaps in care. *Clin Genet* 2016; 89: 275-84.
- Trujillano D, Bertoli-Avella AM, Kumar Kandaswamy K, et al. Clinical exome sequencing: Results from 2819 samples reflecting 1000 families. *Eur J Hum Genet* 2017; 25: 176-82.
- Lionel AC, Costain G, Monfared N, et al. Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genetic test. *Genet Med* 2018; 20: 435-43.

Increased use of genetic health care in Iceland 2012-2017

Hákon Björn Högnason¹
 Vigdís Fjöla Stefánsdóttir¹
 Eirny Þóll Þóroldsdóttir¹
 Jón Jóhannes Jónsson^{1,2}
 Hans Tómas Björnsson^{1,2,3}

¹Department of Genetics and Molecular Medicine, Landspítali Hospital,
²Faculty of Medicine, University of Iceland, ³McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University.

Correspondence: Hákon Björn Högnason, hakonb@landspitali.is

Key words: genetic counselling, genetic testing, health care, genetic disease, genetic health care

INTRODUCTION: A genetic counselling unit at Landspítali hospital (LSH) was established in 2006. Meanwhile, genetic testing has become an integral part of general health care. In this article we detail the outcome of genetic testing at the Department of Genetic and Molecular Medicine (DGM) at Landspítali over a five year period (2012-2017). Factors that were analyzed for the time period were: Number of patients, reason for referral, reason for genetic testing without genetic counselling and yield (proportion of positive tests) of genetic testing.

METHODS: Data was analysed from two medical record databases, Shire and Saga, used by the DGM in the time period.

RESULTS: The number of individuals coming for genetic counselling increased every year over the time period. Reasons for referral were cancer-related in two-thirds of cases. Other reasons for referral included various other familial disorders. Most common were autosomal dominant disorders like myotonic dystrophy, hypertrophic cardiomyopathy and autosomal recessive disorders like spinal muscular atrophy (SMA) and GM1-gangliosidosis. Most common reasons for genetic testing outside of the LSH GC unit was because of manageable diseases like hemochromatosis and F5/Prothrombin-related thrombophilia. Yield of genetic testing was assessed for a) known mutation testing / carrier testing, b) single gene testing, c) gene panel testing and d) whole genome and whole exome sequencing. Known mutation testing was positive in 33% of cases and single gene testing in 46% of cases. The yield of gene panel testing for cancer was found to be lower (20%) than gene panel testing for other disorders (40%). The yield of whole exome and whole genome sequencing was 46%.



Xarelto 15 mg og 20 mg filmuhúðaðar töflur – Stytt samantekt á eiginleikum lyfs
 Þetta lyf er undir sérstök eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi þess komist fljótt og örugglega til skila. Til kynna skal Lyfjastofnun um allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. **Virkt efni:** Rivaroxaban. **Ábendingar:** 15 og 20 mg hjá fullorðnum: Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf án lokusjúkdóms og einn eða fleiri áhættuþætt, svo sem hjartabilun, háþrýsting, áldur ≥ 75 ára, sjkursjúki, sögu um heilaslæg eða skammvinnit blóðþurrðarkast. Meðferð við segamyndun í djúplægum bláðum og segareki í lungum og til að fyrirbyggja endurteknar segamyndun í djúplægum bláðum og segareki í lungum hjá fullorðnum. **15mg hjá börnum:** Meðferð við bláðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláðasegareki hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára sem vega 30 kg til 50 kg eftir a.m.k. 5 daga upphafs segavarnarmeðferð með stungulyfi. **20 mg hjá börnum:** Meðferð við bláðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláðasegareki hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára sem vega meira en 50 kg eftir a.m.k. 5 daga upphafs segavarnarmeðferð með stungulyfi. **Frábendingar:** -Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnum. -Virki bláðing sem hefur klíniska þýðingu. -Áverki eða ástand þar sem talið er að hættu geti verið á mikilli bláðingu. Um getur verið að ræða sár sem er eða hefur nýlega verið í meltingarvegi. Illkynja axli þar sem mikil hættu er á bláðingu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega aðgerð á heila, mænu eða auga, nýlega innankúpubláðingu, þekktá æðahrúta í vélinda eða grun um slíkt, missmiði slag- og bláðatenginga, æðagúp, eða mjög afbrigðilegar æðar í mænu eða heila. -Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfum, t.d. ósundurgreindu (unfractionated) heparín, léttu (low molecular weight) heparín (enoxaparin, dalteparín o.s.frv.), heparín afleiðum (t.d. fondaparínux), segavarnarlyfum til inntöku (warfarín, dabigátran etexilat, apixaban o.s.frv.), nema við þær sérstöku aðstæður að verið sé að skipta um blóðþynningarmeðferð eða ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda öpunum aðalegg í miðlagri bláð eða slagæð. -Lífarsjúkdómur með blóðstorkuflunum og bláðingarhættu sem hefur klíniska þýðingu þar með talið hjá sjúklingum með skorpulíf af flokki Child Pugh B og C. -Meðgangsa og þryggingar. **Markaðsleyfishafi:** Bayer AG, Heimild: Umhúð í september 2021 úr Samantekt á eiginleikum lyfs (ágúst 2021). **Nálgast má upplýsingar um lyfið og samantekt á eiginleikum þess, fylgiseðil, verð og greiðsluþátttöku á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is. Vinsamlegast kynnið ykkur fræðsluefni ætlað læknum og sjúklingum (þ.m.t. öryggiskort sjúklinga) áður en notkun lyfisins hefst. Vinsamlegast hafið samband við umboðsaðila lyfisins (Icepharma hf.) í síma 540 8000 ef óskað er eftir fræðsluefni fyrir lyfið.**

BAY210913



Eliquis (apixaban) 2,5 mg og 5 mg filmuhúðaðar töflur.

Ábendingar: Eliquis 2,5 mg: Forvörn gegn bláðasegareki (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarlíðskipti eða hnélíðskipti. Eliquis 2,5 mg og 5 mg: Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, svo sem sögu um heilaslæg eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA), áldur ≥ 75 ára, háþrýsting, sjkursjúki eða hjartabilun með einkennum (NYHA flokkur ≥ II). Meðferð við segamyndun í djúplægum bláðum (DVT) og lungnasegareki (PE), og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláðum og lungnasegareki hjá fullorðnum. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnum. Virki bláðing sem hefur klíniska þýðingu. Lífarsjúkdómur sem fylgir blóðstorkuvilli og bláðingarhættu sem hefur klíniska þýðingu. Vefjaskemmdir eða kvillar ef það er talið vera áhættuþáttur fyrir verulegri bláðingarhættu. Þar með talið nýlegur eða virkur sárásjúkdómur í meltingarvegi, illkynja axli með mikilli bláðingarhættu, nýlegir áverkar á heila eða mænu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, nýleg innankúpubláðing, æðahrúta í vélinda eða grunur um slíkt, slagæða- og bláðatenging, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila. Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfi, t.d. ósundurgreint (unfractionated) heparín, létt (low molecular weight) heparín (enoxaparin, dalteparín, o.s.frv.), heparín afleiður (fondaparínux, o.s.frv.), segavarnarlyf til inntöku (warfarín, rivaroxaban, dabigátran, o.s.frv.), nema í þeim sérstök tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfum, ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda öpunum aðalegg í miðlagri bláð eða slagæð eða þegar ósundurgreint heparín er gefið meðan á brennsluáðgerð með hjartabráðingu vegna gáttatífs stendur.

Nálgast má upplýsingar um lyfið og samantekt á eiginleikum þess, fylgiseðil, verð og greiðsluþátttöku á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is.

Markaðsleyfishafi: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG.
 Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) dags. 15. apríl 2021
 Sá sem ávarir lyfinu þarf að hafa kynnt sér fræðsluefni (RMP) fyrir lyfið og tiltekið fræðsluefni ætlað sjúklingum (öryggisspjal fyrir sjúklinga) áður en notkun lyfisins hefst. Ef óskað er eftir fræðsluefni eða frekari upplýsingum má hafa samband við umboðsaðila: Icepharma hf., Lynghalsi 13, 110 Reykjavík, sími 540 8000.