



DSMG  
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

# Guideline

# Anlægsbærerundersøgelse ved autosomal recessive sygdomme

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)

Godkendt 13.04.26

Version nr. 3

## Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

“Anlægsbærerundersøgelse ved autosomal recessive sygdomme” blev oprindeligt udarbejdet som et holdningspapir i 2015 af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG). Fremlagt og godkendt på DSMG’s årsmøde, november 2015.

Denne guideline er en revision af eksisterende guideline, som blev godkendt i 2022. Aktuelle revision er foretaget af medlemmer fra den oprindelige arbejdsgruppe samt nye medlemmer.

Vi har justeret hele dokumentet. Den primære ændring er den tidligere fastsatte tærskel for a priori-risikoen fra 1/800 til 1/500 (0,1% til 0,2%). Således vurderes det, at anlægsbærerundersøgelse som hovedregel IKKE er indiceret hos par, hvis potentielle børn har en a priori-risiko for en given sygdom med autosomal recessiv arvegang på mindre end 1/500.

Endvidere tilføjelse af 2 underafsnit:

- Internationale rekommandationer.
- Rekommandationer for estimering af anlægsbærerhyppighed.

## Arbejdsgruppens medlemmer

- Sara Bohnstedt Mørup, speciallæge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital. Tovholder.
- Morten Dunø, laboratorieleder, Ph.d., Afdeling for Genetik, Rigshospitalet.
- Pernille Tørring, overlæge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
- Susanne E. Boonen, overlæge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
- Ida Lund, speciallæge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Laura Kirstine Sønderberg Roos, overlæge, Ph.d., Afdeling for Genetik, Rigshospitalet.
- Tue Diemer, speciallæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Nis Brix, læge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Michael Nørregaard Vinkel, læge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle.
- Anne Dubbelman Grosen, læge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle.

## Indholdsfortegnelse

Formål .....	3
Kommissorium .....	3
Guidelinen har til hensigt at:.....	3
Introduktion .....	4
Afgrænsning af området .....	4
Anlægsbærerundersøgelse .....	5
Genetisk rådgivning .....	5
Rekommandationer vedr. anlægsbærerundersøgelse af slægtninge/partnere .....	6
Overvejelser vedr. risikoestimerer.....	6
Internationale rekommandationer .....	8
Rekommandationer for estimering af anlægsbærerhyppighed .....	8
Udfordringer i forbindelse med anlægsbærerscreening .....	9
Rekommandationer for anlægsbærerscreening af konsangvine par samt personer uden kendt familieanamnese for sygdom med autosomal recessiv arvegang.....	9
Rekommandationer for tilbud om anlægsbærerscreening for cystisk fibrose til gravide.....	9
Konklusion.....	9
Ændringslog til version 3.....	10
Litteraturliste .....	11

## Formål

Formålet med denne guideline er at skabe en fælles referenceramme for, hvornår anlægsbærerundersøgelse er indiceret. Dette gælder primært for slægtninge og eventuelle partnere, efter en sygdom med autosomal recessiv arvegang er blevet påvist i familien, men også for par/individer uden kendt familiær disposition. Guidelinen er tænkt som en støtte i forbindelse med genetisk udredning og rådgivning ved sygdomme med autosomal recessiv arvegang.

## Kommissorium

I takt med at det er blevet muligt at identificere den genetiske ætiologi til et stigende antal recessive sygdomme, er ønsket om testning for anlægsbærerstatus steget. Det er ikke altid hensigtsmæssigt at teste den syges slægtninge for anlægsbærerstatus, hvis man ikke samtidigt kan afklare partnerens status, hvilket kan være vanskeligt ved sygdomme karakteriseret ved stor genetisk heterogenitet. Der ønskes en vejledende guideline for, under hvilke betingelser anlægsbærerudredning er indiceret. Guidelinen kan fungere som "anerkendt faglig standard" på området, og skal have tilslutning fra de forskellige faggrupper inden for specialet Klinisk Genetik.

## Guidelinen har til hensigt at:

- afgrænse de kliniske situationer, der omfattes af denne guideline.
- udarbejde rekommandationer for, hvornår der er indikation for anlægsbærerundersøgelse af hhv. ægtefælle/partner til anlægsbærer og slægtninge til et afficeret familiemedlem.
- udarbejde rekommandationer for, hvornår der er indikation for anlægsbærerundersøgelse for sygdomme med autosomal recessiv arvegang hos personer uden kendt familiær disposition.
- beskrive udfordringer i forbindelse med anlægsbærerundersøgelser.

## Introduktion

En lang række genetiske sygdomme nedarves med autosomal recessiv arvegang, hvilket vil sige, at en person skal have en sygdomsdisponerende variant i begge sygdomsgenets alleler for at udvikle den pågældende sygdom. Ved sygdomme med autosomal recessiv arvegang er den afficerede i familien derfor enten homozygot eller compound heterozygot for sygdomsdisponerende varianter i sygdomsgenet, og forældrene til den afficerede er som hovedregel raske anlægsbærere (heterozygote). Det anbefales generelt at teste forældrene for at verificere, at de påviste genvarianter sidder på hver deres allel, ifald dette ikke er bestemt ved anden analyse. Såfremt den kliniske diagnose er sikker, og der ikke er indikation for familieudredning, kan dette evt. undlades. Sygdomme med autosomal recessiv arvegang spænder vidt klinisk - fra milde til alvorlige fænotyper. Da sygdommene hver især er sjældne, vil et barn med en autosomal recessiv sygdom ofte være den første og eneste afficerede i familien.

Det er hyppigt at være anlægsbærer for en eller flere alvorlige sygdomme med autosomal recessiv arvegang – hvert individ er i gennemsnit anlægsbærer for to sådanne tilstande (Fridman et al. 2021, 2025). Andelen af "risiko-par" (dvs. par der er anlægsbærere af den samme autosomal recessive sygdom, eller hvor kvinden er anlægsbærer af en X-bunden sygdom) er i den europæiske population (blandt ikke-finske europæere) opgjort til 3,78% (Hotakainen et al., 2025). Prævalensen af alvorlige sygdomme med autosomal recessiv arvegang hos levendefødte børn er opgjort til 0,8%-1% (Friedman, 2021). Ved konsangvinitet er risikoen væsentligt forøget (Sallevelt et al., 2021). Det anslås at fætter-kusine par har en 16 gange højere risiko for et barn med en autosomal recessiv sygdom sammenlignet med non-konsangvine par (Friedman, 2021).

## Afgrænsning af området

Genetisk udredning og rådgivning ved sygdomme med autosomal recessiv arvegang omfatter både en vurdering af forældrenes risiko for at få endnu et barn med sygdommen og stillingtagen til, om der er indikation for anlægsbærerundersøgelse for den givne sygdom til øvrige familiemedlemmer. Dette kan f.eks. omfatte førstegradslægtninge eller partnere til anlægsbærere i familien.

Tilbuddet om anlægsbærerundersøgelse skal som hovedregel have en klinisk betydning, oftest i form af et ønske om prænatal diagnostik eller præimplantationsgenetisk test (PGT) for sygdommen, eller ved indikation for en hurtigt indsættende behandling. For enkelte sygdomme med autosomal recessiv arvegang kan det have en behandlingsmæssig konsekvens at konstatere, at en person er anlægsbærer. Disse er ikke omfattet af denne guideline, men må håndteres i henhold til retningslinjerne for de enkelte sygdomme.

## Anlægsbærerundersøgelse

Der skelnes mellem to forskellige typer af anlægsbærerundersøgelse:

1. Anlægsbærertest, som er en undersøgelse af raske slægtninge i en familie, hvor der forekommer en kendt sygdom med autosomal recessiv arvegang. Her undersøges slægtninge kun for de(n) i familien kendte sygdomsdisponerende variant(er).
2. Anlægsbærerscreening, som er en undersøgelse af anlægsbærerstatus hos personer uden kendt familieanamnese for en given sygdom med autosomal recessiv arvegang. Her vil man ofte analysere enten hele genet for sygdomsdisponerende varianter eller udvalgte *hotspot*-regioner for kendte sygdomsdisponerende varianter. Dette sker i dag typisk i forbindelse med undersøgelse af en partner til en kendt anlægsbærer.

De senere års hastige teknologiske udvikling af sekventeringsteknologier og de faldende priser herfor åbner op for nye muligheder i forhold til udredning af patienter med genetiske sygdomme. På denne baggrund forventes der i de kommende år en øget diskussion om, hvorvidt anlægsbærerscreening for visse sygdomme med autosomal recessiv arvegang bør tilbydes til befolkningen generelt. Herunder evt. tilbud om generel anlægsbærerscreening af konsangvine par, som har øget risiko for sygdom med autosomal recessiv arvegang hos deres fælles børn.

## Genetisk rådgivning

Som udgangspunkt bør en anlægsbærerundersøgelse rekvireres fra en klinisk genetisk afdeling i forbindelse med genetisk rådgivning. Rådgivningen omfatter følgende:

- Parrets/patientens overvejelser i forhold til evt. udredning drøftes, herunder parrets/patientens forståelse af risiko og evt. ønske om prænatal diagnostik eller PGT for den givne sygdom.
- Familieanamnese optages og der optegnes stamtræ.
- Evt. konsangvinitet samt etnicitet afklares.
- Diagnosen verificeres.
- Risikoberegning foretages ud fra den tilgængelige viden om prævalens og anlægsbærerhyppighed for sygdommen.
- Ud fra ovenstående vurderes det, om der er indikation for anlægsbærerundersøgelse.

## Rekommandationer vedr. anlægsbærerundersøgelse af slægtninge/partnere

Arbejdsgruppen har valgt at ændre den tidligere fastsatte tærskel på 1/800 til 1/500 (0,1% til 0,2%).

- For par, hvis potentielle børn har en a priori-risiko<sup>1</sup> for en given sygdom på  $< 1/500$ , er anlægsbærerundersøgelse som hovedregel ikke indiceret.
- Et tilbud om anlægsbærerundersøgelse kan overvejes til par, hvis potentielle børn har en a priori-risiko for en given sygdom, der er  $> 1/500$ .

Ændringen skyldes erfaringer med anvendelse af tidligere fastsatte tærskel på 1/800, en sammenligning med tærsklen fastsat ved 1. trimester risikovurderingen for en kromosomafvigelse hos fosteret til 1/300 for trisomi 21 og 1/150 for trisomi 13 og 18, samt på baggrund af internationale rekommandationer, se afsnit herom.

Genetisk heterogenitet, evt. kendte prævalente gen-varianter, risikoen for vanskeligt tolkeligt fund ved genetisk undersøgelse samt sygdommens alvorlighedsgrad bør indgå i disse overvejelser, som beskrevet i de næste afsnit. Risikoen beregnes for par, som planlægger graviditet og efterspørger risikovurdering. Det anbefales ikke at undersøge andre familiemedlemmer (mellemliggende slægtled) for at kvalificere a priori-risikoen. Hvis a priori-risikoen for at få et afficeret barn er  $> 1/500$  kan par tilbydes anlægsbærerundersøgelse, såfremt det er teknisk muligt at udføre en sådan undersøgelse af en rimelig kvalitet og med et rimeligt ressourceforbrug.

## Overvejelser vedr. risikoestimerer

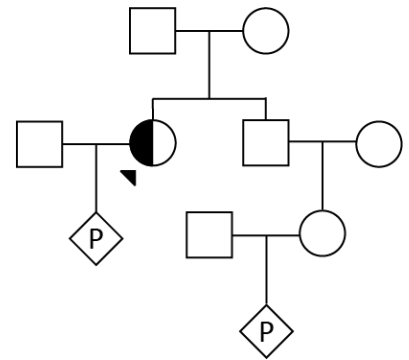
Arbejdsgruppen anerkender, at det for mange sygdomme med autosomal recessiv arvegang kan være vanskeligt at tilvejebringe et præcist estimat af sygdommens prævalens, dette specielt i relation til etnicitet, og de foreslåede grænser er derfor at betragte som vejledende.

En række genetiske sygdomme er karakteriseret ved en betydelig heterogenitet. F.eks. kan Bardet-Biedl syndrom skyldes biallelliske varianter i ca. 20 forskellige gener. Når den ene partner er kendt anlægsbærer, er det her kun relevant at forholde sig til anlægsbærerfrekvensen for klasse 4 og 5 varianter i dette enkelte gen frem for den overordnede prævalens af sygdommen.

---

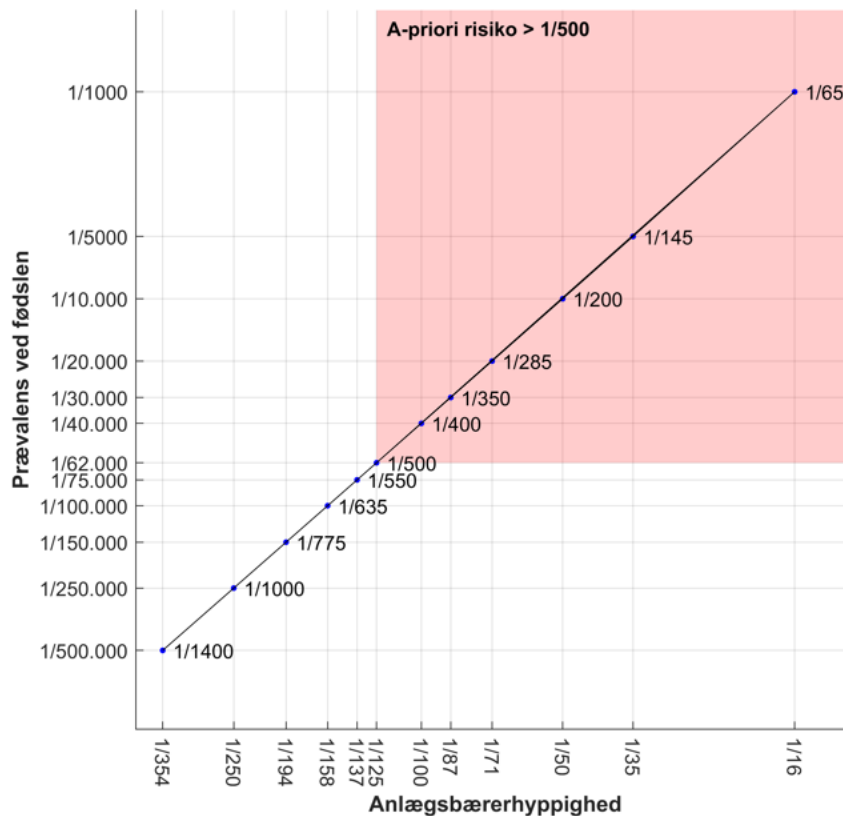
<sup>1</sup> Ved a priori-risiko forstås den risiko, der kan estimeres, på baggrund af familieanamnese og viden om anlægsbærer hyppighed, inden den/de potentielle forælder/forældre har fået foretaget anlægsbærertest/screening.

**Eksempel 1:** Hos en kendt anlægsbærer for en sygdom med en anlægsbærerhyppighed i befolkningen på 1 %, svarende til en prævalens ved fødslen på 1/40.000, vil risikoen for at et barn med en ubeslægtet partner vil blive afficeret være 1/400 ( $1 \cdot 1/100 \cdot 1/4$ ).



**Eksempel 2:** I samme familie er anlægsbærers niece gravid (se stamtræ til højre), og hendes risiko for, at et barn med en ubeslægtet partner bliver afficeret er 1/1600 ( $1/4 \cdot 1/100 \cdot 1/4$ ). Således er der ikke umiddelbart et tilbud om anlægsbærerundersøgelse til niecen.

Nedenstående graf viser sammenhængen mellem prævalens ved fødslen af en given sygdom med autosomal recessiv ætologi, anlægsbærerhyppighed og risikoen for sygdommen hos et barn af et par, hvor den ene er kendt anlægsbærer og den anden endnu ikke er undersøgt ("a priori-risikoen"), under forudsætning af Hardy-Weinberg-proportioner.



## Internationale rekommandationer

European Society of Human Genetics (ESHG) har ikke en fastsat tærskel for, hvornår der skal tilbydes anlægsbærertest til et familiemedlem i en familie med kendt autosomal recessiv sygdom. Der foreligger dog anbefalinger i ESHG-regi omkring de etiske overvejelser ved kaskadetest af familiemedlemmer ved både autosomal dominante og recessive sygdomme (de Wert, 2025). ESHG anser det som rimeligt at tilbyde anlægsbærerscreening til partner af kendt anlægsbærer for autosomal recessiv sygdom i de tilfælde, hvor sygdommen er tilstrækkelig alvorlig, samt der forefindes muligheder for prænatal diagnostik eller behandling/kontrol, *såfremt* anlægsbærerhyppigheden i den relevante population er høj, *eller* parret er konsangvine (ikke nærmere defineret)

En ny britisk guideline præciserer ovenstående og lægger op til et tilbud om anlægsbærerundersøgelse til partner af kendt anlægsbærer for en alvorlig sygdom med autosomal recessiv arvegang enten ved konsangvinitet (minimum halvfætre/halvkusiner) eller hvor anlægsbærerhyppigheden i befolkningen er  $>1:70$ , svarende til at potentielle børn har en *a priori*-risiko  $>1/280$  for sygdommen (The National Genomic Test Directory).

Medlemmer af guidelinegruppen har adspurgt internationale kontakter (Melbourne, Rotterdam, Sverige) om, hvor deres respektive tærskel ligger for at tilbyde anlægsbærertest til et familiemedlem i en familie med kendt autosomal recessiv sygdom. Denne internationale erfaringsudveksling har vist, at tærsklen internationalt samlet ligger mellem  $1/500$  –  $1/800$ .

## Rekommandationer for estimering af anlægsbærerhyppighed

Generelt anbefales estimeringen af anlægsbærerhyppighed for en autosomal recessiv sygdom så vidt muligt at tage udgangspunkt i den for patienten relevante referencepopulation beskrevet i en valid og opdateret genetisk database eller i en nyere oversigtsartikel (Hotakainen et al., 2025). Følgende genetiske databaser kan f.eks. anvendes; gnomAD, Orphanet, GeneReviews eller GeniE ([Genetic Prevalence Estimator](#)), som bygger på data fra ClinVar og gnomAD.

Anlægsbærerhyppighed kan beregnes ud fra den estimerede prævalens af sygdommen under antagelse af Hardy-Weinberg ligevægt, f.eks. ved hjælp af [Carrier Frequency Calculator](#). Alternativt kan anlægsbærerhyppigheder fra private udbydere anvendes, dog er datagrundlaget ofte ukendt, hvorfor anlægsbærerhyppigheder bør anvendes med forsigtighed. Private udbydere omfatter f.eks. GeneDX og Medicover Genetics. Som nævnt ovenfor angående sygdomme med genetisk heterogenitet, er det her kun relevant at forholde sig til anlægsbærerfrekvensen for varianter i det enkelte gen og ikke den overordnede prævalens af sygdommen.

### Udfordringer i forbindelse med anlægsbærerscreening

Med genetiske analyser følger en risiko for identifikation af varianter af ukendt betydning (VUS), hvilket kan komplicere den genetiske rådgivning. Ved anlægsbærerscreening bør derfor udelukkende rapporteres klasse 4 og 5 varianter, hvilket familierne skal informeres om forinden. Endvidere kan risikoen for at identificere en VUS reduceres betydeligt ved udelukkende at undersøge for prævalente sygdomsdisponerende genvarianter, hvis sådanne kendes. Ved normalt resultat af en sådan undersøgelse kan den resterende risiko, for at et barn af parret bliver afficeret, i mange tilfælde bringes  $< 1/500$ .

### Rekommandationer for anlægsbærerscreening af konsangvine par samt personer uden kendt familieanamnese for sygdom med autosomal recessiv arvegang

Som udgangspunkt tilbydes der ikke anlægsbærerscreening til konsangvine par eller til non-konsangvine par uden kendt familieanamnese for sygdom med autosomal recessiv arvegang. Hos konsangvine par kan anlægsbærerscreening overvejes, hvis der er familieanamnese med en sygdom, hvor recessiv arvegang mistænkes, fx. mental retardering. Anlægsbærerscreening forudsætter, at den afficerede ikke kan undersøges direkte. Her vil det typisk være mest relevant at tilbyde anlægsbærerscreening vha. omfattende genetisk undersøgelse (f.eks. genom-baseret), da sjældne sygdomme med autosomal recessiv arvegang forventes at udgøre en stor del af den forøgede risiko. Hos non-konsangvine par fra mindre genetiske isolater kan anlægsbærerscreening overvejes, hvis specifikke anlægsbærerhyppigheder fra det pågældende isolat medfører en *a priori* risiko  $>1/500$  for sygt barn.

### Rekommandationer for tilbud om anlægsbærerscreening for cystisk fibrose til gravide

Det er som udgangspunkt ikke indiceret at udføre anlægsbærerscreening for cystisk fibrose af gravide, medmindre der er mistanke om cystisk fibrose i familien. Der henvises til igangværende, muligt kommende holdningspapir i DSMG-regi angående hvilke tilstande, der skal indgå i reproduktiv anlægsbærerscreening som et generelt tilbud i befolkningen.

### Konklusion

For par, hvis potentielle børn har en *a priori*-risiko  $>1/500$  for en sygdom med autosomal recessiv arvegang, kan det overvejes at tilbyde anlægsbærerundersøgelse, hvis det er teknisk muligt at udføre en sådan undersøgelse af en rimelig kvalitet og med et rimeligt ressourceforbrug.

I så fald bør der tages højde for den pågældende sygdoms sværhedsgrad samt parrets beslutning angående konsekvens for en eventuelt kommende graviditet, hvis begge parter er anlægsbærere. VUS bør som udgangspunkt ikke rapporteres i forbindelse med anlægsbærerscreening.

## Ændringslog til version 3

### Historik

#### Tidligere versioner af guideline

Version godkendt	Deltagere
Version 1 Anlægsbærerundersøgelse ved autosomal recessive sygdomme Godkendt 7.11.2015	Morten Dunø, laboratorieleder, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet. Sara Bohnstedt Mørup, læge, Klinisk Genetisk Klinik, Kennedy Centret. Flemming Wibrand, laboratorieleder, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet. Pernille Tørring, læge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital. Birte Maigaard, læge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital. Susanne E. Boonen, overlæge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital. Charlotte Kvist Lautrup, overlæge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Ålborg Universitetshospital.
Version 2 Anlægsbærerundersøgelse ved autosomal recessive sygdomme Godkendt 15.05.2022	Morten Dunø, laboratorieleder, Ph.d., Afdeling for Genetik, Rigshospitalet Sara Bohnstedt Mørup, 1. reservelæge, Ph.d.-studerende på orlov fra hoveduddannelse ved Afdeling for Genetik, Rigshospitalet (Tovholder). Pernille Tørring, overlæge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital Susanne E. Boonen, overlæge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital Sara Markholt, afdelingslæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital Ida Lund, læge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital Laura Kirstine Sønderberg Roos, afdelingslæge, Ph.d., Afdeling for Genetik, Rigshospitalet
Version 3 Godkendt 13.04.2026	(aktuelle version; medlemmer i starten af dokumentet)

## Litteraturliste

- Fridman, H., Yntema, H. G., Mägi, R., Andreson, R., Metspalu, A., Mezzavilla, M., ... & Brunner, H. G. (2021). The landscape of autosomal-recessive pathogenic variants in European populations reveals phenotype-specific effects. *The American Journal of Human Genetics*, 108(4), 608-619.
- Hotakainen, R., Järvinen, T., Kettunen, K., Anttonen, A. K., & Jakkula, E. (2025). Estimation of carrier frequencies of autosomal and X-linked recessive genetic conditions based on gnomAD v4.0 data in different ancestries. *Genetics in Medicine*, 27(1), 101304.
- Fridman, H., Khazeeva, G., Levy-Lahad, E., Gilissen, C., & Brunner, H. G. (2025). Reproductive and cognitive phenotypes in carriers of recessive pathogenic variants. *Nature human behaviour*, 1-11.
- Sallevelt, S. C., Stegmann, A. P., de Koning, B., Velter, C., Steyls, A., van Esch, M., ... & Paulussen, A. D. (2021). Diagnostic exome-based preconception carrier testing in consanguineous couples: results from the first 100 couples in clinical practice. *Genetics in Medicine*, 23(6), 1125-1136.
- de Wert, G., van El, C. G., Clarke, A., Cordier, C., Fellmann, F., Genuardi, M., ... & Forzano, F. (2025). Cascade counselling and testing. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *European Journal of Human Genetics*, 1-14.
- The National Genomic Test Directory: <https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>
- GnomAD: <https://gnomad.broadinstitute.org/>
- GeniE: <https://genie.broadinstitute.org/>
- Genereviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
- Carrier frequency calculator: <https://www.perinatology.com/calculators/Hardy-Weinberg.htm/>
- Orphanet: <https://www.orpha.net/en/disease/>
- ClinVar: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>