

Anbefalinger for patientgruppen *Primær Immundefekt*

Retningslinjer for helgenomsekventering
i regi af Nationalt Genom Center

Udarbejdet af nationalt specialistnetværk for primær immundefekt maj - september 2021

Kommenteret af arbejdsgruppen for fortolkning d. 13. oktober 2021

Kommenteret af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering d. 27. oktober 2021

Godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin d. 3. december 2021

Indhold:

Specialistnetværkets medlemmer.....	2
Resumé af anbefalinger	3
Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>primær immundefekt</i>.....	6

Medlemmer af nationalt specialistnetværk for primær immundefekt

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Birgitte Nybo Jensen (<i>formand</i>)
Region Midtjylland	Infektionsmedicin	Trine Hyrup Mogensen (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Klinisk immunologi	Jakob Bay
Region Syddanmark	Klinisk immunologi	Kristian Assing
Region Hovedstaden	Infektionsmedicin	Terese Katzenstein
Region Nordjylland	Klinisk immunologi	Kaspar René Nielsen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Christina Fagerberg
Lægevidenskabelige Selskaber	Pædiatri	Tania Masmás
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Elsebet Østergaard
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk immunologi	Magnus Bernth Jensen

Specialistnetværkets møderække: 26. maj, 2. juni, 25. august og den 22. september 2021 (referater kan findes [her](#)).

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

- Patienter med primære immundefekter, herunder autoinflammatoriske sygdomme. Indstillet af Region Midtjylland.
- Børn og unge mellem 0-18 år med svær primær immundefekt (PID) herunder immundysregulatoriske og autoimmune tilstande. Indstillet af Region Hovedstaden og Dansk Pædiatrisk selskab.
- Patienter med primær immundefekt sygdomme (PID) og autoinflammatorisk periodisk feber syndrom. Indstillet af Dansk Selskab for Infektionsmedicin.
- Voksne patienter mistænkt for primær (medfødt; genetisk bestemt) immundysfunktion (PID). NGC har allerede besluttet at inddrage akut syge børn og børn med sjældne sygdomme hvorfor ansøgningen fokuserer på personer ældre end 15 år. Indstillet af Region Hovedstaden.

Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *primær immundefekt*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 6. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
Indikationer	<p>Patientgruppen primær immundefekt indeholder følgende indikation:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Primær immundefekt, autoinflammation og autoimmunitet/immundysregulation involverende innat og/eller adaptiv immunitet hos børn og voksne. Samlet betegnelse: inborn errors of immunity (IEI).
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 500 per år. Der er derudover ca. 500 tidligere henviste, diagnostisk uafklarede patienter, der kunne have gavn af helgenomsekventering.</p> <p>Der skal benyttes 750 helgenomsekventeringer årligt (evt. 1.000 første år) for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, trioanalyser ved ca. 50% af børnene samt et antal tidligere henviste patienter.</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<p>Det anbefales, at helgenomsekventering erstatter nuværende genetiske diagnostik med genpanel/exom.</p>
Diagnostisk udbytte	<p><u>Nuværende diagnostik</u></p> <p>Det estimeres at 15-20% får en diagnose på baggrund af aktuelle diagnostik.</p> <p><u>Ved indførelse af helgenomsekventering</u></p> <p>Ifølge litteraturen vil ca. 20-30% af patienterne få en diagnose ved helgenomsekventering (begrænset evidens). Dog forventes forskelle i succesrate mht. specifik</p>

diagnose afhængig af sygdomskategori/indikation (infektionstendens, autoinflammation, autoimmunitet) og aldersgruppe (højere succesrate generelt for alle indikationer hos børn end voksne).

Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

Stort set alle patienter, der opnår en specifik genetisk diagnose ved WGS (i.e. estimeret til 20-30%) vil få et individualiseret opfølgings- og kontrolforløb. For mindst 50% af disse (dvs. 10-15% af den oprindeligt sekventerede population) vil dette også inkludere mere specifik og målrettet behandling og kontrolforløb.

Det forventes at følgende kan opnås for en større andel patienter ved overgang til helgenomsekventering:

- hurtigere diagnose
- forbedret prognose (pga. specifik behandling og optimeret opfølgning)
- ændrede udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre valg af behandling
- større geografisk lighed

Herudover forventes det, at helgenomsekventering vil medføre:

- at patienter med IEI får en hurtigere og mere sikker diagnostik og dermed et hurtigere, mere specifikt og personaliseret opfølgings- og behandlingstilbud.
- at visse genetiske sygdomme kan udelukkes ved brug af WGS, hvilket bevirker en øget sikkerhed og tryghed i forhold til unødvendig opfølgning og behandling samt patientsikkerhed om alvorlig sygdom, og kan dermed i sidste ende være besparende for sundhedsvæsnet og tryghedsskabende for patienter.
- at nære familiemedlemmer kan tilbydes genetisk rådgivning og udredning og derved opnå sikkerhed og mulighed for tidlig opfølgende eller behandelende indsats for disse.

Analyse- og laboratoriemæssige behov

For at igangsætte patientgruppen er flg. behov nødvendige på NGC's infrastruktur (afspejler ikke nødvendigvis aktuel formåen):

- Germline på DNA fra blod
- CNV analyser

Følgende behov for patientgruppen indgår i NGC's løbende prioritering ift. udvikling af infrastruktur (kan aktuelt være implementeret):

- Hurtig svartid for visse patienter
- Analyser på andet væv end blod (sjældne tilfælde, dog stort ønske)
- Andre strukturelle varianter (meget begrænset omfang)
- Somatisk pipeline (meget begrænset omfang)
- Mosaik analyse (meget begrænset omfang)

- Der er endvidere behov for at få afklaret om helgenomsekventering med dybde 30x, giver samme kvalitet som nuværende paneler/WES, hvis ikke, er øget dækning en mulig løsning.

Anbefalinger fra specialistnetværket for primær immundefekt

Specialistnetværket har, jf. opgave 1 i kommissoriet, afgrænset patientgruppen og præciseret, hvilke indikationer den indeholder ud fra de indstillinger, der ligger til grund for 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 merværdi patienten kan opnå set i forhold til eksisterende genetisk udredning.

Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Den fulde beskrivelse kan læses i nedenstående skema.

Indikation for primær immundefekt	
Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.	<p>1. Primær immundefekt, autoinflammation og autoimmunitet/immundysregulation involverende innat og/eller adaptiv immunitet hos børn og voksne. Samlet betegnelse: in-born errors of immunity (IEI)</p> <p>Omfatter mange (> 450) forskellige diagnoser, hvorfor specifikke ICD-10 diagnose ikke angives.</p>
Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation	
Uafklaret patogenese/ætiologi?	<p>Denne gruppe af sygdomme, IEI, falder inden for flere (i nogle tilfælde delvist overlappende) hovedkategorier*:</p> <ul style="list-style-type: none">I. Primær immundefekt (PID) med øget infektionstendens.II. Autoinflammation.III. Autoimmunitet/immundysregulation.IV. Infektionstendens og/eller immundysregulation som led i syndrom (samtidig med somatisk fænotype).V. Mistanke om SCID efter nyfødt screening med lav T cell receptor excision circles (TRECs) eller akut hæmofagocytisk lymfocytose (HLH) – i disse tilfælde vil prøverne indtil videre blive

analyseret udenom NGC på grund af tidsaspekt med krav om akut analyse og svar.

I.PID: Anamnestic (gerne paraklinisk verificeret) øget infektionstendens (i forhold til hvad man normalt ville forvente for aldersgruppen) med atypiske mikroorganismer og/eller recidiverende, langvarige eller kroniske infektioner, hvor indlæggelse og intravenøs antibiotika ofte vil være en del af sygehistorien. Evt. nedsat respons på vaccination eller andre tegn på immundysregulation eller autoimmunitet.

Kan overordnet opdeles i defekt i a) innat immundefekt (f.eks. makrofagdefekt, neutropeni, komplementdefekt), b) humoral immundefekt/antistofmangel, c) cellulær immundefekt, d) kombineret immundefekt (humoral og cellulær defekt) og e) veldefinerede syndromer med immundefekt.

II. Autoinflammation: tilbagevendende feber med karakteristisk interval og varighed, hvor det er sandsynliggjort at der ikke er infektiøs ætiologi. Som hovedregel vil der være forhøjede akut-fase-reaktanter (CRP) samtidig med anfald. I nogle tilfælde vil feberen være ledsaget af serosit, abdominalsmerter, hududslæt eller slimhindeulceration.

III. Autoimmunitet/immundysregulation: autoimmunitet ofte men ikke nødvendigvis som led i øget infektionstendens. Kan involvere lymfoproliferation, HLH eller makrofagaktiveringssyndrom (MAS).

IV. Infektionstendens og/eller immundysregulation som led i syndrom dvs. øget infektionstendens, autoinflammation og/eller autoimmunitet med samtidig somatisk fænotype.

*Disse overordnede kategorier kan have overlap, dvs. en patient kan høre under mere end én kategori eller der kan være usikkerhed hvilken kategori det drejer sig om efter initial vurdering.

Skal der være familiær disposition?

Nej, ikke nødvendigvis da der kan være autosomal recessiv arvegang, autosomal dominant arvegang med inkomplet penetrans eller manglende kendskab til biologiske (evt. afdøde) familiemedlemmer. En betydelig del af beskrevne varianter har derudover været de novo.

Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.

Er der er særlige alderskriterier?	Både børn og voksne.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Øget infektionstendens, autoinflammation eller autoimmunitet til stede som beskrevet ovenfor. Sekundær immundefekt betinget af for eksempel hiv infektion, medikamentelt betinget af immunmodulerende behandling eller cancer skal så vidt muligt være udelukket/usandsynligt, men der kan være grænsetilfælde hvor det ikke er muligt entydigt at udelukke om det drejer sig om primær eller sekundær immundefekt (for eksempel tidligere behandling med rituximab). Endvidere ses ved nogle IEI øget cancer hyppighed grundet immundysregulation som også kan lede til indikation for udredning for IEI.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	IEI er mangeartede og med heterogen klinisk præsentation. Derfor ingen krav om specifikke fund for den samlede gruppe. Det vil dog gælde at en initial immundefekt screening inkluderende måling af immunglobuliner, hæmatologi, CD4 tal og hiv test (voksne) bør foreligge før WGS henvisning. Oftest vil forudgående immunfænotypning også være relevant. I visse individuelle tilfælde relevante analyser såsom IgE ved mistanke om HIES, oxidativt burst ved CGD, ferritin ved HLH/MAS, CRP ved autoinflammatorisk periodisk feber etc.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej men indikationen skærpes for de fleste PID ved tidlig debut i barne- eller tidlige voksenalder.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Sekundær immundefekt: forårsaget af fx hiv infektion, medikamentelt betinget af immunmodulerende behandling eller cancer skal så vidt muligt være udelukket/usandsynligt.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Patienten skal altid vurderes/drøftes med speciallæge i infektionsmedicin/reumatologi/pædiatri, og/eller klinisk immunologi/klinisk genetik med specialviden/subspecialisering indenfor PID, immundysregulation og autoinflammation. Specielt anbefales vurdering af indikation for WGS med speciallæge i klinisk immunologi og i øvrigt tæt samarbejde omkring udredning for PID

mellem behandlende kliniker og parakliniske afdelinger. Det tilrådes at disse drøftelser foregår på evt. allerede etablerede regionale MDT'er, men vurdering kan også ske via klinisk portal, telefonisk eller per mail med tilhørende notat i journalen for at fremme arbejdsgangen og nedsætte ventetiden for udredning. Det aftales regionalt hvem der kan rekvirere analysen ved Nationalt Genom Center fra den enkelte region.

Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?

Ja, det er vigtigt at informere patienten om at der på nuværende tidspunkt undersøges for ca. 450 gener som årsag til IEI/PID, hvoraf flere er associeret med en øget risiko for udvikling af malign hæmatologisk sygdom eller optræder som del af syndromer med udviklingsforstyrrelser og/eller påvirkning af forskellige organsystemer. Endvidere at det ikke er sikkert, at der opnås en diagnose ved WGS og at manglende fund ved WGS ikke fuldstændig udelukker tilstedeværelse af genetisk sygdom. Patienten skal informeres om, at der ved påvisning af en genetisk variant af ukendt betydning kan blive behov for supplerende funktionelle immunologiske undersøgelser for at afklare (bekræfte/udelukke) varianten og betydningen heraf. Endelig skal det forklares at fund af genetisk årsag til sygdom i visse tilfælde kan inkludere tilbud om testning/screening/behandling af andre familiemedlemmer.

Andet?

Information om risikoen for sekundære fund og stillingtagen til, hvad patienten ønsker at få af informationer ved sekundære fund samt information om muligheden for henvisning til rådgivning i regi af Klinisk genetik. Patienten skal afgive skriftlig samtykke til WGS.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

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

500 per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja, denne gruppe er kun delvist genetisk udredt i DK.
Estimeret 500 samlet.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Hos voksne patienter uden familiehistorik foretages analysen som udgangspunkt kun på proband/index patient. I nogle tilfælde vil det dog være relevant og/eller nødvendigt at følge op med sekventering (enten WGS eller Sanger sekventering) af familiemedlemmer (trio-analyse) for at afklare betydning af varianten og arvegangen. Hos pædiatriske patienter og voksne med familiehistorik, vil det ofte være en fordel at starte med at inkludere andre familiemedlemmer i analysen (fx trioanalyse).

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

I nogle tilfælde (se ovenfor) vil forældre/søskende blive inddraget (primært i en pædiatrisk population). Det vurderes, at der i ca. 50 % af tilfældene ved udredning af børn vil være indikation for trio analyse.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)

I meget sjældne tilfælde (f.eks. tidlig uforklaret død ved spædbørn, ved usikkerhed om somatisk/germline variant eller ved behov for visse yderligere funktionelle immunologiske analyser) kan fibroblaster indgå som prøvemateriale.

Analyse af somatiske varianter Nej Ja

Aktuelt i meget begrænset omfang men fremadrettet forventes stigende behov, for eksempel ved "VEXAS" (autoinflammatorisk/polykondritis, somatiske mutationer i UBA1 på X-kromosomet) og hæmatologiske sygdomme disponerende til dysplasi eller leukæmi.

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)

Ja i få (10-20) patienter per år, der forventes behov for større læsedybde (omkring 300 læsninger) for at kunne detektere mosaiktilstande, der udgør ned til 15-20 % af cellepopulationen.

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)
Ved visse PID vil analyse af ikke-kodende sekvenser (regulatoriske eller introns være relevant).

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

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

Ved udredning hos akut syge nyfødte/spædbørn (for eksempel obs SCID, svær T celle defekt- eller HLH), evt. baseret på fund ved neonatal TRECs screening, kan der være behov for immunogenetisk udredning inklusiv genetisk inden for 1 (-2) uger, hvilket er den aktuelle fremgangsmåde (dette estimeret til at være 15-20 tilfælde per år)

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1.

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

750 (evt. 1000 første år på basis af 500 aktuelt genetisk ikke-udredte børn og voksne som anamnestisk og klinisk falder inden for kategori I-IV inden for gruppen af IEI).

Diagnostisk udbytte og merværdi

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

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

Ifølge litteraturen kan en succesrate på ca. 20-25% forventes, men aktuelt skønnes det fulde potentiale for genetisk diagnostik ikke udnyttet af økonomiske og praktiske årsager, og med store geografiske forskelle, således estimeret 15-20% der får diagnose på baggrund af aktuelle diagnostik.

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

Ifølge litteraturen ca. 20-30% men med ret begrænset evidens for dette estimat fordi WGS ikke er så udbredt og diagnostik baseret herpå for større populationer/centre er relativ ny. Dog forventes forskelle i succesrate mht. specifik diagnose afhængig af sygdomskategori/indikation (infektionstendens, autoinflammation, autoimmunitet) og aldersgruppe (lavere succesrate ved autoinflammation; højere succesrate generelt for alle indikationer hos børn end voksne). WGS i denne patientgruppe vil specielt føre til bedre diagnostik og i mindre grad til ændring af behandlingsstrategi hos allerede diagnosticerede.

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Stort set alle patienter, der opnår en specifik genetisk diagnose ved WGS (i.e. estimeret til 20-30%) vil få et individualiseret opfølgings- og kontrol forløb. For mindst 50% af disse (dvs 10-15%

af den oprindeligt sekventerede population) vil dette også inkludere mere specifik og målrettet behandling og kontrolforløb.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

F.eks. ved at:

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

Mange af disse patienter udredes allerede aktuelt genetisk ved whole exome sequencing (WES) og targeterede paneler. Færre patienter udredes aktuelt allerede med WGS. Der kendes dog allerede en længere række sygdomsfremkaldende genvarianter for primær immundefekt i ikke-kodende dele af genomet.

Baseret på international erfaring fra andre sygdomme vurderes det, at man formentlig kan øge succesraten med 10-15% ved at udføre WGS i forhold til WES, forudsat at infrastruktur og kapacitet tillader den ekstra analyse og tolkning, som WGS giver mulighed for. Desuden vil det nye NGC tiltag gøre genetisk udredning mere tilgængelig og øge kendskabet hertil hos klinikere. Således forventes alle de nævnte punkter forbedret og for en større andel patienter samt mere geografisk ligeligt fordelt og endelig med langt hurtigere svar-tid end det aktuelt er tilfældet (uden økonomiske begrænsninger for den enkelte afdeling).

Baseret på rundspørge i andre lande, inklusiv Frankrig, Belgien, Italien, Spanien, England samt Sverige er status at de fleste børn og voksne mistænkt for PID udredes med genpaneler- og at WES/WGS i varierende grad er under implementering i klinikken, men endnu ikke fuldt udrullet og analysen og funktionel validering ofte finder sted i forskningsregi baseret på enkeltpersoner/grupper med særlig interesse og viden inden for genetisk og immunologisk diagnostik af PID. WGS synes at være det de fleste afdelinger stiler mod i fremtiden.

Diagnostik med WGS af patienter med IEI medfører en hurtigere og mere sikker diagnostik og dermed et hurtigere, mere specifikt og personaliseret opfølgings- og behandlingstilbud. Udelukkelse af visse genetiske sygdomme ved WGS medfører også sikkerhed og tryghed i forhold til unødvendig opfølgning og behandling samt patientusikkerhed om alvorlig sygdom, og kan dermed i sidste ende være besparende for sundhedsvæsenet og tryghedsskabende for patienter.

Genetisk rådgivning og udredning af nære familiemedlemmer medfører sikkerhed og mulighed for tidlig opfølgende eller behandelende indsats for disse.

