

Anbefalinger for patientgruppen *børn og voksne med sjældne sygdomme*

Retningslinjer for helgenomsekventering i regi af
Nationalt Genom Center

Indhold:

Specialistnetværkets medlemmer.....4

Resumé af anbefalinger5

Anbefalinger fra specialistnetværket for *børn og voksne med sjældne sygdomme*.....8

Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Birgitte Nybo (<i>formand</i>)
Region Syddanmark	Klinisk genetik	Christina Fagerberg (<i>næstformand</i>)
Region Midtjylland	Klinisk genetik	Pernille Axel Gregersen
Region Nordjylland	Klinisk genetik	Irene Kibæk Nielsen
Region Sjælland	Klinisk genetik	Zuzana Lohse
Region Hovedstaden	Klinisk genetik	Elsebet Østergaard
Lægevidenskabelige Selskaber	Pædiatri	Allan Lund
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Birgitte Diness
Lægevidenskabelige Selskaber	Neuropædiatri	Sabine Grønberg
Regioners Kliniske Kvalitets-udviklingsprogram	Sjældne sygdomme	Hanne Hove
Danske Patienter	Sjældne Diagnoser	Liselotte Wesley Andersen

Specialistnetværkets møderække: 17. januar, 24. februar, 22. marts og den 26. april 2022 (referater kan findes [her](#)).

Indstillinger, der ligger til grund for specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen:

- Sjældne sygdomme hos personer 15 år eller derover
- Sjældne sygdomme hos patienter over 15 år
- Unge/voksne med sjældne sygdomme

Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *børn og voksne med sjældne sygdomme*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 8.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
Indikation	<p>Patientgruppen børn og voksne med sjældne sygdomme indeholder følgende syv indikationer:</p> <p>Mistanke om en genetisk årsag og tilstanden skyldes ikke en i forvejen genetisk tilstrækkeligt afklaret sygdom og mindst en af følgende tilstande/fund:</p> <ol style="list-style-type: none">1. En eller flere misdannelser2. Komplekst sygdomsbillede/mistanke om monogen lidelse/andre symptomer hvor en genetisk diagnose mistænkes3. Mental retardering/psykisk udviklingshæmning, med IQ<70 eller behov for specialinstitution eller ikke mulighed for at leve et selvstændigt liv4. Skeletanomali5. Medfødt neuromuskulær eller neurologisk sygdom6. Mistanke om medfødt metabolisk sygdom7. Mistanke om bindevævslidelse med karanomalier
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet 600 per år. Det er derudover estimeret, at 400 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering.</p> <p>Der skal benyttes 1200 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter og familieanalyser (trio). Derudover ønsker specialistnetværket, at der de første to år benyttes yderligere 800 helgenomsekventeringer til tidligere henviste patienter.</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<p>Det anbefales, at helgenomsekventering erstatter den nuværende genetiske diagnostik i de fleste tilfælde.</p> <p>For ataksier bør der laves panel for de hyppigste spinocerebellare ataksier (repeatsygdomme), hvis fænotypen passer hermed.</p> <p>For mental retardering/psykisk udviklingshæmning bør undersøgelse for Fragilt X syndrom foretages før helgenomsekventering.</p>

Diagnostisk ud- bytte

Nuværende diagnostik

Det skal bemærkes, at det ikke er alle voksne med sjældne sygdomme, der får tilbudt genetisk undersøgelse i dag. De grupper af voksne, der i dag tilbydes genetisk diagnostik er fx patienter med ataksi og mistanke om metabolisk lidelse, der vil da oftest være tale om panelanalyser. For mange andre voksne vil der i dag ikke være tilbud om genetisk diagnostik, fordi genetisk diagnostik for visse grupper traditionelt har været tilgængelig via børneafdelinger, og derfor oftest været et tilbud til børn. Det drejer sig fx om patienter med mental retardering/psykisk udviklingshæmning, som kun i meget begrænset omfang har draget nytte af de nyere genetiske diagnostiske muligheder.

Estimat for hvor mange der med den nuværende diagnostik får en genetisk diagnose: Det estimeres, at 20-30 % af de patienter - som faktisk tilbydes genetisk udredning – med den nuværende genetiske diagnostik, får en genetisk diagnose.

For de sygdomsgrupper, hvor gen-paneler særligt anvendes, kan der findes litteratur-referencer. Nedenstående er blot et udpluk af disse:

- Neurologiske sygdomme:
 - Ataksier: ca. 20-30 % får en diagnose ved genpanel
 - Neuromuskulære sygdomme; ca. 40-50 %
- Skeletdysplasier: ca. 40-50 %
- Metaboliske sygdomme: ca. 70-80 % får en diagnose, hvis der er fundet en specifik mistanke ved metabolisk undersøgelse, mens 30-40 % får en diagnose, hvis mistanken udelukkende bygger på klinisk mistanke
- Bindevævslidelse med karanomalier ca. 10-30 %

Ved overgang til helgenomsekventering

Vurdering af den diagnostiske gevinst via litteratursøgning er vanskeliggjort ved, at der er tale om nogle ret diverse grupper, hvor det er svært at finde sammenlignelige grupper i litteraturen. Herunder angives et udpluk af referencer, der skal ses som netop et udpluk, og ikke nødvendigvis repræsentative for hele den respektive gruppe. Den diagnostiske gevinst ved omfattende sekventering forventes generelt øget med tiden, idet viden om nye sygdomsfremkaldende gener øges til stadighed.

1. Misdannelser: op til 30 % i ikke-isoleret diafragmahernie, dog formentlig færre voksne pga. en vis mortalitet. Ved venstresidige obstruktive hjertemisdannelser (hypoplastic left heart syndrome, aorta stenose, bicuspid aortaklap, coarctatio aortae og interrupted aortic arch) finder man 10-20 %.
2. Komplekst sygdomsbillede/mistanke om monogen lidelse/andre symptomer hvor en genetisk diagnose mistænkes, ikke omfattet af andre netværk: der er ikke separate publikationer om denne gruppe, Ved stærk mistanke om genetisk årsag og syndromal fænotype, er den diagnostiske gevinst formentlig høj (erfaringsmæssigt 40-50 %), hvis ikke der allerede er lavet exomsekventering. For gruppen med komplekse sygdomsbilleder, som ikke genkendes som et kendt genetisk syndrom, er den diagnostiske gevinst mere usikker. For denne patientgruppe kan et normalt svar på triengenom-analyse dog også være vigtigt.
3. Mental retardering/psykisk udviklingshæmning: 15-40 %
4. Skeletanomali: 40-50 %

5. Medfødte neurologisk lidelse/neuromuskulær lidelse: Der er ret stor diagnostik gevinst ved CNS-misdannelser/anomalier, således 20-50 % for Dandy Walker malformation hhv cerebellar hypoplasi
6. Metabolisk lidelse: formentlig lidt større end ved paneler, især hvis der suppleres med trio for de patienter, hvor man ikke finder årsagen ved genomsekventering med panel.
7. Mistanke om bindevævs lidelse med karanomalier: formentlig lidt større end ved paneler, især hvis der suppleres med trio for de patienter, hvor man ikke finder årsagen ved genomsekventering med panel.

Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

I fremtiden forventes helgenomsekventering at kunne medføre:

- Ændring i medicinering/behandling
- Ændring i procedurer eller opfølgning.
- Henvi sning til specialist.
- Ophør af behandling.
- Kliniske forsøg.
- Familiefokuseret outcome.
- Reproduktivt fokuseret outcome.
- Psykosocialt outcome.

Analyse- og laboratoriemæssige behov

Nødvendige for igangsættelse:

- Analyse på blod
- SNV (germline)
- CNV analyse (germline)

Ovenstående er implementeret på NGC's infrastruktur.

Ikke nødvendig for igangsættelse:

- Akut svartid
- DNA fra hudbiopsi
- Mosaikanalyse

Anbefalinger fra specialistnetværket for børn og voksne med sjældne sygdomme

Specialistnetværket har, jf. opgave 1 i kommissoriet, afgrænset patientgruppen og præciseret, hvilke indikationer den indeholder ud fra den indstilling, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen. Herudover har de bl.a. beskrevet, hvilke kliniske kriterier der skal være opfyldt for at kunne henvise til helgenomsekventering, hvad det forventede antal helgenomsekventeringer er per år, hvad det forventede diagnostiske udbytte er samt hvilken forventet merværdi patienten kan opnå set i forhold til eksisterende genetisk udredning. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Den fulde beskrivelse kan læses i nedenstående skema.

Indikationer for sjældne sygdomme hos voksne

OBS! Nærværende skema omhandler kun gruppen af voksne. Sjældne sygdomme hos børn og unge under 18 år er tidligere blevet afgrænset, og anbefalingerne er godkendt af Styregruppen for implementering af personlig medicin.

Indikationer

Indikationer for denne gruppe er for de flestes vedkommende som for den allerede godkendte gruppe børn og unge under 18 år, men modificeret så det passer til voksne og hvor relevant koordineret med andre specialistnetværk i NGC.

Det er valgt, at indikationerne er samlet i et enkelt skema. Ligesom det var tilfældet for Sjældne sygdomme hos børn og unge under 18 år.

Indikation for helgenomsekventering ved NGC er:

Mistanke om en genetisk årsag **og**

Tilstanden skyldes ikke en i forvejen genetisk tilstrækkeligt afklaret sygdom **og**

Mindst en af følgende tilstande/fund:

1. En eller flere misdannelser
2. Komplekst sygdomsbillede/mistanke om monogen lidelse/andre symptomer hvor en genetisk diagnose mistænkes, hvor denne ikke er omfattet af andet specialistnetværk
 - Ved komplekst sygdomsbillede forstås symptomer fra to eller flere organsystemer, hvor sygdomsbilledet vurderes usædvanligt og ikke svarer til en kendt lidelse
 - Ved mistanke om monogen lidelse/andre symptomer hvor en genetisk diagnose mistænkes, og som ikke er omfattet af andet specialistnetværk, og hvor sygdomsbilledet kan være komplekst, men ikke behøver være det

3. Mental retardering/psykisk udviklingshæmning, med IQ<70 eller behov for specialinstitution eller ikke mulighed for at leve et selvstændigt liv. Både isoleret og syndromal mental retardering/psykisk udviklingshæmning omfattes.
4. Skeletanomali, eksempelvis forkortede rørknogler, kraniosynostose, skeletdysplasi eller dværgvækst.
5. Medfødt neuromuskulær eller neurologisk sygdom eksempelvis symptomgivende misdannelser i centralnervesystemet, leukoencefalopati eller mikro-/makrocefali, arthrogyrose. Ataksi, epilepsi, myopati (isoleret ataksi, epilepsi og myopati er omfattet af specialistnetværket Neurogenetik).
6. Mistanke om medfødt metabolisk sygdom
7. Mistanke om bindevævslidelse med karanomali med mindst to af følgende:
 - udposning på større arterier
 - aneurismer
 - svær hypermobilitet med Beighton score 6 eller mere og/eller ledluksationer
 - spontane perforationer af lunger eller andre indre organer
 - dysproportioneret skelet
 - brok (hernier)
 - førsteledsslægtning med alvorlig event med enten organ eller karperforation /operationskrævende aneurisme
 - generel dysmorfier der leder tanken hen på genetisk bindevævslidelse eller lign.

Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)

NB! Nedenstående ICD10-koder er eksempler. Der kan således være andre ICD10-koder, som er relevante.

1. Misdannelse(r). Der kan være tale om forskellige ikke nærmere definerede misdannelser. Der findes mange ICD10-koder for medfødte misdannelser, følgende er blot nogle eksempler: DQ870, DQ872, DQ897A, DQ873
2. Komplekst sygdomsbillede/mistanke om monogen arvelig sygdom/andre symptomer hvor en genetisk diagnose mistænkes. Der er tale om en broget gruppe, som ikke har egen ICD10-kode

3. Mental retardering/psykisk udviklingshæmning. ICD10-koder DF799, DF700, DF701, DF709, DF708, DF844, DF721, DF791, DF780, DF710, DF711, DF720, DF728, DF730, DF719, DF731, DF781, DF788, DF798, DF739, DF789, DF790, DZ810, DF718, DF729, DF738
4. Skeletanomali, eksempelvis forkortede rørknogler, kraniosynostose, skeletdysplasi eller dværgvækst. Endvidere artrogrypose. Det er ikke alle, der har tilknyttet en ICD10-kode, men følgende kan være relevante: DQ875, DQ678, DQ750, DQ751, DQ871, DE343B, DQ771, DQ775, DQ778A, DQ743
5. Medfødt neuromuskulær eller neurologisk sygdom. Det er ikke alle, der har tilknyttet en ICD10-kode, men følgende kan være relevante: DG939, DG934, DG919, DQ029, DQ045, DA812, DQ042, DQ046C, DQ753, DQ043F, DQ046B, DQ078C, DG969, DG379, DR908, DG968
6. Mistanke om medfødt metabolisk sygdom. Der kan være tale om en række forskellige sygdomme: for voksne vil der oftest være tale om sygdomme, som enten debuterer i voksenalderen eller har haft debut i barnealderen, men ikke er blevet diagnosticeret her. Der er tale om en række forskellige sygdomme, ikke alle har egen ICD10-kode, men følgende kan være relevante: DZ834, E70-E90.
7. Marfan syndrom, DQ874; Loeys Dietz syndrom (ingen ICD10 kode), Vaskulær Ehlers Danlos Syndrom, Periodontal Ehlers Danlos Syndrom (DQ796 = Ehlers Danlos syndrom)

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

For samtlige indikationer anført nedenfor gælder, at der skal være mistanke om en genetisk årsag.

1. Misdannelser. Der kan være tale om en række ikke nærmere definerede misdannelser
2. Komplekse sygdomsbilleder/mistanke om monogen lidelse/andre symptomer hvor en genetisk diagnose mistænkes som ikke er omfattet af andet specialistnetværk
 - a. Med til gruppen af komplekse sygdomsbilleder hører patienter, som ofte har været set af flere forskellige specialer, men ikke "hører til nogen steder". Mange af disse patienter hører ind under hvad man kan betegne som "udiagnosticerede sjældne lidelser"
 - b. Komplekse sygdomsbilleder og mistanke om monogen lidelse kan ikke meningsfuldt defineres

nærmere, da disse netop karakteriseres af at de ikke passer ind i kendte sygdomskategorier, eller tilhører så sjældne sygdomskategorier, at de ikke er omfattet af andre specialistnetværk

3. Mental retardering/psykisk udviklingshæmning. Hvis der er udført en kognitiv test, der beskriver personens kognitive formåen kan dette defineres ved total IQ<70. Ikke alle har fået lavet en kognitiv test, hvorfor det at have behov for en specialinstitution eller ikke have mulighed for at leve et selvstændigt liv også er omfattet.
4. Skeletanomali mv. denne kategori omfatter mistanke om en sygdom i skelettet, fx sygdomme i kraniet eller dværgvækst. Medfødte sygdomme med kontrakturer i led er også omfattet
5. Medfødt neuromuskulær eller neurologisk sygdom. Kategorien omfatter en række medfødte sygdomme i nervesystemet, herunder hjernen og/eller muskulatur
6. Metabolisk sygdom: Mistanke om en medfødt genetisk sygdom i kroppens stofskifte, ekskl. formodede endokrine sygdomme.
7. Patienter hvor der er mistanke om genetisk betinget svagt bindevæv fx på baggrund af: udposning på større arterier, aneurismer, svær hypermobilitet og/eller ledluxationer, spontane perforationer af lunger eller andre indre organer, dysproportioneret skelet eller brok (hernier)

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?	Ja , der skal være uafklaret patogenese/ætiologi.
Skal der være familiær disposition?	Nej, det er ikke et krav med familiær disposition.
Er der er særlige alderskriterier?	Voksne over 18 år er omfattet af dette skema. Vedr. 1.-6: Ingen særlige alderskriterier herudover.

Vedr. 7: Hvor mistanken er beroende på to og kun to symptomer, og det ene er svær hypermobilitet, skal det andet være debuteret < 50 år.

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Ud over hvad der er anført under indikationer, skal der ikke være særlige kliniske symptomer tilstede eller fraværende.

Hvilke parakliniske undersøgelser skal foretages før helgenomsekventering tilbydes? (laboratoriediagnostik, inklusiv genetiske analyser, patologi, billeddiagnostik, andet?)

Der kan være undersøgelser, som er oplagte før genomsekventering for de enkelte sygdomsenheder. Der er tale om en vurdering fra gang til gang. Nedenstående er eksempler:

For mental retardering/psykisk udviklingshæmning bør undersøgelse for Fragilt X syndrom foretages.

Lokalt kan der for mental retardering/psykisk udviklingshæmning være krav om at kromosom mikroarray er udført før helgenomsekventering, men overordnet set er det ikke et krav, da kopitelsvarianter kan ses ved helgenomsekventering.

For ataksier bør der laves panel for de hyppigste spinocerebellare ataksier (repeatsygdomme), hvis fænotypen passer hermed.

For metaboliske sygdomme kan der - afhængig af den konkrete mistanke og under hensyntagen til hvor meget det haster at stille en genetisk diagnose - være parakliniske analyser, som bør foretages inden helgenomsekventering. Det kan fx være urin-metabolisk screening.

Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?

Nej, der er ikke krav om varighed af tilstand før henvisning til helgenomsekventering.

De fleste tilstande vil dog være medfødte, og mange har således blot ikke fået en diagnose i barndommen.

For nogle indikationer kan symptomer være opstået akut i voksenalderen, det gælder fx visse metaboliske sygdomme.

Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?

Der er ingen specifikke differentialdiagnoser, som skal udelukkes. Det forudsættes dog, at patienterne er udredt således at man med rimelighed mistænker en genetisk årsag.

<p>Er der særlige krav til forudgående behandling?</p>	<p>Nej , der er ikke særlige krav til forudgående behandling.</p>
<p>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)</p>	<p>Faglig drøftelse inden rekvirering bør foregå i samarbejde med en speciallæge i klinisk genetik evt. i regi af MDT-samarbejde, hvilket sikrer fagligheden ift. dialog om indikation for og valg af analyse. Speciallæger fra udvalgte afdelinger, som har erfaring med sjældne sygdomme og rekvirering af omfattende genetiske analyser, kan godt selv ordinere analysen efter forudgående aftale med genetisk afdeling, og i øvrigt i henhold til regional organisering.</p>
<p>Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)</p>	<p>Ordination kan foretages af speciallæger eller efter aftale med speciallæger.</p>
<p>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</p>	<p>Før iværksættelse af omfattende genomisk sekventering bør patienten rådgives om mulige resultater af analysen samt om muligheden for sekundære fund. Patienterne skal have mulighed for på forhånd at frasige sig at modtage oplysning om specifikke typer af sekundære fund, men også informeres om, at selvom de har frabedt sig denne information, vil man i visse tilfælde alligevel få en tilbagemelding. Dette vil ske efter en lægelig vurdering. Der bør informeres om begrænsninger ved analysen. Der bør også informeres om, at der kan påvises patogene varianter, som kan være associerede med symptomer fra andre organer end dem som aktuelt er påvirkede, evt. med senere debut. Der skal udfyldes en samtykkeblanket i forbindelse med rådgivningssamtalen: "Informeret samtykke til behandling, der indebærer omfattende genetisk analyse", som findes på ngc.dk/blanketter-og-vejledninger.</p>
<p>Er der anbefalinger om særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data samt klinisk varetagelse af analyse-svar, herunder anbefaling om MDT?</p> <p>Andet?</p>	<p>Fortolkning af WGS data mhp diagnosticering af sjældne lidelser er en højt specialiseret kompetence som kræver en længerevarende relevant kompetenceudvikling som fx uddannelse som klinisk laboratoriegenetiker eller speciallægeuddannelse i klinisk genetik, herunder dokumenteret erfaring med analyse og fortolkning inkl. analyse af kopiantsvariationer i klinisk regi, løbende kvalitetssikring fx ved deltagelse i ekstern kvalitetssikringsprogrammer og akkreditering samt fast formaliseret deltagelse i relevante MDT'er.</p>

Der bør være adgang til genetisk rådgivning for patienter/familier, som har fået en genetisk diagnose.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

Der er tale om ca. 600 nyhenviste per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste/diagnosticerede patienter i klinisk forløb, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv forventet samlet antal patienter, og hvornår de ønskes sekventeret.

Ja Nej

De fleste vil være kendt i sygehusvæsenet fra tidligere i forbindelse med deres medfødte handicap

Angiv forventet samlet antal: 400

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år 2 år 3 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Beskriv hvilken genetisk diagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Det anbefales, at helgenomsekventering erstatter den nuværende genetiske diagnostik i vidt omfang. Således erstattes gen-paneler og exomsekventering med helgenomsekventering. Som anført i pkt. 10 vil der skulle suppleres med enkelte andre genetiske analyser afhængig af indikationen.

Anbefales det, at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetiske diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik?

Nedenfor er angivet hvilken diagnostik, der vurderes at tilbydes på nuværende tidspunkt. Bemærk, at mange af disse voksne ikke søger en genetisk diagnose. De har haft et handicap hele livet, og har været gennem et udredningsforløb da de var børn – et udredningsforløb med meget lavere diagnostik gevinst end i dag:

1. Misdannelser: Der tilbydes oftest ingen genetisk diagnostik eller genpanel eller trio-analyse.
2. Komplekse sygdomsbilleder/mistanke om monogen lidelse/andre symptomer hvor en genetisk diagnose mistænkes som ikke er omfattet af andet specialistnetværk: Fordeler sig i to grupper: 1) gruppen med stor mistanke

om genetisk syndrom, disse vil oftest, hvis de søger genetisk rådgivning, blive tilbudt enten ingenting, gen-panel eller trioexom/-genom; 2) Gruppen med komplekst sygdomsbillede som traditionelt ikke mistænkes at høre ind under kendte syndromer. Med de nye genetiske metoder er dette en gruppe, hvor man faktisk med indførelse af exom- og genomsekventering, især som trioanalyse, har nogle nye diagnostiske muligheder. I denne gruppe vil et fåtal i dag tilbydes genetisk udredning, og da oftest i form af kromosom mikroarray, gen-panel eller trioexom/-genom.

3. Mental retardering/psykisk udviklingshæmning: Der tilbydes oftest ingen genetisk diagnostik eller kromosom mikroarray, undersøgelse for Fragilt X syndrom, og trioexom- eller genomanalyse.
4. Skeletanomali: Her tilbydes oftest et gen-panel.
5. Neuromuskulær eller neurologisk sygdom: her tilbydes oftest gen-paneler.
6. Mistanke om medfødt metabolisk sygdom: Her tilbydes oftest gen-paneler.
7. Mistanke om bindevævslidelse med karanomali: her tilbydes oftest gen-paneler (aortopati-panel eller EDS-panel).

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Hos nogle patienter vil der være tale om et single genom, hvor der kan lægges et gen-panel ned over. Det drejer sig primært om

4. Skeletanomali
5. Medfødt neuromuskulær eller neurologisk sygdom
6. Mistanke om medfødt metabolisk sygdom
7. Mistanke om bindevævslidelse med karanomali

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behov og antal)

Ved trioanalyse arbejder man uden hypotese og har fordel af at kunne se nedrivning af genetiske ændringer umiddelbart. Trioanalyse er at foretrække hvor overhovedet muligt for følgende grupper:

1. Misdannelser
2. Komplekse sygdomsbilleder/mistanke om monogen lidelse/andre symptomer hvor en genetisk diagnose mistænkes ikke omfattet af andet specialistnetværk
3. Mental retardering/psykisk udviklingshæmning

For grupperne

4. Skeletanomali
5. Medfødt neuromuskulær eller neurologisk sygdom

- 6. Mistanke om medfødt metabolisk sygdom
- 7. Mistanke om bindevævslidelse med karanomalier

kan man ofte starte med et enkeltgenom med gen-panel, som anført i punkt 21. Men finder man ikke årsagen herved, bør man, hvis muligt, og hvis mistanken om genetisk lidelse er stor, fortsætte med trioanalyse (det vil sige sekventering af forældrene også (patienten skal ikke resekventeres) efterfulgt af trioanalyse). I nogle tilfælde kan det også for grupperne 4-7 give mening at starte med trioanalyse, det gælder fx ved akut sygdom, hvor en sikker molekylærgenetisk diagnose efterspørges.

I udvalgte familier kan analysen designes, så der sammenlignes data fra to eller flere afficerede individer.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient?

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)
 I situationer hvor der er mistanke om mosaik, og hvor analyse på blod ikke har givet en diagnose kan undersøgelse på hudbiopsi være relevant, det vurderes dog kun sjældent at være relevant.

Ved ja, beskriv behov.

Hos alle eller en delmængde (beskriv).

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)
 (som beskrevet ovenfor)

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)
 (I de sjældne tilfælde hvor mistanke om mosaik kan der være behov for større dækning)

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

Er der behov for hurtige analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) Nej Ja (beskriv behov)

(Kun i yderst sjældne tilfælde)

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 1200.

- nyhenviste patienter
- tidligere henviste/diagnosticerede patienter

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer for tidligere henviste patienter: 800 fordelt over to år, dvs. 400 per år.

(Eftersom ikke alle skal have lavet trio.)

for indikationen.

Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende genetisk diagnostik?

(Indsæt referencer)

Det skal bemærkes, at det ikke er alle voksne med sjældne sygdomme, der får tilbudt genetisk undersøgelse i dag. De grupper af voksne, der i dag tilbydes genetisk diagnostik er fx patienter med ataksi og mistanke om metabolisk lidelse, der vil da oftest være tale om panelanalyser. For mange andre voksne vil der i dag ikke være tilbud om genetisk diagnostik, simpelthen fordi genetisk diagnostik for visse grupper traditionelt har været tilgængelig via børneafdelinger, og derfor oftest været et tilbud til børn. Det drejer sig fx om patienter med mental retardering/psykisk udviklingshæmning, som kun i meget begrænset omfang har draget nytte af de nyere genetiske diagnostiske muligheder.

Hvorfor kan det være svært at finde referencer i litteraturen? Det kan generelt være svært at finde referencer for diagnostisk gevinst for nuværende genetisk diagnostik for de grupper, som dette specialistnetværk omfatter. Det skyldes at de fleste grupper omfatter flere forskellige diagnoser, som hver især kun udgør en lille del af gruppen, og at det for de fleste ikke findes opgørelser over sammenlignelige grupper i litteraturen. Den diagnostiske gevinst i de forskellige grupper kan endvidere være meget forskellig afhængig af fx selektion af patienter, indhold af gener i de anvendte paneler og hvor mange patienter den enkelte undersøgelse omfatter. Endvidere bemærkes det, at mange referencer omfatter børn.

Estimat for hvor mange der med den nuværende diagnostik får en genetisk diagnose: Det estimeres, at 20-30 % af de patienter - som faktisk tilbydes genetisk udredning – med den nuværende genetiske diagnostik, får en genetisk diagnose.

For de sygdomsgrupper, hvor gen-paneler særligt anvendes, kan der findes litteraturreferencer. Nedenstående er blot et udpluk af disse:

- Neurologiske sygdomme:
 - Ataksier: ca. 20-30 % får en diagnose ved genpanel (Galatolo et al. 2021, PMID: 34445196; Iqbal et al. 2017, PMID: 28362824)
 - Medfødte neuromuskulære sygdomme; ca. 40-50 % (Kress et al. 2017, PMID: 28482373; Gonzalez-Quereda et al. 2020, PMID: 32403337)

- Skeletdysplasier: ca. 40-50 % (fx Scocchia et al. 2021, PMID: 34627339; Kim et al. 2021, PMID: 34122524)
- Metaboliske sygdomme: ca. 70-80 % får en diagnose, hvis der er fundet en specifik mistanke ved metabolisk undersøgelse, mens 30-40 % får en diagnose, hvis mistanken udelukkende bygger på klinisk mistanke (Fx Yubero et al. 2016, PMID: 27243974; Ghosh et al. 2017, PMID: 28468868).
- Bindevævslidelse med karanomalier ca. 10-30 % (Pope et al. 2019, PMID: 31638417; Renner et al. 2019, PMID: 30675029; Wooderchak-Donahue et al. 2015, PMID: 25944730)

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering?

(Indsæt referencer)

Vurdering af den diagnostiske gevinst via litteratursøgning er vanskeliggjort ved, at der er tale om nogle ret diverse grupper, hvor det er svært at finde sammenlignelige grupper i litteraturen. Herunder angives et udpluk af referencer, der skal ses som netop et udpluk, og ikke nødvendigvis repræsentative for hele den respektive gruppe.

Den diagnostiske gevinst ved omfattende sekventering forventes generelt øget med tiden, idet viden om nye sygdomsfremkaldende gener øges til stadighed.

1. Misdannelser: op til 30 % i ikke-isoleret diafragmahernie (Yu et al. 2020, PMID: 31443905), dog formentlig færre voksne pga. en vis mortalitet. Ved venstresidige obstruktive hjertemisdannelser (hypoplastic left heart syndrome, aorta stenose, bicuspid aortaklap, coarctatio aortae og interrupted aortic arch) finder man 10-20 % (Parker et Landstrom 2021, PMID: 33432820).
2. Komplekst sygdomsbillede/mistanke om monogen lidelse/andre symptomer hvor en genetisk diagnose mistænkes ikke omfattet af andre netværk: der er ikke separate publikationer om denne gruppe, Ved stærk mistanke om genetisk årsag og syndromal fænotype, er den diagnostiske gevinst formentlig høj (erfaringsmæssigt 40-50 %), hvis ikke der allerede er lavet exomsekventering. For gruppen med komplekse sygdomsbilleder, som ikke genkendes som et kendt genetisk syndrom, er den diagnostiske gevinst mere usikker. For denne patientgruppe kan et normalt svar på triogenomanalyse dog også være vigtigt.
3. Mental retardering/psykisk udviklingshæmning: 15-40 % (Bass et Skuse 2018, PMID: 30138136; Bowling et al.

2017, PMID: 28554332; Bruel et al. 2019, PMID: 31231135)

4. Skeletanomalier: 40-50 % (Sabir et al. 2021, PMID: 34092239)
5. Medfødt neurologisk lidelse/neuromuskulær lidelse: Der er ret stor diagnostik gevinst ved CNS-misdannelser/anomalier, således 20-50 % for Dandy Walker malformation hhv cerebellar hypoplasi (Aldinger et al. 2019, PMID: 31474318), 30-50 % ved kortikale anomalier (Oegama et al. 2020, PMID: 32895508)
6. Metabolisk lidelse: formentlig lidt større end ved paneler, især hvis der suppleres med trio for de patienter, hvor man ikke finder årsagen ved genomsekventering med panel.
7. Mistanke om bindevævslidelse med karanomalier: formentlig lidt større end ved paneler, især hvis der suppleres med trio for de patienter, hvor man ikke finder årsagen ved genomsekventering med panel.

Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering, forventes at opnå en klinisk effekt ved fx at modtage en mere specifik behandling?

(Indsæt referencer)

For alle vil det at få en diagnose betragtes som en klinisk gevinst. Således vil forældrene/patienten få en forklaring på hvorfor patienten har det handicap som han/hun har.

For nogle patienter kan et normalt resultat også være af betydning – idet man så men de i dag tilgængelige redskaber har afvist at der skulle være tale om en genetisk diagnose. Dette gælder i særdeleshed for patienter med et komplekst sygdomsbillede, hvor mistanken om et genetisk syndrom er af samme størrelsesorden som mistanke om anden årsag (fx autoimmunitet).

I nogle tilfælde vil en genetisk diagnose give viden om andre risikoforhold, som vil foranledige målrettet kontrolprogram for den enkelte.

Egentlig behandlingsmæssig betydning vil primært være til stede i gruppen af metaboliske lidelser og bindevævslidelser. Ved bindevævslidelser med karanomalier kan der fx være tale om operationer for karanomalier egnet hertil, og alle vil tilbydes opfølgingsprogram målrettet diagnosen. Ved metaboliske sygdomme kan der være tale om at tilbyde behandling i form af diæt, vitaminer, særlige medicin, såsom enzymerstatning og chaperone behandling samt transplantation. For neurometaboliske sygdomme er det opgjort, at 44% havde en ændring i behandlingen (udover genetisk rådgivning) som følge af WGS svaret (Tarailo-Graovac et al. 2016, PMID 27276562). Overordnet kan det angives, at vi kender 100-150

behandlelige IEM, som samtidig er blandt de mere hyppige metaboliske sygdomme.

Der vil for langt de fleste være en gevinst ift. rådgivning af patient og/eller familiemedlemmer ift. reproduktiv rådgivning og muligheden for genetisk diagnostik prænatalt hvis det ønskes.

Man kan ikke give nøjagtige tal for denne gevinst, der henvises i øvrigt til pkt. 28.

Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten vil opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi)?

fx ved at:

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre praksis for patientgruppen

(Indsæt referencer)

Som klinikere er det vores klare opfattelse, at det er en gevinst for patienten og sundhedsvæsenet, når en patient får en sikker diagnose. I et nyligt litteratur review fra American College of Medical Genetics (Malinowski et al. 2020, PMID: 32203227) har man netop ønsket at se på gevinsten af exom eller helgenomsekventering blandt pædiatriske patienter med intellektuelt handicap og/eller misdannelser. Blandt voksne patienter må billedet forventes at være anderledes, idet fx andelen af alvorlige tilstande må forventes at være mindre, således vil blandt andet de tilstande, der er dødelige i barnealderen være sorteret fra. Ikke desto mindre kan mange af de beskrevne effekter også forventes at være gældende for individer, der diagnosticeres i voksenalderen.

For hele gruppen fandt man følgende konsekvens af exom- eller helgenomsekventering:

- Ændring i medicinering/behandling (iværksættelse af ny behandling eller stop af eksisterende). Her er eksempler:
 - Metaboliske lidelser med målrettet behandling
 - Undgå bestemte medikamenter ved bestemte lidelser
 - Ændring i diæt
- Ændring i procedurer eller opfølgning. I mange studier rapporteres ændring i planlagte procedurer eller opfølgning fordi der bliver stillet en genetisk diagnose. Fx
 - Afbrydelse af unødvendige procedurer
 - Iværksættelse af opfølgningsprogram eller ændret opfølgningsprogram
 - Planlagte invasive diagnostiske procedurer (fx muskelbiopsi) kan aflyses når sikker genetisk diagnose foreligger
- Henvisning til specialist
 - I mange tilfælde medfører genetisk diagnose henvisning til specialist, her nævnes subspecialerne nefrologi. Kardiologi, oftalmologi. Hæmatologi, audiologi og pulmonologi som eksempler.

- Ophør af behandling
 - I nogle tilfælde fører en sikker genetisk diagnose til at man vælger at afslutte behandling og opstarte et palliativt forløb. Dette i tilfælde, hvor der er tale om en dødelig sygdom, hvor behandling ikke ændrer på prognosen. Dette vurderes kun i sjældne tilfælde at være relevant for voksne patienter
- Kliniske forsøg
 - I nogle tilfælde åbner en genetisk diagnose mulighed for at indgå i klinisk behandlingsforsøg
- Familiefokuseret outcome
 - Mulighed for genetisk test ud i familier ift. risiko for sygdomsrisici. Dette kan have fx resultere i supplerende undersøgelser af mutationsbærere mhp. belysning af specifik risiko.
- Reproduktivt fokuseret outcome
 - Planlægning i forbindelse med familieplanlægning hos patient, forældre (hvis patienten er et barn) eller andre slægtninge. Fx i forhold til beslutning om fosterdiagnostik mhp. afbrydelse ved afficeret foster, præimplantationsdiagnostik (ægsortering), brug af donor-sæd/donoræg
- Psykosocialt outcome
 - I reviewet refereres en enkelt case, hvor man har beskrevet nedsat ængstelse efter en genetisk diagnose, men ellers lader det til at være et relativt ubeskrevet emne
 - I en dansk accepteret men endnu ikke udkommet artikel og en submittet artikel med antropologisk fokus beskrives, at patienter og familier opfatter det at få en genetisk diagnose som en form for omsorg, og en genetisk diagnose er med til at flytte fokus fra et moralsk domæne til et molekylært domæne. Der beskrives således hvordan det at få en genetisk diagnose er med til at afstigmatisere barnet og familien. En meget sjælden diagnose kan få patienterne til at føle sig som noget særligt og få dem til at føle sig friset. Diagnoserne giver dem et mulighedsrum for at udfylde patientidentiteten med deres personlige livshistorier. Forældre og børn ser ud til at bruge diagnoserne selektivt, således fx til at få forskellige former for hjælp, eller at få adgang til et patientfællesskab.

- En genetisk diagnose kan være af stor betydning i overgangsfasen mellem barn og voksen, fx i forhold til at erhvervsvalg og i forhold til beslutning om boform og eventuel støtte hvis man skal i egen bolig. Dette kan også være gældende for især yngre voksne

Referencer:

Malinowski et al. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med.* 2020 Jun;22(6):986-1004. doi: 10.1038/s41436-020-0771-z.

Laura E. Navne and Mette N. Svendsen (Accepted) De Novo Kin: sharing data, shielding persons, and forging relatedness in precision medicine. *Journal of Royal Anthropological Institute* (Accepted, November 2021)

Laura E. Navne (submitted) 'It's a strange name and it doesn't mean anything': Patient and family experiences of new disease labels in genomic medicine. *Medicine Anthropology Theory* (submitted, Januar 2022).

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan anbefales det, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt således, at styregruppen for implementering af personlig medicin kan følge op på effekten af helgenomsekventering?

- **Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?**
- **Hvorfra skal data hentes? Fin-des der fx nationale databaser for patientgruppen mv.**
- **Hvordan kan opfølgningen tilrettelægges/hvordan kan data indsamles?**

Der er enighed om at antal udførte analyser samt andelen af genetiske diagnoser for de enkelte grupper vil oplagt.

Hvis man ønsker at belyse effekten for det enkelte individ, kunne det være formålstjenligt at se på om diagnosen har haft konsekvenser for opfølgningsprogram/kontroller, behandling, prognose, familieplanlægning, eller betydning for andre slægtninge. Dette vil dog kræve en gennemgang af den enkelte patients journal og være yderst ressourcekrævende. Skal dette gøres, skal der naturligvis være tilladelse til en sådan opfølgning. Man kunne måske også indføre en slags opfølgningsskema til brug ved svarafgivelsessamtalen, med relevante afkrydsningsmuligheder for konsekvenser af diagnosen findes.

Der er overvejelser om hvor grænsen går mellem opgørelser til at måle NGC's produkt og egentlig forskning.

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark.

Det vurderes at genomsekventering kun sjældent tilbydes til de grupper der er omfattet af nærværende specialistnetværk i Danmark i dag.

Hvis ja, er det et generelt tilbud til patientgruppen, eller som led i forskningsprojekt?

Helgenomsekventering foretages – i de tilfælde, hvor det faktisk gøres – ofte udløst efter ønske om vurdering af muligheden for fosterdiagnostik for patient eller slægtning, eller hvis patientens helbredstilstand ændres/forværres således at man efterspørger en sikker diagnose.

Beskriv om og hvor i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation.

Helgenomsekventering har fundet sin plads og er efterhånden udbredt i genetisk diagnostik af børn i Danmark og i udlandet. Men efterhånden som analysen bliver mere tilgængelig, bliver den også udbudt til voksne med tilsvarende sygdomme i den lande vi sammenligner os med, fx England, Holland, Schweiz, Sverige. Helgenomsekventering er et stærkt diagnostisk redskab for de fleste tilstande, hvor en genetisk årsag til et givet handikap mistænkes – dette uanset alder på patienten. Triogenomanalysen er i flere lande startet som forskningsprojekter, men de er i dag tage om et naturligt redskab i den genetiske diagnostik, hvor begrænsningen for hvor den anvendes primært er af økonomisk karakter.

Hvis ja, er det i så fald et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

T +45 24 97 17 65 M
kontakt@ngc.dk W
www.ngc.dk