



NATIONALT
GENOM CENTER

Anbefalinger for patientgruppen *Arvelig hæmatologisk sygdom*

Retningslinjer for helgenomsekventering
i regi af Nationalt Genom Center

Udarbejdet af nationalt specialistnetværk for arvelig hæmatologisk sygdom marts - 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:

Medlemsliste	3
Resumé af anbefalinger	5
Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>arvelig hæmatologisk sygdom</i>	8
<u>1.</u> Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni.....	8
<u>2.</u> Voksne patienter med arvelige trombocytdefekter	15
<u>3.</u> Uafklaret hæmolytisk anæmi.....	22

Medlemmer af nationalt specialistnetværk for arvelig hæmatologisk sygdom

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Birgitte Nybo Jensen (<i>formand</i>)
Region Hovedstaden	Hæmatologi	Eva Leinøe (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Hæmatologi	Sif Gudbrandsdottir
Region Syddanmark	Hæmatologi	Klas Raashou-Jensen
Region Midtjylland	Hæmatologi	Peter Niekerk
Region Nordjylland	Hæmatologi	Kasper R. Jensen
Lægevidenskabelige Selskaber	Hæmatologi	Andreas Glenthøj
Lægevidenskabelige Selskaber	Hæmatologi	Mette Klarskov Andersen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Charlotte Quist Lautrup
Lægevidenskabelige Selskaber	Pædiatri	Henrik Hasle
Regioners Kliniske Kvalitets- Udviklingsprogram		Tarec El-Galaly
Danske Patienter		Karen Binger Holm

Specialistnetværkets møderække: 23. marts, 14. april, 20. maj, 21. juni og 2. september 2021 (referater kan findes [her](#)).

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

- Voksne patienter med arvelige trombocytdedefekter. Indstillet af Dansk Hæmatologisk Selskab og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
- Børn og unge (0-17.9 år) med uafklaret cytopeni. Indstillet af Region Midt og Region Hovedstaden
- Patienter med arvelig hæmatologisk sygdom. Indstillet af Dansk Hæmatologisk Selskab
- Patienter med arvelig malign hæmatologisk sygdom. Indstillet af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik og Dansk Hæmatologisk Selskab

Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 8. 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 arvelig hæmatologisk sygdom indeholder følgende 3 indikationer:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni2. Voksne patienter med arvelige trombocytdefekter3. Uafklaret hæmolytisk anæmi
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet 220 per år. Der er også et antal tidligere henviste patienter der kunne have gavn af helgenomsekventering.</p> <p>Der skal benyttes 335 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter samt et antal tidligere henviste patienter.</p>
Diagnostisk udbytte	<p><u>Nuværende diagnostik</u></p> <p><i>Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni</i></p> <p>Det er uafklaret, men estimeres at ca. 30% af børn med uafklaret cytopeni i dag får en diagnose. Hos voksne med arvelig MDS og AML skønnes tallet at være lavere, ca. 10%.</p> <p><i>Voksne patienter med arvelige trombocytdefekter</i></p> <p>Antageligt er der en lille andel af patienter med arvelig trombocytopeni som får en diagnose uden helgenomsekventering. Dette estimeres til mellem 5-10% af patienterne.</p> <p>1-2% af patienterne med mistænkt trombocytopathia, hvor koagulationsfaktormangel er udelukket, får en diagnose uden helgenomsekventering.</p> <p><i>Uafklaret hæmolytisk anæmi</i></p> <p>Det estimeres at 75% af patienterne får en diagnose med nuværende genetiske diagnostik.</p>

Ved indførsel af helgenomsekventering

Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni

Det estimeres at for **børn og voksne vil ca. 60% og 30% respektivt få en diagnose** på baggrund af helgenomsekventering.

Voksne patienter med arvelige trombocytdfekter

50% af patienter med arvelig trombocytopeni forventes at få en diagnose ved helgenomsekventering.

Mellem 10-20% af patienter med mistænkt trombocytopathia, hvor koagulationsfaktormangel er udelukket, forventes at få en diagnose ved helgenomsekventering.

Uafklaret hæmolytisk anæmi

Det estimeres at yderligere 15% (90%) af patienterne vil få en diagnose ved overgangen til helgenomsekventering.

Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni

Alle patienter der diagnosticeres med helgenomsekventering under indikationen forventes at modtage en mere målrettet behandling.

Indførsel af helgenomsekventering for indikationen forventes at have betydning for følgende:

- Korrekt diagnose
- Hurtigere diagnose
- Valg af behandling
- Betydning for knoglemarvstransplantation (donorvalg og konditionering)
- Kontrolundersøgelser
- Betydning for familien

Voksne patienter med arvelige trombocytdfekter

Følgende forventes opnået ved overgang til helgenomsekventering for patienter under indikationen:

- At der undgås langvarige ofte årelange udredninger med komplekse trombocytundersøgelser og knoglemarvsundersøgelse.
- Forbedring af den hæmostatiske behandling ved blødning, kirurgi og fødsler.
- Forbedret livskvalitet.
- Mulighed for at tilbyde tæt monitorering og tidlig iværksættelse af behandling, hvilket formentlig forbedrer prognosen for patienter med arvelig trombocytopeni associeret til øget risiko for malign hæmatologisk sygdom.

- At der undgås skadelig behandling mod immun trombocytopeni.
- At resultaterne tillader familieudredning og genetisk rådgivning.

Uafklaret hæmolytisk anæmi

Følgende forventes opnået ved overgang til helgenomsekventering for patienter under indikationen:

- 50% af de ekstra diagnosticerede ved helgenomsekventering forventes at modtage en mere målrettet behandling.
- At mange flere i fremtiden vil modtage mere specifik behandling pga. nye behandlingsmuligheder.

Herudover forventes følgende merværdi ved overgang til helgenomsekventering:

- Hurtigere diagnose
- Kvalificerede valg af behandling og bedre prognose
- Ændrede udrednings- og/eller behandlingsforløb
- Tillade familieudredning og genetisk rådgivning

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
- Andre strukturelle varianter
- Somatisk pipeline
- Analyser på andet væv end blod

Anbefalinger fra specialistnetværket for arvelig hæmatologisk sygdom

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 den forventede diagnostiske værdi er samt hvilken forventet merværdi patienten kan opnå set i forhold til eksisterende genetisk udredning.

Patientgruppen arvelig hæmatologisk sygdom indeholder følgende **3 indikationer**:

1. Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni
2. Voksne patienter med arvelige trombocytdefekter
3. Uafklaret hæmolytisk anæmi

Den fulde beskrivelse kan læses i nedenstående skema.

Indikation 1: Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni	
Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.	1. Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni
	MDS og AML med mistanke om følgende diagnoser hos børn og voksne:
	<ul style="list-style-type: none">• Myeloid neoplasi med germline prædisposition uden en præ-eksisterende sygdom eller organdysfunktion.• Myeloid neoplasi med germline prædisposition præ-eksisterende trombocytopeni.• Myeloid neoplasi med germline prædisposition associeret med anden organdysfunktion.• Myeloid neoplasi med germline prædisposition associeret med arvelig knoglemarvssvigt og telomersygdomme.• Børn og voksne før 50 års alderen med uforklaret, vedvarende cytopeni, inklusiv monocytopeni, aplastisk anæmi og knoglemarvssvigt.
	Følgende ICD-10 koder kan føre til videre udredning, hvis kriterier for WGS opfyldes (listen er ikke udtømmende):
	<ul style="list-style-type: none">• Z806 Familieanamnese med leukæmi• Z807 Familieanamnese med kræft i lymfatisk eller bloddannende væv• Z832 Familieanamnese med sygdom i blod eller bloddannende organ eller immunsystem

- C920 AML
- C923 Myeloidt sarcom
- C925 AML M4
- C926 AML med 11q23 abnormalitet
- C928 AML med multilinje dysplasi
- C929 Myeloid leukæmia UNS
- C930 AML M5
- C933 JMML
- C937 Anden monocytær leukæmia
- C939 Monocytic leukæmi UNS
- C940 AML M6
- C942 AML M7
- C946 Uklassificerbar MDS/MPN
- C950 Akut leukæmia af ikke spec. Celletype
- D46 (D460-D469 otte definerede undertyper af MDS)
- D61 (D61-D619 fem definerede undertyper af aplastisk anæmi)

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi? Ja, se punktet "Skal der være særlige kliniske symptomer tilstede eller fraværende?" nedenfor.

Skal der være familiær disposition? Andre familiemedlemmer med myeloid sygdom er en stærk indikator på arvelig myeloid sygdom, men der SKAL ikke være familiær disposition.

Følgende kriterier anvendes vedr. familiær disposition:

- To individer (1. eller 2. grads slægtninge) med MDS/AML, vedvarende trombocytopeni eller symptomer på en arvelig tilstand, der disponerer til myeloid neoplasi. En af de 2 skal være diagnosticeret før 50 års alderen.
- Et individ med MDS/AML og to 1. eller 2. gradsslægtninge med en solid tumor, hvoraf en skal være diagnosticeret før 50 års alderen.
- Tre eller flere individer med MDS/AML, vedvarende trombocytopeni, eller symptomer på en arvelig tilstand, der disponerer til myeloid neoplasi, uanset alder.

Er der er særlige alderskriterier? Ja, se ovenfor og nedenfor.

Uforklaret cytopeni hos patienter < 50 år.

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Ja, hvis der ikke er familiær disposition anvendes følgende kriterier:

- Patient med MDS/AML og symptomer på en arvelig tilstand, der disponerer til myeloid neoplasi, diagnosticeret før 50-års alderen.
- Patienter med uforklaret, vedvarende cytopeni, inklusive monocytopeni, aplastisk anæmi og knoglemarvssvigt.
- Patient diagnosticeret før 50 års alderen med MDS/AML med erhvervet monosomi 7/der (1;7).

Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.

Alle MDS og AML patienter og patienter med uforklaret vedvarende cytopeni og knoglemarvssvigt skal udredes i henhold til kliniske retningslinjer inklusiv knoglemarvsundersøgelse, cytogenetik og somatisk myeloidt genpanel, da dette kan give indikation om hvilken undertype af arvelig sygdom, der kan være aktuel.

Da et somatisk genpanel indeholder gener, der kan være involveret i såvel somatisk som arvelig myeloid sygdom, vil man derigennem kunne identificere enkelte patienter med germline-varianter, der ikke behøver at få foretaget WGS.

Ved monocytopeni er knoglemarvsundersøgelse kun sjældent indiceret.

Ved mistanke om arvelig trombocytopeni (uden malign myeloid sygdom) skal alle målte trombocytter være nedsatte. Der skal foreligge måling af trombocytvolumen.

Det er vigtigt at supplere anamnesen med oplysninger om familiær disposition til blodsygdomme herunder trombocytopeni samt blødningsstendens.

Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?

Nej. Ved uafklaret mild cytopeni kan man afvente 3-6 måneder før henvisning til WGS. Ved pancytopeni er der ingen krav om varighed.

Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?

- Ved AML eller MDS, er der ikke differentialdiagnoser, der skal udelukkes, hvis patienten i øvrigt opfylder kriterierne for WGS.
- Ved uforklaret cytopeni bør følgende udelukkes: Virusinfektion, vitaminmangelstilstande (f.eks. B12 og folat), bivirkning til medicin inklusiv alternativ naturmedicin,

alkoholmisbrug, immunsygdomme (f.eks. PNH, Pure red cell aplasia, T-celle LGL, NK-celle LGL, autoimmun hæmolytisk anæmi, immun trombocytopeni, reumatoid artrit, systemisk lupus), pseudotrombocytopeni og splenomegali. Hos børn er de hyppigste differentialdiagnoser infektion, ITP og reumatologisk sygdom.

Er der særlige krav til forudgående behandling? Nej

Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT) Hvis kriterierne for WGS er oplagte, er der ingen grund til faglig drøftelse før rekvirering. I tvivlstilfælde bør der altid konfereres med en klinisk genetiker eller en hæmatologi/pædiater med særlig ekspertise inden for området eller konfereres på MDT.

Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende? Ja, patienten bør informeres grundigt af hæmatolog/pædiater eller klinisk genetiker om implikation af fund ved WGS for patienten selv og dennes nærmeste pårørende (f.eks. risiko for udvikling af anden associeret sygdom, muligheder for surveillance af raske familiedemedlemmer, betydningen af VUS og tilfældighedsfund).

Andet? Hvis WGS alene udføres på baggrund af familieanamnesen, skal der så vidt muligt via klinisk genetisk afdeling indhentes og bekræftes diagnoser på relevante familiemedlemmer.

Der bør etableres national MDT mhp. tolkning af varianter sammenholdt med patientens klinik og evt. funktionelle analyser.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering. Ca. 50.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes Ca. 50.

undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Ja. I sjældne tilfælde ved "normal" WGS vil man dog have behov for at undersøge flere afficerede familiemedlemmer, da probanden kunne være et sporadisk tilfælde/fænokopi.

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

Som udgangspunkt skal der ikke laves trioanalyser. Der skal designes et virtuelt WGS panel, der primært udbydes til patientgruppen baseret på det eksisterende WES panel. I tilfælde af stærk mistanke om arvelig sygdom og normalt WGS panel, vil det være relevant at udvide med WGS af andre afficerede, f.eks. ved trioanalyse. Estimeret 5-10 % af de 50.

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

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)

Der er behov for sekventering af DNA fra ikke-hæmatopoietisk væv, da blod fra MDS og AML patienter kan indeholde klonale afvigelse, der kan give inkonklusive resultater og/eller repræsentere somatiske varianter, der ikke uden yderligere undersøgelser kan skelnes fra germline-varianter. Det anbefales i dag at anvende DNA fra dyrkede fibroblaster fra hudbiopsi. Blod kan anvendes hos AML patienter i remission.

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Nej, udføres andetsteds.

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)
Det er dog et krav, at WGS også kan påvise CNV og strukturelle varianter.

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

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.

Ca. 65.

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?

Det er uafklaret, men estimeres at ca. 30% af børn med uafklaret cytopeni i dag får en diagnose. Hos voksne med arvelig MDS og AML skønnes tallet at være lavere, ca. 10%.

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

Børn ca. 60%, voksne ca. 30%.

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

Alle patienter med en diagnose på baggrund af WGS vil modtage en mere målrettet behandling. Se nedenfor.

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

Korrekt diagnose. Påvisning af en sygdomsdisponerende variant har betydning for korrekt diagnostik i henhold til WHO klassifikation af myeloide sygdomme, som inkluderer myeloide neoplasier med germline prædisposition som specifikke diagnoser[1].

F.eks. ved at:

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

Hurtigere diagnose. Man vil kunne påvise patogene varianter hos en større del af patienterne med kortere svartid, da WGS med stor sandsynlighed vil kunne erstatte nuværende analyser (genpaneler, exomsekventering og separate CNV analyser).

Valg af behandling. Den genetiske diagnose er helt afgørende for valg af behandling, da stort set alle patienter med påvist arvelig myeloid sygdom på et tidspunkt i forløbet skal behandles med allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)[2, 3].

Betydning for knoglemarvstransplantation (donorvalg og konditionering). Korrekt diagnose er afgørende for donorselektion ved

- **ændre valg af behandling** HSCT pga. risiko for donor-deriveret leukæmi ved transplantation med asymptomatisk bærer af patogen variant[4-6] og for valg af konditionerende behandling som led i HSCT[2]. Det vil således kunne være fatalt for patienten at gennemgå en så omfattende og dyr behandling, hvis den korrekte genetiske diagnose ikke er stillet.

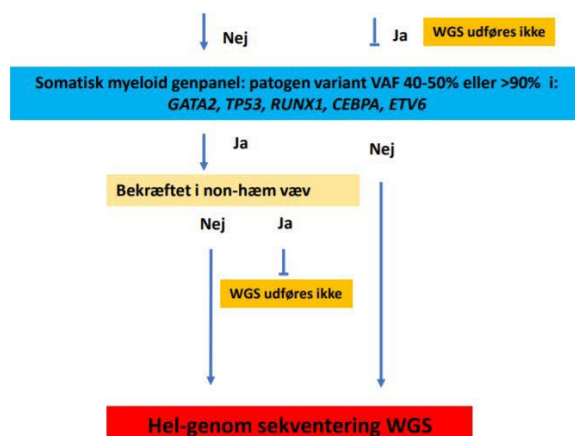
Kontrolundersøgelser. En del patienter med arvelig myeloid sygdom har risiko for andre ledsagende sygdomme som anden cancer, lever- og lungesygdom. En korrekt genetisk diagnose vil give mulighed for andre relevante kontrolprogrammer mhp. tidlig opsporing [7].

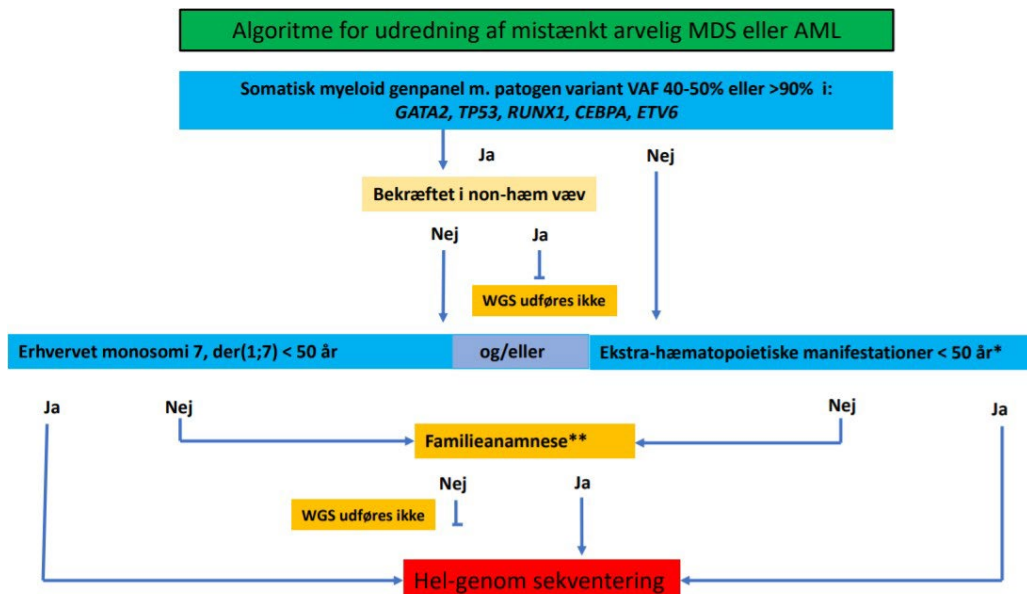
Betydning for familien. En øget succesrate ved påvisning af patogene varianter ved WGS vil føre til mere præcis identifikation af familiemedlemmer med øget risiko for arvelig myeloid sygdom, og derved give mulighed for specifikt kontrolprogram/surveillance og evt. præimplantations genetisk diagnostik (PGT) og prænatal diagnostik.

Flowcharts:

Algorithm for udredning af uafklaret cytopeni/aplastisk anæmi/knoglemarvssvigt

Andre årsager til årsager til cytopeni skal udelukkes:
 Vitaminmangel (fx B12, folat), bivirkning til medicin inkl. alternativ medicin, alkoholmisbrug, virusinfektion, immunsygdomme (fx PNH, Pure red cell aplasia, T-celle LGL, NK-celle LGL, autoimmun hæmolytisk anæmi, immun trombocytopeni, reumatoid arthritis, systemisk lupus)





*Eksempler på andre manifestationer, der kan give mistanke om medfødt prædisposition: forandringer af hud, hår og negle, uforklaret lever og lungesygdom, immundefekt, lav højde, lymfødeme, atypiske infektioner, øget antal vorter, multiple cancer diagnoser, skelet forandringer, medfødte misdannelser, excessiv toxicitet af kemoterapi, terapi-relateret leukæmi

**Familieanamnese

- To individer (1. eller 2. grads slægtninge) med MDS/AML, vedvarende trombocytopeni eller symptomer på en arvelig tilstand, der disponerer til myeloid neoplasi. En af de 2 skal være diagnosticeret før 50 års alderen.
- Et individ med MDS/AML og to 1. eller 2. grads slægtningemed solid tumor. En skal være diagnosticeret før 50 års alderen.
- Tre eller flere individer med MDS/AML, vedvarende trombocytopeni, eller symptomer på en arvelig tilstand, der disponerer til myeloid neoplasi, uanset alder.

Indikation 2: Voksne patienter med arvelige trombocytdfejekter

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

2. Voksne patienter med arvelige trombocytdfejekter

2a: Mistanke om arvelig trombocytopeni D69.4

2b: og/eller trombocytopenia D.69.9

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

1. Vedvarende/livslang trombocytopeni hvor erhvervede årsager er mindre sandsynligt.
2. Blødningstendens UNS med signifikant ISTH bleeding assessment tool (BAT) score ≥ 4 for mænd og ≥ 6 for kvinder, hvor koagulationsfaktor mangel og erhvervede årsager er udelukket.

Skal der være familiær disposition?	Nej, ikke nødvendigvis da der kan være tale om recessiv arvegang/multigenetisk ætiologi eller manglende kendskab til biologiske familiemedlemmer.
Er der særlige alderskriterier?	Alder \geq 18 år.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Blødningsmanifestationer skal være til stede ved WGS udredning for arvelig trombocytopathia, jvnf. krav til BAT score, mens det ikke er et krav ved WGS udredning for arvelig trombocytopeni, idet visse arvelige trombocytopenier ikke er associeret til blødningstendens. Patienterne bør undersøges for syndromale karakteristika.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ved WGS udredning for arvelig trombocytopeni skal der ikke tidligere foreligge et normalt trombocytaltal. 2. Ved WGS udredning for arvelig trombocytopathia skal koagulationsfaktor mangel være udelukket ved normal INR, APTT, fibrinogen, FVIII, FIX, F.EKS.I, F.EKS.III, VWFAg, VWFRist.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Ja, trombocytopeni og/eller blødningstendens skal have været livslang (eks. kraftige menstruationer med debut ved menarche).
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ved mistanke om arvelig trombocytopeni: Pseudotrombocytopeni, virusinfektion (hepatitis C & B, CMV, EBV), splenomegali, B12 eller folinsyremangel, medikamentel trombocytopeni, immuntrombocytopeni, myelodysplasi (knoglemarvsundersøgelse udføres ved alder > 50 år). 2. Ved mistanke om trombocytopathia: Erhvervet blødningstendens pga uræmi, leversygdom, medicin (typisk pga. AK behandling, trombocythæmmer, steroid, fiskeolie eller NSAID), M-komponent eller erhvervet von Willebrand syndrom samt kirurgisk blødning.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej

Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Pt. bør altid vurderes af en hæmatolog som er trombocyt ekspert eller en koagulationseksperter inden rekvirering af WGS. Dette kan ske enten ved henvisning til Afdeling for Blodsygdomme på Rigshospitalet, hæmatologisk afdeling på Aarhus Universitetshospital (AUH) eller klinik for Koagulation på AUH.
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 36 gener associeret til arvelig trombocytopeni, hvoraf de 3 er associeret med en øget risiko for udvikling af malign hæmatologisk sygdom. Endvidere at det ikke er sikkert at der opnås en diagnose ved WGS og at der ved påvisning af en genetisk variant af ukendt betydning kan blive behov for supplerende funktionelle trombocyt-undersøgelser.
Andet?	Information om risikoen for tilfældighedsfund og stillingtagen til hvad patienten ønsker at få af informationer ved tilfældighedsfund.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	100. Vi har undersøgt ca. 50 patienter om året siden 2014 på Rigshospitalet. Vi forventer samme antal de kommende år grundet fusionen med hæmatologisk afd. Herlev og flere henvisninger af patienter fra Region Sjælland. Desuden forventes 50 patienter årligt på Aarhus Universitetshospital.
Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.	Alle patienter henvist til Rigshospitalet siden 2014 er undersøgt med WES/WGS, hvis de opfylder kriterierne. Imidlertid vil der være patienter uden for Region Hovedstaden, som ikke er undersøgt selvom de opfylder kriterierne. Det kan dreje sig om 3-400 patienter.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?	Nej. Hvis der findes en genetisk forklaring på trombocytopenien eller blødningstendens tilbydes familieudredning med WGS. Hos
--	---

	børn < 18 år anvendes dog enkelt gen-analyse ved PCR. Blødningsfænotypen kan variere blandt familiemedlemmer pga. multigen ætiologi og derfor foretrækkes WGS hos voksne.
Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)	Der kan være behov for trioanalyser ved compound heterozygoti og recessivt nedarvede trombocytdedefekter. Jeg vurderer, at det er et lavt antal svarende til 10 årligt.
Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere hel-genomsekventeringer per patient	<p>Andet prøvemateriale end blod <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Analyse af somatiske varianter <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Analyse af mosaicisme <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Behov for anden dækning af genomet <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Gentagne analyser under et patientforløb <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Andre behov <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Flow cytometri undersøgelse af trombocytfunktionen 2. Transmissions elektron mikroskopi 3. Trombocyt aggregations undersøgelse 4. Immunfluorescens undersøgelse af trombocytter 5. Trombelastographi 6. Funktionel fibrinogen analyse 7. PAI-1 måling 8. Kollagen analyser <p>(Alle blodprøver)</p> <p>Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for hel-genomsekventering per patient per år: 1.</p>
Angiv forventet samlet antal hel-genomsekventering per år for indikationen.	150-200.

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?

1. Antageligt er der en lille andel af patienter med arvelig trombocytopeni, som får en diagnose uden WGS. F.eks. ved diagnosen MYH9 associeret trombocytopeni der kan stilles på udstryg eller sjældent recessivt nedarvet Bernard-Soulier syndrom, hvor diagnosen kan stilles ved flow cytometri. Dette svarer til mellem 5-10% af patienterne.
2. 1-2% af patienterne med mistænkt trombocytopeni hvor koagulationsfaktormangel er udelukket får en diagnose (meget sjælden trombocytopeni Glanzmann Thrombasthenia kan stilles ved flow cytometri eller trombocyttaggregations us).

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

1. 50% af patienter med arvelig trombocytopeni forventes at få en diagnose ved WGS (ref: PMID 30908598).
2. Mellem 10-20% af patienter med mistænkt trombocytopeni, hvor koagulationsfaktormangel er udelukket forventes at få en diagnose ved WGS (Ref.: PMID: 31064749, PMID: 28748566).

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

Alle patienter med en diagnose på baggrund af WGS vil modtage en mere målrettet behandling.

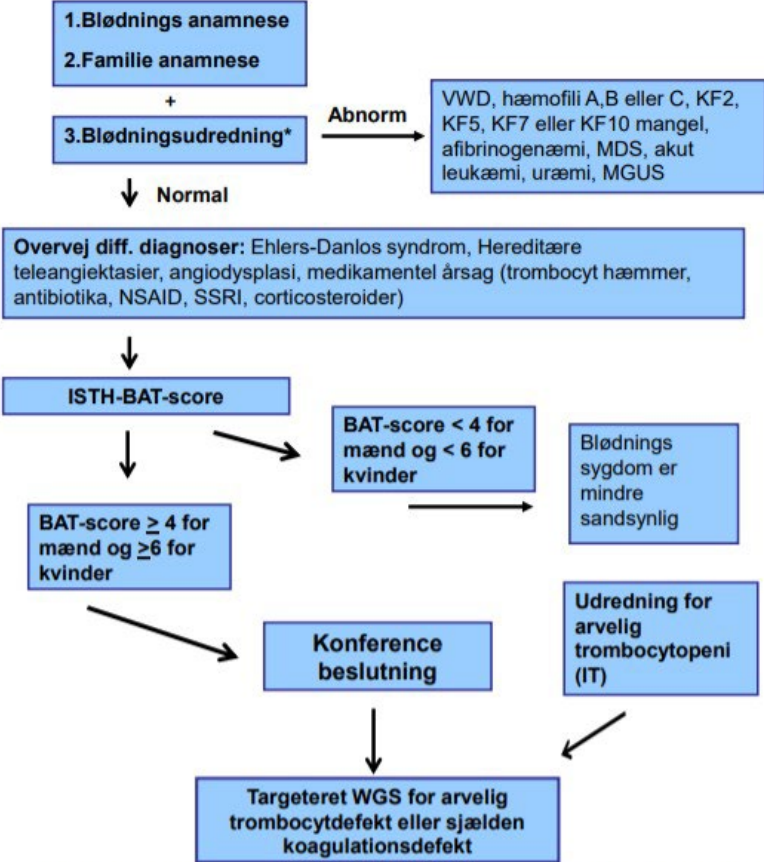
Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

F.eks. ved at:

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

1. Undgå langvarige ofte årelange udredninger med komplekse trombocytundersøgelser og knoglemarvsundersøgelse.
2. Forbedre den hæmostatiske behandling ved blødning, kirurgi og fødsler.
3. Forbedre livskvalitet.
4. Ved diagnostisk af arvelig trombocytopeni associeret til øget risiko for malign hæmatologisk sygdom tilbydes patienten tæt monitorering og tidlig iværksættelse af behandling hvilket formentlig forbedrer deres prognose.
5. Undgå skadelig behandling mod immun trombocytopeni.
6. Tillade familieudredning og genetisk rådgivning.

Algoritme for udredning af blødningstendens



*Blødnings udredning: VWF, VWFRIST, MULTIMER, CRP, TYPE, FIB, HB, APTT, KF2710, INR, KF8, KF9, KF11, KF13, LEU, DIFFMAS, THROM, CREA, MKOMP

Indikation 3: Uafklaret hæmolytisk anæmi

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

3. Uafklaret hæmolytisk anæmi

Specifikke diagnoser som patienterne kan gå under ses i nedenstående:

- DD550 Anæmi forårsaget af glukose-6-fosfat-dehydrogenasemangel
- DD551 Anæmi forårsaget af anden forstyrrelse i glutationsætningen
- DD552 Anæmi forårsaget af forstyrrelser i de glykolytiske enzymer
- DD553 Anæmi forårsaget af forstyrrelser i nukleotidomsætningen
- DD558 Anden anæmi forårsaget af enzymatisk forstyrrelse
- DD559 Anæmi forårsaget af enzymatisk forstyrrelse UNS
- DD580 Arvelig hæmolytisk anæmi forårsaget af sfærocytose
- DD581 Arvelig hæmolytisk anæmi forårsaget af elliptocytose
- DD581A Medfødt elliptocytose
- DD582 Anden hæmoglobinopati
- DD582A Abnormt hæmoglobin UNS
- DD588 Anden arvelig hæmolytisk anæmi
- DD588A Stomatocytose
- DD589 Arvelig hæmolytisk anæmi UNS
- DD610 Konstitutionel aplastisk anæmi
- DD610A Blackfan-Diamond syndrom
- DD610C Pancytopeni med misdannelser
- DD610D Familiær hypoplastisk anæmi
- DD610E Aplasi af røde blodlegemer hos barn (medfødt) (primær)
- DD640 Arvelig sideroblastær anæmi
- DD643 Anden sideroblastær anæmi
- DD643A Sideroblastær anæmi UNS
- DD644 Medfødt dyserythropoietisk anæmi
- Thalassæmi (DD561), hvor standardudredning ikke er sufficient til at stille diagnose.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?	Ja
Skal der være familiær disposition?	Nej
Er der særlige alderskriterier?	Nej
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Anæmi – mistanke om hereditær form.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	<p>Se flowchart sidst i dokumentet.</p> <p>Ved hæmolyse bør følgende være klarlagt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immnehæmolyse: Direkte antiglobulin test (DAT) • Membranopati: EMA-test og/eller ektacytometri <p>Ved mistanke om membranopati med inkonklusive test eller hvor genetisk diagnostik er nødvendig for at tilbyde specifik behandling, er helgenomsekventering indiceret.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hæmoglobinopati <p>Ved mistanke om hæmoglobinopati, der ikke kan bekræftes genetisk, er patienter kandidater til helgenomsekventering.</p> <ul style="list-style-type: none"> • G6PD enzymtest <p>Bør foreligge hos patienter med etnisk oprindelse uden for Nordeuropa. Mistanke om anden enzymopati kan godt primært udredes med helgenomsekventering (f.eks. pyruvatkinase mangel).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paroksysmal nokturn hæmaturi <p>Bør foreligge ved hovedsagelig intravaskulær hæmolyse (høj LDH) og primært relevant hos voksne.</p> <p>Såfremt der er tale om knoglemarvssvigt, indgår knoglemarvsundersøgelse i udredning. I fravær af åbenlys diagnose er whole genome sequencing relevant.</p>

Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Ved hæmolyse bør følgende være afklaret: <ul style="list-style-type: none"> • Immunhæmolyse (direkte antiglobulin test) • Membranopati (EMA-test eller ektacytometri) • Hæmoglobinopati (hæmoglobintypning) • G6PD mangel screening (enzymtest) • Paroksysmal nokturn hæmaturi (flowcytometri)
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Nej, men patienterne skal efterfølgende drøftes på anæmi-MDT. Der planlægges at blive etableret en national anæmi MDT, hvor fagpersoner fra hele landet er inviteret (virtuelle møder). Lokal kontaktperson skal gennemgå patienthistorik før rekvirering af helgenomsekventering.
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Der skal foreligge samtykke til omfattende genetisk analyse. Patient/værge forelægges muligheden for deltagelse i nationalt anæmi-register.
Andet?	VEK-protokol til nationalt "arvelig anæmi" register er udarbejdet og forventes indsendt til VEK i Q2 2021. Repræsentanter fra relevante specialer i hele landet er inviteret. Formålet er at sikre højt specialiseret diagnostik og samtidig evaluere effekten af implementering af WGS.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

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

70

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

60

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

I udgangspunktet.

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

Det afhænger af situationen og fund.

I rolige udredningssituationer: Ved fund af klar patogen mutation kan mutationer hos pårørende ofte bekræftes ved Sangersekventering.

Ellers kan der være behov for trioanalyse for at afklare patogenitet af genvarianter.

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

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)

I tilfælde af, at der foretages knoglemarvsundersøgelse, kan det i meget sjældne tilfælde være relevant at undersøge knoglemarvsaspirat.

Analyse af hudbiopsier kan være relevant for at undersøge ved mistanke om erhvervede somatiske varianter.

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Enkelte gange kan hæmolytiske mutationer være erhvervede (f.eks. erhvervet sfærocytose). Skønsmæssigt er det <1% af patienterne.

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)

I meget sjældne tilfælde forekommer mosaicisme. Skønsmæssigt er det <1% af patienterne, hvor det er relevant at undersøge.

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

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

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

Patienterne forventes – med meget få undtagelser - kun at skulle undersøges ved helgenomsekventering en gang.

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

Det er ikke muligt at skille de nævnte ICD10 diagnoser ad i antal. Ved WGS af patienterne har de alle uafklaret anæmi.

Der forventes behov for WGS på 70 patienter per år.

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?

75

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

15

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

50% af de 15%, mange flere i fremtiden pga. forventet ny behandling.

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

Hurtigere diagnose:

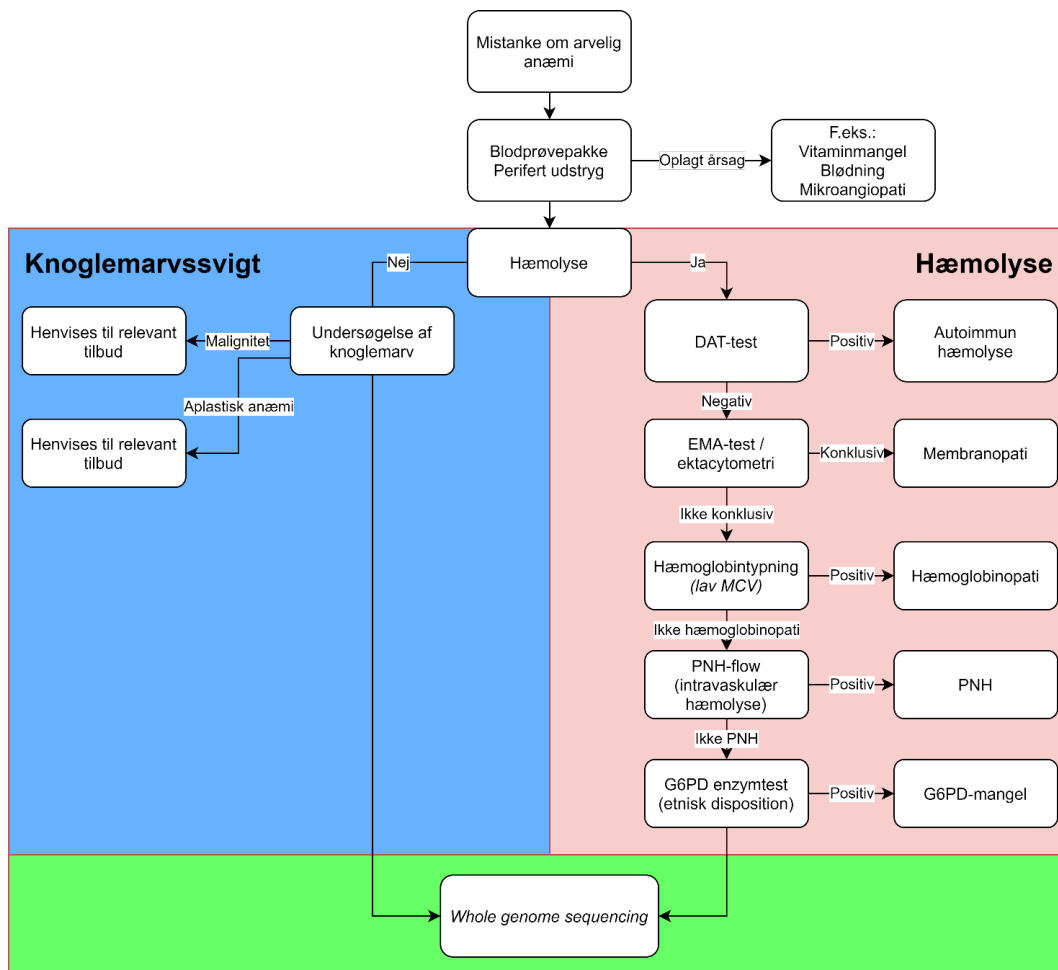
F.eks. ved at:

- give hurtigere diagnose

Tidligere har patienterne være udsat for gentagne genetiske analyser af enkeltgener (Sangersekventering) eller udvalgte genpaneler (next-generation sequencing). Det er tidskrævende, hvis man ikke rammer rigtigt med sine udvalgte gener. Ofte ender det i sekventielle genetiske analyser, hvilket forsinker udredning.

- **forbedre prognose** **Kvalificere valg af behandling og bedre prognose:**
 - **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb** Talrige kliniske forsøg er i færd med at etablere målrettet behandling til sjældne anæmier. Forudsætningen er præcis diagnostik, hvilket netop er det som WGS tilbyder.
 - **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning** **Ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb:**
 - **ændre valg af behandling** Nogle patienter kan strømlines med hurtig adgang til genetiske analyser. I mange tilfælde vil dette kunne erstatte en knoglemarvsundersøgelse, hvilket både er et invasivt og dyrt indgreb.
- Tillade familieudredning og genetisk rådgivning:**
- Præcis genetisk diagnostik er forudsætningen for rådgivning af patienten, forældre samt tilbyde præimplantationsrådgivning og prænatal diagnostik.

Figur 1: Flowchart for anæmiudredning før whole genome sequencing





**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