



DSMG
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Guideline

Klinisk anvendelse af omfattende genomisk sekventering

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)

Godkendt 26.11.21

Versions nr. 3

Arbejdsgruppens medlemmer

Pernille Axél Gregersen, overlæge

Klinisk Genetisk Afdeling og Center for Sjældne Sygdomme, Aarhus Universitetshospital

Inge Søkilde Pedersen, klinisk laboratoriegenetiker, professor, ph.d.

Afdeling for Molekylær Diagnostik, Aalborg Universitetshospital

Pernille Tørring, overlæge, ph.d.

Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Elsebet Østergaard, overlæge, ph.d. (tovholder)

Afdeling for Genetik, Rigshospitalet

Indledning

Dette dokument er en revideret udgave af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMGs) politik vedr. klinisk anvendelse af omfattende genomisk sekventering og erstatter den tidligere udgave fra 2018: "Policy paper: Klinisk anvendelse af omfattende genomisk sekventering". I det følgende beskrives DSMGs nuværende holdning til og retningslinjer for klinisk anvendelse af omfattende undersøgelser af genomet, som kræver specifikt samtykke pga. risikoen for sekundære fund.

Definitioner

Omfattende genomisk sekventering

Omfattende genomisk sekventering omfatter exomsekventering, genomsekventering og genpaneler, hvori der også indgår gener, der ikke er relevante for den kliniske problemstilling, som er årsag til at analysen er iværksat, og dermed giver risiko for sekundære fund.

Next Generation Sequencing (NGS)

NGS er en samlet betegnelse for en række sekventeringsteknologier der tillader at generere store datamængder. Teknologien kan anvendes til sekventering af enkeltgener, genpaneler, alle kendte gener (exom, WES) samt hele genomet (WGS).

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.

Genomsekventering (whole genome sequencing, WGS)

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

Genpanelanalyse

Et genpanel er et panel af udvalgte gener målrettet en klinisk problemstilling. Et genpanel omfatter typisk et sted mellem 10 og flere hundrede gener. Der findes to forskellige tilgange til genpaneler: 1) targeteret sekventering, således at det kun er de gener, der indgår i panelet, der sekventeres og 2) omfattende sekventering med targeteret analyse – det vil sige analyse af gener svarende til et panel på basis af data fra exom-/genomsekventering.

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 den kliniske problemstilling, som er årsag til at analysen er iværksat.

Baggrund

Omfattende genomisk sekventering er et vigtigt diagnostisk redskab på de klinisk genetiske afdelinger. Påvisning af en sikker eller sandsynlig sygdomsdisponerende variant medfører, at patienten/familien får stillet en diagnose og der kan iværksættes forebyggelse og behandling. Derudover kan der i nogle tilfælde tilbydes prænatal diagnostik, præimplantationsgenetisk test (PGT) og/eller undersøgelse af andre familiemedlemmer.

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 af patienten.

Omfattende genomisk sekventering kan give forskellige resultater:

1. Den kan give en forklaring på en patients fænotype ved identifikation af variant(er), der med sikkerhed eller med stor sandsynlighed kan forklare patientens sygdom eller dele heraf.
2. Der kan påvises en eller flere varianter, som på nuværende tidspunkt er af usikker klinisk betydning. Rapportering af disse fund vil ofte ske ud fra en individuel vurdering. Her er det afgørende for fortolkningen, at patientens fænotype er velbeskrevet, at laboratoriet har erfaring med at fortolke denne type resultater, og at lægen, der rekvirerer analysen, indgår i et MDT-samarbejde om fortolkningen af resultaterne.
3. Resultatet er normalt – det vil sige at man ikke har fundet en genetisk årsag til patientens symptomer. Det er vigtigt at være opmærksom på, at dette ikke med sikkerhed udelukker en genetisk årsag, idet der kan være begrænsninger i metode og nuværende viden.
4. Endelig er der mulighed for sekundære fund. Patienten bør på forhånd have taget stilling til, hvilke typer af fund han/hun ønsker viden om, og være informeret om at han/hun i yderst sjældne tilfælde vil få besked om sekundære fund, selvom han/hun har frabedt sig viden om sekundære fund, hvis fundet vurderes af stor sundhedsmæssig værdi.

Anbefalinger vedrørende klinisk anvendelse af omfattende genomisk sekventering:

Anbefalingerne vedrører genetisk udredning, hvor der foretages exom- eller genomsekventering. Der er i dette holdningspapir ikke taget stilling til indikation for omfattende genomisk sekventering, idet indikationsområder typisk vil behandles i de af DSMG nedsatte genetiske ekspertnetværk, GENet. Det samme gælder ift., hvornår der er indikation for kun at vurdere varianter i et begrænset antal gener (genpanelanalyse) og om der skal foretages analyse af patienten alene eller sammen med forældre (trio-analyse).

Vedrørende genetisk testning af mindreårige henvises til DSMGs "Guideline vedr. genetisk testning af børn".

Vedrørende genetisk testning af fostre henvises til Dansk Føtalmedicinsk Selskabs (DFMSs) guideline vedr. prænatal exom- og genomsekventering (under udarbejdelse).

Præ-test anbefalinger

Før iværksættelse af omfattende genomisk sekventering bør patienten rådgives om mulige resultater af analysen samt om muligheden for sekundære fund. Denne rådgivning bør varetages af eller foretages i samarbejde med en speciallæge i klinisk genetik evt. i regi af MDT-samarbejde, hvilket sikrer fagligheden ift. præ-test rådgivningen, herunder dialog om indikation for og valg af analyse. Patienterne skal have mulighed for på forhånd at frasige sig at modtage oplysning om specifikke typer af sekundære fund, men også informeres om, at selvom de har frabedt sig denne information, vil man i visse tilfælde alligevel få en tilbagemelding. Dette vil ske efter en lægelig vurdering. Der bør informeres om begrænsninger ved analysen. Der bør også informeres om, at der kan påvises patogene varianter, som kan være associerede med symptomer fra andre organer end dem som aktuelt er påvirkede, evt. med senere debut. Der skal udfyldes en samtykkeblanket i forbindelse med rådgivningssamtalen: "Informeret samtykke til behandling, der indebærer omfattende genetisk analyse", som findes på ngc.dk/blanketter-og-vejledninger.

Der henvises i øvrigt til DSMGs guideline vedr. sekundære fund.

Laboratorieanalyse og fortolkning

Hver 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 klinisk 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. Varianter, hvor man med sikkerhed kender den fænotypiske betydning, og som helt eller delvist kan forklare patientens fænotype.
2. Varianter, hvor man har stor mistanke om fænotypisk betydning, og som sandsynligvis kan forklare patientens fænotype.
3. Varianter med usikker betydning for patientens fænotype.
4. 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 person med dokumenterede færdigheder i at fortolke resultater af omfattende genomisk sekventering som fx en klinisk laboratoriegenetiker og af en læge med den fornødne kliniske og genetiske indsigt som fx en speciallæge i klinisk genetik.

Post-test anbefalinger

Patienten bør informeres om resultatet af den omfattende genomiske sekventering af en læge eller genetisk vejleder, som er uddannet til dette og løbende vedligeholder sine kompetencer fx sv.t. European Board of Medical Genetics (EBMGs) retningslinjer. Hvis rådgivningen foregår i et andet speciale end klinisk genetik, bør klinisk genetik medinddrages, hvis der er gjort sekundære fund.

Det multidisciplinære team (MDT)-samarbejde er essentielt i denne sammenhæng, da det sikrer kvaliteten af den udredning og rådgivning patienterne får udenfor klinisk genetisk regi.

Anbefalinger vedr. omfattende genomisk sekventering til screeningsformål og i fremtiden

Omfattende genetiske undersøgelser af raske (genetisk screening) er ikke på nuværende tidspunkt tilstrækkeligt belyst til at kunne rubriceres som klinisk anvendeligt og bør derfor ikke iværksættes hverken klinisk eller som led i forbrugergenetik udenfor anmeldte og godkendte forskningsprojekter.

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.

Godkendt af DSMGs bestyrelse og guideline styregruppe den 26.11.2021 efter oplæg fra en arbejdsgruppe udpeget af DSMG. Forventes revideret igen om 3 år.