

Policy paper:
Klinisk
anvendelse
af
omfattende
genomisk
sekventering

2018 DSMG



DSMG
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Arbejdsgruppens medlemmer:

Allan Højland, reservelæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Anne Marie Jelsing, 1.reservelæge, Ph.d., Klinisk Genetisk Klinik, Kennedy Centret, Rigshospitalet

Bitten Schönewolf-Greulich, 1.reservelæge, Klinisk Genetisk Klinik, Kennedy Centret, Rigshospitalet

Pernille Tørring, Afdelingslæge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Susanne E. Boonen, Overlæge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Tovholder:

Bitten Schönewolf-Greulich, 1.reservelæge, Klinisk Genetisk Klinik, Kennedy Centret, Rigshospitalet

Introduktion:

Dette dokument er en revideret udgave af DSMG's politik vedr. klinisk anvendelse af omfattende genomisk sekventering og erstatter den tidligere udgave fra 2012: "Dansk Selskab for Medicinsk Genetik's (DSMG) politik vedrørende klinisk anvendelse af genomisk sekventering". I det følgende beskrives DSMG's nuværende holdning til og retningslinjer for klinisk anvendelse af omfattende undersøgelser af genomet.

Definitioner:

Omfattende genomisk sekventering:

Omfattende genomisk sekventering omfatter exomsekventering, hel-genomsekventering og genpaneler, hvori der også indgår gener, der ikke er relevante for personens fænotype.

Next Generation Sequencing (NGS):

NGS kaldes også "genomisk sekventering", eller "massiv parallel sekventering". NGS omfatter teknologier til sekventering af hele eller dele af genomet, såkaldt exom- eller genomsekventering eller flere udvalgte gener (genpaneler).

Exomsekventering (whole exome sequencing, WES):

Genomet består af proteinkodende og ikke-proteinkodende sekvenser. De proteinkodende sekvenser kaldes exomet og omfatter cirka 1 % af genomet. Størstedelen af de genetiske varianter, som resulterer i en klinisk betydende fænotype, påvises i exomet.

Hel-genomsekventering (whole genome sequencing, WGS):

WGS omfatter sekventering af hele genomet – både proteinkodende og ikke-protein kodende dele af genomet.

Genpaneler:

I nogle tilfælde kan sekventering målrettes en række bestemte gener (et genpanel) associeret til den kliniske problemstilling f.eks. 10-50-100-200 gener. Dette kaldes også targeteret sekventering.

Sekundære fund:

Sekundære fund kaldes også tilfældige fund, tilfældighedsfund eller uventede fund. Dette begreb omfatter påvisning af varianter i genomet, som ikke er relateret til undersøgelsesindikationen, men som har betydning for patienten eller andre familiemedlemmers helbred. Det kan f.eks. dreje sig om påvisning af en sygdomsdisponerende variant i et gen forbundet med øget risiko for cancer eller hjertesygdomme, som ikke tidligere er kendt i familien, og som ikke er relateret til patientens fænotype.

Baggrund:

I løbet af de seneste få år er omfattende genomisk sekventering blevet implementeret på landets klinisk genetiske afdelinger som diagnostik redskab. Teknologien er under hastig udvikling og undersøgelserne bliver til stadighed både hurtigere og billigere. Vores viden om genomet øges hurtigt. Der er dog fortsat store udfordringer i forhold til databehandling og -analyse samt etiske problemstillinger, der kræver særlig opmærksomhed. Dette bevirker, at klinisk anvendelse af omfattende genomisk sekventering fortsat først bør iværksættes efter grundig klinisk undersøgelse og udredning samt detaljeret information til patienten. Omfattende genomisk sekventering kan give forskellige resultater:

1) I nogle tilfælde kan WGS/WES give en forklaring på en patients fænotype, idet der identificeres en variant, der med sikkerhed kan forklare patientens sygdom. I andre tilfælde vil man finde en variant, hvor der er *stor sandsynlighed for*, at varianten kan forklare patientens sygdom.

Påvisning af en sikker eller sandsynlig sygdomsdisponerende variant medfører, at patienten/familien får stillet en diagnose. I nogle tilfælde vil der kunne iværksættes forebyggelse og behandling. Derudover kan der i nogle tilfælde tilbydes prænatal diagnostik og/eller undersøgelse af andre familiemedlemmer.

2) Der kan også påvises en eller flere varianter, som på nuværende tidspunkt er af usikker klinisk betydning. Tilbage melding af disse fund vil ofte ske ud fra et individuelt skøn. Her er det afgørende for fortolkningen, at patientens fænotype er velbeskrevet, at laboratoriet har erfaring med at fortolke denne type analyse, og at lægen, der rekvirerer analysen, indgår i et samarbejde om fortolkningen af analysen.

3) Endelig er der mulighed for at påvise sekundære fund. Patienten bør på forhånd have taget stilling til, hvilke typer af fund denne ønsker viden om, men dette kan fraviges i enkelte tilfælde efter en individuel lægelig vurdering.

Anbefalinger vedrørende klinisk anvendelse af WGS/WES/genpaneler:

Indikationer:

WGS/WES/genpanelanalyse bør overvejes ved:

1. En patient eller et aborteret foster med en mulig monogen sygdom f.eks. sjældne syndromer og/eller mental retardering.
2. En patient med en veldefineret sygdom med høj grad af genetisk heterogenitet, hvor WGS/WES eller genpanelundersøgelse er en mere praktisk tilgang.

3. WGS/WES anvendes relativt sjældent i forbindelse med prænatal diagnostik på grund af krav om kort svartid samt ofte mindre komplet prænatal fænotype, men kan overvejes i udvalgte tilfælde forudgået af genetisk rådgivning.

Med hensyn til genetisk testning af mindreårige henvises til "DMSG's guidelines vedr. genetisk testning af børn".

Præ-test anbefalinger:

Før iværksættelse af WGS/WES samt omfattende genpanelanalyse bør patienten rådgives om mulige resultater af analysen samt om muligheden for sekundære fund. Denne rådgivning bør varetages eller superviseres af en speciallæge i klinisk genetik. 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, kan man i visse tilfælde alligevel risikere at få en tilbagemelding. Dette vil ske efter en lægelig vurdering. DSMG's samtykkeerklæring udfyldes i forbindelse med rådgivningssamtalen.

Laboratorieanalyse og fortolkning:

Hver eneste komponent i laboratorieanalysen (generering af sekvens, filtrering af varianter, fortolkning og rapportering af resultater) skal udføres i et laboratorium, der ledes af en person med passende og bred medicinsk genetisk og genomisk/bioinformatisk uddannelse. Der bør være en aktiv dialog mellem laboratoriet og den rekvirerende læge.

Ved svarafgivelse bør det for evt. fundne varianter rapporteres, hvilken af de fire nedennævnte typer fund, det vurderes at dreje sig om:

1. Fund af varianter, hvor man med sikkerhed kender den fænotypiske betydning, og som kan forklare patientens fænotype.
2. Fund af varianter, hvor man har stor mistanke om fænotypisk betydning, og som sandsynligvis kan forklare patientens fænotype.
3. Fund af varianter med usikker betydning for patientens fænotype.
4. Fund af sikkert sygdomsdisponerende varianter, der disponerer til andre sygdomme, der ikke kendes i patientens familie, og som ikke er relateret til indikationen for undersøgelsen (sekundære fund).

Alle prøvesvar bør være godkendt af en klinisk laboratoriegenetiker -eller en under uddannelse hertil- med dokumenterede færdigheder i at fortolke resultater af omfattende genomisk sekventering. Alle prøvesvar bør desuden være godkendt af en speciallæge i klinisk genetik eller superviseret af en sådan.

Post-test anbefalinger:

Patienten bør informeres om resultatet af den omfattende genomiske sekventering af en speciallæge i klinisk genetik eller under supervision af en sådan.

Anbefalinger vedr. omfattende genomisk sekventering til screeningsformål og i fremtiden

Det er forventeligt, at WGS og WES i nærmeste fremtid også vil blive foreslået anvendt trods mangel på specifikke kliniske indikationer, såsom til forskellige screeningsformål:

WGS/WES kan overvejes som prækonceptions-anlægsbærerscreening med fokus på genetiske varianter, der er forbundet med specifikke fænotyper. På grund af de relativt lange analyse- og fortolkningstider er prækonceptionsanalyse at foretrække fremfor post-konceptionsscreening og prænatal screening.

Omfattende genomisk sekventering med WGS/WES bør ikke på nuværende tidspunkt anvendes til prænatal screening eller screening af nyfødte.

DSMG anbefaler, at der oprettes en national database over påviste varianter, herunder sekundære fund. En sådan database skal sikre national ensartethed i håndtering af NGS-resultater, samt anvendes til forskning og kvalitetssikring

WGS/WES bør ikke på nuværende tidspunkt anvendes til sundheds-screening (*consumer-genetics*).

Godkendt af DSMG bestyrelsen den 24.05.2018 efter oplæg fra en arbejdsgruppe udpeget af DSMG. Forventes revideret igen om to år.