

# Anbefalinger for patientgruppen *nyresvigt*

Retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center

## Indhold:

<b>Specialistnetværkets medlemmer .....</b>	<b>1</b>
<b>Resumé af anbefalinger .....</b>	<b>2</b>
<b>Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>nyresvigt</i> .....</b>	<b>5</b>
Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos voksne.....	5
Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos børn og unge .....	16
Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne.....	28

## Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Lene Heckendorff ( <i>formand</i> )
Region Syddanmark	Nefrologi	Jens Michael Hertz ( <i>næstformand</i> )
Region Sjælland	Nefrologi	Michael Munch
Region Hovedstaden	Klinisk genetik	Jens Schmidt Iversen
Region Midtjylland	Nefrologi	Birgitte Godskesen Tougaard
Region Nordjylland	Nefrologi	Birgitte Bang Pedersen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Maria Rasmussen
Lægevidenskabelige Selskaber	Patologisk anatomi og cytologi	Kirsten Madsen
Lægevidenskabelige Selskaber	Pædiatri	Ida Maria Schmidt
Regioners Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram	Formand, Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister	Helle Charlotte Thiesson
Danske Patienter	Tidligere formand for Nyreforeningen	Jan Rishave

Specialistnetværkets møderække: 6. oktober, 4. november, 2. december 2021 og 20. januar, 21. februar, 24. marts 2022 (referater kan findes [her](#)).

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

- Patienter med kronisk nyresvigt af ukendt ætiologi (dvs. patienter i dialyse/nyretransplanterede)
- Patienter med uforklaret, vedvarende proteinuri, fokal segmental glomerulosklerose (FSGS)/minimal change (MCN) og/eller uforklaret proteinuri og en familiehistorie med nyrepåvirkning.

## Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *nyresvigt*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 5-40. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
<b>Indikationer</b>	<p>Patientgruppen nyresvigt indeholder følgende tre <b>indikationer</b>:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos voksne</li><li>2. Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos børn og unge</li><li>3. Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne</li></ol>
<b>Forventet antal patienter per år (nationalt)</b>	<p>Det forventede <b>antal nyhenviste patienter er samlet 195 per år</b>. Det er derudover estimeret, at 545 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering.</p> <p>Der skal benyttes <b>245 helgenomsekventeringer årligt</b> for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter og familieanalyser (trio). Derudover ønsker specialistnetværket, at der første år benyttes yderligere 575 helgenomsekventeringer til tidligere henviste patienter.</p>
<b>Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering</b>	<p>For indikationerne <u>kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos voksne</u>, og <u>kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos børn og unge</u> anbefales, at helgenomsekventering som udgangspunkt erstatter den nuværende genetiske diagnostik.</p> <p>Ved primær mistanke om velkendt genetisk betinget sygdom fx polycystisk nyresygdom anbefales, at helgenomsekventering tilføjes allerede eksisterende genetisk diagnostik.</p> <p>Ved mistanke om patogen variant i MUC1-genet udredes først med specialanalyse af MUC1-genet. Kun hvis denne analyse er normal, vælges helgenomsekventering (kun ved voksne).</p> <p>For indikationen <u>Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne</u> anbefales, at helgenomsekventering erstatter den nuværende genetiske diagnostik.</p>
<b>Diagnostisk udbytte</b>	<p>Nuværende diagnostik</p> <p><u>Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos voksne</u></p>

For nuværende er der ikke et systematisk tilbud generelt om genetisk udredning, hvis ikke genpanelundersøgelse findes indiceret.

For patienter med polycystisk nyresygdom kan der ved genpanelundersøgelsen påvises en genetisk forklaring hos >90%.

Overordnet set er det således en meget begrænset del af den samlede patientgruppe, som aktuelt modtager tilbud om genetisk diagnostik. Tilbuddet er varierende på tværs af regioner.

#### Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos børn og unge

Den nuværende genetiske diagnostik består primært af et målrettet tilbud om genpanelundersøgelse. Her er neden for et par eksempler på diagnostisk udbytte ved hyppigt anvendte genpaneler:

- Ved polycystisk nyresygdom >90%
- Ved medfødte misdannelser i nyrer- og urinveje (CAKUT) <30%

Overordnet set er det en begrænset del af den samlede patientgruppe, som modtager tilbud om genetisk diagnostik. Tilbuddet er varierende på tværs af regioner.

#### Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne

Diagnostisk udbytte for den andel af patienterne som får foretaget genetisk diagnostik på nuværende tidspunkt:

- Steroidresistent nefrotisk syndrom: Børn og unge <18 år: 26%, Voksne: 11%
- Sekundær FSGS: 20%
- Familiær albuminuri: 30%
- Tidlig nefrotisk syndrom: 60%

Tilbud om genetisk diagnostik er for nuværende meget varierende på tværs af landet. Især voksne patienter tilbydes kun genetisk diagnostik i meget begrænset omfang.

Ved overgang til helgenomsekventering

#### Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos voksne

Yderligere ca. 15-20% af patienterne inden for indikationen forventes at få en mere specifik diagnose, afhængig af klinik/indikation og tidligere genetisk udredning.

#### Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos børn og unge

Yderligere ca. 15-20% af patienterne inden for indikationen forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering, afhængig af klinik/indikation og tidligere genetisk udredning.

#### Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne

Det præcise diagnostiske udbytte ved helgenomsekventering i denne patientgruppe kendes ikke.

Forventet diagnostisk udbytte for de angivne kriterier under indikationen er:

- Steroidresistent nefrotisk syndrom: Børn og unge <18 år: 30%, Voksne: 15%
- Sekundær FSGS: 65%
- Familiær albuminuri: 50%

- Tidlig nefrotisk syndrom: 60-80%

**Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)**

I fremtiden forventes helgenomsekventering at kunne medføre:

- At flere patienter får en hurtigere og mere specifik genetisk diagnose.
- Bedre mulighed for at familiemedlemmer henvises til genetisk udredning og får afklaret, om de bærer den arvelige disposition.
- Bedre mulighed for at tilbyde præsymptomatisk gentest, prænatal diagnostik og præimplantationsgenetisk testning (PGT) (ægsortering) i familien.
- Større tilfredshed hos patienten og pårørende.
- Bedre forløb ved behov for nyretransplantation og valg af donor i familien.
- Bedre afklaring af risiko for tilbagefald af sygdommen.
- Afklaring af mulighed for målrettet behandling.

**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

## Anbefalinger fra specialistnetværket for nyresvigt

Specialistnetværket har, jf. opgave 1 i kommissoriet, afgrænset patientgruppen og præciseret, hvilke indikationer den indeholder ud fra de indstillinger, 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 består af tre afgrænsningskemaer:

1. Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos voksne.
2. Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos børn og unge.
3. Vedvarende uforklaret albuminuri hos børn og voksne.

1. Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos voksne	
Indikation	Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos voksne
<b>Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)</b>	<p>Patienter med kronisk nyresygdom, hos hvem der i forvejen ikke foreligger en specifik klinisk diagnose, eller genetisk afklaring af deres nyresygdom.</p> <p>Patienter, der har kronisk nyresygdom af ukendt årsag i alderen 18-60 år, og hvor eventuel nyrebiopsi og supplerende anerkendt diagnostik ikke har kunnet afklare sygdommen.</p>
<b>Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• DN189 - Kronisk nyreinsufficiens UNS</li><li>• DN031 - Kron. glom.nefrit m. fokal/segment. glomerulære forandringer (FSGS)</li><li>• DN038 - Kronisk glomerulonefritis med anden morfologi</li><li>• PRD3749 - Glomerulonephritis - no histology</li><li>• DN199 – Nyreinsufficiens UNS</li><li>• DN182 – Kronisk nyreinsufficiens, stadie 2</li><li>• DN183 – Kronisk nyreinsufficiens, stadie 3</li><li>• DN184 – kronisk nyreinsufficiens, stadie 4</li><li>• DN185 – kronisk nyreinsufficiens, terminal stadie 5</li><li>• DZ992 – afhængig af renaldialyse</li><li>• DZ940 – nyretransplantation</li></ul>

- DN159 – tubulosinterstitiel nyresygdom uden specifikation
- DN118 – Anden form for kronisk tubulointerstiel nyresygdom

### Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

<b>Uafklaret patogenese/ætiologi?</b>	<p>Ja, når der ikke foreligger en specifik klinisk diagnose eller genetisk afklaring af årsag til kronisk nyresygdom.</p> <p>Det gælder således, når nyrebiopsi ikke finder forklaring på årsag til udvikling af nyresygdom eller når ultralyd påviser bilateral skrumpenyre, hvor nyrebiopsi ikke vurderes at kunne afklare diagnosen.</p> <p>Ved evt. nyrebiopsi kan ses kroniske forandringer uden nedslag af immunglobuliner eller komplement-faktorer. Der kan ses tubulus atrofi med interstitiel fibrose.</p> <p>Dette gælder ligeledes forandringer klassificeret som fokal segmental sklerose (FSGS) både dem vi klassificerer som primære og sekundære, da denne tilstand er genetisk uafklaret.</p>
<b>Skal der være familiær disposition?</b>	<p>Nej, ikke nødvendigvis. Der kan være tale om recessiv arvegang, eller en nyopstået variant i et gen associeret til en dominant arvelig sygdom (autosomal eller X-bunden), eller manglende kendskab til biologiske slægtninge.</p> <p>Der skal dog foreligge en grundig familieanamnese (stamtræ) forud for helgenomsekventeringen.</p>
<b>Er der særlige alderskriterier?</b>	<p>Denne afgrænsning gælder for patienter diagnosticeret med kronisk nyresygdom i alderen 18-60 år. Ved alder &gt; 60 år før debut af kronisk nyresygdom vurderes udbyttet af WGS at være lavt, da kronisk nyresygdom oftest er sekundær til anden sygdom (diabetes, hypertension, arteriosclerose etc.).</p>
<b>Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?</b>	<p>Nej, der skal blot være tale om en kronisk tilstand.</p>



<p><b>Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.</b></p>	<p>Patienter med kronisk nyresygdom udredes først efter vanlige retningslinjer i forhold til laboratoriediagnostik, eventuel patologi (nyrebiopsi) og billeddiagnostik.</p> <p>Mange patienter med kronisk nyresygdom får lavet nyrebiopsi, såfremt nyrene ikke er størrelsesreducerede, eller anden oplagt årsag til nyresvigt, fx autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD). Hvis det skønnes klinisk forsvarligt, kan man i nogle tilfælde udskyde nyrebiopsien og afvente det genetiske svar. Da genetikken i nogle tilfælde kan klarlægge den underliggende forklaring, og nyrebiopsien kan spares.</p> <p>Ved behov for genetisk udredning for ADPKD udredes først med cystenyre genpanelanalyse, herunder MLPA-analyse ved behov.</p> <p>Ved mistanke om patogen variant i MUC1-genet (fx hvis der er familiehistorik med nyresygdom og/eller hvis nyrebiopsi viser tubulointerstitiel fibrose) udredes først med specialanalyse af MUC1-genet.</p>
<p><b>Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?</b></p>	<p>Der er ikke krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS.</p>
<p><b>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetisk nefropati</li> <li>• Immunologisk betinget nyresygdom</li> <li>• Iskæmisk, toksisk eller metabolisk betinget nyresygdom</li> <li>• Kendt genetisk årsag til nyresygdom</li> </ul>
<p><b>Er der særlige krav til forudgående behandling?</b></p>	<p>Nej, der er ikke særlige krav til forudgående behandling.</p>
<p><b>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)</b></p>	<p>Patienter, hvor der er tvivl, om patienten opfylder kriterierne for helgenomsekventering, diskuteres på MDT.</p>
<p><b>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)</b></p>	<p>I MDT-konferencen deltager speciallæge i nefrologi og speciallæge i klinisk genetik med særlig erfaring i genetisk betingede nyresygdomme. Patolog kan inddrages ved behov.</p>

Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?

Information om mulige fund ved helgenomsekventering inkl. risikoen for sekundære fund.

Underskrift af NGC's samtykkeerklæring.

Andet?

### Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

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

Der er ca. 50 nyhenviste patienter pr. år med terminalt nyresvigt af ukendt ætiologi.

Der registreres årligt 250 patienter med terminalt nyresvigt udviklet i alderen 18-60 år i Danmark. Af disse er ætiologien ukendt hos ca. 20%, svarende til ca. 50 nyhenviste patienter om året.

Kilde: Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister ([www.nephrology.dk](http://www.nephrology.dk)). Data for 2020. Årsrapport og Indikatorrapport.

Vi har ingen tal som beskriver antallet af patienter med kronisk nyresygdom af ukendt årsag, hvor helgenomsekventering findes klinisk indiceret.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Det vurderes, at der er i alt 380 tidligere henviste patienter med terminalt nyresvigt af ukendt ætiologi.

Der er i 2020 registreret i alt ca. 5.700 patienter i uræmi-behandling. Andelen af tidligere henviste patienter i aldersgruppen 18-60 år udgør heraf ca. 1/3 svt. 1.900, hvoraf diagnosen "af ukendt ætiologi" er ca. 20%, svarende til ca. 380 patienter.

Under forudsætning af at den prævalente gruppe alle siger ja tak til tilbuddet.

Kilde: Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL) ([www.nephrology.dk](http://www.nephrology.dk))

Ja  Nej

Angiv forventet samlet antal: 480.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor

1 år

2 år

3 år

## Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

**Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik.**

Som udgangspunkt erstatter helgenomsekventering den nuværende genetiske diagnostik. Ved mistanke om specifik genetisk betinget nyresygdom som fx polycystisk nyresygdom, vælges primært relevant genpanel. Kun hvis denne analyse er normal, vælges helgenomsekventering (se flowchart).

**Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.**

Tilbuddet om gendiagnostik til patientgruppen varierer på tværs af landet. Mange patienter tilbydes ikke gendiagnostik i dag. Det er i overvejende grad patienter med familiær forekomst af sygdommen, der tilbydes udredning, og i situationer, hvor en genetisk diagnose kan have umiddelbare implikationer for slægtninge, fx i forbindelse med graviditet og ved valg af nyredonor.

Generelt tilbydes målrettet diagnostik vha. genpaneler.

I udvalgte tilfælde, hvor fx genpanelundersøgelsen ikke har kunnet afklare diagnosen, eller hvor der klinisk ikke er mistanke om en specifik diagnose, og hvor fastlæggelse af diagnosen er væsentlig, tilbydes exom- eller genomsekventering. Om muligt som trioanalyse, eller ved undersøgelse af flere afficerede slægtninge i familien.

Er nyresygdommen led i (ukendt) syndrom, og forsinket psykomotorisk udvikling/mental retardering indgår i sygdomsbilledet, tilbydes ofte kromosommikroarrayanalyse forud for anden genetisk diagnostik.

**Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient?**

Ja, som udgangspunkt tilbydes patienter med kronisk nyresygdom i voksenalderen single helgenomsekventering.

Er der flere i familien med samme sygdom, kan analysen i visse tilfælde med fordel foretages på to eller flere afficerede slægtninge.

Påvises en genetisk forklaring, tilbydes familieudredning for påviste varianter.

**Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet)**

Nej, der skal ikke udføres analyse af andre individer.

<b>Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient?</b>	Andet prøvemateriale end blod	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Analyse af somatiske varianter	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Analyse af mosaicisme	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Behov for anden dækning af genomet	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Gentagne analyser under et patientforløb	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage)	<input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja
	I nogle tilfælde kan der ved ønske om nyretransplantation med familienyre, eller ved udredning i relation til graviditet i familien, og med ønske om prænatal diagnostik, være behov for hurtigere svar. Ved planlægning af transplantation ønskes svartid <30 dage. I forbindelse med prænatal diagnostik ønskes svartid <7 dage.	
Andre behov	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)	
Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1		

<b>Angiv forventet samlet antal helgenomsekventeringer per år for indikationen.</b>	Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 90
	Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 480

**Diagnostisk udbytte og klinisk effekt**  
(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

<b>Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende genetisk diagnostik?</b>  (Indsæt referencer)	<p>Det afhænger af indikationen.</p> <p>For gruppen af patienter med terminal nyresvigt generelt får ca. 75-80 % en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik, mens 20-25 % har nyresvigt af ukendt genese. Jf. figur 3.2 DNSL</p> <p>For patienter med ADPKD kan der ved genpanelundersøgelsen påvises en genetisk forklaring hos &gt;90%.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

(Indsæt referencer)

15-20% forventes at få en mere specifik diagnose, men afhængig af klinik/indikation og tidligere genetisk udredning.

Ref.: Groopman et al. (2019), hvor man finder en genetisk årsag hos 17,1% blandt patienter med kronisk nyresygdom af ukendt årsag.

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

(Indsæt referencer)

Det kan ikke umiddelbart forudses.

Ref.: Murray SL et al. (2020) fandt, at den genetiske analyse ændrede diagnosen hos 54% af patienter, som var udredt med nyrebiopsi og havde fået en patologisk diagnose, og ville have ændret behandlingen hos minimum 26% af patienterne.

**Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at 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)

- WGS vil medføre, at flere patienter får en specifik genetisk diagnose, hvilket giver mulighed for at familiemedlemmer henvises til genetisk udredning og får afklaret, om de bærer den arvelige disposition. I nogle tilfælde kan tidlig initiering af medicinsk behandling medføre en forbedret prognose hos de disponerede.
- Fastlæggelse af en genetisk årsag til sygdommen giver mulighed for at tilbyde præsymptomatisk gentest, prænatal diagnostik og præimplantationsgenetisk testning (PGT) (æg sortering) i familien.
- Opnåelse af en specifik genetisk diagnose må forventes at give større tilfredshed hos patienten og pårørende.
- Fastlæggelse af en genetisk årsag, har stor betydning ved nyretransplantation. Både ved udvælgelsen af donor samt i tiden efter transplantationen: Det er vigtigt, at et familiemedlem som er disponeret til familiens nyresygdom, udelukkes som nyredonor. Tilbagefald af nyresygdommen kan forekomme allerede få timer eller dage efter transplantationen, og viden omkring den genetiske disposition, er afgørende, så relevant behandling kan indledes hurtigt, og patienten undgår unødvendige undersøgelser. Det gør sig gældende i hele forløbet efter transplantationen.

Indhentning af ovenstående data er ressourcetung og tidskrævende og der må afsættes tid og resurser til formålet. Kvaliteten af de indhentede data skal også valideres.

Umiddelbart kan evt. merværdi ved helgenomsekventering ikke registreres i de nuværende databaser. Men der pågår udvikling, og man kunne som en start overveje at registrere, hvor mange af vores patienter der er genetisk udredt som det første. Det kræver, at data kan trækkes automatisk. Som nyt tiltag, kan man også på nationalt plan påbegynde indberetning, omkring patienter som får foretaget WGS. Indberetningen kan ske ved den Regionale MDT-konference, når patienten godkendes til WGS.

Der findes allerede 2 Nationale Databaser for patientgruppen:

DNSL og RKKP. Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL) som er en kvalitets-database i Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram (RKKP). Derudover findes på nephrology.dk under DNSL en årsrapport lavet af register-udvalget under DNS. Data genereres af RKKP.

Ovenstående databaser registrerer dialyseform, transplantation og patientoverlevelse samt overlevelse af den transplanterede nyre, samt epidemiologiske analyser. Monitorerer behandlingskvaliteten inden for terminalt nyresvigt. En database til registrering af kronisk nyresvigt (før terminalt er under udvikling).

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? Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.

#### *Årlig opfølgning af det diagnostiske udbytte*

- Antal personer som har fået foretaget genetisk test og klinisk undersøgelse udløst af resultaterne af WGS for indekspatienten.
- Stikprøver på AUH, OUH og RH som afdækker hvor stor en andel af de årlige incidente patienter der udvikler terminalt nyresvigt, som rent faktisk får udført WGS.

#### *Indsamling af data*

Via Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister kan årlig incidente CKD5 patienter med ukendt diagnose identificeres. Disse data kan trækkes i et nuværende set up. Det skal undersøges, om det kan afdækkes hvor stor en andel af patientgruppen, der har fået foretaget genetisk udredning med WGS. Dette kan dog ikke afklares inden for tidshorizonten for specialistnetværkets anbefalinger.

Oplysninger om genetisk udredning af familiemedlemmer kan indhentes fra de klinisk genetiske afdelinger via stamtræsdatabase (PASS). Det kræver, at alle de kliniske genetiske afdelinger systematisk opdaterer stamtræer i stamtræsdatabase, og der systematisk indrapporteres til styregruppen for implementering af personlig medicin.

De klinisk genetiske afdelinger kan desuden opføre, hvor mange patienter de henviser til enten andet klinisk speciale eller egen læge for yderligere undersøgelse.

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.

De klinisk genetiske afdelinger tilbyder helgenomsekventering/exomsekventering til udvalgte patienter/familier, hvor det har umiddelbar konsekvens i forhold til fx valg af nyredonor i familien, eller diagnostik i relation til graviditet. Tilbuddet er dog i dag ikke ensartet fra region til region.

Patienter med terminalt nyresvigt af ukendt årsag som 50-årig eller tidligere, tilbydes allerede helgenomsekventering som led i nationalt forskningsprojekt. Se nærmere under reference (5.)

Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere

NHS, UK tilbyder helgenomsekventering til børn og unge med terminalt nyresvigt af ukendt årsag og med mulighed for undersøgelse af unge voksne. Se nedenfor:

”Unexplained paediatric onset end-stage renal disease

**om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.**

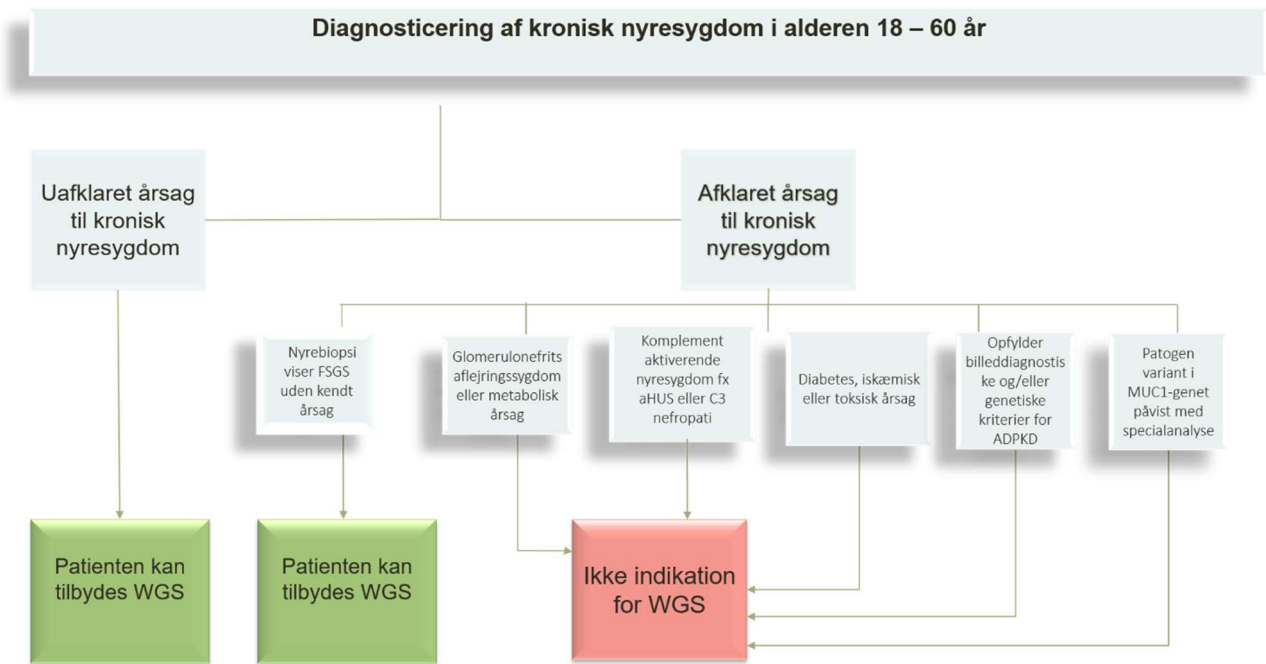
Use of this test for young adults over the age of 18 may be appropriate after expert clinical review, if there is strong clinical suspicion of a monogenic disorder”.

#### Referencer:

1. Groopman EE et al., New England Journal of Medicine, 2019; 10, 380: 142-151.
2. Vivante A, Hildebrandt F. Exome Sequencing Frequently Reveals the Cause of early-Onset Chronic Kidney Disease. Nat Rev Nephrol. 2016 March; 12(3): 133–146.
3. Rosenberg, AZ, Kopp, JB. JSAN 2017 March; 12 (3) 502-517
4. Warejko JK et al, Whole Exome Sequencing of Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 13: 53–62, 2018
5. Murray SL et al. Utility of genomic testing after renal biopsy. Am. J. Nephrol. 2020; 51:43-53
6. Maria Rasmussen: Patienter med terminalt nyresvigt af ukendt årsag som 50-årig eller tidligere tilbydes allerede helgenomsekventering som led i et nationalt forskningsprojekt forankret på Klinisk Genetik, Vejle Sygehus. I forskningsprojektet får patienterne foretaget SNP-array, specialanalyse af MUC1 samt helgenomsekventering. I udvalgte familier foretages analyse af flere familiemedlemmer. Alle analyser foretages på Klinisk Genetik, Vejle Sygehus. Det er planlagt at rekruttere ca. 200 patienter til projektet. Projektet er godkendt ved den Nationale Videnskabetiske Komité frem til 2026. Ca. 570 patienter med terminalt nyresvigt har allerede modtaget den skriftlige deltagerinformation. Der er aktuelt inkluderet ca. 100 patienter i projektet. Patienterne kommer hovedsagligt fra Region Syd, Region Midt og Region Nord. Enkelte patienter fra Region Hovedstaden har selv kontaktet de forsøgsansvarlige. Nogle af de inkluderede patienter har været under 18 år, da de udviklede terminalt nyresvigt, men alle forsøgsdeltagere har indtil videre været over 18 år, da de blev inkluderet i projektet. Alle patienter som får påvist genetisk forklaring på deres nyresygdom tilbydes genetisk rådgivning, og der tilbydes genetisk analyse af relevante familiemedlemmer.



Flowchart vedr. udredning af voksne:



## 2. Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos børn og unge

### Indikation

### Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos børn og unge

Børn og unge (<18 år) med kronisk nyresygdom af ukendt årsag.

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

Patienter <18 år med kronisk nyresygdom af ukendt årsag.

Det omfatter blandt andet følgende sygdomme og tilstande:

1. Uafklaret kronisk nyresygdom, hvor nyrebiopsi ikke er mulig.
2. Uafklaret kronisk nyresygdom, hvor nyrebiopsi ikke forklarer tilstanden.
3. Uafklaret kronisk nyresygdom, hvor man formoder at den genetiske analyse kan afklare tilstanden, og man afventer nyrebiopsi.
4. Udvalgte medfødte misdannelser i nyrer og urinveje: Dobbelt-sidede underudviklede nyrer eller cystisk fejludviklede nyrer.
5. Uafklaret vedvarende forandringer af nyrevævet (lyse nyrer ved ultralydsskanning) som tegn på kroniske forandringer i nyrevævet.
6. Nyresygdom i kombination med manifestationer i andre organer (fx øjne, øre eller hjerte), medmindre der er mistanke om et specifikt syndrom/sygdom med kendt genetisk baggrund.

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

- DN182-9 Kronisk nyreinsufficiens stadie 2-5
- DN031 FSGS
- DN038 Kronisk glomerulonefrit med anden morfologi
- DN199 Nyreinsufficiens UNS
- DZ992 Afhængig af dialyse
- DZ940 Nyretransplanteret
- DQ604 Bilateral nyrehypoplasi
- DQ613-9 Cystisk nyresygdom
- Ekkogene nyrer ved ultralydsskanning (ingen specifik IDC10 kode)
- Kronisk nyresygdom i kombination med ekstrarenale manifestationer (ingen specifik ICD10 kode).

## Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

<b>Uafklaret patogenese/ætiologi?</b>	Ja, børn med kronisk nyresygdom, og hos hvem der ikke allerede foreligger en specifik klinisk diagnose eller en genetisk afklaring af deres kroniske nyresygdom. Hos nogle patienter er nyrebiopsi kontraindiceret (fx ennyret eller svær hypoplasi). Biopsien eller den gængse immunologiske udredning kan være inkonklusiv.
<b>Skal der være familiær disposition?</b>	Nej, ikke nødvendigvis. Der kan være tale om recessiv arvegang, eller en nyopstået variant i et gen associeret til en dominant arvelig sygdom (autosomal eller X-bunden).  Der kan desuden være manglende kendskab til biologiske slægtninge.  Der skal dog foreligge en grundig familieanamnese (stamtræ) forud for helgenomsekventeringen.
<b>Er der særlige alderskriterier?</b>	Denne afgrænsning gælder for børn og unge (<18 år).
<b>Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?</b>	Nej, der skal blot være tale om en kronisk tilstand. De kliniske symptomer varierer individuelt og afhængig af graden af nyresygdom.
<b>Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.</b>	Børn og unge med kronisk nyresygdom udredes først efter vanlige retningslinjer i forhold til laboratoriediagnostik, billeddiagnostik og evt. patologi (nyrebiopsi). Forudgående målrettet genpanelundersøgelse foretages ved primær mistanke om velkendt sygdom/syndrom. Flowchart beskriver kravene til forudgående udredning.

<b>Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?</b>	Nej, der er ikke krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS.
<b>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</b>	<p>Iskæmisk eller toksisk betinget nyresygdom.</p> <p>Immunologisk betinget nyresygdom, herunder komplementsygdomme (fx atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom, C3-glomerulonefritis).</p> <p>Nogle patienter vil i første omgang udredes med en metabolisk screening af urin/blod.</p>
<b>Er der særlige krav til forudgående behandling?</b>	Nej, der er ikke særlige krav til forudgående behandling.
<b>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)</b>	Beslutning om at tilbyde helgenomsekventering tages på regional MDT-konference. Dog kan der undlades MDT, såfremt den specialiserede ekspertise er tilstede i den rekvirerende afdeling.
<b>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)</b>	<p>I MDT-konferencen deltager speciallæge i nefrologi, speciallæge i klinisk genetik og speciallæge i pædiatrisk nefrologi.</p> <p>Deltagerne skal have specialviden inden for genetisk betingede nyresygdomme hos børn og unge.</p> <p>De pædiatriske nefrologer bør være medlem af ERKNet (European Rare Kidney Disease Reference Network), eller alternativt anbefales det, at der inviteres en pædiatrisk nefrolog, som er medlem, med til MDT konference. De pædiatriske nefrologer på universitetshospitalet i Skejby og på Rigshospitalet er alle medlemmer af ERKNet.</p>

**Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?**

Information om mulige fund ved helgenomsekventering inklusiv risikoen for sekundære fund.

Underskrevet NGC samtykkeerklæring.

**Er der anbefalinger om særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data, herunder anbefaling om MDT?**

I MDT-konferencen deltager speciallæge i nefrologi/nefrologisk børnelæge, speciallæge i klinisk genetik og klinisk laboratoriegenetik med særlig erfaring i genetisk betingede nyresygdomme. Patolog kan inddrages ved behov. Det anbefales, at de kliniske laboratoriegenetikere deltager i MDT.

**Andet?**

### Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

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

1. Forventet antal med terminalt nyresvigt af ukendt årsag henvist til WGS: 5 per år. Vi har ikke tal på hvor mange børn der er med kronisk nyresygdom af ukendt årsag, hvor helgenomsekventering er indiceret.

Ref.: Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL) ([www.nephrology.dk](http://www.nephrology.dk)). Data for 2020.

The European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNet) ([www.erknet.org](http://www.erknet.org))

**Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.**

Der forventes at være ca. 5 børn og unge <18 år i uræmibehandling, som er diagnostisk uafklarede. Endvidere forventes der at være yderligere en mindre antal af børn og unge med kronisk nyresygdom af ukendt årsag, med en mindre nyrefunktionsnedsættelse, hvor helgenomsekventering er indiceret.

Børn og unge er med den nuværende kliniske praksis i meget stort omfang diagnostisk afklarede på tidspunktet for dialyse, transplantation eller palliation. Helgenomsekventering med analyse af genpaneler er hyppigt anvendt i region Hovedstaden.

Kilde: Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister ([Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister - sundhed.dk](http://DanskNefrologiskSelskabsLandsregister-sundhed.dk))

Ja  Nej

Angiv forventet samlet antal: ca. 15 tidligere henviste patienter

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år

2 år

3 år

## Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

**Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik.**

Helgenomsekventering tilføjes allerede eksisterende genetisk diagnostik ved primær mistanke om velkendt sygdom. Helgenomsekventering vil således for nogle patienter, supplere den eksisterende diagnostik med genpaneler.

**Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.**

For nuværende er der ikke et systematisk tilbud generelt om genetisk udredning, hvis ikke genpanelundersøgelse findes indiceret. Tilbuddet er varierende på tværs af regioner.

For patienter, hvor genpanelundersøgelse ikke er indiceret, anbefales det at gå direkte til helgenomsekventering.

Den nuværende genetiske diagnostik består primært af et målrettet tilbud om genpanelundersøgelse.

Desuden udføres i enkelte regioner helgenomsekventering eller exomsekventering til en begrænset del af patienterne.

Se venligst flowchart sidst i dokumentet.

**Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient?**

Nej, ved børn og unge (<18 år) foretages undersøgelsen så vidt muligt som en trioanalyse.

Er der flere i familien med samme sygdom, kan analysen i visse tilfælde med fordel foretages på to eller flere afficerede slægtninge.

Påvises en genetisk forklaring, tilbydes familieudredning for påviste varianter.

**Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet)**

Hos børn og unge (<18 år) foretages undersøgelsen så vidt muligt som en trioanalyse. Det er specielt relevant ved isolerede tilfælde i familien (mistanke om recessivt arvelig sygdom eller nyopstået dominant arvelig sygdom), men vil generelt lette datafiltrering og – analyse.

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

Andet prøvemateriale end blod  Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter  Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme  Nej  Ja

Sædvanligvis ikke, men er der ved trioanalyse påvist variant i et gen for en dominant arvelig sygdom, kan det være relevant at undersøge forældre for mosaicisme i andre væv end blod (fx kindskrab, urin eller hudbiopsi), hvis det planlægges at benytte én af forældrene som nyredonor.

Behov for anden dækning af genomet  Nej  Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb  Nej  Ja (beskriv behov)

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

I nogle tilfælde kan der ved ønske om nyretransplantation med familiennyre, eller ved udredning i relation til graviditet i familien, og med ønske om prænatal diagnostik, være behov for hurtigere svar.

Ved planlægning af transplantation ønskes svartid <30 dage. I forbindelse med prænatal diagnostik ønskes svartid <7 dage.

Andre behov  Nej  Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 3 (trio, engangsanalyse)

**Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.**

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: i alt ca. 45 per år.

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: i alt ca. 45 inden for det første år.



De tidligere henviste patienter ønskes undersøgt indenfor 1 år.

Når denne gruppe har fået tilbudt WGS forventes der ikke at tilkomme nye tidligere henviste med behov for WGS.

### Diagnostisk udbytte og merværdi

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

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

Blandt de patienter, hvor genpanelundersøgelsen ikke resulterer i en diagnose, og som i øvrigt falder inden for kriterierne anført i flowchart, er der i dag ikke noget generelt tilbud om udredning.

**(Indsæt referencer)**

Den nuværende genetiske diagnostik består primært af et målrettet tilbud om genpanelundersøgelse. Her er neden for et par eksempler på diagnostisk udbytte ved hyppigt anvendte genpaneler:

- Ved polycystisk nyresygdom > 90%.
- Ved medfødte misdannelser i nyrer- og urinveje (CAKUT) <30%.

Desuden udføres i enkelte regioner helgenomsekventering eller exomsekventering til en begrænset del af patienterne. I region Syddanmark er det diagnostiske udbytte ca. 30% (selekeret gruppe på basis af klinik og familiehistorie).

Overordnet set er det en begrænset del af den samlede patientgruppe, som modtager tilbud om genetisk diagnostik.

**Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering? (Indsæt referencer)**

Ca. 15-20% yderligere af patienterne inden for indikationen forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering, afhængig af klinik/indikation og tidligere genetisk udredning. Med det foreslåede flowchart vil en del patienter først blive undersøgt ved hjælp af målrettede genpaneler, og hvis patienten fortsat er genetisk uafklaret, tilbydes helgenomsekventering.

Groopman et al. (2019) finder en genetisk årsag hos 17,1% blandt patienter med kronisk nyresygdom af ukendt årsag.

Vivante et al. (2016) finder en genetisk årsag hos 20 % af børn og unge med tidlig indsættende kronisk nyresvigt. Der er stor variation på andelen afhængig af diagnosegruppe.

- Medfødte misdannelser (CAKUT): 17%
- Cystiske ciliopatier: 70%
- Kronisk glomerulonefritis: 20%

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

**(Indsæt referencer)**

Det kan ikke umiddelbart forudses, hvor mange procent af patienterne der forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering.

Murray SL et al. (2020) fandt, at den genetiske analyse ændrede diagnosen hos 54% af patienter, som var udredt med nyrebiopsi og havde fået en patologisk diagnose, og ville have ændret behandlingen hos minimum 26% af patienterne.

**Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at 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)**

- WGS vil medføre, at flere patienter får en specifik genetisk diagnose, hvilket giver mulighed for at familiemedlemmer henvises til genetisk udredning og får afklaret, om de bærer den arvelige disposition. I nogle tilfælde kan tidlig initiering af medicinsk behandling medføre en forbedret prognose hos de disponerede.
- Fastlæggelse af en genetisk årsag til sygdommen giver mulighed for at tilbyde præsymptomatisk gentest, prænatal diagnostik og præimplantationsgenetisk testning (PGT) (æg sortering) i familien.
- Opnåelse af en specifik genetisk diagnose må forventes at give større tilfredshed hos patienten og pårørende.
- Fastlæggelse af en genetisk årsag, har stor betydning ved nyretransplantation. Både ved udvælgelsen af donor samt i tiden efter transplantationen: Det er vigtigt, at et familiemedlem som er disponeret til familiens nyresygdom, udelukkes som nyredonor. Tilbagefald af nyresygdommen kan forekomme allerede få timer eller dage efter transplantationen, og viden omkring den genetiske disposition, er afgørende, så relevant behandling kan indledes hurtigt, og patienten undgår unødvendige undersøgelser. Det gør sig gældende i hele forløbet efter transplantationen.

Indhentning af ovenstående data er ressourcetung og tidskrævende og der må afsættes tid og resurser til formålet. Kvaliteten af de indhentede data skal også valideres.

Umiddelbart kan evt. merværdi ved helgenomsekventering ikke registreres i de nuværende databaser. Men der pågår udvikling, og man kunne som en start overveje at registrere, hvor mange af vores patienter der er genetisk udredt som det første. Det kræver, at data kan trækkes automatisk. Som nyt tiltag, kan man også på nationalt plan påbegynde indberetning, omkring patienter som får foretaget WGS. Indberetningen kan ske ved den Regionale MDT-konference, når patienten godkendes til WGS.

Der findes allerede 2 Nationale Databaser for patientgruppen:

DNSL og RKKP. Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL) som er en kvalitets-database i Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram (RKKP). Derudover findes på nephrology.dk under DNSL en årsrapport lavet af register-udvalget under DNS. Data genereres af RKKP.

Ovenstående databaser registrerer dialyseform, transplantation og patientoverlevelse samt overlevelse af den transplanterede nyre, samt epidemiologiske analyser. Monitorerer behandlingskvaliteten inden for terminalt nyresvigt. En database til registrering af kronisk nyresvigt (før terminalt er under udvikling).

**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? Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.**

*Årlig opfølgning af det diagnostiske udbytte*

- Antal personer som har fået foretaget genetisk test og klinisk undersøgelse udløst af resultaterne af WGS for indkspatienten.
- Stikprøver på AUH, OUH og RH som afdækker hvor stor en andel af de årlige incidente patienter der udvikler terminalt nyresvigt, som rent faktisk får udført WGS.

*Indsamling af data*

Via Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister kan årlig incidente CKD5 patienter med ukendt diagnose identificeres. Disse data kan trækkes i et nuværende set up. Det skal undersøges, om det kan afdækkes hvor stor en andel af patientgruppen, der har fået foretaget genetisk udredning med WGS. Dette kan dog ikke afklares inden for tidshorizonten for specialistnetværkets anbefalinger.

Oplysninger om genetisk udredning af familiemedlemmer kan indhentes fra de klinisk genetiske afdelinger via stamtræsdatabase (PASS). Det kræver, at alle de kliniske genetiske afdelinger systematisk opdaterer stamtræer i stamtræsdatabase, og der systematisk

indrapporteres til styregruppen for implementering af personlig medicin.

De klinisk genetiske afdelinger kan desuden opgøre, hvor mange patienter de henviser til enten andet klinisk speciale eller egen læge for yderligere undersøgelse.

**Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.**

De klinisk genetiske afdelinger tilbyder helgenomsekventering/exomsekventering til udvalgte patienter/familier.

Patienter med terminalt nyresvigt af ukendt årsag som 50-årig eller tidligere, tilbydes allerede helgenomsekventering som led i nationalt forskningsprojekt. Se nærmere under reference (5.)

**Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.**

NHS, UK tilbyder helgenomsekventering til:

”Unexplained paediatric onset end-stage renal disease”

#### Referencer:

1. Groopman EE et al., New England Journal of Medicine, 2019; 10, 380: 142-151.
2. Vivante A, Hildebrandt F. Exome Sequencing Frequently Reveals the Cause of early-Onset Chronic Kidney Disease. Nat Rev Nephrol. 2016 March; 12(3): 133–146.
3. Warejko JK et al, Whole Exome Sequencing of Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 13: 53–62, 2018
4. Murray SL et al. Utility of genomic testing after renal biopsy. Am. J. Nephrol. 2020; 51:43-53
5. Maria Rasmussen: Patienter med terminalt nyresvigt af ukendt årsag som 50-årig eller tidligere tilbydes allerede helgenomsekventering som led i et nationalt forskningsprojekt forankret på Klinisk Genetik, Vejle Sygehus. I forskningsprojektet får patienterne foretaget SNP-array, specialanalyse af MUC1 samt helgenomsekventering. I udvalgte familier foretages analyse af flere familiemedlemmer. Alle analyser foretages på Klinisk Genetik, Vejle Sygehus. Det er planlagt at rekruttere ca. 200 patienter til projektet. Projektet er godkendt ved den Nationale Videnskabetiske Komité frem til 2026. Ca. 570 patienter med terminalt nyresvigt har allerede modtaget den skriftlige deltagerinformation. Der er aktuelt inkluderet ca. 100 patienter i projektet. Patienterne kommer hovedsagligt fra Region Syd, Region Midt og Region Nord. Enkelte patienter fra Region Hovedstaden har selv kontaktet de forsøgsansvarlige. Nogle af de inkluderede patienter har været under 18 år, da de udviklede terminalt nyresvigt, men alle forsøgsdeltagere har indtil videre været over 18 år, da de blev inkluderet i projektet. Alle patienter som får påvist genetisk forklaring på deres nyresygdom tilbydes genetisk rådgivning, og der tilbydes genetisk analyse af relevante familiemedlemmer.

Flowchart vedr. udredning af børn og unge under 18 år:

**Medfødt eller erhvervet kronisk nyresygdom i alder 0 - 18 år**

Ovenstående patienter kan tilbydes WGS, hvis de er diagnostisk uafklarede efter nedenstående udredning:

Nyrebiopsi:  
Inkonklusiv  
kontraindiceret  
ikke relevant

Billeddiagnostik:  
lyse nyrer  
bilateral hypoplasi

Serologi og  
complement-  
undersøgelse:  
negativ  
inkonklusiv  
ikke relevant

Metabolisk us:  
negativ  
inkonklusiv  
ikke relevant

Målettet  
genetisk  
undersøgelse:  
negativ  
inkonklusiv  
ikke relevant

### 3. Indikation for vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne

<b>Indikation</b>	Vedvarende, uforklaret albuminuri.
<b>Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DN031 - kronisk glom. nefrit m. fokal/segmental glomerulære forandringer</li> <li>• DN061 - Monosymptomat. proteinuri m fokal/segmentær glomerul-forandr</li> <li>• DN021 - Recidiv/vedvar. hæmaturi m fokal/segmentær glomerul-forandr</li> <li>• DN051 - Glom.nefrit UNS m fokale el segmentære glomerulære forandr.</li> <li>• DR809 - Proteinuri UNS</li> <li>• DN391 – Vedvarende proteinuri UNS</li> <li>• DN040-DN049 Nefrose</li> </ul>
<b>Beskriv kort, og forståeligt for ikke-fagpersoner, hvilke sygdomme der er omfattet af indikationen.</b>	Tilstand med vedvarende uforklaret, forøget mængde albumin i urinen, som skyldes sygdom i nyrenes glomeruli og kan medføre nyresvigt på sigt. Ved eventuel nyrebiopsi kan forandringerne i nyrebiopsien klassificeres som enten minimal change nefropati (MCN) eller fokal segmental glomerulosclerose (FSGS).

#### Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

<b>Uafklaret patogenese/ætiologi?</b>	Ja, der skal være uafklaret patogenese/ætiologi.
<b>Skal der være familiær disposition?</b>	Nej, ikke nødvendigvis. Kun for kategori C er der krav om familiær disposition, se felt vedr. særlige kliniske symptomer.
<b>Er der særlige alderskriterier?</b>	Nej, der er ikke generelt særlige alderskriterier, med undtagelse af kategori C og D, felt 9.
<b>Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?</b>	<p>Et af følgende kriterier skal være opfyldt:</p> <p>A. Steroid resistent nefrotisk syndrom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MCN*</li> <li>○ Primær FSGS*</li> </ul>

- Nefrotisk syndrom\*\* hos børn og unge <18 år, som ikke har fået foretaget nyrebiopsi

\* For MCN og primær FSGS skal diagnosen opnås ved nyrebiopsi, jf. Dansk Nefrologisk Selskabs holdningspapir for glomerulonephritis<sup>15</sup>

\*\* Jævnfør Dansk Pædiatrisk Selskabs retningslinje for idiopatisk nefrotisk syndrom.

- A. Sekundær FSGS *uden* kendt underliggende forklaring (ingen krav til grad af albuminudskillelse)
- B. Uforklaret, vedvarende albuminuri\* hos patienter der er familiær disponeret til nyresygdom. Patienten har nær slægtning med nyresygdom af ukendt årsag (ingen krav til sværhedsgrad) og begge ≤ 50 år på diagnosetidspunktet

\* For voksne udføres spot urin undersøgelse med albumin/kreatinin ratio ≥700 mg/g eller døgnurinopsamling for protein > 1g/d. For børn laves tilsvarende spot urinundersøgelse med albumin/kreatinin ratio ≥300 mg/g

- C. Debut af nefrotisk albuminuri\*\* < 2-års alderen

\*\* Jævnfør Dansk Pædiatrisk Selskabs retningslinje for idiopatisk nefrotisk syndrom.

**Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.**

**(Lav gerne flowchart)**

Alle patienter udredes først efter vanlige retningslinjer i forhold til laboratoriediagnostik, billeddiagnostik og eventuelt nyrebiopsi. Før helgenomsekventering følges de vanlige procedurer i forhold til udredning af albuminuri, hvor underliggende årsager afdækkes.

Se flowchart nederst i dokumentet.

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

**A: Steroidresistent nefrotisk syndrom**

Manglende respons på immunsupprimerende behandling (partiel remission) efter ≥ 8 uger (højddosis prednisolon behandlingen eller anden tilsvarende immunsuppression). I pædiatri defineres steroidresistens eller partiel remission efter 4 ugers behandling.

**B: Sekundær FSGS**

Ingen krav om varighed, kun at tilstanden ikke kan forklares ud fra ét af kriterierne under punkt 12.

	<p><b>C: Familiær albuminuri</b> Uforklaret albuminuri &gt; 3 måneder.</p> <p><b>D: Tidlig nefrotisk syndrom</b> Ingen krav om varighed (kontrolleres på mere end én urinprøve).</p>
<p><b>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</b></p>	<p>For alle indikationer skal følgende underliggende årsager udelukkes: Diabetes, reumatologisk sygdom, toksisk årsag, svær hypertension, virus eller kendt genetisk årsag i familien fx kendt mb. Alport eller tynd basalmembran sygdom. Hvis der foretages nyrebiopsi, skal det ikke dreje sig om anden underliggende glomerulopati fx IgA nefropati, membranøs nefropati, aflejrings sygdom eller monoklonal sygdom.</p> <p><b>B: Sekundær FSGS</b> Følgende forklaringer overvejes: Virale infektioner (HIV, Parvovirus B19, EBV eller HCV), toksiske årsager (heroinmisbrug, anabolske steroider, litium, mTOR inhibitors eller interferoner), reduceret antal nefroner (refluks nefropati, seglcellesygdom, aldersbetinget FSGS), andre adaptive årsager (BMI &gt; 35, anden primær glomerulær nyresygdom fx IgA-nefropati, diabetes mellitus evt. med diabetiske forandringer i nyrebiopsien, svær hypertension med nefrosklerose, og paraneoplastisk nefrotisk syndrom).</p>
<p><b>Er der særlige krav til forudgående behandling?</b></p>	<p>Kun for kriterium <b>A: Steroidresistent nefrotisk syndrom</b></p> <p>Minimum 8 ugers (4 uger for børn) højdosis immunsupprimerende behandling. Hvis prednisolon behandling er kontraindiceret, da 8 uges (4 uger for børn) anden immunsupprimerende behandling.</p>
<p><b>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)</b></p>	<p>Patienter, hvor der er tvivl, om patienten opfylder kriterierne for helgenomsekventering, diskuteres på MDT.</p> <p>Hvis der er tvivl om patienten har en 1. gradsslægtning med relevant nyresygdom &lt;50 år på diagnosetidspunktet, kan patienten henvises til nærmeste klinisk genetiske afdeling til nærmere afklaring heraf.</p>
<p><b>Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af hel-</b></p>	<p>Speciallæge i nefrologi/pædiatrisk nefrologi, speciallæge i klinisk genetik kan ordinere helgenomsekventering.</p>



<b>genomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)</b>	I MDT-konferencen deltager speciallæge i nefrologi/ pædiatrisk nefrologi, speciallæge i klinisk genetik og eventuelt kliniske laboratoriegenetikere/molekylærbiologer med særlig erfaring i genetisk betingede nyresygdomme. Patolog kan inddrages ved behov.
<b>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</b>	Information om mulige fund ved helgenomsekventering inkl. risikoen for sekundære fund.  Underskrift af NGC's samtykkeerklæring.
<b>Er der anbefalinger om særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data, herunder anbefaling om MDT?</b>	I analyse og fortolkning af helgenomdata deltager kliniske laboratoriegenetikere/molekylærbiologer og speciallæger i klinisk genetik med særlig erfaring i genetisk betingede nyresygdomme.
<b>Andet?</b>	Ved vanskeligt fortolkbare data diskuteres data på MDT-konference. I MDT-konferencen deltager speciallæge i nefrologi/pædiatrisk nefrologi, speciallæge i klinisk genetik og kliniske laboratoriegenetikere med særlig erfaring i genetisk betingede nyresygdomme. Patolog kan inddrages ved behov.

### Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

<b>Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.</b>	I alt 90 nyhenviste patienter per år.  Heraf skønnes ca. 10 børn og unge per år.
<b>Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej  Angiv forventet samlet antal: I alt 50 tidligere henviste patienter. En andel af tidligere henviste patienter har udviklet terminal nyresvigt af ukendt årsag og kan udredes under anden indstilling.  Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år <input checked="" type="checkbox"/> 2 år <input type="checkbox"/> 3 år <input type="checkbox"/>

## Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

**Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik.**

Helgenomsekventering erstatter nuværende genetiske diagnostik.

**Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.**

De fleste børn og unge <18 år tilbydes en form for genetisk diagnostik. Voksne patienter udredes genetisk i langt mindre omfang. Metoderne varierer fra targeterede paneler til exom-/helgenomsekventering. Den genetiske udredning foregår normalt kun ved stærk mistanke om genetisk sygdom eller på konkret klinisk indikation (fx i relation til graviditetsønske). Der foreligger ikke en national guideline, og tilbuddet varierer fra region til region.

**Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient?**

For voksne patienter foretages helgenomsekventering kun på probanden. For børn og unge foretages helgenomsekventering som en trio-analyse.

Der forventes at ca. 10 børn og unge < 18 år årligt.

**Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet)**

For voksne patienter foretages helgenomsekventering kun på probanden. For børn og unge foretages helgenomsekventering som en trio-analyse.

Der forventes at ca. 10 børn og unge < 18 år årligt.

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

Andet prøvemateriale end blod  Nej  Ja

Analyse af somatiske varianter  Nej  Ja

Analyse af mosaicisme  Nej  Ja

Behov for anden dækning af genomet  Nej  Ja

Gentagne analyser under et patientforløb  Nej  Ja

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

Der kan i enkelte tilfælde være behov for kortere analysetid, hvis en patient er gravid eller der behov for hurtig afklaring af, om et familiemedlem kan benyttes som nyredonor. Det forventes at dreje sig om ca. 5 patienter per år.

Andre behov  Nej  Ja

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for

- nyhenviste patienter
- tidligere henviste patienter

for indikationen.

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 110.

Tallet inkluderer 80 nyhenviste voksne patienter, som udredes med single helgenomsekventering og 10 nyhenviste børn og unge <18 år, som udredes med trio-helgenomsekventering.

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 50

Tidligere henviste børn og unge < 18 år forventes i stort omfang allerede udredt.

### Diagnostisk udbytte og merværdi

(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)

Tilbud om genetisk diagnostik er for nuværende meget varierende på tværs af landet. Især voksne patienter tilbydes kun genetisk diagnostik i meget begrænset omfang.

Diagnostisk udbytte for den andel af patienterne som får foretaget genetisk diagnostik på nuværende tidspunkt:

**A: Steroidresistent nefrotisk syndrom:**

Børn og unge < 18 år: 26%

Voksne: 11%

**B: Sekundær FSGS**

20%

**C: Familiær albuminuri**

30%

**D: Tidlig nefrotisk syndrom**

60%

**Steroid-resistent nephrotic syndrome (SRNS):** Det genetiske udbytte af targeterede genpaneler/exomsekventering korrelerer med tidlig debutalder og familiær disposition. Hos børn er det mediane diagnostiske udbytte på 26% og sammenlignet med 14% hos voksne (Connaughton 2020, Nephrol Dial Transplant). Gribouval et al. (2018, Kidney Int) fandt med targeteret genpanel en monogen årsag hos 11.8% af patienter med adult-onset, non-syndromisk SRNS uden familiær disposition.

**FSGS:** Exom-sekventering finder sikkert patogene varianter hos 11% af voksne med FSGS (Yao 2019, Clin J Am Soc Nephrol), hvor der er en overvægt af COL4A-varianter. Det diagnostiske udbytte afhænger desuden af undertypen af FSGS, hvor monogene årsager hyppigst detekteres ved FSGS af ubestemt type samt sekundær FSGS af ukendt årsag (Miao 2021, Mayo Clin Proc).

**Familiær disposition:** Det diagnostiske udbytte er mellem 28%-75% afhængig af de specifikke selektionskriterier (Braunisch 2021, Eur J Hum Genet; Yao 2019, Clin J Am Soc Nephrol; Miao 2021, Mayo Clin Proc).

**Børn < 2 år:** Det diagnostiske udbytte hos børn med congenit nefrotisk syndrom (debut < 3 mdr) er >80% (AbuMaziad et al. 2021).

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

(Indsæt referencer)

Forventet diagnostisk udbytte for de angivne kriterier:

**A: Steroidresistent nefrotisk syndrom**

Børn og unge < 18 år: 30%

Voksne: 15%

**B: Sekundær FSGS**

65%

**C: Familiær albuminuri**

50%

**D: Tidlig nefrotisk syndrom**

60-80%

Det præcise diagnostiske udbytte ved helgenomsekventering i denne patientgruppe kendes ikke. Det forventes at man vil kunne detektere de samme varianter ved helgenomsekventering som ved exomsekventering (som tidligere studier primært bygger på). Ydermere opnås ved helgenomsekventering en fuld dækning af alle kodende regioner og mulighed for detektion af varianter i introns samt strukturelle varianter (Lionel 2018, Genet Med), hvilket kan øge det diagnostiske udbytte yderligere.

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

Det er svært at vide, da det vil afhænge hvilke genvarianter som detekteres.

COL4A-varianter er tidligere fundet at udgøre over halvdelen af de genetiske diagnoser hos voksne med FSGS/SRNS (Yao 2019, Am J

**mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?**

**(Indsæt referencer)**

Clin Nephrol; Gast 2016, Nephrol Dial Transplant). Hos heterozygote bærere af COL4A-varianter med albuminuri er der en nyrebekyttende effekt ved RAAS-blokade (Temme 2012, Kidney Int; Stock 2017, Pediatr Nephrol). Identifikation af COL4A-variant i en familie kan derfor give anledning til familieudredning med tidlig opsporing af sygdom og iværksættelse af behandling.

Hos nogle genetiske sygdomme er der også gavn af tageret behandling. Fx ADCK4-associeret nefropati (gen: COQ8B) hvor substituitionsbehandling med coenzym Q10 er rapporteret at kunne reducere proteinuri hos børn (Atmaca 2017, Pediatr Nephrol) og voksne (Zhang 2021, BMC Nephrol)

**Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at 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)**

- Gendiagnostik kan give hurtig og mere specifik diagnostik, som kan få betydning for valg af behandling og kontrolforløb. Mange patienter med en genetisk årsag til nefrotisk syndrom/FSGS er behandlingsresistente overfor immunsupprimerende behandling, hvorfor langvarig immunsupprimerende behandling bør undgås.
- Gendiagnostik kan hjælpe til at afklare risikoen for tilbagefald af nyresygdommen i en transplanteret nyre og valg af immunsuppression efter transplantation.
- For nogle genetiske nyresygdomme findes der targeteret behandling, som afviger fra standardbehandling. Fx COQ8B-associeret glomerulopati, hvor der er rapporteret gavnlig effekt med substitution af coenzym Q10 (Atmaca 2017, Pediatr Nephrol).
- Tidlig fund af genetisk diagnose kan begrænse behovet for invasiv diagnostik, fx nyrebiopsi (Elhassan 2022, J Nephrol), hvilket særligt er en fordel for børn og unge, samt patienter med svær nedsat nyrefunktion.
- Betydning for genetisk rådgivning og familieudredning med henblik på tidlig opsporing og behandling af arvelig nyresygdom hos slægtninge.
- Betydning for valg af nyredonor i familien.
- Mulighed for prænataldiagnostik/PGT ved graviditeter.

**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**

Årlig opfølgning af det diagnostiske udbytte (1-2 parametre):

- Antal familiemedlemmer som har fået fortaget genetisk analyse udløst på baggrund af genetisk diagnostik af indekspatienten.
- Antal af patienter hvor fund ved WGS har medført ophør af immunsupprimerende behandling, da behandlingen

<p><b>op på effekten af helgenomsekventering?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?</b></li> <li>• <b>Hvorfra skal data hentes? Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.</b></li> </ul>	<p>ikke vil være virksom, eller skift til anden behandling, fx Q10.</p> <p>Indsamling af data</p> <p>Indhentning af ovenstående data er ressourcetung og tidskrævende og der må afsættes tid og resurser til formålet. Kvaliteten af de indhentede data skal også valideres.</p> <p>Umiddelbart kan evt. merværdi ved helgenomsekventering ikke registreres i de nuværende databaser. Men der pågår udvikling, og man kunne som en start overveje at registrere, hvor mange af vores patienter der er genetisk udredt som det første. Det kræver, at data kan trækkes automatisk. Som nyt tiltag, kan man på nationalt plan påbegynde indberetning når der udføres WGS.</p> <p>Oplysninger om genetisk udredning af familiemedlemmer kan indhentes fra de klinisk genetiske afdelinger via stamtræsdatabase (PASS). Det kræver, at alle de kliniske genetiske afdelinger systematisk opdaterer stamtræer i stamtræsdatabase, og der systematisk indrapporteres til styregruppen for implementering af personlig medicin.</p>
<p><b>Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark.</b></p> <p><b>Hvis ja, er det et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?</b></p>	<p>Genetisk udredning af patienter med FSGS/nefrotisk syndrom udføres i dag på de klinisk genetiske afdelinger, evt. i samarbejder med nefrologiske afdelinger. Metoderne kan variere fra targeterede paneler til exom-/helgenomsekventering. Den genetiske udredning foregår normalt kun ved stærk mistanke om genetisk sygdom eller på konkret klinisk indikation (fx i relation til graviditetsønske). Der foreligger ikke en national guideline, og tilbuddet varierer fra region til region. Alt i alt betyder det, at kun en mindre andel af patienterne udredes med helgenomanalyse på nuværende tidspunkt.</p>
<p><b>Beskriv om og hvor i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation.</b></p> <p><b>Hvis ja, er det i så fald et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?</b></p>	<p>Der er ikke viden om, at der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i udlandet.</p>

**Referencer:**

1. Connaughton DM, Hildebrandt F. Personalized medicine in chronic kidney disease by detection of monogenic mutations. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:390-7.
2. Gribouval O, et al. Identification of genetic causes for sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Kidney Int* 2018;94:1013-22.
3. Braunisch MC, et al. Identification of disease-causing variants by comprehensive genetic testing with exome sequencing in adults with suspicion of hereditary FSGS. *Eur J Hum Genet* 2021;29:262-70.
4. Yao T, et al. Integration of genetic testing and pathology for the diagnosis of adults with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:213-23.
5. Miao J, et al. Identification of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis increases with proper patient selection. *Mayo Clin Proc* 2021;96:2342-53.
6. Lionel AC, et al. Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genetic test. *Genetic Med* 2018;20:435-43.
7. Gast C, et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:961-70.
8. Temme J, et al. Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations. *Kidney Int* 2012;81:779-83.
9. Stock J, et al. Prospective study on the potential of RAAS blockade to halt renal disease in Alport syndrome patients with heterozygous mutations. *Pediatr Nephrol* 2017;32:131-7
10. Atmaca M, et al. Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of COQ10 treatment. *Pediatr Nephrol* 2017;32: 1369-75.
11. Zhang Y, et al. Urinary coenzyme Q10 as a diagnostic biomarker and predictor of remission in a patient with ADCK4-associated glomerulopathy: a case report. *BMC Nephrol* 2021;22:11.
12. Elhassan EAE, et al. The utility of genetic kidney disease clinic employing a broad range of genomic testing platforms: experience of the Irish Kidney Gene Project. *J Nephrol* 2022.
13. AbuMaziad, et al. Congenital nephrotic syndrome. *Journal of Perinatology* (2021) 41:2704–2712.
14. Disease, K. et al. pages S1-S276 kidney I N T E R N A T I O N A L KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases kidney international. *Kidney International* 100, S1–S276 (2021).

Flowchart:







**NATIONALT  
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center  
Ørestads Boulevard 5  
2300 København S

T +45 24 97 17 65 M  
[kontakt@ngc.dk](mailto:kontakt@ngc.dk) W  
[www.ngc.dk](http://www.ngc.dk)