

Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til *føtal medicin*

Retningslinjer for helgenomsekventering i
regi af Nationalt Genom Center

Indhold:

Specialistnetværkets medlemmer	4
Resumé af anbefalinger	5
Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>føtal medicin</i>	8

Sagsnr. 2208439

Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Birgitte Nybo (<i>formand</i>)
Region Hovedstaden	Gynækologi og obstetrik	Olav Bjørn Petersen (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Gynækologi og obstetrik	Sidsel Barken
Region Syddanmark	Gynækologi og obstetrik	Lene Sperling
Region Midtjylland	Klinisk genetik	Naja Helene Becher
Region Nordjylland	Gynækologi og obstetrik	Gerd-Eva Hoseth
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Tina Duelund Hjortshøj
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Pernille Tørring
Lægevidenskabelige Selskaber	Patologisk anatomi	Lisa Leth Maroun
Regioners Kliniske Kvalitets-udviklingsprogram	Klinisk genetik	Tina Duelund Hjortshøj
Danske Patienter		Ingen udpeget

Specialistnetværkets møderække: 9. november, 8. december 2021 og 12. januar, 9. marts, 28. marts 2022 (referater kan findes [her](#)).

Indstillinger, der ligger til grund for specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen:

- Sene aborter og dødfødte, endvidere pludselig spædbarnsdød
- Syge fostre og perinatalt døde børn - og deres forældre
- Ufødte børn

Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *føtal medicin*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 8-25. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
Indikation	Patientgruppen <i>føtal medicin</i> indeholder følgende indikation: Gravide kvinder, hvor der hos fostret/dødt foster/barn er mistanke om genetisk betinget sygdom. Specialistnetværket peger på følgende tre grupper inden for indikationen, der primært kan tilbydes helgenomsekventering i NGC-regi, da den aktuelle analysetid hos NGC vurderes tilstrækkelig for disse tre grupper: 1. Gravid, hvor der hos fosteret i 1. trimester/tidlig 2. trimester er påvist nakkefold på $\geq 3,5$ mm, OG hvor der ved tidlig misdannelsesskanning i uge ca. 16 fortsat ses nakkeødem – eller der påvises yderligere UL-anomalier 2. Gravid, hvor der hos fosteret i 1. trimester/tidlig 2. trimester er påvist nakkefold på $\geq 6,0$ mm 3. Gravid, hvor der hos fosteret er påvist svær væksthæmning før uge 32, defineret som mindst ét biometrisk mål mindre end -3 SD/Z-score < -3 4. Dødt foster/barn (intrauterin/perinatal død eller pga. spontan- eller provokeret abort), og hvor der er fundet misdannelse/anomali, eller andre fund der giver mistanke om genetisk betinget sygdom (registreret på moderens cpr.nr.). 5. Gravid, hvor der hos fosteret er påvist misdannelser herunder: skeletanomalier, neuromuskulære sygdomme/føtal akinesi-hypokinesi deformationssekvens (FADS), non-immun hydrops fetal (NIHF), CNS-misdannelser, diafragma hernie (CDH) eller multiple anomalier – evt. andre udvalgte misdannelser (hjertemisdannelser, udvalgte nyremisdannelser (CAKUT) eller omfalocel) – diagnostic yield som angivet under de enkelte organsystemer, se under disse.
Forventet antal patienter per år (nationalt)	Det forventede antal nyhenviste gravide er samlet ca. 920 per år. Der er behov for ca. 2.760 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter samt trioanalyser.

Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	Helgenomsekventering anbefales tilføjet til <i>eksisterende</i> genetiske diagnostik, hvor der forinden er foretaget udredning med kromosomal mikroarray (CMA), hvor CMA-resultat er normalt, eller hvis der er påvist variant, der ikke forklarer misdannelser/patologiske ultralydsfund. På sigt kan helgenomsekventering formentlig <i>erstatte</i> den nuværende genetiske diagnostik (CNV analyse ved CMA-undersøgelsen). Men på grund af opløsning og svartid antages som hovedregel, at CMA-analyser som hidtil udføres af de klinisk-genetiske afdelinger, formentlig i en årrække.
Diagnostisk udbytte	<u>Nuværende diagnostik</u> Med den nuværende diagnostik, baseret på kromosomal mikroarray (CMA), som tilbydes alle gravide hvor fosteret har misdannelser, er sandsynligheden for at påvise en betydende kromosomal ubalance hos fosteret i gennemsnit 16 %. <u>Ved overgang til helgenomsekventering</u> Den diagnostiske gevinst for den fraktion af gravide der har normal CMA (84%) øges betydeligt ved at tilbyde føtal trio-genomsekventering ved fostre med multiple misdannelser eller med organspecifikke misdannelser, som ud fra en klinisk-genetisk og føtalmedicinsk ekspertvurdering sandsynligvis skyldes monogen sygdom. Den diagnostiske gevinst afhænger af indikationen for at udføre analysen. Ved anvendelse af helgenomsekventering ved fund af multiple UL-anomalier hos fosteret er den diagnostiske gevinst <i>efter</i> normal CMA undersøgelse angivet til 15-19%. Ved anvendelse af helgenomsekventering ved fund af UL-anomalier i nedenstående organsystemer hos fosteret er det <i>formodede diagnostiske udbytte ved WGS</i>, hvor <i>forudgående CMA-analyse er normal</i>: 1. Ansigtsmisdannelser: 9% 2. 1. Trim. nakkefold $\geq 3,5$ mm OG hvor tidlig gennemskanning har vist persisterende nakkeødem eller andre anomalier ELLER 1. Trim. nakkefold $\geq 6,0$ mm: 32-45% 3. CNS misdannelser: 17% 4. Hjerter misdannelser: 11% 5. Thorax/lungemisdannelser: Diafragmahernie 10-20% Øvrige thorax/lungemisdannelser: 0% 6. Bugvægsdefekter: Omfalocele: 10-20% har BWS, heraf får 80% genetisk diagnose Gastroschisis: 0% 7. Abdominale/Gastrointestinale misdannelser: 2% 8. Nyre/urinvejsmisdannelser (CAKUT): Isolerede, bilateralt ekkogene nyre: 50% Øvrige nyre/urinvejsmisdannelser: 9% 9. Skelet og spinale misdannelser: 53% 10. Neuromuskulære/Fetal akinesia deformation sequence (FADS): 37% 11. Andre/multiple misdannelser: 29-33% 12. Non immun hydrops føtalis (NIHF): 22-37% 13. Svær væksthæmning før uge 32 (mindst et biometrisk mål $<-3SD$): 4-67%

Klinisk effekt for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)	I fremtiden forventes helgenomsekventering at medføre: • øget diagnostisk udbytte. • hurtigere og mere korrekt diagnose. • optimeret neonatal behandling. • mulighed for genetisk rådgivning til familien. • en mere sikker genetisk diagnose eller fravær af genetisk diagnose, hvilket har afgørende betydning for barnets forældre. • forbedret diagnostik af genetisk sygdom, som er af afgørende betydning for reproduktive valg, både i aktuelle graviditet og i alle fremtidige graviditeter – herunder evt. tilbud om assisteret reproduktion.
Analyse- og laboratoriemæssige behov	Nødvendige for igangsættelse: • SNV analyser • CNV analyser
	Ovenstående er implementeret på NGC's infrastruktur. Da der for alle indikationer skal analyseres kromosomal mikroarray før fremsendelse til helgenomsekventering, ønsker specialistnetværket, at der som prøvemateriale for alle prøver kan indsendes oprenset DNA fra: • Moderkagebiopsier • Fostervand • Blod (fra forældre ved trio) • Abortvæv Såfremt patientgruppen, i endnu højere grad, skal afspejle de oprindelige indstillinger, er der behov for, at NGC tillige skal kunne tilbyde akutte svartider samt bioinformatiske og laboratoriemæssige analyser (f.eks øget sekventeringsdybde) for mosaiktilstande samt sekventering af prøver fra afdøde.

Anbefalinger fra specialistnetværket for *føtal medicin*

Specialistnetværket har, jf. opgave 1 i kommissoriet, afgrænset patientgruppen og præciseret, hvilke indikationer den indeholder ud fra de indstillinger, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen. Herudover har de bl.a. beskrevet hvilke kliniske kriterier, der skal være opfyldt for at kunne henvise til helgenomsekventering, hvad det forventede antal helgenomsekventeringer er per år, hvad det forventede diagnostiske udbytte er samt hvilken forventet klinisk effekt, patienten kan opnå set i forhold til eksisterende genetiske udredning. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Den fulde beskrivelse kan læses i nedenstående skema.

Indikation for gravide kvinder, hvor der hos fostret/dødt foster/barn er mistanke om genetisk betinget sygdom

Indikation

Gravide kvinder, hvor der hos fostret/dødt foster/barn er mistanke om genetisk betinget sygdom.

Specialistnetværket peger på følgende grupper inden for indikationen, der primært kan tilbydes helgenomsekventering i NGC-regi, da den aktuelle analysetid hos NGC vurderes tilstrækkelig for disse grupper:

1. Gravid, hvor der hos fosteret i 1. trimester/tidlig 2. trimester er påvist nakkefold på $\geq 3,5$ mm, OG hvor der ved tidlig misdannelsesskanning i uge ca. 16 fortsat ses nakkeødem – eller der påvises yderligere UL-anomalier
2. Gravid, hvor der hos fosteret i 1. trimester/tidlig 2. trimester er påvist nakkefold på $\geq 6,0$ mm
3. Gravid, hvor der hos fosteret er påvist svær væksthæmning før uge 32, defineret som mindst ét biometrisk mål mindre end -3 SD/Z-score < -3 .
4. Dødt foster/barn (intrauterin/perinatal død eller pga. spontan- eller provokeret abort), og hvor der er fundet misdannelse/anomali, eller andre fund der giver mistanke om genetisk betinget sygdom (registreret på moderens cpr.nr.).
5. Gravid, hvor der hos fosteret er påvist misdannelser herunder: skeletanomalier, neuromuskulære sygdomme/føtal akinesi-hypokinesi deformationssekvens (FADS), non-immun hydrops føtalis (NIHF), CNS-misdannelser, diafragma hernie (CDH) eller multiple anomalier – evt. andre udvalgte misdannelser (hjertemisdannelser, udvalgte nyremisdannelser (CAKUT) eller omfalocoe) – diagnostic yield som angivet under de enkelte organsystemer, se under disse.

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Gravide kvinder, hvor der, på baggrund af føtalmedicinsk undersøgelse, primært ultralydsdiagnostisk, eller postnatale undersøgelser, er påvist sygdom hos fostret/barnet, eller fund i foster eller placenta forenelige med høj risiko for genetisk betinget sygdom hos fostret/barnet. Herunder (men ikke udelukkende) misdannelser, øget subcutant ødem / hydrops og abnorme biometriske mål.

Der kan bl.a. være tale om følgende:

1. Abnormt udviklede organer, f.eks. strukturelle hjertemisdannelser, misdannelser i hjerne, urinveje eller tarmsystem samt skeletmisdannelser.
2. Abnorme ultralydsfund, der pr definition ikke er misdannelser da de kan være reversible, men som er stærke markører for genetisk sygdom/syndromer, herunder øget nakkefold/nakkeødem.
3. Abnorme biometriske mål, f.eks. svær væksthæmning – eller abnormt udviklede dele af skelettet.
4. Andre ultralydsfund der er associeret med genetisk sygdom/syndromer, f.eks. ansigtsdysmorfologi, abnormt udseende hænder eller fødder. Disse fund ses oftest i kombination med en eller flere af ovennævnte grupper.
5. Intrauterin føtal død, hvor analysen registreres under moderens cpr.nr.

Hvis det bliver lovgivningsmæssigt muligt, hvilket det ikke er i øjeblikket:

6. Perinatalt døde børn (intrauterint døde eller døde inden for 7 dage efter fødslen) med eget cpr.nr.

Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)

Misdannelser /abnorme fund i organsystemer.

For nævnte DO og DQ-diagnoser inkluderer disse alle underdiagnoser:

- Ansigt & hals: DQ10, DQ17, DQ18, DQ35-37
- Nakkeødem: DO368Q, DO368T
- CNS: DQ00-DQ07
- Hjerter/kredsløb: DQ20-28
- Thorax/lunger: DQ31, DQ33-34, DQ790
- Bugvæg: DQ792-3
- Abdominale/Gastrointestinale: DQ39-45, DO368S
- Nyre/urinveje/kønsorganer: DQ 50-56, DQ60-64
- Skelet inkl. columna: DQ66-79
- Abnorm væskeophobning (hydrops): DO362
- Andre eller multiple: DQ80, DQ82, DQ85-87, DQ89, DO369
- Abnorme biometrier: DO365, DO366 samt udvalgte diagnoser i intervallet DQ02-07, DQ67-79 og DQ87

- Neuromuskulære/Fetal akinesia deformation sequence (FADS): udvalgte diagnoser i DQ87
- Intrauterin føtal død, hvor analysen registreres under moderens cpr.nr.

Hvis det bliver lovgivningsmæssigt muligt, hvilket det ikke er i øjeblikket:

- Perinatalt døde børn (Intrauterint døde eller døde inden for 7 dage efter fødslen) med eget cpr.nr.: DO364.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?	Helgenomsekventering (WGS) bør tilbydes under eller efter graviditeter, hvor der før eller efter fødslen er konstateret sygdom hos fostret (i form af f.eks. ødem/hydrops, tyk nakkefold, misdannelser, intrauterin eller perinatal død hos barn, hvor analysen registreres under mors cpr.nr.), men hvor der ved primær udredning (eks. ultralydsundersøgelse, kromosomal mikroarray (CMA) eller obduktion) ikke er fundet en plausibel årsag hertil.
Skal der være familiær disposition?	Nej. I mange tilfælde, hvor der findes en genetisk årsag, er der tale om de novo forandringer, hvor der ikke har været familiære dispositioner. Det er dog vigtigt ifm. den genetiske udredning, at eventuelle familiære dispositioner er kendte ved tolkning af resultat af WGS.
Er der særlige alderskriterier?	Gruppen omfatter gravide kvinder og deres fostre samt perinatalt døde børn, hvor analysen registreres under mors cpr.nr.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Nej, gruppen er klinisk meget heterogen, og ingen specifikke symptomer eller fund bør ved deres tilstedeværelse eller fravær kontra-indikere WGS-analyse. Et arbejdsgangsmæssigt vigtigt forhold er, at såfremt den konstaterede/mistænkte føtale sygdom er så alvorlig, at parret vil vælge at afbryde graviditeten uanset resultatet af WGS analysen, vil der ikke være samme tidspres for svarafgivelsen. Men indikationen for WGS vil uændret være tilstede.
Hvilke parakliniske undersøgelser skal foretages, før der tilbydes helgenomsekventering? (laboratordiagnostik, inklusiv genetiske analyser, patologi, billeddiagnostik, andet?)	For de prænatale analyser er analysetiden afgørende. Hvorvidt der skal laves CMA (dvs. CNV-analyse) forud for evt. WGS afhænger af indikation, gestationsalder, og om fortolkende afdelinger er fortrolige med CNV-analyse, så arrayanalyse evt. kan undværes. Dette afklares som udgangspunkt ifm. MDT-konference, hvor indikation og diagnostisk strategi diskuteres. Dette er beskrevet i henhold til de nationale guidelines:

[DFMS guidelines](#)

Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Ved tegn på føtal sygdom foretages der allerede i dag udredning for at udelukke ikke genetisk betingede årsager, inden der tilbydes genetisk udredning med CMA.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej.
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Ja. Indikationen for- og den mulige diagnostiske gevinst ved at tilbyde WGS samt muligheden for at gennemføre undersøgelsen skal i hvert enkelt tilfælde afklares ved MDT-konference med deltagelse af klinisk genetisk og føtalmedicinsk speciallæge, inden evt. WGS analyse rekvireres. Den diagnostiske gevinst ved WGS øges ved at tilbyde WGS ved fostre med multiple misdannelser, eller med organspecifikke misdannelser, som ud fra en klinisk-genetisk og føtalmedicinsk ekspertvurdering sandsynligvis skyldes monogen sygdom. En sådan MDT-vurdering af den specifikke indikation er derfor essentiel for hver enkelt patient. Denne praksis er allerede indført i dag, og det er vigtigt at videreføre denne praksis, da erfaringen er, at denne proces er både vel-fungerende, relevant og vigtig for både patientens og klinikernes udbytte.
Er der særlige krav til kompetence-niveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af hel-genomsekventering (under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)	Indikationen for- og den mulige diagnostiske gevinst ved at tilbyde gravide kvinder føtal trio-genomsekventering, samt muligheden for at gennemføre undersøgelsen, skal i hvert enkelt tilfælde afklares ved MDT-konference med deltagelse af klinisk genetisk og føtalmedicinsk speciallæge, inden evt. trio-genomsekventering analyse rekvireres. Trio-genomsekventering hos gravide kan også ordineres efter telefonisk kontakt imellem de samme speciallæger. I begge tilfælde aftales det, at den gravide kvinde kan henvises til konsultation på Klinisk Genetisk afdeling, se nedenstående punkt.
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Prætestinformation skal tilbydes alle par før evt. føtal trio-genomsekventering. Prætestinformationen varetages i dag primært af speciallæger i klinisk genetik. På sigt, og med et forventet stigende antal analyser, vil føtalmedicinere også skulle give denne information.

Prætestinformation bør blandt andet indeholde følgende elementer:

- Realistisk vurdering af sandsynligheden for, at der gøres et klinisk betydende genetisk fund.
- Tidsramme (hvornår forventes et svar).
- Information om den type af genetiske varianter, som afreporteres prænatalt under en igangværende, aktuel graviditet (klasse 4/klasse 5, som forklarer fosterets fænotype).
- Forklaring på tilfældige/sekundære fund (f.eks. uventet fund af disposition til en sygdom med debut i barnealder, men som ikke kan forklare fosterets fænotype; uventet fund associeret med debut af sygdom i voksenalder; uventet fund af f.eks. cancerdisposition).
- Samtykke fra begge forældre og for fosteret.

Post-test information bør tilbydes alle gravide, uanset om der påvises klinisk betydende fund, og tager udgangspunkt i de beslutninger, som parret har foretaget på NGC-samtykkeerklæringen i forhold til tilbagemelding vedr. sekundære fund ("return of results"). Hvis der efter forældrenes ønske afreporteres sekundære/tilfældige fund, bør posttestinformation inkludere relevant specialist med ekspertise i pågældende tilstand. Posttestinformation indeholder også vurdering af betydningen af evt. genetiske fund for parrets gentagelsesrisiko samt tilbud i kommende graviditet, og at dette også kommunikeres skriftligt til parret, jf. [DFMS guidelines](#).

Andet?

Ved anvendelse af WGS hos gravide kvinder, der påtænker at fortsætte graviditeten, hvor indikationen er føtale misdannelser eller sygdom der er påvist i graviditetsuge 19-21, er svartiden helt afgørende.

Dette er bl.a. en forudsætning for, at resultatet af WGS kan være af betydning for parrets reproduktive valg, hvor der skal foreligge et analysesvar senest ved udgangen af graviditetsuge 22 + 6.

Herefter vil det selv i tilfælde af meget alvorlige genetiske sygdomme oftest ikke længere være en mulighed for parret at få samrådstilladelse til at afbryde graviditeten.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

Der er i forbindelse med udarbejdelsen af dette skema udtrukket data fra FØTO databasen vedrørende singleton graviditeter med termin 2015-2018.

I perioden 2015-2018 er der registreret 242.260 singleton graviditeter i FØTO databasen, sv.t. **60.565 singleton graviditeter/år**. *Dette er anvendt som forventet antal singleton graviditeter/år i nedenstående beregninger.*

Der er fra denne population udtrukket data vedr. fostre med prænatalt påviste misdannelser inden for nedenstående organsystemer.

Disse tal viser, at der **hos ca. 2,8% af alle singleton gravide, svarende til knap 1.700 gravide om året, påvises en misdannelse.**

Aktuelt skal disse gravide først tilbydes udredning med CMA, og kun fostre med normal CMA-udredning kan komme i betragtning til WGS analyse – se også punkt vedr. anbefaling af helgenomsekventering som tilføjelse eller erstatning og punkt vedr. forventet antal helgenomsekventeringer per år.

På grund af opløsning og svartid antages at CMA analyser som hidtil udføres af de klinisk-genetiske afdelinger.

Nedenstående tal omfatter:

A: Fostre med prænatalt diagnosticeret misdannelse i det pågældende organsystem

B: Som A, fratrasket dem med abnorm kromosomundersøgelse primært ved CMA.

C: Fostre med prænatalt diagnosticeret misdannelse i det pågældende organsystem, hvor udkommet var intrauterin død, spontan eller provokeret abort. **Alle tal er angivet som % af samlede antal gravide med prænatal UL-skanning/antal pr år.**

For alle misdannelser:

A: 2,78%/1682 B: 1,74%/1054 C: 0,29%/177

1. Ansigtsmisdannelser:

A: 0,08%/51 B: 0,03%/15 C: 0,01%/4

2. Nakkefold $\geq 4,0$ mm

A: 0,42%/256 B: 0,25%/152 C: N/A

3. CNS misdannelser

A: 0,23%/141 B: 0,12%/74 C: 0,10%/59

4. Hjerter misdannelser

A: 0,73%/444 B: 0,47%/286 C: 0,10%/58

5. Thorax/lungemisdannelser:
A: 0,03%/16 B: 0,01%/6 C: 0,002%/1
6. Abdominale/Gastrointestinale misdannelser:
A: 0,08%/49 B: 0,04%/22 C: 0,01%/4
7. Nyre/urinvejsmisdannelser:
A: 0,65%/395 B: 0,51%/307 C: 0,04%/24
8. Skelet og spinale misdannelser:
A: 0,32%/191 B: 0,13%/82 C: 0,08%/48
9. Andre/multiple misdannelser:
A: 0,06%/38 B: 0,03%/18 C: 0,02%/13
10. Non immun hydrops fetalis§§:
A: 0,06%/36 B: N/A C: N/A
11. Skønnet fostervægt $\leq -33\%$ §§§:
A: 0,25%/152 B: N/A C: N/A

§: Disse data omfatter ikke 11: væksthæmning (SGA/FGR)

§§: Data vedr. incidens fra litteraturen/beregnet antal

§§§: Data fra Region H Astraia database

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv forventet samlet antal patienter, og hvornår de ønskes sekventeret.

☐ Ja ☒ Nej

Formentligt nej, da der allerede i dag er initieret udredning med WES.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik. Beskriv.

WGS anbefales tilføjet til *eksisterende* genetiske diagnostik, hvor der forinden er foretaget udredning med CMA, hvor CMA-resultat er normalt, eller hvis der er påvist variant, der ikke forklarer misdannelser/patologiske ultralydsfund.

På sigt kan WGS formentligt *erstatte* den nuværende genetiske diagnostik (CNV analyse ved CMA-undersøgelse).

Men på grund af opløsning og svartid antages, at CMA-analyser som hidtil udføres af de klinisk-genetiske afdelinger, formentlig i en år-række.

Nedenstående tal angiver ud fra nedenstående referencer det *formodede diagnostiske gain ved WGS*, hvor *forudgående CMA-analyse er normal*

1. Ansigtsmisdannelser: 9 %
2. 1. Trim. nakkefold $\geq 3,5$ mm OG hvor tidlig gennemskanning har vist persisterende nakkeødem eller andre anomalier
ELLER 1. Trim. nakkefold $\geq 6,0$ mm: 32-45 %
3. CNS misdannelser: 17 %
4. Hjerter misdannelser: 11 %
5. Thorax/lungemisdannelser: Diafragmahernie 10-20 %
Øvrige thorax/lungemisdannelser: 0 %
6. Bugvægsdefekter: Omfalocoele: 10-20% har BWS, heraf får 80% genetisk diagnose
Gastroschisis: 0 %
7. Abdominale/Gastrointestinale misdannelser: 2 %
8. Nyre/urinvejsmisdannelser (CAKUT) : Isolerede, bilateralt ekkogene nyre: 50%
Øvrige nyre/urinvejsmisdannelser: 9 %
9. Skelet og spinale misdannelser: 53 %
10. Neuromuskulære/Fetal akinesia deformation sequence (FADS): 37 %
11. Andre/multiple misdannelser: 29-33 %
12. Non immun hydrops fœtalis (NIHF): 22-37 %
13. Svær væksthæmning før uge 32 (mindst et biometrisk mål $<-3SD$): 4-67 %

Referencer:

(Firth & Wright, 2011; Longoni et al., 2017; Lord et al., 2019; Petrovski et al., 2019, Mellis et al., 2022; Di Girolamo et al., 2023; Al-Kouatly et al., 2023; Longoni et al., 2017; Scott et al., 2022; Pauta et al., 2022; Deng et al., 2022; Schindewolf et al., 2020; Adams et al., 2021; Brioude et al., 2018; Gabriel et al., 2022;)

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

WGS forventes ved udredning af føtal sygdom som hovedregel at blive tilbudt som trio-analyse, dvs. undersøgelse af fostret samt begge forældre.

Såfremt der findes tegn på arvelig sygdom, kan der evt. blive tale om efterfølgende udredning af flere familiemedlemmer, som hovedregel med anden analyse end WGS. I enkelte tilfælde kan der være tale om en tetraundersøgelse.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet)

Som ovenfor.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere hel-genomsekventeringer per patient

For andre organsystemer:

Andet prøvemateriale end blod ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov)
Placentabiopsi og amnionceller (CVS og AC) samt DNA fra graviditetsvæv registreret på mors CPR

Analyse af somatiske varianter ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme (op til 4%¹) ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov)

Såfremt der foretages CNV-analyse, og f.eks. ved indikation svær væksthæmning. Vi forventer, at de fleste af disse analyser foretages ved hjælp af CMA.

Behov for anden dækning af genomet ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Som hovedregel ikke gentagelse af "det våde arbejde" men ja til evt. gentaget bioinformatik.

Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov)

For alle organsystemer:

- Der er ved prænatal diagnostik af misdannelser, hvor parret *ikke* overvejer at afbryde graviditeten på grund af misdannelsen i sig selv, behov for hurtig analysetid – da prøvesvaret kan have afgørende betydning for parrenes reproduktive valg. Dette gælder både for misdannelser påvist i 1. trimester og 2. trimester.
- I de tilfælde hvor graviditetsudkommet er enten perinatal eller intrauterin død, spontan abort eller provokeret abort, vil den aktuelt oplyste svartid på WGS-analyse i NGC regi være OK.

Andre behov ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år:

- For aktuel graviditet 1 (forventet som trio).

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter, hvor der foreligger en normal CMA:

I føtalmedicinsk regi peger specialistnetværket på nedenstående grupper der primært kan tilbydes WGS i NGC-regi, da den aktuelle analysetid hos NGC skønnes OK for disse grupper. For de øvrige indikationer vil den aktuelle analysetid ikke være tilfredsstillende, og er derfor ikke medtaget i nedenstående:

Gravide, hvor der er påvist prænatal misdannelse, og hvor fostret dør perinatalt, eller graviditeten ender med spon- tan- eller provokeret abort, bør helt sikkert tilbydes WGS i NGC regi. Ud fra de opgivne data ovenover ses, at denne gruppe omfatter 0,29% af populationen, svarende til Derudover bør gravide, hvor der i 1. trimester er påvist nakkefold på 4 mm. eller derover og med normal CMA- analyse have tilbudt WGS i NGC-regi. Denne gruppe omfatter 0,25% af populationen, svarende til 152/år.

Endeligt bør også gravide, hvor der er påvist svær vækst- hæmning før uge 32 have tilbudt WGS i NGC-regi. Denne gruppe omfatter 0,25% af populationen, svarende til 152/år.

Disse grupper udgør i alt 920 singleton graviditeter/år, der alle bør tilbydes WGS som trio analyse, svarende til i alt 2760 WGS- analyser.

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 0

Diagnostisk udbytte og klinisk effekt
(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en genetisk diagnose på baggrund af nuværende genetiske diagnostik?

(Indsæt referencer)

Med den nuværende diagnostik baseret på CMA, som tilbydes alle gravide, hvor fosteret har misdannelser, er sandsynligheden for at påvise en betydende kromosomal ubalance hos fosteret i gennemsnit 16 % (FØTO-Sandbjerg guideline 2018, Prænatal kromosom mikroarray analyse (CMA), link: https://www.dfms.dk/s/kromosom_mikro_array-2018-Final-rundsendt_090118.pdf). Det betyder, at de resterende 84 % af de gravide med fostre med misdannelser står uden en diagnose. Det er denne sidste gruppe, som vi ønsker at give et bedre behandlingstilbud.

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering?

Den diagnostiske gevinst øges betydeligt ved at tilbyde føtal trio-helgenomsekventering ved fostre med multiple misdannelser, eller med organspecifikke misdannelser, som ud fra en klinisk-genetisk og føtalmedicinsk ekspertvurdering sandsynligvis skyldes monogen sygdom. Den diagnostiske gevinst afhænger af indikationen for at udføre analysen, se nedenfor.

Ved anvendelse af WGS ved fund af multiple UL-anomalier hos fosteret er den diagnostiske gevinst efter normal CMA angivet til 15,4-18,9 % (Lord et al., 2019; Mone et al., 2021; Petrovski et al., 2019).

Se også punkt vedr. anbefaling om helgenomsekventering er tilføjelse eller erstatning til nuværende eksisterende diagnostik.

Ved anvendelse af WGS ved fund af UL-anomalier i nedenstående organsystemer hos fosteret er den diagnostiske gevinst efter normal CMA-undersøgelse angivet til følgende (Primært Mellis et al., 2022 samt Lord et al., 2019; Mone et al., 2021; Petrovski et al., 2019; Pauta et al., 2022; Gabriel et al., 2022; DFi Girolamoa et al., 2022):

Nedenstående tal angiver ud fra nedenstående referencer det formodede diagnostiske gain ved WGS, hvor forudgående CMA-analyse er normal.

Ansigtsmisdannelser: 9 %

1. Trim. nakkefold $\geq 3,5$ mm OG hvor tidlig gennemskanning har vist persisterende nakkeødem eller andre anomalier

ELLER 1. Trim. nakkefold $\geq 6,0$ mm: 32-45 %

CNS misdannelser: 17 %
Hjerte misdannelser: 11 %
Thorax/lungemisdannelser: Diafragmahernie 10-20 %
Øvrige thorax/lungemisdannelser: 0 %
Bugvægsdefekter: Omfalocoele: 10-20% har BWS, heraf får 80% genetisk diagnose
Gastroschisis: 0 %
Abdominale/Gastrointestinale misdannelser: 2 %
Nyre/urinvejsmisdannelser (CAKUT): Isolerede, bilateralt ekkogene nyrer: 50%
Øvrige nyre/urinvejsmisdannelser: 9 %
Skelet og spinale misdannelser: 53 %
Neuromuskulære/Fetal akinesia deformation sequence (FADS): 37 %
Andre/multiple misdannelser: 29-33 %
Non immun hydrops fœtalis (NIHF): 22-37 %
Svær væksthæmning før uge 32 (mindst et biometrisk mål <-3SD): 4-67 %

Andelen af påviste patogene varianter (diagnostisk gain) i de to store studier (PAGE, Petrovski et al.) er lavere end fundet i mange tidligere mindre studier. Det skyldes formentlig selektionsbias i flere af de mindre studier. Men efter disse 2 store studier er der publiceret en række gode studier, hvoraf en del er samlet i det store systematiske review & metaanalyse af Mellis 2022

Referencer:

(Firth & Wright, 2011; Longoni et al., 2017; Lord et al., 2019; Petrovski et al., 2019; Mellis et al., 2022; Di Girolamo et al., 2023; Al-Kouatly et al., 2023; Longoni et al., 2017; Scott et al., 2022; Pauta et al., 2022; Deng et al., 2022; Schindewolf et al., 2020; Adams et al., 2021; Brioude et al., 2018; Gabriel et al., 2022;))

Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (jf. spg. 26), forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling?

(Indsæt referencer)

Formålet med fosterdiagnostikken i Danmark er jvf SSTs retningslinjer (link: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2020/Fosterdiagnostik/Retningslinjer-for-fosterdiagnostik.ashx>):

For alle patienter er en sikker genetisk diagnose – eller fravær af genetisk diagnose - af afgørende betydning.

Og alle, der efter MDT-beslutning tilbydes WGS, må forventes at have et bedre grundlag for at foretage reproduktive valg (se nedenstående punkt).

Dette gælder både aktuelle og kommende graviditeter.

Effekten af en sikker genetisk diagnose er:

1. At sikre at barnet med særlige behov/sygdom - og barnets forældre – får en bedre start på livet samt optimal livslang opfølgning og behandling, hvis relevant.
Dels ved at kende til sygdommen, så fødested/fødselsmåde og neonatal behandling kan optimeres.
Og dels ved at forældre og fagprofessionelle kan være optimalt forberedte.
2. At understøtte reproduktiv autonomi inden for den danske lovgivning.

Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi) fx ved at:

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre praksis for patientgruppen

(Indsæt referencer)

Gravide/par, hvor fostret har misdannelser, er en vigtig og meget udsat patientgruppe, hvor diagnostik - eller manglende diagnostik - af genetisk sygdom kan have *livslange* konsekvenser. Det diagnostiske potentiale af prænatale genetiske undersøgelser er således meget stort.

Der, hvor WGS vil have en afgørende forskel i forhold til nuværende udredning, er:

1. Øget diagnostisk gain og
2. En større betydning af et negativt resultat i forhold til nuværende udredning med CMA.

Dette vil medføre både hurtigere korrekt diagnose og ændre behandlingsforløb/have betydning i reproduktive valg. Det vil desuden muliggøre/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning – igen med betydning for reproduktive valg samt muliggøre optimal neonatal håndtering samt kunne tilbyde optimal livslang opfølgning og behandling.

Der er efterhånden mange eksempler, både egne cases og internationale, på patientforløb, hvor exom/genom diagnostik har været

afgørende for optimal håndtering af graviditet og korrekt behandling af barnet efter fødslen. Den rette behandling kan ved kendt diagnose uden forsinkelse iværksættes umiddelbart efter fødsel, og længere bekostelige udrednings- og behandlingsforløb eller ikke optimal behandling af barnet efter fødslen kan i flere tilfælde undgås. Mere præcis genetisk diagnostik under graviditeten kan desuden danne bedre grundlag for alvorlige beslutninger om fortsat graviditet vs afbrydelse af graviditeten ved tegn på alvorlig sygdom hos fosteret. Flere undersøgelser viser, at den udvidet diagnostik med WGS (WES) er af stor værdi for forældrene.

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan anbefales det, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt således, at styregruppen for implementering af personlig medicin kan følge op på effekten af helgenomse-
kventering?

- **Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?**
- **Hvorfra skal data hentes? Fin-**
des der fx nationale databaser
for patientgruppen mv.

Hvordan kan opfølgningen tilrette-
lægges/hvordan kan data indsam-
les?

Den nationale føtalmedicinske RKKP-kvalitetsdatabase FØTO databasen indsamler automatisk strukturerede data / informationer vedr. alle gravide i DK, der i dag har fået foretaget fosterdiagnostik / prænatal ultralydsundersøgelser, hvilket er over 95% af alle gravide.

Siden 2018 har andelen af gravide, der i henhold til national guideline bør tilbydes genetisk udredning vha. CMA pga. fund af specifikke ultralydsfund, og som har fået foretaget CMA analyse, været en indikator (Indikator 10b) i FØTO årsrapporten.

Vi forestiller os, at man på lignende måde kan monitorere andelen af gravide med udvalgte misdannelser, der får foretaget WGS, og andelen af disse, hvor dette fører til en genetisk diagnose.

Desuden vil børn, der fødes efter prænatal diagnostik med en specifik kendt sjælden sygdom/diagnose, for nogles vedkommende formentlig kunne indgå i nationale databaser (ud over FØTO vil bl.a. DCCR være relevant) samt ERN (European Network for Rare Disease) mv.

For stort set alle gravide, der venter et sygt barn (med misdannelser eller svært abnorm vækst) er det uanset graviditetsudfaldet (abort/Intrauterin død/neonatal død/levendefødt, sygt barn) af meget stor betydning, både i aktuelle men også i evt. fremtidige graviditeter, at få en så præcis diagnose som muligt, herunder om der er tale om genetisk sygdom eller ej, og om gentagelsesrisiko.

Dette af hensyn til reproduktive valg, både i aktuelle og i evt. fremtidige graviditeter, herunder også tilbud om evt. assisteret reproduktion.

Derfor vil diagnostisk gain ud over CMA = optællingen af diagnoser (klasse 4 eller 5) der er opnået vha. WGS være den mest relevante effektparameter.

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark.

WGS (WES) tilbydes til udvalgte patienter via føtalmedicinsk center i samråd med de klinisk genetiske afdelinger i Danmark, primært via KGA i Skejby, Odense, Ålborg og RH. Der er ingen faste retningslinjer for hvem, der tilbydes.

Hvis ja, er det et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?

WGS (WES) er kliniske analyser, ikke forskning.

For igangværende graviditeter skal der prioriteres – for dem, det tilbydes, skal det have betydning for håndteringen af aktuelle- eller fremtidige graviditet.

I dag tilbydes i stigende grad WGS (WES) til gravide, hvor der er mistanke om/påvist misdannelse hos fosteret. Under igangværende, hvor forældrene påtænker at fortsætte graviditeten, hvis der ikke påvises genetisk sygdom hos fosteret, er der tale om haste-analyser med behov for kort svartid (oftest er gravide i 2. trimester, der får tilbudt analyserne). Kvinder med graviditeter hvor fostret er sygt, der ender med provokeret eller spontan abort / intrauterin eller neonatal død, får også tilbudt WGS (WES), men i disse situationer er der ikke et tidspres som ved de prænatale analyser.

Beskriv om og hvor i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation.

I et Joint Position Statement fra 2018 diskuteres holdningen til brug af omfattende genomisk sekventering i prænatal diagnostik. Statement er udarbejdet af tre større internationale faglige føtalmedicinske selskaber (ISPD, SMFM og PQF). I et ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) statement fra 2020 diskuteres igen brugen af prænatal WES/WGS, og her er man i store træk enige med Joint Position Statement fra ISPD i 2018.

Hvis ja, er det i så fald et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?

Den danske guideline fra DFMS omkring brug af WES/WGS i prænatal diagnostik er meget i tråd med disse statements.

I 2018 blev de fleste WGS (WES)-analyser primært foretaget i forskningsregi. Sidenhen er erfaringen med analyserne og tilgængeligheden til analyserne blevet større, hvorfor analyserne nu i flere lande foretages i klinisk, bl.a. i England og Holland, som er lande vi sammenligner os med.

Referencer til Statements:

(“Joint Position Statement from the International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD), the Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM), and the Perinatal Quality Foundation (PQF) on the Use of Genome-Wide Sequencing for Fetal Diagnosis,” 2018; Monaghan et al., 2020).

NHS UK (<https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/blog/prenatal-genomics-an-overview/>)

“Rapid fetal whole exome sequencing

Rapid prenatal [whole exome sequencing](#) (RP-WES) is a relatively new development within the NHS that looks for a limited number of specific fetal anomalies. The technology reads all the [DNA](#) letters in the fetal [exome](#) – the part of the [genome](#) where most changes that cause genetic conditions are found. RP-WES looks for DNA differences between fetal and parental blood samples to find changes that may be causing a genetic condition. Clinical scientists examine the [genes](#) that they believe may affect how the fetus develops in the womb. Sometimes, information gained after delivery may prompt further tests that may enable a more refined diagnosis.

After interpretation, the results from RP-WES can provide real clinical benefits that would not otherwise be possible. For example, research has shown that, with expert multidisciplinary review for case selection and data interpretation, RP-WES yields timely, high diagnostic rates of around 80% in fetuses presenting with unexpected skeletal anomalies. Overall, it improves parental counselling and pregnancy management.”

Holland, Neijmegen ([Prenatal testing - Radboudumc](#)): På hjemmesiden beskrives Neijmegens indikationer for invasiv prænatal diagnostik og svartid på genetiske analyser.

“Prenatal testing

A number of hospitals in the region of Nijmegen are working closely together in the fields of prenatal screening, diagnostics and therapy. They have created the Prenatal Diagnostic Network Nijmegen (NPDN). (.....)

Results

- CVS (QF-PCR analysis) numerical disorders in chromosomes 13/18/21/X/Y: 24-72 hours
- CVS , comprehensive karyotyping: 10 days
- Amniocentesis (amniotic fluid sample), (QF-PCR-test) numerical disorders in chromosomes 13/18/21/X/Y: 24-72 hours
- Amniocentesis (amniotic fluid sample), comprehensive karyotyping: within 3 weeks
- CVS and Amniocentesis (amniotic fluid sample), Array analysis: within 3 weeks

- Prenatal DNA analysis performed, due to an increased risk of an autosomal dominant, autosomal recessive or X-linked hereditary disorder: 2-3 weeks
- Exome sequencing using prenatal material (rapid exome): <3 weeks"

Referencer:

1. Firth, H. v., & Wright, C. F. (2011). The Deciphering Developmental Disorders (DDD) study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53(8), 702–703. <https://doi.org/10.1111/J.1469-8749.2011.04032.X>
2. Joint Position Statement from the International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD), the Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM), and the Perinatal Quality Foundation (PQF) on the use of genome-wide sequencing for fetal diagnosis. (2018). *Prenatal Diagnosis*, 38(1), 6–9. <https://doi.org/10.1002/pd.5195>
3. Longoni, M., High, F. A., Qi, H., Joy, M. P., Hila, R., Coletti, C. M., Wynn, J., Loscertales, M., Shan, L., Bult, C. J., Wilson, J. M., Shen, Y., Chung, W. K., & Donahoe, P. K. (2017). Genome-wide enrichment of damaging de novo variants in patients with isolated and complex congenital diaphragmatic hernia. *Human Genetics*, 136(6), 679–691. <https://doi.org/10.1007/S00439-017-1774-Y/FIGURES/4>
4. Lord, J., McMullan, D. J., Eberhardt, R. Y., Rinck, G., Hamilton, S. J., Quinlan-Jones, E., Prigmore, E., Keelagher, R., Best, S. K., Carey, G. K., Mellis, R., Robart, S., Berry, I. R., Chandler, K. E., Cilliers, D., Cresswell, L., Edwards, S. L., Gardiner, C., Henderson, A., ... Wilson, E. (2019). Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet (London, England)*, 393(10173), 747–757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31940-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31940-8)
5. Monaghan, K. G., Leach, N. T., Pekarek, D., Prasad, P., & Rose, N. C. (2020). The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* 22:4, 22(4), 675–680. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0731-7>
6. Mone, F., McMullan, D. J., Williams, D., Chitty, L. S., Maher, E. R., & Kilby, M. D. (2021). Evidence to Support the Clinical Utility of Prenatal Exome Sequencing in Evaluation of the Fetus with Congenital Anomalies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 128(9), e39–e50. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16616>
7. Petrovski, S., Aggarwal, V., Giordano, J. L., Stosic, M., Wou, K., Bier, L., Spiegel, E., Brennan, K., Stong, N., Jobanputra, V., Ren, Z., Zhu, X., Mebane, C., Nahum, O., Wang, Q., Kamalakaran, S., Malone, C., Anyane-Yeboah, K., Miller, R., ... Wapner, R. J. (2019). Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *The Lancet*, 393(10173), 758–767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32042-7/ATTACHMENT/3485246E-1097-42F9-A647-EB7D175A29D2/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32042-7/ATTACHMENT/3485246E-1097-42F9-A647-EB7D175A29D2/MMC1.PDF)



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

T +45 24 97 17 65 M
kontakt@ngc.dk W
www.ngc.dk