

BAKGRUNDSINFORMATION

Syfte med genetisk testning i familj med känd patogen variant

De två vanligaste situationerna när denna fråga blir aktuell är:

- Då någon söker vårdkontakt efter att familjemedlem eller släkting diagnosticerats med en recessiv sjukdom eller påvisat anlagsbärarskap för en sådan.
- Då ett par söker vårdkontakt vid pågående eller planerad graviditet, där den ena partnern diagnosticerats med en recessiv sjukdom eller påvisat anlagsbärarskap för sådan.

Att ha en samsyn om hur stor risken för ett skadat barn som ska vara för att erbjuda en genetisk utredning och ett test kan vara av värde. Att ta en utgångspunkt i de bedömningar som gjorts i andra sammanhang, till exempel vid olika former av fosterdiagnostik för kromosomavvikelse, kan fungera som en vägledning för när en genetisk utredning av anlagsbärarskap ska erbjudas.

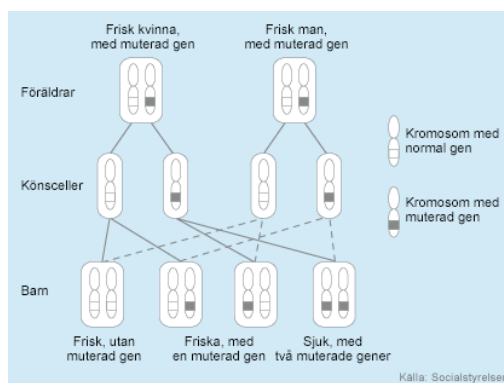
En sannolikhetsbedömning för att få ett barn med en allvarlig funktionsnedsättning kan aldrig ensamt avgöra vem som ska erbjudas en genetisk anlagsbärrutredning och fosterdiagnostik utan är ett av flera verktyg i vägledningsprocessen.

Detta dokument har avgränsats till att diskutera anlagsbärartestning i situationer då det finns ett känt sjukdomsorsakande anlag hos en partner eller biologisk släkting. Dokumentet avser därför inte att ge rekommendationer kring vägledning vid utvidgat anlagsbärartest (*Extended carrier screening, ECS*) och ger inte heller vägledning för rapportering av recessiva varianter påvisade under genetisk testning vid genetiska laboratorier. Genetisk vägledning i dessa situationer bör avhandlas separat. Se appendix för kortfattad information om ECS.

Autosomal recessiv sjukdom och nedärvning

Vi har alla en dubbel uppsättning av alla arvsanlag utom av dem som ligger på könskromosomerna.

För att autosomalt recessivt nedärvd sjukdom ska visa sig måste båda anlagen vara sjukdomsorsakande; individen är homozygot, se figur ovan. Det saknas således en normalvariant av anlaget vilket leder till sjukdom. Det innebär också att båda föräldrarna måste bära på ett sjukdomsorsakande och ett normalt anlag; de är därmed friska, heterozygota anlagsbärare. För paret blir i varje graviditet sannolikheten 25 procent att fostret ärver två skadade anlag och därmed utvecklar sjukdom. Sannolikheten att ärva ett förändrat anlag (frisk heterozygot anlagsbärare) är 50 % och sannolikheten att inte ärva något förändrat anlag 25 % (dvs homozygot för det normala anlaget). Se figur nedan, som är hämtad från Socialstyrelsens informationsmaterial.



Figur. Autosomal recessiv nedärvning

Det finns i maj 2021 >6 000 genetiska tillstånd orsakade av en sjukdomsassocierad fenotyper med monogen nedärvning genvariant. Av dessa är >autosomalt recessiva. Data är hämtat från databasen OMIM (<https://www.omim.org/statistics/entry>). Incidensen för respektive sjukdom (antalet födda per år) varierar, men de flesta har en incidens på mindre än 1/1 000 000 (*Nguengang Wakap S, et al, 2020*). Incidensen för en specifik sjukdom varierar även mellan populationer. Många recessiva sjukdomar innebär livslånga multipla sjukdomar med nedsatt livskvalitet och livslängd. Figuren ovan är hämtad från Socialstyrelsens databas sällsynta hälsotillstånd (<https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/>).

Konsanguinitet – en riskfaktor för autosomalt recessiv sjukdom

Konsanguinitet (släktgifte) innebär att uppgifter om incidens i befolkningen är otillräckliga för att bedöma vilken risk ett par har för att få ett barn med homozygoti för sjukdomsvarianten av genen. Då tex kusiner delar 1/8 av sina arvsanlag innebär det att det för medlemmar i en familj där det finns släktgifte finns ökade risker jämfört med den övriga befolkningsgruppen att få ett skadat barn. Riskberäkningar för släktingar vid konsanguinitet måste genomföras utifrån information från släkträd.

Vid konsanguinitet är genetisk vägledning med information om sannolikheter att få ett sjukt barn och information om möjligheten till anlagsbärartestning och fosterdiagnostik mycket viktig.

Vad är anlagsbärarundersökning?

Det finns två olika typer av anlagsbärarundersökning; anlagsbärartest och anlagsbärarscreening

Anlagsbärartest är en analys avsedd för friska individer i en familj där det finns ett känt sjukdomsorsakande anlag. Endast den sjukdomsassocierade genvariant som finns i familjen

undersöks. Utredningen börjar ofta efter att nedärvningsmönstret verifierat med undersökning av den sjuka personens föräldrar med förstegradssläktingar, för att sedan fortsätta med andra släktingar till dem som visats vara anlagsbärare. längre ut i släkten

Anlagsbärarscreening innebär en undersökning av friska individer utan känd familjehistoria för den aktuella sjukdomen. En vanlig orsak till denna undersökning är av partnern till en person med känt anlagsbärarskap för autosomalt recessiv sjukdom. I denna situation måste hela den aktuella genen undersökas eftersom vi inte vet var i genen en sjukdomsorsakande variant finns. Om partnern inte är en släkting så är det mycket sannolikt att det är en annan variant är partnerns. Då de variationer som finns i en gen kan vara dåligt karakteriserade, finns risk att man finner varianter där man inte kan slå fast om den är vars sjukdomsassocierad eller ej.

Foster- och embryodiagnostik

Fosterdiagnostik ska endast erbjudas om den medicinska nyttan är större än de förutsägbara riskerna (Socialstyrelsen, 2012, SOSFS 2012:20) med undersökningen. Det kan vara svårt att kvantifiera medicinsk nytta och risker och det är svårt att bedöma allvarlighetsgrad av ärftliga sjukdomar. Individens/parets livssituation, tidigare personliga upplevelser, erfarenheter, behov och värderingar har en betydande roll för bedömningen.

Alla fosterdiagnostiska utredningar är frivilliga och den gravida kvinnan har beslutsrätt om fosterdiagnostik ska utföras eller inte. Vårdgivaren har ansvar att på ett icke-direktivt sätt informera om vilka undersökningar och tester som är möjliga och tillgängliga för paret i den aktuella situationen (SFS 2006)

Då autosomalt recessiva tillstånd orsakas av avvikelser som finns i båda anlagen hos fostret bör fosterdiagnostik endast erbjudas om båda föräldrarna är anlagsbärare för en känd sjukdomsorsakande variant. Om den patogena varianten endast är känd hos den ena föräldern bör fosterdiagnostik inte erbjudas då den inte kommer att avslöja om fostret är sjukt eller ej. Genomiska utredningar av oklar natur, s.k., VUS (*variants of unknown significance*), innebär att den patogena betydelsen inte är säkerställd. Sådana varianter kan inte användas som underlag för fosterdiagnostik.

Fosterdiagnostik i detta sammanhang innebär en genetiska analys på celler från fostervatten eller moderkaka, och detta kräver ett invasivt prov i form av ett nålstick in i livmodern för att få tillgång till vävnad att analysera. Provtagningen är förenad med en mindre risk (<0.5%) för ett missfall vilket det kvinnan ska ha kännedom om i förväg.

Ett alternativ till invasiv fosterdiagnostik är att utföra embryodiagnostik, PGT (preimplantatorisk genetisk testning), dvs genetisk diagnostik före graviditeten. Paret får genomgå en IVF-behandling, och efter befruktningen tas en cell från varje embryo för

genetisk analys av den sjukdomsorsakande genetiska varianten. Endast embryon som inte är homozygota för sjukdomsanlaget väljs ut och ett implanteras i livmodern. Övriga embryon fryses för senare användning. Två behandlingscykler resulterar i dagsläget till att det föds ett barn i ca 40 % av fallen. PGT utförs i dagsläget på två universitetssjukhus i Sverige, Karolinska i Solna och Sahlgrenska i Göteborg.

Genetisk vägledning både innan och efter eventuell anlagsbärrutredning samt inför eventuell efterföljande fosterdiagnostik är av stor vikt för att paret ska få tillräcklig information och möjlighet till reflektion för att kunna göra informerade val.

Genetisk vägledning vid anlagsbärrtester av recessiva sjukdomar

Genetisk vägledning är en integrerad del av den genetiska testningsprocessen, och bör i någon form erbjudas både före och efter de flesta genetiska tester. Speciellt viktigt är det vid presymptomatisk testning i familjer med känd sjukdom. Genetisk vägledning ska ges av vårdmedarbetare med kliniskt genetisk kompetens för den diagnos som testet avser. Som vid alla sjukvårdsåtgärder ska det finnas en klinisk nytta är en förutsättning av åtgärden för att erbjuda genetisk testning.

Definition av genetisk vägledning

Genetisk vägledning är en process för informationsöverföring från en vårdgivare till en patient, eller annan familjemedlem. Vid monogena sjukdomar är informatören en läkare med kliniskt genetisk kompetens, en genetisk vägledare, en specialutbildad sjuksköterska. Syftet är att stödja individen eller familjen i att:

- förstå medicinska fakta om sjukdomen, inklusive sjukdomens ärftlighet och återupprepningsrisk. Förstå olika alternativ för att hantera återupprepningsrisken
- förstå annan information av relevans vid genetisk testning, vilket inbegriper social och psykosocial påverkan av testning, och hur det är att leva med det aktuella tillståndet.
- använda den genetiska informationen på ett meningsfullt sätt för att stödja hälsa, minska psykologiskt lidande och öka känsla av kontroll (*empowerment*).
- göra val utifrån medicinska fakta som stämmer överens med egna erfarenheter, behov och värderingar
- att hantera och förhålla sig till resultaten och informationen från den genetiska testen.

Anlagsbärrtestning i familj med känd recessivt nedärvd patogen variant

Anlagsbärrtestning för recessiv sjukdom saknar eller har mycket liten påverkan på individens hälsa. I kombination med patogen variant i samma gen hos partner är dock risken

25% att ett barn till paret utvecklar sjukdom. Anlagsbärartestning för recessiva sjukdomar bör utgå från en vårdenhet med kliniskt genetisk kompetens för den eller de sjukdomar som man vill utreda och bör föregås av genetisk vägledning.

När ska anlagsbärartestning erbjudas?

Anlagsbärartestning bör inom hälso- och sjukvården enbart genomföras vid tillstånd där den skadade homozygotens tillstånd väsentligen nedsätter livskvalitet och livslängd samt förorsakar en svår social situation för föräldrarna.

Vid konsanguinitet ser man oftast att båda föräldrarna till en sjuk individ bär på samma recessiva patogena variant. I sådana familjer kan det vara tillräckligt att enbart leta efter den i familjen segregande patogena varianten för att kunna ge god information om risken för släktingar att få ett sjukt barn.

Då det inte finns konsanguinitet och den patogena varianten är känd hos enbart den ene i paret måste man för en anlagsbärunderredning undersöka hela den involverade genen hos partnern.

Vid välkända sällsynta sjukdomstillstånd är genen ofta molekylärt väl karakteriserad, men inte alltför sällan upptäcks en okänd variant vars sjukdomsassociation inte går att bestämma; en sådan variant kallas "VUS", variant of unknown significance. Fynd av en VUS kan leda till förvirring hos den undersökte och dess familj då det kan vara svårt att förstå vår tolkning av det molekylärgenetiska fyndet som dessutom kan förändras med ökad kunskap om genens funktion.

Vid ovanliga hälsotillstånd är incidensen mycket låg. Om det föds färre än tre barn om året i Sverige med ett specifikt tillstånd så är sannolikheten för vem som helst i obesläktad i populationen att vara anlagsbärare mindre än 1/100. Sannolikheten för att få ett sjukt barn blir då mindre än 1/400. Vid så sällsynta tillstånd är även den gen i vilket förändringen uppstått på grund av sällsyntheten dåligt karakteriserad vilket leder till att man hittar många oklara varianter. Detta gör det svårt att få reda på om den variant som den undersökte bär på är sjukdomsassocierad eller ej. I sådana fall bör man avstå från att göra en genetisk utredning av partnern. Sannolikheten att partnern ska vara anlagsbärare och att paret ska få ett skadat barn blir också liten i förhållande till den totala risken att få ett barn med en funktionsvariation.

För ett syskon till anlagsbäraren blir sannolikheten för ett sjukt barn då hälften, dvs 1/800. För varje steg längre ut i släkten så halveras sannolikheten för att få ett sjukt barn.

Inom hälso- och sjukvården anses ett tillstånd som är vanligare än 1/100 vara en folksjukdom och på motsvarande sätt skiljer man inom humana molekylärbiologin mellan begreppen polymorfi, en variant vanligare än 1/100 och en sällsynt variant som då förekommer hos färre än 1/100 i befolkningen,

Det är omöjligt att dra en exakt gräns när man ska avstå från utredning, men i analogi med andra liknande situationer, t.ex., de avgränsningar som använts för att erbjuda fosterdiagnostik för kromosomavvikelse kan det vara vägledande att använda en anlagsbärrfrekvens av 1/100 samt en sannolikhet att få ett sjukt barn större än 1/800 som ett mått på när man ska överväga att erbjuda en utredning.

Etiska reflektioner

I ett offentligt finansierat hälso- och sjukvårdssystem är resurserna alltid knappare än behoven. Detta leder till att alla inte kan få den omfattning av vård de vill ha, dvs vårdgivaren måste prioritera. Det är viktigt att sådan prioritering sker öppet och med en nationell konsensus.

De etiska principerna formulerades i Prioriteringsutredningen "Vårdens svåra val" (SOU 1995:5) och antogs av genom Regeringens proposition "Prioriteringar inom hälso- och sjukvården" (prop 1996/97:60). Numera återfinns dessa i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30).

Till detta kommer att hälso- och sjukvården i sitt prioriteringsarbete måste ta hänsyn till annan lagstiftning som påverkar den aktuella situationen.

Principerna är rangordnade så att människovärdesprincipen går före behovs- och solidaritetsprincipen som i sin tur går för kostnadseffektivitetsprincipen. Detta innebär bland annat att svåra sjukdomar går före lindrigare även om de svåraste tillstånden tillåts kosta väsentligt mycket mer. Det är oförenligt med de etiska principerna att generellt låta behoven stå tillbaka på grund av exempelvis ålder, livsstil eller ekonomiska förhållanden. Däremot är det förenligt med de etiska principerna att i det enskilda fallet ta hänsyn till omständigheter som begränsar nyttan av medicinska åtgärder.

Riktlinjerna exemplifieras med fyra breda prioriteringsgrupper där de åtgärder som dessa riktlinjer diskuterar befinner sig i grupp II, prevention. En presymptomatisk utredning kan leda till minde lidande för den som får ökad kunskap om sina risker att få ett barn med en allvarlig skada orsakad av en genetisk faktor som finns i familjen. I bedömningen av vem som ska utredas kan i första hand *Behovs- och solidaritetsprincipen* åberopas, dvs allvarliga tillstånd med hög sannolikhet får företräde före lägre sannolikhet även om dessa är av samma allvarlighetsgrad.

Utmaningar

Även om professionen har en samsyn i hur genetisk testning och genetisk vägledning ska kunna erbjudas för dem som har behov av dessa tjänster är resurserna inte tillräckliga. Detta är inte unikt utan en konsekvens av att den offentliga hälso- och sjukvården har begränsade resurser och måste välja vilka åtgärder som ska prioriteras. Den genetiska vägledningen handlar huvudsakligen om information om vad ett genetiskt test är och vad det ger för möjligheter och begränsningar och vilka fördelar och avigsidor kunskap om framtida händelser kan ha.

Sammanfattningsvis så är kompetens- och resursfrågan tillsammans med frågor om behov och avgränsningar av vilken diagnostik som hälso- och sjukvården ska erbjuda det som kommer att vara de viktigaste för vårdgivarna att ta ställning till.

Internationella jämförelser

Några internationella riktlinjer för vem som bör erbjudas utredning finns inte, och nationellt varierar praxis vid olika verksamheter. En utgångspunkt för ett resonemang kan vara det som ASOG (American Society of Obstetrics and Gynecology) och ACMG (American College of Medical Genetics) för med ett gränsvärde för utredning. De föreslår att om anlagsbärfrekvensen i populationen kan förväntas vara större än 1/100 och därmed risken för ett par att få ett barn med tillståndet 1/40 000 ska utredning och anlagsbärartestning erbjudas.

Samtidigt kan man förvänta sig att om ett tillstånd är så pass vanligt att 1-2% av befolkningen är anlagsbärare så är den normala genetiska variationen bättre eller väl känd än för mer sällsynta tillstånd.

Arbetsgruppens sammansättning:

Ordförande:

Rebecka Pestoff, certifierad genetisk vägledare, Klinisk genetik, Linköping

Deltagare:

Ulf Kristoffersson, docent, specialist i klinisk genetik, fd överläkare, Avd f Klinisk genetik, Laboratoriemedicin, Lunds universitet

Charlotta Ingvaldstad Malmgren, genetisk vägledare, Karolinska Universitetssjukhuset

Josephine Wincent, ST-läkare klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset

Anna Poluha, Läkare, Uppsala

Eva-Lena Stattin, Läkare, Uppsala

Karin Runestam, Genetisk vägledare, Uppsala

Ekaterina Kuchinskaya, Läkare, Linköping

Anna-Lotta Hallbeck, Läkare, Linköping
 Kristina Juhlberg, Genetisk vägledare, Göteborg
 Maria Enoksson, Genetisk vägledare, Umeå
 Mattias Vågberg, ST-läkare, Klinisk Genetik, Norrlands Universitetssjukhus.
 Åsa Hagström, dr med vet. certifierad sjukhusgenetiker, Klinisk genetik och patologi, Skånes universitetssjukhus, Lund
 Samuel Gebre-Medhin, docent, överläkare, Klinisk genetik och patologi, Skånes universitetssjukhus, Lund

Referenser

OMIM. On-line inheritance in man: www.omim.org [2021-01-10]

Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, Murphy D, Le Cam Y, Rath A. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. Eur J Hum Genet. 2020 Feb;28(2):165-173. doi: 10.1038/s41431-019-0508-0

Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om fosterdiagnostik och preimplantatorisk genetisk diagnostik; SOFS 2012:20 3 §Vårdgivaren ska ansvara för att fosterdiagnostik endast erbjuds om den medicinska nyttan är större än de förutsebara riskerna.

SFS 2006:251 Lag om genetisk integritet mm med Förordning SFS2006:258.

EuroGenTest recommendations for genetic counselling, 2008

http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/pdf/guidelines_of_GC_final.pdf

ACMG statement 2013; [ACMG position statement on prenatal/preconception expanded carrier screening | Genetics in Medicine \(nature.com\)](https://www.nature.com/articles/nrg2013)

ACMG updated statement 2021; [Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics \(ACMG\) | Genetics in Medicine \(nature.com\)](https://www.nature.com/articles/nrg2021)

ASOG (American society of obstetrics and gynecology); <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/03/carrier-screening-for-genetic-conditions>

Appendix

Skillnader och likheter med utvidgat anlagsbärartest

Utvidgat anlagsbärartest (*Expanded carrier screening*) är en term för genetisk testning utan känd sjukdom eller mutation i familjen. Med detta test undersöker man i första hand patogena varianter i gener som är väl undersökta och med en anlagsbärrandens som är hög. Enligt American College for Medical Genetics and Genomics bör den överstiga 1/100. I en population i jämvikt blir då sannolikheten att få ett sjukt barn med en obesläktad individ 1/40 000.

Utvidgat anlagsbärartest innebär att ett par inför familjebildning kan testa sig för ett bredare spektrum av de vanligaste ärftliga sjukdomarna förekommande i populationen. Vid en sådan utredning undersöks från några enstaka gener till hundratals olika gener som är kopplade till olika ärftliga sjukdomar, som i sin tur har olika allvarlighetsgrad och olika bärarfrekvenser (Lazarin and Haque, 2016). Utvidgat anlagsbärartest kan även vara skraddarsydd för specifika populationer. Exempelvis kan de med etnisk bakgrund i Ashkenazi-judisk population testa sig för ett antal sjukdomar som av olika skäl är vanligare i dessa populationer än vad de är i den generella populationen. Exempel på sådana sjukdomar är Tay-Sachs, Gauchers sjukdom och cystisk fibros (Baskovich et al, 2016). Nackdelen med denna typ av begränsade testpaneler är att det är svårt att applicera en etnisk riskfaktor på en individ, vilket gör att ett test ger bättre utbyte om man använder mera generella paneler. (Lazarin and Haque, 2016).

Utvidgat anlagsbärartest finns inte tillgängligt inom den offentliga hälso- och sjukvården i Sverige, men är vanligt förekommande i andra länder, t.ex. USA. Det finns ett flertal företag som erbjuder test via Internet, antingen via privata läkarmottagningar eller direkt till konsumenten.

Målgruppen för testning är exempelvis par som inför familjebildning vill veta om de båda bär på patogena varianter i samma gen som riskerar att ha en 25 procents sannolikhet i varje gemensam graviditet att få ett barn med det recessivt nedärvda tillståndet. Detta dokument omfattar inte en bedömning av tillämpningen av utvidgat anlagsbärartest.

Det finns dock ett antal likheter mellan dessa frågeställningar. Båda hanterar risken för recessiva sjukdomar inför familjebildning, och målsättningen är att kunna informera par om risker så att de kan göra informerade val, och eventuellt få tillgång till fosterdiagnostik, till exempel PGD eller moderkaksprov.

Den största skillnaden är att utvidgat anlagsbärartest hanterar risker för många ärftliga sjukdomar samtidigt *utan* känd ärftlighet i familjen, så är avsikten med denna riktlinje att ge vägledning när man av prioriteringsskäl i den offentligt finansierade hälso- och sjukvården inte kan prioritera önskemål från familjer eller individer att genomföra ett molekylärgenetiskt test.

Genetisk screening

Genetisk screening innebär att testning genomförs av individer, familjer eller populationer som inte nödvändigtvis har en känd hög risk, utan där screening erbjuds systematiskt till hela (eller utvalda delar av) populationen, till exempel nyföddhetscreeningen för PKU och ett 20-tal andra recessiva sjukdomar. Genetiska screening erbjuds/utförs av olika verksamheter där olika yrkeskategorier kan ge informationen före och/eller efter utredningen/testningen. De som identifieras tillhöra en högriskgrupp med anledning av provsvaret skall erbjudas genetisk vägledning vid klinisk genetisk enhet eller av vårdgivare med kliniskt genetisk kompetens

En screeningutredning omfattar en eller flera gener. I största möjliga mån bör man undvika att genomföra tester som kan ge resultat som inte har efterfrågats. Om en screening av individens alla gener, till exempel helexom- eller helgenomsekvensering ändå erbjuds/övervägs ska individen genom information få möjlighet att ta ställning till eventuella oönskade konsekvenser av analysen. Av det informerade samtycket ska framgå vad patienten samtyckt till och vad samtycket inte omfattar. Vid provsvar som påvisat anlagsbärarskap, ska alltid genetisk vägledning ges vid kliniskt genetisk enhet eller i samråd med kliniskt genetiskt utbildade medarbetare. Genetiska fynd av oklar klinisk betydelse ska liksom normala varianter inte rapporteras till patienten då dessa inte är relevanta för frågeställningen.

Befintliga riktlinjer och praxis

Sammanfattning av praxis i Sverige

Utredningar angående anlagsbärarskap inom den offentliga sjukvården sker vid någon av de sex kliniskt genetiska enheterna. Det är främst den enskilda situationen som avgör om utredning kommer att erbjudas. I vad mån det finns nedskrivna konsensus inom en klinik som underlag för erbjudande om anlagsbärartestning för partner till någon med känt recessivt sjukdomsanlag, så varierar den idag mellan ca 1/400 till ca 1/800 risk för ett par att ett sjukt barn.

Internationella riktlinjer

Gränser för anlagsbärartestning: Förfrågan skickad till de nationella kliniskt genetiska organisationerna via European Society for Human Genetics and Genomics(www.eshg.org). Svar erhöles från:

Danmark: Dansk Selskab for Medicinsk Genetik: Anlægsbærerundersøgelse ved autosomal recessive sygdomme. Risk for sjukt barn skall vara mer eller lika med 1/800.

England:

Autosomal recessive mutation identified in proband's family AND carrier frequency more than 1 in 100 in the general population, OR there are common mutation(s) with >50% detection rate, OR couple are consanguineous/at least one member of the couple belong to a high risk ethnic group AND there are common mutation(s) specific to the ethnic group with >50% mutation detection rate

Autosomal recessive mutation NOT identified in proband's family, BUT there are common mutations OR couple are consanguineous OR at least one member of the couple belong to a high risk ethnic

group AND there are common mutation(s) specific to the ethnic group with >50% mutation detection rate.

Nederländerna, Norge, Finland, Island, Italien, Spanien: Saknar nationella riktlinjer