



DSMG
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Guideline

Rapportering af sekundære fund ved omfattende postnatal genetisk analyse

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)

Godkendt 04.03.21

Version nr. 1

Guideline udarbejdet i regi af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik, DSMG

Arbejdsgruppens medlemmer, version 1

Anja Ernst, Molekylærbiolog, ph.d., Klinisk laboratoriegenetiker, Afdeling for Molekylær Diagnostik, Aalborg Universitetshospital

Birgitte Bertelsen, Humanbiolog, ph.d., Genomisk Medicin, Rigshospitalet

Dorte Lildballe, Cand.polyt., ph.d., Klinisk laboratorieakademiker, Molekylærmedicinsk afdeling, Aarhus Universitetshospital (tovholder)

Elsebet Østergaard, Overlæge, ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet

Kristina Sørensen, Molekylærbiolog, ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Lotte Andreasen, Molekylærbiolog, ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Maria Rasmussen, Overlæge, ph.d., Klinisk Genetik, Sygehus Lillebælt

Mette Christiansen, Funktionsleder, ph.d., Molekylærmedicinsk afdeling, Aarhus Universitetshospital

Morten Dunø, Molekylærbiolog, ph.d., Klinisk laboratoriegenetiker, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet

Indholdsfortegnelse

Indledning	2
Definition af anvendte begreber	2
Kommissorium	3
DSMGs anbefalinger vedr. håndtering af sekundære fund ved omfattende genetisk analyse	3
Sekundære fund ved autosomal dominant og X-bunden arvegang	4
Sekundære fund ved autosomal recessiv arvegang	5
Sparring og kontinuerlig national erfaringsopbygning	5
Litteraturgennemgang	6
Sekundære fund i litteraturen – resume	6
Postnatale sekundære fund i litteraturen	6
Litteraturhenvisninger	8

DSMG guideline vedrørende rapportering af sekundære fund ved omfattende postnatal genetisk analyse

Indledning

Formålet er at skabe en national guideline for håndtering af sekundære fund påvist ved omfattende genetisk analyse i klinisk regi.

Denne guideline vedrører sekundære fund påvist ved alle typer af omfattende genetiske analyser af børn og voksne. Der er ikke inkluderet anbefalinger vedrørende sekundære fund påvist ved prænatale analyser eller anbefalinger til analysestrategi.

Der kan opstå scenarier, som ikke beskrives i denne guideline, samt scenarier, hvor særlige forhold gør sig gældende, og man derfor vælger ikke at følge anbefalingerne i denne guideline. I de tilfælde henvises til afsnittet vedrørende fortsat sparring og kontinuerlig national erfaringsopbygning.

Denne guideline er primært udarbejdet som arbejdsredskab til personer, som i klinisk regi analyserer og fortolker data genereret ved omfattende genetisk analyse.

Definition af anvendte begreber

Der findes forskellig brug og definition af begreberne sekundære fund, tilfældighedsfund, utilsigtede fund og opportune fund. Nogle anvender begreberne som synonymer (Retsinformation-1, FT-1), andre anvender begreberne uden at definere dem yderligere (NGC-ptinfo vs2).

Der findes enkelte internationale guidelines på området (Kalia et al 2017, Ormond et al 2018, Weiner 2014). Her skelnes mellem betydningen af tilfældighedsfund (incidental findings – også set kaldet accidental findings (Roche & Berg 2015) og sekundære fund (secondary findings).

I dansk lovgivning (Retsinformation-2 (§2 stk 5)) og på samtykkeerklæringer fra Nationalt Genom Center (NGC) (NGC-samtykke vs2), der anvendes nationalt, bruges begrebet sekundære fund om alle fund, der ikke vedrører den aktuelle kliniske problemstilling.

I denne guideline anvendes begreberne som defineret herunder.

Sekundære fund

Sekundære fund dækker over alle fund, der ikke relaterer sig til den aktuelle kliniske problemstilling, der identificeres uden at der intentionelt er søgt efter dem.

Sekundære fund har tidligere gået under betegnelsen tilfældighedsfund.

Opportune fund

Opportune fund dækker over fund, der fremkommer ved aktiv søgning i på forhånd definerede gener/områder. Typisk rapporteres negative fund også i forbindelse med søgen efter opportune fund. Opportune fund behandles ikke i denne guideline.

Kommissorium

DSMG ønsker en fælles strategi til håndtering af sekundære fund påvist ved omfattende genetisk analyse udført i klinisk regi. Arbejdsgruppens opgave er at komme med anbefalinger vedrørende håndtering af sekundære fund.

Denne guideline skal understøtte national ensartet håndtering i forhold til sekundære fund.

Guidelines anbefalinger skal inkludere genetiske datasæt og udarbejdes uafhængigt af analysemetoden. Anbefalingerne skal derfor både omhandle sekundære fund påvist ved kromosom mikroarray (CMA), større genpaneler, samt exomsekventering (WES) og genomsekventering (WGS) af prøver fra børn/unge og voksne.

Guideline inkluderer ikke stillingtagen til mulighed for opportune fund ved omfattende genetisk analyse.

Som en del af grundlaget for at udarbejde guideline gennemgås internationale guidelines og *best-practice* for området. Indhold i litteraturen gennemgås specielt med fokus på fordele og ulemper ved forskellige tilgange.

Arbejdsgruppen skal beskrive, hvordan man håndterer sekundære fund i gener associeret med sygdom med autosomal dominant, autosomal recessiv, X-bundet samt mitokondriel arvegang.

Nedenstående aspekter skal belyses:

- Hvilke variantklasser (efter ACMG guideline - Richards et al. 2015), der rapporteres som sekundære fund.
- I hvilke tilfælde bærertilstande påvist som sekundære fund skal rapporteres.
- Beskrive håndtering/rapportering af varianter i gener associeret med nedsat penetrans.
- Eventuelle forskelle i håndtering af sekundære fund ved analyse af barn/ung og voksen.

DSMGs anbefalinger vedr. håndtering af sekundære fund ved omfattende genetisk analyse

Litteraturgennemgang (se separat afsnit) viser forskelle i internationale guidelines til rapportering af sekundære fund, som sandsynligvis skyldes kulturelle forskelle. Håndtering af sekundære fund som beskrevet i denne guideline er baseret på dansk national konsensus på udarbejdningstidspunktet.

Sekundære fund bør drøftes med den henvisende læge før rapportering.

Større CNVer skal håndteres efter den arvegang, der vægter højest. Det vil eksempelvis sige, hvis en deletion omfatter gener associeret med både recessiv og autosomal dominant arvegang med loss-of-function som sygdomsdisponerende mekanisme, håndteres det sekundære fund som ved autosomal dominant arvegang. Hvis en CNV omfatter en kendt mikrodeletion/mikroduplikation, håndteres det sekundære fund som ved autosomal dominant arvegang.

Susceptibility varianter (også kaldet risikovarianter), påvist ved sekventeringsanalyser, anvendes i denne forbindelse om varianter, der er associerede med øget risiko for en kompleks multifaktoriel/polygent betinget tilstand, men som ikke anses for at disponere for en monogen sygdom.

OMIMs klassifikation kan evt. anvendes som udgangspunkt. Varianter i gener, påvist ved sekventeringsanalyser, forbundet med susceptibilitet for en given tilstand rapporteres som udgangspunkt ikke.

I forbindelse med genetisk analyse, har der altid været risiko for at påvise uoplyste familieforhold som f.eks. konsangvinitet eller non-paternitet. Det gør sig gældende ved eksempelvis anlægsbæreranalyse/prædikative analyser, HLA-haplotypning, koblingsanalyser, panel-screeninger osv. Der er med indførelsen af mere omfattende genom-undersøgelser, såsom CMA, WES og WGS en større risiko for disse fund end tidligere, især ved udførelsen af trioanalyser, hvor patienten og dennes forældre undersøges samtidigt. Uoplyste familieforhold betragtes i denne sammenhæng ikke som sekundære fund i forhold til svarafgivelse.

Sekundære fund ved autosomal dominant og X-bunden arvegang

Varianter påvist i gener/områder associeret til monogen sygdom med autosomal dominant, mitokondriel eller X-bunden (dominant og recessiv) arvegang, herunder også varianter med nedsat penetrans, rapporteres som udgangspunkt i henhold til patientsamtykke afgivet i forbindelse med rekvirering af den omfattende genetiske analyse.

I overensstemmelse med litteraturen (ACMG 2019, Saelaert 2019, Kalia 2017, Vears 2018, Green 2013) rapporteres som udgangspunkt kun varianter, der klassificeres som sandsynligt patogene (C4) eller patogene (C5) efter ACMG's klassifikationsguideline (Richards et al. 2015) for SNV og indels eller ACMG/ClinGen (Riggs et al. 2020) klassifikationsguidelines for CNV. Endelig variantklassifikation foretages af det svarafgivende laboratorium.

Klasse C4/C5-varianter associeret med nedsat penetrans eller varierende ekspressivitet håndteres ved svarafgivelse som varianter med fuld penetrans. For lav-penetrante varianter eller varianter i lav-penetrante gener bør man overveje om varianten skal rapporteres eller ej. Varianten kan drøftes i det relevante GENet for national erfaringsopbygning og konsensus (se afsnittet vedr. Sparring og kontinuerligt national erfaringsopbygning).

I nogle tilfælde har patienten i forbindelse med samtykke til analysen frasagt sig viden om varianter i gener, som ikke er associeret med den aktuelle kliniske problemstilling. Hvis der påvises et sekundært fund i et gen associeret med dominant arvegang for en alvorlig sygdom med væsentlig helbredsmæssig konsekvens, bør det i disse tilfælde overvejes at rapportere fundet efter dialog med den henvisende kliniker. Drøftelser om sundhedsmæssig værdi bør løftes i det relevante GENet og/eller etisk udvalg, se afsnit vedrørende Sparring og kontinuerligt national erfaringsopbygning.

Den undersøgte alder har som udgangspunkt ikke betydning for håndteringen af sekundære fund, når det gælder sygdomme med autosomal dominant, X-bundet eller mitokondriel arvegang.

Sekundære fund ved autosomal recessiv arvegang

Hos patienter, hvor der påvises bi-alleliske varianter i gener associeret til sygdom med autosomal recessiv arvegang, altså homozygoti eller compound heterozygoti, rapporteres disse i udgangspunktet i henhold til patientsamtykket. Det gælder også for varianter med nedsat penetrans. For lav-penetrante varianter eller varianter i lav-penetrante gener bør man overveje om varianterne skal rapporteres eller ej.

Når der påvises én variant i et gen associeret med autosomal recessiv arvegang, som ikke er relateret til den aktuelle kliniske problemstilling, rapporteres varianten som udgangspunkt ikke.

Ved undtagelsestilfælde, hvor man alligevel vælger at rapportere varianten, rapporteres kun varianter, som klassificeres som sandsynligt patogene (C4) eller patogene (C5) efter ACMG's klassifikationsguidelines (Richards et al. 2015; Riggs et al. 2020).

En undtagelse er eksempelvis de tilfælde, hvor en trioanalyse viser, at begge forældre er bærere af (sandsynligt) patogene varianter i samme gen, hvor der derfor er høj risiko for alvorlig sygdom hos deres eventuelle fælles eller kommende børn.

Hvis man rapporterer anlægsbærerstatus for en forælder ved en trioanalyse, bør man i den anden forælders analysesvar notere, at man ud fra de forhåndenværende data har undersøgt, men ikke fundet (sandsynligt) patogene varianter i det gen.

Den undersøgte alder har som udgangspunkt ikke betydning for håndteringen af sekundære fund for sygdomme med autosomal recessiv arvegang.

Sparring og kontinuerlig national erfaringsopbygning

Rapporterede sekundære fund meldes ind til det relevante Genetiske EkspertNetværk (GENet).

<https://dsmg.dk/for-fagfolk/dsmgs-genetiske-ekspertnetvaerk-genet/>

Der vil ind imellem være sekundære fund, der ikke umiddelbart kan håndteres efter denne guidelines anbefalinger. Det kan være fund, som falder udenfor de beskrevne kategorier, fund som er svære at klassificere, eller fund som er forbundet med særlige etiske problemstillinger. GENet og etisk udvalg under DSMG bør i disse tilfælde bruges til at drøfte det sekundære fund. Det kan gøres både før og efter endelig stillingtagen til rapportering i det svarafgivende laboratorium. Dermed sikres fortsat fælles, national erfaringsopbygning og vidensdeling.

GENets opgaver og aktuelle medlemmer er beskrevet yderligere på DSMGs hjemmeside.

Arbejdsgruppen til denne guideline anbefaler, at DSMG arbejder hen imod at huse eller understøtte en dynamisk database, som indeholder en national positivliste over varianter/gener, som der er taget konsensusbeslutning om i forhold til rapportering. De praktiske detaljer omkring opbevaring og versionsstyring hører ikke ind under denne guideline at fastlægge.

Litteraturgennemgang

Sekundære fund i litteraturen – resume

Dette afsnit er ikke DSMGs holdninger, men en oversigt over divergerende holdninger beskrevet i litteraturen på det tidspunkt hvor guideline er udarbejdet.

Der er i litteraturen modstridende holdninger til, hvorvidt sekundære fund skal rapporteres.

ACMG foreslår, at sekundære fund rapporteres, da patienterne kan have gavn af den viden, og da det svarer til, hvad der gøres inden for andre medicinske områder, som f.eks. ved billeddiagnostik (Kalia 2017). Canadian College of Medical Geneticists (CCMG) lader det være op til patienterne (Boycott 2015), hvorimod ESHG og EuroGentest i højere grad ønsker at lade det være op til laboratoriet, der udfører analyserne (G van El 2013, Matthijs 2016). Der er bred enighed om, at kun klasse 4 og 5 varianter rapporteres og ikke klasse 3/VUS (ACMG 2019, Saelaert 2019, Kalia 2017, Vears 2018, Green 2013).

Postnatale sekundære fund i litteraturen

- **Ingen sundhedsmæssig konsekvens for patienten eller familien**

Vears et al. 2018 og G van El et al. 2013 mener at disse sekundære fund ikke skal rapporteres (Vears 2018, G van El 2013). I tilfælde af ny patient-relevant viden omkring en ikke-rapporteret variant, bør muligheden for at kontakte patienten overvejes (G van El 2013).

- **Sundhedsmæssigt relevant for patienten**

Vears et al. 2018 og G van El et al. 2013 mener at disse sekundære fund skal rapporteres, hvis der foreligger informeret samtykke før sekventering (Vears 2018, G van El 2013). En patients ønske om ingen sekundære fund skal generelt respekteres, også selvom det kunne gavne andre familiemedlemmer (Vears 2018).

Sekundære fund, der er sundhedsmæssigt relevante for patienten, skal rapporteres uafhængig af handlemulighed, forudsat at patienten ønsker tilbagemelding om sekundære fund. Det gælder også for varianter med lav eller ufuldstændig penetrans, hvis varianten er klasse 4/5 (Vears 2018).

Der kan ved forskellige sygdomme være særlige omstændigheder der gør sig gældende, hvilket kræver særlige overvejelser. Det gælder f.eks. ved "primary arrhythmia syndromes" hvor sekundære fund bør rapporteres efter mere stringente kriterier end ellers, da en ukorrekt tilskrivning af patogenitet for sjældne varianter vil devaluere deres potentielle nytteværdi (Diebold 2020). Penetransen kendes ikke for mange af generne på 59 genlisten fra ACMG. Intervention er ikke nødvendigvis den rette håndtering ifm. disse fund (ACMG 2019, Kalia 2017).

- **Anlægsbærertilstande**

Vears et al. 2018 mener at sekundære fund ved autosomale og X-bundne recessive tilstande skal rapporteres, hvis der foreligger informeret samtykke og kun hvis de identificeres utilsigtet. Anlægsbærertilstande bør rapporteres, da det øger de reproduktive valgmuligheder (Vears 2018).

Vears et al. 2018 mener også at hvis anlægsbærertilstande identificeres hos børn, bør det rapporteres, hvis der foreligger informeret samtykke fra forældrene inden analysen, da det kan have indflydelse på eventuelle kommende graviditeter (Vears 2018).

- **Copy number variants – CNVs**

ACMG/ClinGen anbefaler, at patogene og sandsynligvis patogene CNVs rapporteres, her henvises til AGMG Secondary Findings Group, og at man skal være særligt opmærksom på CNVs, der involverer de gener, som er på ACMG secondary findings list (Riggs 2020). Velkarakteriserede sygdomme, hvor LoF er velkendt som sygdomsmekanisme og hvor anlægsbærerfrekvensen er høj, eller hvor der i forvejen findes screeningsprogrammer, skal rapporteres (f.eks. cystisk fibrose) (Riggs 2020). CNVs som involverer dosis sensitive gener på X-kromosomet hos kvinder skal rapporteres (Riggs 2020). CNVs associeret til risiko for neoplasi bør overvejes nøje ift. rapportering. Tumor suppressor gener med sikre patogene germline varianter og information om penetrans, livstidsrisiko, tumorspektrum og klinisk håndtering (som f.eks. *RB1*, *TP53* og *APC*) bør diskuteres i svarrapporten, uafhængig af indikation. Spekulation omkring formodede tumor suppressor gener bør undgås (Kearney 2011).

Litteraturhenvisninger

- ACMG 2019** Clarifications to ACMG's recent statement on The use of ACMG secondary findings recommendations for general population
- Boycott et al.** The clinical application of genome-wide sequencing for monogenic diseases in Canada: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *J Med Genet.* 2015;52(7):431–7.
- De Wert G et al. Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*, 2020, online Nov 22nd 2020
- Diebold et al.** Critical assessment of secondary findings in genes linked to primary arrhythmia syndromes. *Human Mutation.* 2020;1-8.
- Green et al.** ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013;15(7):565–74
- G van El et al.** Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(6):580–4.
- Kalia et al.** Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2017;19(2):249–55.
- Kearney et al.** American College of Medical Genetics Standards and Guidelines for Interpretation and Reporting of Postnatal Constitutional Copy Number Variants. *Genet Med.* 2011 Jul;13(7):680-5.
- Matthijs et al.** Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *European Journal of Human Genetics.* 2016;24:2–5
- Ormond et al.** Secondary findings: How did we get here, and where are we going? *J Genet Couns.* 2019;28:326–333.
- Richards et al.** Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology *Genet Med.* 2015 May; 17(5): 405–424.
- Riggs et al.** Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med.* 2020;22(2):245–257.
- Roche & Berg** Incidental Findings with Genomic Testing: Implications for Genetic Counseling Practice. *Curr Genet Med Rep.* 2015; 3(4): 166–176.
- Saelaert et al.** Criteria for reporting incidental findings in clinical exome sequencing – a focus group study on professional practices and perspectives in Belgian genetic centres. *BMC Medical Genomics.* 2019;12:123.
- Vears et al.** Points to consider for laboratories reporting results from diagnostic sequencing. *Eur j Hum Genet.* 2018;26(1):36
- Weiner.** Anticipate and communicate: Ethical management of incidental and secondary findings in the clinical, research, and direct-to-consumer contexts (December 2013 report of the Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues). *Am J Epidemiol* 2014 Sep 15;180(6):562-4.

Desuden weblinks (tilgået november 2020)

- DSMG-1 <https://dsmg.dk/kliniske-guidelines/dsmg-guidelines/>
- FT-1: <https://www.ft.dk/samling/20171/lovforslag/L146/bilag/25/1896952.pdf>
- Retsinformation-1: <https://www.retsinformation.dk/eli/ft/201712L00146>
- Retsinformation-2: <https://www.retsinformation.dk/eli/ft/2019/359> - (§2 stk 5)
- NGC-ptinfo vs2 https://ngc.dk/Media/0/A/NGC_patientinformation%20til%20omfattende%20genetisk%20analyse.pdf
- NGC-samtykke vs 2: [https://ngc.dk/Media/B/D/NGC_samtykkeblanket%20til%20omfattende%20genetisk%20analyse%20i%20behandling%20\(2\).pdf](https://ngc.dk/Media/B/D/NGC_samtykkeblanket%20til%20omfattende%20genetisk%20analyse%20i%20behandling%20(2).pdf)
- Proposed system for "binning" of secondary findings from genome sequencing:
<https://www.uptodate.com/contents/secondary-findings-from-genetic-testing#H1593125>