



DSMG
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Retningslinjer

Praktiske retningslinjer for genetisk udredning og rådgivning, i et klinisk genetisk ambulatorium

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)

Godkendt 12.02.24

Indhold

Formål	2
Indledning.....	2
Henvisning og visitation.....	3
Genetisk udredning og rådgivning	4
Første konsultation	5
Efterfølgende konsultation(er)	7
Opfølgende konsultation.....	8
Referencer.....	9

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Arbejdsgruppens medlemmer:

Nis Brix, H-læge, ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital (tovholder)

Maria Bejerholm Boelman, H-læge, Afdeling for Genetik, Rigshospitalet

Maria Lissel Isaksson, H-læge, Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle Sygehus

Trine Maxel Juul, H-læge, ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Marie Skov Hvidbjerg, Afdelingslæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg
Universitetshospital

Tak til cheflæge, professor, ph.d., Lilian Bomme Ousager og overlæge, ph.d., Pernille
Tørring for faglig sparring og kritisk gennemlæsning af denne rapport.

Formål

Baggrunden for dette arbejde er et ønske fra Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG) om opdaterede retningslinjer vedrørende genetisk udredning og rådgivning med udgangspunkt i den tidligere rapport 'Praktiske retningslinjer for og kvalitetssikring af genetisk udredning og rådgivning' fra 2009 og nyeste litteratur på området.

Genetisk udredning og rådgivning er et kerneelement i klinisk genetik og omfatter selve den genetiske udredning og testning, men også risikovurdering, rådgivning af patient og/eller familiemedlemmer samt iværksættelse af forebyggelse og behandling. Formålet med denne rapport er at dække elementerne i den genetiske rådgivnings- og udredningsproces og dermed bidrage til at sikre et optimalt patientforløb.

Der findes flere nationale og internationale retningslinjer indenfor de forskellige sygdomsgrupper, men der er få publicerede overordnede retningslinjer vedrørende den genetiske rådgivning.

Denne rapport omhandler de praktiske aspekter ved genetisk udredning og rådgivning. Den tager afsæt i såvel den tidligere guideline "Praktiske retningslinjer for og kvalitetssikring af genetisk udredning og rådgivning" fra 2009 (<https://dsmg.dk/kliniske-guidelines/dsmg-guidelines/>), beskrivelse af genetisk rådgivning i den danske lærebog "Medicinsk Genetik" fra 2022² samt international litteratur og guidelines, herunder Human Genetics Society of Australia (www.hgsa.org.au) og European Society of Human Genetics (www.eshg.org og www.eurogentest.org). Kvalitetssikring inden for genetisk rådgivning er ikke dækket af denne rapport.

Nuværende rapport har været i høring 08.11.2022 til 12.12.2022.

Indledning

Genetisk rådgivning defineres oftest som en proces, der skal hjælpe patienten til at forstå og tilpasse sig de medicinske, psykologiske og familiære konsekvenser af en given genetisk tilstand. Denne proces omfatter:

- Fortolkning af anamnese og familieanamnese med det formål at estimere risikoen for en given tilstand.
- Information om arvegang, genetisk test, sygdomshåndtering, forebyggelse, ressourcer og forskning.
- Rådgivning med henblik på at facilitere beslutningstagning på et informeret grundlag og tilpasning til en given risiko eller tilstand.^{1,2}

Specielt for genetisk rådgivning er, at patientgruppen omfatter både syge og raske mulige risikoindivider samt at en genetisk udredning kan få betydning for familiemedlemmer. Alle aldersgrupper er repræsenteret, og der er tale om et bredt spektrum af sygdomme og syndromer, som er, eller mistænkes at være, genetisk betinget.

Mulighederne for genetisk udredning er hastigt stigende i takt med ny viden, ligesom de anvendte metoder og teknikker er i rivende udvikling. Der er derfor behov for, at der ved genetisk rådgivning tages højde for denne nye viden, men også for det stigende antal varianter af ukendt betydning og sekundære fund, der følger med mere omfattende genetiske analyser.

Formålet med generelle retningslinjer for genetisk udredning og rådgivning er, at sikre et fælles grundlag for rådgivning af patienter på tværs af landets genetiske afdelinger. Denne rapport kan tillige være til inspiration for klinikere i andre specialer og give indsigt i hvordan et genetisk udredningsforløb kan tilrettelægges.

Rapporten er opbygget kronologisk svarende til det typiske patientforløb i et genetisk ambulatorium.

Henvisning og visitation

Genetisk udredning og rådgivning foregår primært på de seks afdelinger for klinisk genetik i Danmark beliggende i Aalborg, Aarhus, Vejle, Odense, Roskilde og København.

Udredningsforløb varetages af afdelingernes læger samt genetiske vejledere. For specifikke patientgrupper indgår genetiske analyser i sygdomsudredningen, og de ordineres derfor også af klinikere i andre specialer, som f.eks. onkologi, pædiatri og kardiologi, med mulighed for konference med klinisk genetiker evt. som led i MDT- konference.

Afdelingerne for klinisk genetik modtager henvisninger fra alment praktiserende læger, andre praktiserende speciallæger og kliniske afdelinger. Årsagen til henvisning er typisk mistanke om en tilstand, eller disposition til en tilstand, der er arvelig eller hvor en væsentlig andel af ætiologien er genetisk. I nogle tilfælde har patienten den pågældende tilstand. I andre tilfælde er den henviste person rask, men ønsker at kende sin risiko for udvikling af sygdom. Genetisk udredning har i stigende omfang behandlingsmæssig konsekvens, fx ift. valg af udrednings- eller behandlingsmodalitet inden for flere former for cancerdispositionssyndromer, valg af antiepileptika for patienter med visse former for arvelig epilepsi og genterapi for *RPE65*-associeret retinitis pigmentosa.

Henvisningerne visiteres typisk af en speciallæge, der vurderer hvilket ekspertniveau, der er behov for, og hvem der skal varetage udredningen. Når den genetiske afdeling har modtaget en henvisning, sendes et brev til patienten (typisk via digital post). Brevet indeholder bl.a. information om tid til første konsultation, og hvordan denne vil foregå, fx ved fremmøde i ambulatoriet eller som video- eller telefonkonsultation.

Genetisk udredning og rådgivning

Ved den genetiske udredning og rådgivning forsøges det afklaret, hvorvidt der forekommer tilstande med mulig genetisk disposition i familien. Patienten informeres om tilstanden og handlemuligheder samt den genetisk betingede risiko.

Formålet er, at den enkelte patient opnår tilstrækkelig viden til at træffe valg vedrørende egen sygdomsrisiko.² Det er særligt gældende for genetisk udredning, at det ofte er relevant at involvere familiemedlemmer, der ikke selv har søgt genetisk rådgivning.

Den genetiske udredning omfatter bl.a. forventningsafstemning, indhentning af relevante oplysninger fra patienten og evt. familiemedlemmer, optegning af stamtræ, opdatering af fagpersonens egen teoretiske viden og evt. iværksættelse af yderligere udredning i form af kliniske og/eller parakliniske undersøgelser (genetisk analyse, billeddiagnostik, henvisning til anden speciallæge m.v.) samt indhentning af relevant samtykke.

En vigtig del af lægens/den genetiske vejleders opgave er forberedelse og gennemgang af relevant materiale (f.eks. journalmateriale og litteratur), så den videre udredning tilrettelægges så hensigtsmæssigt som muligt.

Der bør lægges vægt på følgende:

- Samtykke skal foreligge forud for indhentning af oplysninger på patientens familiemedlemmer.
- Stamtræet, der er et væsentligt værktøj, omfatter indhentning af oplysninger om slægtninge, i det omfang det er relevant for problemstillingen. Stamtræet sikrer overblik over mulige nedarvningsmønstre og letter vurderingen af hvilke familiemedlemmer, resultatet af den genetiske udredning kan have betydning for. DSMG's guideline "PASS fællesinstruks" kan med fordel benyttes (<https://dsmg.dk/kliniske-guidelines/dsmg-guidelines/>).
- Diagnoser hos patienten eller familiemedlemmer søges verificeret/valideret, hvis de er relevante for estimering af patientens risiko.
- Lægen/den genetiske vejleder har opdateret viden om den tilstand som udredningen omhandler. Da feltet er i hastig udvikling, og rådgivningen ofte omhandler sjældne og komplekse problemstillinger, bør der altid være opmærksomhed på, at rådgivningen baserer sig på den nyeste viden.

På de klinisk genetiske afdelinger findes retningslinjer for de praktiske forhold vedrørende ovenstående og der vil typisk være udarbejdet samtykkeerklæringer.

Første konsultation

Konsultationen skal foregå i et uforstyrret miljø, og bør foregå på patientens modersmål eller et sprog patienten behersker godt. Alternativt bør der tilbydes professionel tolkebistand. De fysiske rammer skal tillade, at der kan foretages klinisk undersøgelse. Børn, demente eller inhabile patienter, skal altid undersøges under tilstedeværelse af forælder/værge, idet disse patienter kræver særlig omsorg.

Konsultationen bør afstemmes efter patientens forventninger, baggrund og ønsker. Der kan være behov for flere konsultationer afhængigt af problemstillingens kompleksitet, og/eller henvisning til andre relevante fagpersoner. Informationen bør formidles på en imødekommende, men neutral måde, hvor både muligheder og begrænsninger diskuteres. I rådgivningen af patienten er det afgørende at respektere den enkeltes autonomi, og hjælpe patienten med at træffe den beslutning, der er bedst for vedkommende. Der arbejdes i den forbindelse med to begreber, der er værd at kende til: Non-direktiv rådgivning og fælles beslutningstagning.²

Princippet ved non-direktiv rådgivning er, at information formidles neutralt, hvorefter det er op til den enkelte patient selv at træffe sit valg. Det er væsentligt at sikre sig, at patienten forstår informationen, da dette er en forudsætning for at kunne træffe en informeret beslutning. Det har tidligere været opfattet som et ideal, at den genetiske rådgivning skulle være non-direktiv, og det bør fortsat bestræbes, at patienten træffer sine egne beslutninger, men der er med tiden sket en udvikling mod en mere helhedsorienteret forståelse af, hvordan patientens muligheder diskuteres.^{3,4} Ved fælles beslutningstagning, der indeholder deling af information mellem lægen og patienten, tages i højere grad udgangspunkt i patientens ønsker og overvejelser. Fordele og ulemper afvejes sammen med patienten med henblik på at afklare den bedste løsning for vedkommende.^{5,6} Beslutningen er fortsat patientens egen, men gennem samtale og rådgivning er patienten ikke alene om ansvaret for beslutningen. Det er en forudsætning, at lægen er opmærksom på ikke at lade egne holdninger farve rådgivningen, og at den enkeltes autonomi respekteres.⁷

Det er vigtigt at informere om evt. begrænsninger ved den aktuelle viden og at der er mulighed for ny vurdering på et senere tidspunkt. Elementer som kan indgå i første konsultation er:

- Fastsættelse af rammerne for konsultationen. Planen for konsultationen afstemmes tidligt, med hensyntagen til patientens behov og forventninger.
- Indsamling af supplerende oplysninger efter samtykke. Det er vigtigt at være opmærksom på, at oplysninger om den enkelte er fortrolige, også over for familiemedlemmer.

- Verificering af diagnoser ved grundig anamneseoptagelse og objektiv undersøgelse. Henvisning til yderligere udredning og undersøgelser, hvis dette skønnes nødvendigt.
- Information om den genetiske tilstands årsag, arvegang, forløb, komplikationer, behandlingsmuligheder og kontrolprogrammer. Herudover hvor patienten kan søge yderligere viden, fx via www.sundhed.dk, patientforeninger mv.
- Risikovurdering, der kan foretages på baggrund af empiriske data, arvegang, stamtræsinformationer og/eller individuelle testresultater. Vurderingen bør fremlægges på en måde, der bedst muligt sikrer forståelse hos patienten, og man kan derfor med fordel beskrive en risiko på flere forskellige måder (fx figur, tabel, procent m.v.).⁸⁻¹² I flere situationer vil man først lave risikovurderingen ved den efterfølgende konsultation, fx efter der er foretaget genetisk analyse.
- Rådgivning om tilstandens betydning for patienten og familien, herunder de emotionelle, psykosociale og sociale implikationer, muligheder for forebyggelse/behandling og prænatal diagnostik, herunder præimplantationsgenetisk testning (PGT). De genetiske problemstillinger har ofte stor betydning for patienten og familien, og det er derfor vigtigt, at de psykologiske aspekter anerkendes under konsultationen.
- Stillingtagen til evt. genetisk analyse. Afhængigt af problemstillingen, kan det være hensigtsmæssigt at informere patienten om typen af genetisk analyse, herunder begrænsninger og konsekvenser af et givet resultat. Hvis relevant, drøftes risiko for påvisning af variant af ukendt klinisk betydning (VUS) og sekundære fund. Ved omfattende genetiske analyser skal der foreligge skriftligt samtykke (<https://ngc.dk/blanketter-og-vejledninger>). Typen af test, dvs. om der er tale om diagnostisk test, prædiktiv test eller anlægssbærerundersøgelse, er væsentlig for, hvilken betydning resultatet har for patienten selv og for øvrige familiemedlemmer.⁷ En diagnostisk test anvendes til at bekræfte en mistænkt diagnose eller ekskludere differentialdiagnoser. Afhængigt af mistænkt diagnose kan der f.eks. rekvireres enkeltgenanalyse, analyse af genpanel, exom- eller genomsekventering. Prædiktiv genetisk test anvendes til at undersøge, hvorvidt en patient har arvet familiens genetiske variant. Anlægssbærerundersøgelse anvendes til at afklare, om patienten bærer en variant, der medfører øget risiko for den givne sygdom i næste generation. Informationen bør derfor målrettes den konkrete problemstilling. Der henvises til guidelines udarbejdet af DSMG vedrørende anlægssbærerundersøgelse for autosomal recessive sygdomme, gentest af børn og prædiktiv genetisk test ved sent debuterende sygdomme (<https://dsmg.dk/kliniske-guidelines/dsmg-guidelines/>).

- Information om forventet svartid og aftale om hvordan patienten skal modtage svaret på undersøgelsen (fysisk fremmøde, virtuel kontakt eller skriftligt svar). Patienter, der risikerer at få påvist en alvorlig sygdomsdisponerende genvariant, anbefales som udgangspunkt svar ved fysisk fremmøde. Hvis relevant, tilbydes genetisk rådgivning til familiemedlemmer.

Efterfølgende konsultation(er)

Der er ofte behov for en efterfølgende konsultation, fx til svarafgivelse på en genetisk analyse eller opfølgning på afsluttet udredning af andre familiemedlemmer. Ved den efterfølgende konsultation kan den genetiske vurdering fra den første konsultation typisk konkretiseres.

Nedenstående elementer kan indgå i konsultationen:

- Information om resultatet af den genetiske udredning. Vær opmærksom på den umiddelbare følelsesmæssige reaktion på resultatet af udredningen.
- Risikovurdering (eller kvalificering af denne hvis den allerede er foretaget ved første konsultation) på baggrund af analyseresultatet, empiriske data, arvegang og stamtræsinformationer, hvis relevant. Se i øvrigt tidligere afsnit vedr. risikovurdering.
- Information om den genetiske tilstands årsag, arvegang, forløb, komplikationer og evt. behandlingsmuligheder/kontrolprogrammer efter behov. Det er her vigtigt at være opmærksom på særligt emotionelle, psykosociale og sociale implikationer både for patienten og for familien. Hvis det er relevant, kan informationen suppleres med udlevering af en patientinformationsfolder eller henvisning til tilsvarende information på internettet. I nogle tilfælde kan der etableres kontakt til en relevant patientforening. Det kan i nogle tilfælde være hensigtsmæssigt at gengive relevant information i et resumé-brev til patienten. Det kan fx være tilfældet hvis informationen er kompleks og/eller den først skal bruges senere i livet i forbindelse med henvisning til kontrolprogram eller ifm. reproduktion. Ikke sjældent er det hensigtsmæssigt at foreslå sådanne patienter, at de bliver genhenvist mhp. fornyet genetisk rådgivning, når de nærmer sig den alder hvor dispositionen har klinisk konsekvens.
- Information om muligheden for prænatal diagnostik, herunder PGT: for nogle patienter gives denne information bedst i en anden konsultation med deltagelse af partner.

- Plan for udredning af familiemedlemmer: i nogle tilfælde er det relevant at sende patienten et 'familiebrev', indeholdende informationer om muligheden for at blive henvist til genetisk rådgivning, som kan distribueres til relevante familiemedlemmer. Som udgangspunkt informerer patienten selv sine slægtninge om betydningen af den genetiske udredning samt muligheden for henvisning til genetisk rådgivning. I helt ekstraordinære tilfælde kan lægen kontakte familiemedlemmer uopfordret (se DSMG's guideline vedr. uopfordret kontakt til risikopersoner i familier med genetisk sygdom: <https://dsmg.dk/kliniske-guidelines/dsmg-guidelines/>).
- Efter konsultationen henvises patienten til relevant(e) kontrolprogram(mer). Der sendes epikrise til egen læge og hvis det er relevant, orienteres andre behandlende læger om resultatet af den genetiske udredning. Der indberettes til relevante registre.

Opfølgende konsultation

Har patienten fået en besked, der afgørende ændrede dennes viden om patientens eller familiens risiko for alvorlig sygdom eller prognose, kan det til tider være hensigtsmæssigt med en opfølgende konsultation 3-12 måneder efter sidste konsultation. Formålet med konsultationen er at besvare eventuelle spørgsmål, der måtte være tilkommet i den tid, hvor patienten har skullet vænne sig til at leve med den nye viden og har haft mulighed for at tale med sine familiemedlemmer.

Referencer

1. National Society of Genetic Counselors' Definition Task F, Resta R, Biesecker BB, et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns* 2006;15:77-83.
2. Ousager LB, Nielsen IK. Kapitel 3.1 Genetisk udredning og rådgivning. *Medicinsk Genetik*. 3 ed: FADL's Forlag; 2022.
3. Jamal L, Schupmann W, Berkman BE. An ethical framework for genetic counseling in the genomic era. *J Genet Couns* 2020;29:718-27.
4. Hodgson J, Spriggs M. A practical account of autonomy: why genetic counseling is especially well suited to the facilitation of informed autonomous decision making. *J Genet Couns* 2005;14:89-97.
5. Trevena L, Barratt A. Integrated decision making: definitions for a new discipline. *Patient Educ Couns* 2003;50:265-8.
6. Weil J, Ormond K, Peters J, Peters K, Biesecker BB, LeRoy B. The relationship of nondirectiveness to genetic counseling: report of a workshop at the 2003 NSGC Annual Education Conference. *J Genet Couns* 2006;15:85-93.
7. Sunde L, Østergaard E. *Medicinsk Genetik*. 3 ed: FADL's Forlag; 2022.
8. Sivell S, Elwyn G, Gaff CL, et al. How risk is perceived, constructed and interpreted by clients in clinical genetics, and the effects on decision making: systematic review. *J Genet Couns* 2008;17:30-63.
9. Melas PA, Georgsson Ohman S, Juth N, Bui TH. Information related to prenatal genetic counseling: interpretation by adolescents, effects on risk perception and ethical implications. *J Genet Couns* 2012;21:536-46.
10. Abramsky L, Fletcher O. Interpreting information: what is said, what is heard--a questionnaire study of health professionals and members of the public. *Prenat Diagn* 2002;22:1188-94.
11. Pieterse AH, van Dulmen S, van Dijk S, Bensing JM, Ausems MG. Risk communication in completed series of breast cancer genetic counseling visits. *Genet Med* 2006;8:688-96.
12. Mikkelsen EM, Sunde L, Johansen C, Johnsen SP. Risk perception among women receiving genetic counseling: a population-based follow-up study. *Cancer Detect Prev* 2007;31:457-64.
13. Ousager LB, Gerdes A-M, Kristensen K. Kapitel 3.4 Etik og jura. *Medicinsk Genetik*. 3 ed: FADL's Forlag; 2022.