

# Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til *nyresvigt*

Bilag til beslutningsoplæg til *styregruppen for  
implementering af personlig medicin*

<b>Indledning</b> .....	<b>3</b>
<b>Specialistnetværkets medlemmer</b> .....	<b>4</b>
<b>Resumé af anbefalinger</b> .....	<b>5</b>
<b>Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>nyresvigt</i></b> .....	<b>8</b>
<b>Laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen <i>nyresvigt</i></b> .....	<b>42</b>
<b>Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling</b> .....	<b>43</b>
<b>Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger</b> .....	<b>46</b>
<b>Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger</b> .....	<b>47</b>
<b>Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper</b> .....	<b>48</b>
<b>Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)</b> .....	<b>51</b>
<b>Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 2 (2021)</b> .....	<b>52</b>
<b>Indstillinger der ligger til grund for patientgruppen</b> .....	<b>53</b>

## Indledning

Dette notat samler alle dokumenter, der vedrører arbejdet i nationalt specialistnetværk for *nyresvigt* med undtagelse af referater fra møder i specialistnetværket (referater kan findes [her](#)).

Notatet er et bilag til beslutningsoplægget til *styregruppen for implementering af personlig medicin*, mhp. godkendelse af endelig implementering af patientgruppen på Nationalt Genom Centers infrastruktur.

### Specialistnetværket vedrørende *nyresvigt*

Specialistnetværket består af kliniske eksperter, udpeget jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper* (side 48). Specialistnetværket bidrager med rådgivning om den pågældende patientgruppe for Nationalt Genom Center, og rådgivningen indgår i den videre sagsbehandling om implementering af patientgruppen. Specialistnetværkets opgave har været:

1. at afgrænse patientgruppen klinisk samt komme med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventering (WGS).
2. at kortlægge nuværende nationale set-up for udredning og behandling af patientgruppen.

Specialistnetværkene har desuden en tredje igangværende opgave vedr. opfølgning på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen og vurdering af den kliniske effekt.

De indstillinger, der ligger til grund for udvælgelsen af patientgruppen *nyresvigt* findes i deres fulde længde fra side 53.

### Proces for kommentering af anbefalinger og forelæggelse for styregruppen

*Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* har kommenteret anbefalingerne og *arbejdsgruppen for fortolkning* har kommenteret de laboratorie- og analyse-mæssige behov forud for behandlingen i styregruppen. Arbejdsgruppernes kommentering findes hhv. på side 46 og 47.

Nationalt Genom Center har vurderet anbefalingerne i forhold til modenheden af Nationalt Genom Centers infrastruktur for patientgruppen. Vurderingen kan læses i beslutningsoplægget til styregruppen, når det er offentliggjort.

Styregruppen vil til enhver tid have mulighed for at komme med ændringer til patientgruppen, når der er opnået erfaringer med helgenomsekventering.

## Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Lene Heickendorff ( <i>formand</i> )
Region Syddanmark	Nefrologi	Jens Michael Hertz ( <i>næstformand</i> )
Region Sjælland	Nefrologi	Michael Munch
Region Hovedstaden	Klinisk genetik	Jens Schmidt Iversen
Region Midtjylland	Nefrologi	Birgitte Godskesen Tougaard
Region Nordjylland	Nefrologi	Birgitte Bang Pedersen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Maria Rasmussen
Lægevidenskabelige Selskaber	Patologisk anatomi og cytologi	Kirsten Madsen
Lægevidenskabelige Selskaber	Pædiatri	Ida Maria Schmidt
Regioners Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram	Formand, Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister	Helle Charlotte Thiesson
Danske Patienter	Tidligere formand for Nyreforeningen	Jan Rishave

Specialistnetværkets møderække: 6. oktober, 4. november, 2. december 2021 og 20. januar, 21. februar, 24. marts 2022 (referater kan findes [her](#)).

## Resumé af anbefalinger

Styregruppen for implementering af personlig medicin forlægges anbefalinger for implementering til skriftlig godkendelse.

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *nyresvigt*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 8-41. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
<b>Indikationer</b>	Patientgruppen nyresvigt indeholder følgende tre <b>indikationer</b> : <ol style="list-style-type: none"><li>1. Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos voksne</li><li>2. Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos børn og unge</li><li>3. Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne</li></ol>
<b>Forventet antal patienter per år (nationalt)</b>	Det forventede <b>antal nyhenviste patienter er samlet 195 per år</b> . Det er derudover estimeret, at 545 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering.  Der skal benyttes <b>245 helgenomsekventeringer årligt</b> for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter og familieanalyser (trio). Derudover ønsker specialistnetværket, at der første år benyttes yderligere 575 helgenomsekventeringer til tidligere henviste patienter.
<b>Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering</b>	For indikationerne <u>Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos voksne</u> , og <u>Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos børn og unge</u> anbefales, at helgenomsekventering som udgangspunkt erstatter den nuværende genetiske diagnostik.  Ved primær mistanke om velkendt genetisk betinget sygdom fx polycystisk nyresygdom anbefales, at helgenomsekventering tilføjes allerede eksisterende genetisk diagnostik.  Ved mistanke om patogen variant i MUC1-genet udredes først med specialanalyse af MUC1-genet. Kun hvis denne analyse er normal, vælges helgenomsekventering (kun ved voksne).  For indikationen <u>Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne</u> anbefales, at helgenomsekventering erstatter den nuværende genetiske diagnostik.
<b>Diagnostisk udbytte</b>	Nuværende diagnostik <u>Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos voksne</u>

For nuværende er der ikke et systematisk tilbud generelt om genetisk udredning, hvis ikke genpanelundersøgelse findes indiceret.

For patienter med polycystisk nyresygdom kan der ved genpanelundersøgelsen påvises en genetisk forklaring hos >90%.

Overordnet set er det således en meget begrænset del af den samlede patientgruppe, som aktuelt modtager tilbud om genetisk diagnostik. Tilbuddet er varierende på tværs af regioner.

#### Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos børn og unge

Den nuværende genetiske diagnostik består primært af et målrettet tilbud om genpanelundersøgelse. Her er neden for et par eksempler på diagnostisk udbytte ved hyppigt anvendte genpaneler:

- Ved polycystisk nyresygdom >90%
- Ved medfødte misdannelser i nyre- og urinveje (CAKUT) <30%

Overordnet set er det en begrænset del af den samlede patientgruppe, som modtager tilbud om genetisk diagnostik. Tilbuddet er varierende på tværs af regioner.

#### Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne

Diagnostisk udbytte for den andel af patienterne som får foretaget genetisk diagnostik på nuværende tidspunkt:

- Steroidresistent nefrotisk syndrom: Børn og unge <18 år: 26%, Voksne: 11%
- Sekundær FSGS: 20%
- Familiær albuminuri: 30%
- Tidlig nefrotisk syndrom: 60%

Tilbud om genetisk diagnostik er for nuværende meget varierende på tværs af landet. Især voksne patienter tilbydes kun genetisk diagnostik i meget begrænset omfang.

Ved overgang til helgenomsekventering

#### Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos voksne

Yderligere ca. 15-20% af patienterne inden for indikationen forventes at få en mere specifik diagnose, afhængig af klinik/indikation og tidligere genetisk udredning.

#### Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos børn og unge

Yderligere ca. 15-20% af patienterne inden for indikationen forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering, afhængig af klinik/indikation og tidligere genetisk udredning.

#### Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne

Det præcise diagnostiske udbytte ved helgenomsekventering i denne patientgruppe kendes ikke.

Forventet diagnostisk udbytte for de angivne kriterier under indikationen er:

- Steroidresistent nefrotisk syndrom: Børn og unge <18 år: 30%, Voksne: 15%
- Sekundær FSGS: 65%
- Familiær albuminuri: 50%

- Tidlig nefrotisk syndrom: 60-80%

**Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)**

I fremtiden forventes helgenomsekventering at kunne medføre:

- At flere patienter får en hurtigere og mere specifik genetisk diagnose.
- Bedre mulighed for at familiemedlemmer henvises til genetisk udredning og får afklaret, om de bærer den arvelige disposition.
- Bedre mulighed for at tilbyde præsymptomatisk gentest, prænatal diagnostik og præimplantationsgenetisk testning (PGT) (ægsortering) i familien.
- Større tilfredshed hos patienten og pårørende.
- Bedre forløb ved behov for nyretransplantation og valg af donor i familien.
- Bedre afklaring af risiko for tilbagefald af sygdommen.
- Afklaring af mulighed for målrettet behandling.

**Analyse- og laboratoriemæssige behov**

Nødvendige for igangsættelse:

- Analyse på blod
- SNV (germline)
- CNV analyse (germline)

Ovenstående er implementeret på NGC's infrastruktur.

Ikke nødvendig for igangsættelse:

- Akut svartid

## Anbefalinger fra specialistnetværket for nyresvigt

Specialistnetværket har, jf. opgave 1 i kommissoriet, afgrænset patientgruppen og præciseret, hvilke indikationer den indeholder ud fra den indstilling, 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 merværdi patienten kan opnå set i forhold til eksisterende genetisk udredning. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Specialistnetværkets har afsluttet og godkendt deres samlede afgrænsning af patientgruppen i skriftlig proces efter deres møde d. 24.3.2022.

Den fulde beskrivelse består af tre afgrænsningsskemaer:

1. Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos voksne
2. Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos børn og unge
3. Vedvarende uforklaret albuminuri hos børn og voksne

### 1. Indikation for terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos voksne

Indikation	Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos voksne
<b>Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)</b>	<p>Patienter med nyresygdom, hos hvem der i forvejen ikke foreligger en specifik klinisk diagnose, eller genetisk afklaring af deres nyresvigt.</p> <p>A) Patienter, der udvikler terminal nyresvigt af ukendt årsag i alderen 18-60 år, og som har behov for dialyse eller nyretransplantation.</p> <p>B) Patienter 18-60 år med eGFR &lt; 30 ml/min OG med hastigt aftagende nyrefunktion (fald i eGFR &gt; 10 ml/min/år), hvor nyrebiopsi og supplerende anerkendt diagnostik ikke har kunnet afklare grundsygdom.</p>
<b>Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• DN189 - Kronisk nyreinsufficiens UNS</li><li>• DN031 - Kron. glom.nefrit m. fokal/segment. glomerulære forandringer (FSGS)</li><li>• DN038 - Kronisk glomerulonefritis med anden morfologi</li><li>• PRD3749 - Glomerulonephritis - no histology</li><li>• DN199 – Nyreinsufficiens UNS</li><li>• DN184 – kronisk nyreinsufficiens, stadie 4 (grp B)</li><li>• DN185 – kronisk nyreinsufficiens, terminal stadie 5</li><li>• DZ992 – afhængig af renaldialyse</li><li>• DZ940 – nyretransplantation</li></ul>



- DN159 – tubulosinterstitiel nyresygdom uden specifikation

### Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

<b>Uafklaret patogenese/ætiologi?</b>	<p>Ja, når der ikke foreligger en specifik klinisk diagnose eller genetisk afklaring af årsag til kronisk nyresvigt.</p> <p>Det gælder således, når nyrebiopsi ikke finder forklaring på årsag til udvikling af nyresvigt eller når ultralyd påviser bilateral skrumpenyrer, hvor nyrebiopsi ikke vurderes at kunne afklare diagnosen.</p> <p>Ved evt. nyrebiopsi kan ses kroniske forandringer uden nedslag af immunoglobuliner eller komplement-faktorer. Der kan ses tubulus atrofi med interstitiel fibrose.</p> <p>Dette gælder ligeledes forandringer klassificeret som fokal segmental sklerose (FSGS) både dem vi klassificerer som primære og sekundære, da denne tilstand er genetisk uafklaret.</p>
<b>Skal der være familiær disposition?</b>	<p>Nej, ikke nødvendigvis. Der kan være tale om recessiv arvegang, eller en nyopstået variant i et gen associeret til en dominant arvelig sygdom (autosomal eller X-bunden), eller manglende kendskab til biologiske slægtninge.</p> <p>Der skal dog foreligge en grundig familieanamnese (stamtræ) forud for helgenomsekventeringen.</p>
<b>Er der særlige alderskriterier?</b>	<p>Denne afgrænsning gælder for patienter diagnosticeret med terminalt nyresvigt i alderen 18-60 år. Ved alder &gt; 60 år før udvikling af terminalt nyresvigt vurderes ikke at være værdi af WGS, da terminalt nyresvigt oftest er sekundær til anden sygdom (diabetes, hypertension, arteriosclerose etc.).</p>
<b>Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?</b>	<p>A) Terminalt nyresvigt med behov for dialyse eller nyretransplantation.</p> <p>B) eGFR &lt; 30 ml/min, uafklaret diagnose og hastigt progredierende nyresvigt (fald i eGFR &gt; 10 ml/min/år).</p>

<p><b>Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.</b></p>	<p>Patienter med nyresvigt udredes først efter vanlige retningslinjer i forhold til laboratoriediagnostik, patologi (nyrebiopsi) og billeddiagnostik.</p> <p>Som udgangspunkt får alle med nyresvigt lavet nyrebiopsi, såfremt nyrerne ikke er størrelsesreducerede, eller anden oplagt årsag til nyresvigt, fx autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD).</p> <p>Ved behov for genetisk udredning for ADPKD udredes først med cystenyre genpanelanalyse, herunder MLPA-analyse ved behov.</p> <p>Ved mistanke om patogen variant i <i>MUC1</i>-genet (fx hvis der familiehistorik med nyresygdom og/eller hvis nyrebiopsi viser tubulointerstitiel fibrose) udredes først med specialanalyse af <i>MUC1</i>-genet.</p> <p>B) Pt med eGFR &lt; 30 ml/min kræves biokemisk verificeret hastigt tab af nyrefunktion (eGFR fald &gt; 10 ml/min/år), hvor biopsi har vist udtalt kroniske forandringer eller FSGS uden endelig diagnose, eller hvor ultralyd har påvist skrumpenyre uden diagnostisk værdi af biopsi.</p>
<p><b>Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?</b></p>	<p>Nej ud over krav ift. progredierende tab af nyrefunktion (B), er der ikke krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS.</p>
<p><b>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetisk nefropati</li> <li>• Immunologisk betinget nyresygdom</li> <li>• Iskæmisk, toksisk eller metabolisk betinget nyresygdom</li> <li>• Kendt genetisk årsag til nyresygdom</li> </ul>
<p><b>Er der særlige krav til forudgående behandling?</b></p>	<p>Nej, der er ikke særlige krav til forudgående behandling.</p>
<p><b>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)</b></p>	<p>Patienter, hvor der er tvivl, om patienten opfylder kriterierne for helgenomsekventering, diskuteres på MDT.</p>
<p><b>Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af hel-</b></p>	<p>I MDT-konferencen deltager speciallæge i nefrologi og speciallæge i klinisk genetik med særlig erfaring i genetisk betingede nyresygdomme. Patolog kan inddrages ved behov.</p>

genomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)

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

Information om mulige fund ved helgenomsekventering inkl. risikoen for sekundære fund.

Underskrift af NGC's samtykkeerklæring.

Andet?

### Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

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

A) Der er ca. 50 nyhenviste patienter pr. år med terminal nyresvigt af ukendt ætiologi.

Der registreres årligt 250 patienter med terminalt nyresvigt udviklet i alderen 18-60 år i Danmark. Af disse er ætiologien ukendt hos ca. 20%, svarende til ca. 50 nyhenviste patienter om året.

Kilde: Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister ([www.nephrology.dk](http://www.nephrology.dk)). Data for 2020. Årsrapport og Indikatorrapport.

B) Det vurderes, at der er ca. 40 nyhenviste pt. med eGFR < 30 ml/min og hastig progression pr år.

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

A) Det vurderes, at der er i alt 380 tidligere henviste patienter med terminal nyresvigt af ukendt ætiologi.

Der er i 2020 registreret i alt ca. 5.700 patienter i uræmi-behandling. Andelen af tidligere henviste patienter i aldersgruppen 18-60 år udgør heraf ca. 1/3 svt. 1.900, hvoraf diagnosen "af ukendt ætiologi" er ca. 20%, svarende til ca. 380 patienter.

Under forudsætning af at den prævalente gruppe alle siger ja tak til tilbuddet.

B) Der er ikke endelig registrering af dette antal, men anslået ca. 100 med eGFR <30 ml/min med fald i eGFR > 10 ml/min/år.

For begge grupper gælder, at de tilbydes inklusion i forbindelse med ambulant fremmøde i de nefrologiske afdelinger.

Kilde: Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL) ([www.nephrology.dk](http://www.nephrology.dk))

Ja  Nej

Angiv forventet samlet antal: 480.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år

2 år

3 år

### Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Som udgangspunkt erstatter helgenomsekventering den nuværende genetiske diagnostik. Ved mistanke om specifik genetisk betinget nyresygdom som fx polycystisk nyresygdom, vælges primært relevant genpanel. Kun hvis denne analyse er normal, vælges helgenomsekventering (se flowchart).

**Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.**

Tilbuddet om gendiagnostik til patientgruppen varierer på tværs af landet. Mange patienter tilbydes ikke gendiagnostik i dag. Det er i overvejende grad patienter med familiær forekomst af sygdommen, der tilbydes udredning, og i situationer, hvor en genetisk diagnose kan have umiddelbare implikationer for slægtninge, fx i forbindelse med graviditet og ved valg af nyredonor.

Generelt tilbydes målrettet diagnostik vha. genpaneler.

I udvalgte tilfælde, hvor fx genpanelundersøgelsen ikke har kunnet afklare diagnosen, eller hvor der klinisk ikke er mistanke om en specifik diagnose, og hvor fastlæggelse af diagnosen er væsentlig, tilbydes exom- eller genomsekventering. Om muligt som trioanalyse, eller ved undersøgelse af flere afficerede slægtninge i familien.

Er nyresygdommen led i (ukendt) syndrom, og forsinket psykomotorisk udvikling/mental retardering indgår i sygdomsbilledet, tilbydes ofte kromosommikroarrayanalyse forud for anden genetisk diagnostik.

<p><b>Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient?</b></p>	<p>Ja, som udgangspunkt tilbydes patienter med terminalt nyresvigt i voksenalderen single helgenomsekventering.</p> <p>Er der flere i familien med samme sygdom, kan analysen i visse tilfælde med fordel foretages på to eller flere afficerede slægtninge.</p> <p>Påvises en genetisk forklaring, tilbydes familieudredning for påviste varianter.</p>
<p><b>Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet)</b></p>	<p>Nej, der skal ikke udføres analyse af andre individer.</p>
<p><b>Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient?</b></p>	<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>Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage)  <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja</p> <p>I nogle tilfælde kan der ved ønske om nyretransplantation med familienyre, eller ved udredning i relation til graviditet i familien, og med ønske om prænatal diagnostik, være behov for hurtigere svar. Ved planlægning af transplantation ønskes svartid &lt;30 dage. I forbindelse med prænatal diagnostik ønskes svartid &lt;7 dage.</p> <p>Andre behov <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1</p>
<p><b>Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.</b></p>	<p>Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 90 (kategori A 50 + B 40)</p> <p>Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 480 (kategori A 380 + B 100)</p>

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

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

(Indsæt referencer)

Det afhænger af indikationen.

For gruppen af pt med terminal nyresvigt generelt får ca. 75-80 % en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik, mens 20-25 % har nyresvigt af ukendt genese. Jf. figur 3.2 DNSL

For patienter med ADPKD kan der ved genpanelundersøgelsen påvises en genetisk forklaring hos >90%.

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

(Indsæt referencer)

15-20% forventes at få en mere specifik diagnose, men afhængig af klinik/indikation og tidligere genetisk udredning.

Ref.: Groopman et al. (2019), hvor man finder en genetisk årsag hos 17,1% blandt patienter med kronisk nyresygdom af ukendt årsag.

**Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering, forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?**

(Indsæt referencer)

Det kan ikke umiddelbart forudses.

Ref.: Murray SL et al. (2020) fandt, at den genetiske analyse ændrede diagnosen hos 54% af patienter, som var udredt med nyrebiopsi og havde fået en patologisk diagnose, og ville have ændret behandlingen hos minimum 26% af patienterne.

**Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå**

- WGS vil medføre, at flere patienter får en specifik genetisk diagnose, hvilket giver mulighed for at familiemedlemmer henvises til genetisk udredning og får afklaret, om de bære

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)

rer den arvelige disposition. I nogle tilfælde kan tidlig initiering af medicinsk behandling medføre en forbedret prognose hos de disponerede.

- Fastlæggelse af en genetisk årsag til sygdommen giver mulighed for at tilbyde præsymptomatisk gentest, prænatal diagnostik og præimplantationsgenetisk testning (PGT) (æg sortering) i familien.
- Opnåelse af en specifik genetisk diagnose må forventes at give større tilfredshed hos patienten og pårørende.
- Fastlæggelse af en genetisk årsag, har stor betydning ved nyretransplantation. Både ved udvælgelsen af donor samt i tiden efter transplantationen: Det er vigtigt, at et familiemedlem som er disponeret til familiens nyresygdom, udelukkes som nyredonor. Tilbagefald af nyresygdommen kan forekomme allerede få timer eller dage efter transplantationen, og viden omkring den genetiske disposition, er afgørende, så relevant behandling kan indledes hurtigt, og patienten undgår unødvendige undersøgelser. Det gør sig gældende i hele forløbet efter transplantationen.

Indhentning af ovenstående data er ressourcetung og tidskrævende og der må afsættes tid og resurser til formålet. Kvaliteten af de indhentede data skal også valideres.

Umiddelbart kan evt. merværdi ved helgenomsekventering ikke registreres i de nuværende databaser. Men der pågår udvikling, og man kunne som en start overveje at registrere, hvor mange af vores patienter der er genetisk udredt som det første. Det kræver, at data kan trækkes automatisk. Som nyt tiltag, kan man også på nationalt plan påbegynde indberetning, omkring patienter som får foretaget WGS. Indberetningen kan ske ved den Regionale MDT-konference, når patienten godkendes til WGS.

Der findes allerede 2 Nationale Databaser for patientgruppen:

DNSL og RKKP. Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL) som er en kvalitets-database i Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram (RKKP). Derudover findes på nephrology.dk under DNSL en årsrapport lavet af register-udvalget under DNS. Data genereres af RKKP.

Ovenstående databaser registrerer dialyseform, transplantation og patientoverlevelse samt overlevelse af den transplanterede nyre, samt epidemiologiske analyser. Monitorerer behandlingskvaliteten inden for terminalt nyresvigt. En database til registrering af kronisk nyresvigt (før terminalt er under udvikling).

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 helgenomsekventering?

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

#### Årlig opfølgning af det diagnostiske udbytte

- Antal personer som har fået foretaget genetisk test og klinisk undersøgelse udløst af resultaterne af WGS for indkspatienten.
- Stikprøver på AUH, OUH og RH som afdækker hvor stor en andel af de årlige incidente patienter der udvikler terminalt nyresvigt, som rent faktisk får udført WGS.

#### Indsamling af data

Via Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister kan årlig incidente CKD5 patienter med ukendt diagnose identificeres. Disse data kan trækkes i et nuværende set up. Det skal undersøges, om det kan afdækkes hvor stor en andel af patientgruppen, der har fået foretaget genetisk udredning med WGS. Dette kan dog ikke afklares inden for tidshorisonten for specialistnetværkets anbefalinger.

Oplysninger om genetisk udredning af familiemedlemmer kan indhentes fra de klinisk genetiske afdelinger via stamtræsdatabase (PASS). Det kræver, at alle de kliniske genetiske afdelinger systematisk opdaterer stamtræer i stamtræsdatabase, og der systematisk indrapporteres til styregruppen for implementering af personlig medicin.

De klinisk genetiske afdelinger kan desuden opgøre, hvor mange patienter de henviser til enten andet klinisk speciale eller egen læge for yderligere undersøgelse.

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.

De klinisk genetiske afdelinger tilbyder helgenomsekventering/exomsekventering til udvalgte patienter/familier, hvor det har umiddelbar konsekvens i forhold til fx valg af nyredonor i familien, eller diagnostik i relation til graviditet. Tilbuddet er dog i dag ikke ensartet fra region til region.

Patienter med terminalt nyresvigt af ukendt årsag som 50-årig eller tidligere, tilbydes allerede helgenomsekventering som led i nationalt forskningsprojekt. Se nærmere under reference (5.)

Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere

NHS, UK tilbyder helgenomsekventering til børn og unge med terminalt nyresvigt af ukendt årsag og med mulighed for undersøgelse af unge voksne. Se nedenfor:

”Unexplained paediatric onset end-stage renal disease



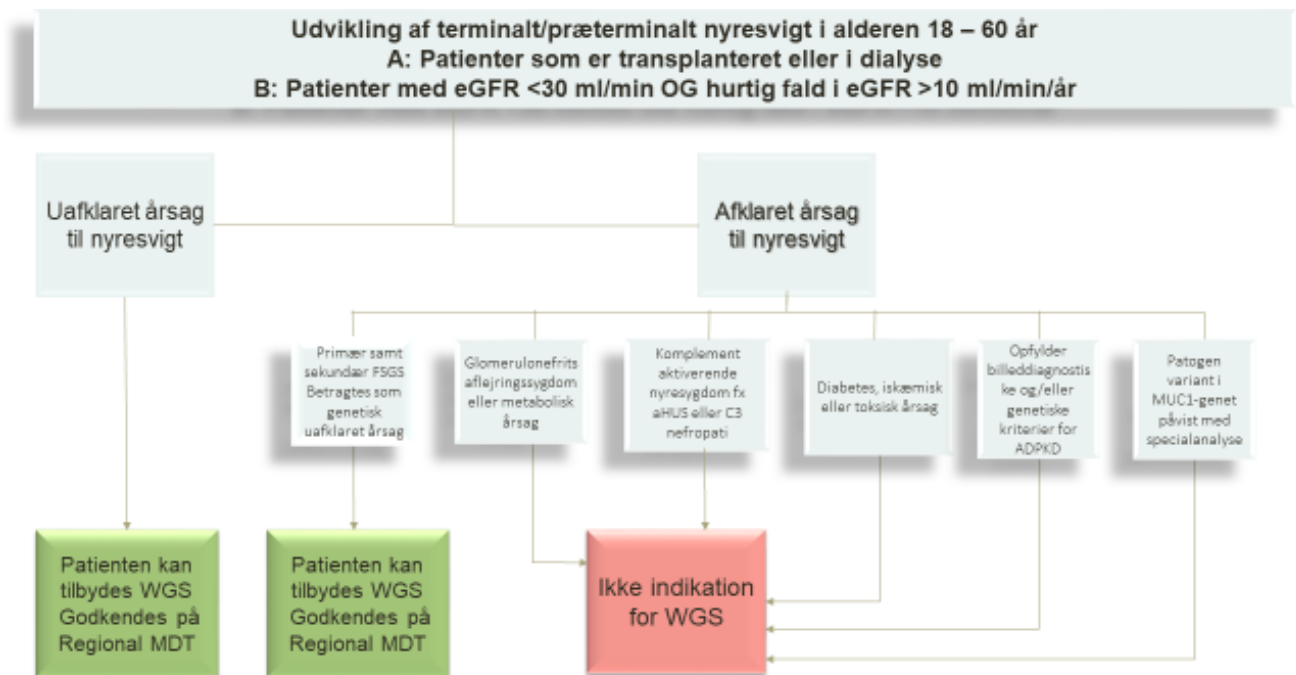
**om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.**

Use of this test for young adults over the age of 18 may be appropriate after expert clinical review, if there is strong clinical suspicion of a monogenic disorder”.

#### Referencer:

1. Groopman EE et al., New England Journal of Medicine, 2019; 10, 380: 142-151.
2. Vivante A, Hildebrandt F. Exome Sequencing Frequently Reveals the Cause of early-Onset Chronic Kidney Disease. Nat Rev Nephrol. 2016 March; 12(3): 133–146.
3. Rosenberg, AZ, Kopp, JB. JSAN 2017 March; 12 (3) 502-517
4. Warejko JK et al, Whole Exome Sequencing of Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 13: 53–62, 2018
5. Murray SL et al. Utility of genomic testing after renal biopsy. Am. J. Nephrol. 2020; 51:43-53
6. Maria Rasmussen: Patienter med terminalt nyresvigt af ukendt årsag som 50-årig eller tidligere tilbydes allerede helgenomsekventering som led i et nationalt forskningsprojekt forankret på Klinisk Genetik, Vejle Sygehus. I forskningsprojektet får patienterne foretaget SNP-array, specialanalyse af MUC1 samt helgenomsekventering. I udvalgte familier foretages analyse af flere familiemedlemmer. Alle analyser foretages på Klinisk Genetik, Vejle Sygehus. Det er planlagt at rekruttere ca. 200 patienter til projektet. Projektet er godkendt ved den Nationale Videnskabetiske Komité frem til 2026. Ca. 570 patienter med terminalt nyresvigt har allerede modtaget den skriftlige deltagerinformation. Der er aktuelt inkluderet ca. 100 patienter i projektet. Patienterne kommer hovedsagligt fra Region Syd, Region Midt og Region Nord. Enkelte patienter fra Region Hovedstaden har selv kontaktet de forsøgsansvarlige. Nogle af de inkluderede patienter har været under 18 år, da de udviklede terminalt nyresvigt, men alle forsøgsdeltagere har indtil videre været over 18 år, da de blev inkluderet i projektet. Alle patienter som får påvist genetisk forklaring på deres nyresygdom tilbydes genetisk rådgivning, og der tilbydes genetisk analyse af relevante familiemedlemmer.

Flowchart vedr. udredning af voksne:



## 2. Indikation for terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos børn og unge

**Indikation** Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos børn og unge

- A) Børn og unge (<18 år) med terminalt nyresvigt af ukendt årsag
- B) Børn og unge (<18 år) med hastigt progredierende præ-terminalt nyresvigt af ukendt årsag

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

- A) Patienter <18 år med medfødt eller erhvervet terminalt nyresvigt af ukendt årsag med umiddelbart forestående behov for transplantation, dialyse eller palliation.
- B) Patienter <18 år med nyresygdomme, hvor der er stor risiko for udvikling af terminalt nyresvigt inden voksenalder, og som er diagnostik uafklarede (præ-terminalt nyresvigt). Nyrefunktionen i denne gruppe skal være reduceret til grad 3-4 og med hastigt progredierende tab af nyrefunktion.

Diagnostisk work up fremgår af flowchart.

Kategorierne A og B omfatter følgende sygdomme og tilstande:

1. Uafklaret kronisk nyresvigt, hvor nyrebiopsi ikke er mulig.
2. Uafklaret kronisk nyresvigt, hvor nyrebiopsi ikke forklarer tilstanden.
3. Udvalgte medfødte misdannelser i nyrer og urinveje: Dobbeltsidigt underudviklede nyrer eller cystisk fejludviklede nyrer.
4. Uafklaret vedvarende forandringer af nyrevævet (lyse nyrer ved ultralydsskanning) som tegn på kroniske forandringer i nyrevævet.
5. Nyresygdom i kombination med manifestationer i andre organer (fx øjne, øre eller hjerte), medmindre der er mistanke om et specifikt syndrom/sygdom med kendt genetisk baggrund.

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

- DN183-9 Kronisk nyreinsufficiens stadie 3-5
- DN031 FSGS
- DN038 Kronisk glomerulonefrit med anden morfologi
- DN199 Nyreinsufficiens UNS
- DZ992 Afhængig af dialyse

- DZ940 Nyretransplanteret
- DQ604 Bilateral nyrehypoplasi
- DQ613-9 Cystisk nyresygdom
- Ekkogene nyrer ved ultralydsskanning (ingen specifik IDC10 kode)
- Kronisk nyresygdom i kombination med ekstrarenale manifestationer (ingen specifik ICD10 kode)

### Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

<b>Uafklaret patogenese/ætiologi?</b>	Ja, børn med terminalt nyresvigt, eller med stor risiko for progression til terminalt nyresvigt inden voksenalder, og hos hvem der ikke allerede foreligger en specifik klinisk diagnose eller en genetisk afklaring af deres kroniske nyresvigt. Hos nogle patienter er nyrebiopsi kontraindiceret (fx ennyret eller svær hypoplasi). Biopsien eller den gængse immunologiske udredning kan være inkonklusiv.
<b>Skal der være familiær disposition?</b>	Nej, ikke nødvendigvis. Der kan være tale om recessiv arvegang, eller en nyopstået variant i et gen associeret til en dominant arvelig sygdom (autosomal eller X-bunden).  Der kan desuden være manglende kendskab til biologiske slægtninge.  Der skal dog foreligge en grundig familieanamnese (stamtræ) forud for helgenomsekventeringen.
<b>Er der særlige alderskriterier?</b>	Denne afgrænsning gælder for børn og unge (<18 år).
<b>Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?</b>	A) Terminalt nyresvigt med behov for dialyse, transplantation eller palliation. B) Nyreinsufficiens grad 3-4 med stor risiko for terminalt nyresvigt inden voksenalder.  De kliniske symptomer varierer individuelt og afhængig af graden af nyresvigt.
<b>Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilby-</b>	(A og B) Børn og unge med terminalt og præ-terminalt nyresvigt udredes først efter vanlige retningslinjer i forhold til laboratoriedi-

<p><b>des? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.</b></p>	<p>agnostik, billeddiagnostik og evt. patologi (nyrebiopsi). Forudgående målrettet genpanelundersøgelse foretages ved primær mistanke om velkendt sygdom/syndrom.</p> <p>Flowchart beskriver kravene til forudgående udredning.</p> <p>Resultat af parakliniske undersøgelser – kriterier for helgenomsekventering:</p> <p>A) Nyreinsufficiens grad 5, eGFR &lt;15 ml/min/1.73m<sup>2</sup></p> <p>B) <u>Kriterie 1:</u>  &lt;1 år eGFR &lt;40 ml/min/1.73m<sup>2</sup>  1 -18 år eGFR &lt;60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> gennem mindst 3 mdr.  eGFR er et mål for nyrenes rensfunktion (clearance)</p> <p><u>Kriterie 2:</u>  Hastigt progredierende nyresvigt defineres som et fald i eGFR på &gt;10 ml/min/1.73m<sup>2</sup> over 12 måneder.</p> <p>Begge kriterier (1 og 2) skal være opfyldt for rekvirering af helgenomsekventering.</p>
<p><b>Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?</b></p>	<p>Nej, der er ikke krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS.</p>
<p><b>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</b></p>	<p>Iskæmisk eller toksisk betinget nyresygdom</p> <p>Immunologisk betinget nyresygdom, herunder komplementsygdomme (fx atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom, C3-glomerulonefritis)</p> <p>Metaboliske sygdomme (fx hyperoxaluri, methylmalonacidæmi)</p>
<p><b>Er der særlige krav til forudgående behandling?</b></p>	<p>Nej, der er ikke særlige krav til forudgående behandling.</p>
<p><b>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)</b></p>	<p>Beslutning om at tilbyde helgenomsekventering tages på regional MDT-konference. Dog kan der undlades MDT, såfremt den specialiserede ekspertise er tilstede i den rekvirerende afdeling.</p>
<p><b>Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af hel-</b></p>	<p>I MDT-konferencen deltager speciallæge i nefrologi, speciallæge i klinisk genetik og speciallæge i pædiatrisk nefrologi.</p>

**genomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)**

Deltagerne skal have specialviden inden for genetisk betingede nyresygdomme hos børn og unge.

De pædiatriske nefrologer bør være medlem af ERKNet (European Rare Kidney Disease Reference Network), eller alternativt anbefales det, at der inviteres en pædiatrisk nefrolog, som er medlem, med til MDT konference. De pædiatriske nefrologer på universitetshospitalet i Skejby og på Rigshospitalet er alle medlemmer af ERKNet.

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

Information om mulige fund ved helgenomsekventering inklusiv risikoen for sekundære fund.

Underskrevet NGC samtykkeerklæring.

**Er der anbefalinger om særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data, herunder anbefaling om MDT?**

I MDT-konferencen deltager speciallæge i nefrologi/nefrologisk børnelæge, speciallæge i klinisk genetik og klinisk laboratoriegenetik med særlig erfaring i genetisk betingede nyresygdomme. Patolog kan inddrages ved behov. Det anbefales, at de kliniske laboratoriegenetikere deltager i MDT.

Andet?

## Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

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

- C) Forventet antal med terminalt nyresvigt af ukendt årsag hen-vist til WGS: 5 per år
- D) Forventet antal med præ-terminalt nyresvigt af ukendt årsag henvist til WGS: ca.10 per år

Vedr. A. Der registreres årligt 8-15 børn og unge (<18 år) med terminalt nyresvigt. Det skønnes at 20-30% af disse er diagnostisk uafklarede.

Vedr. B. Incidens (data fra ERKNet) Beregningen er baseret på 60.000 fødsler årligt i Danmark.

1. Uafklaret kronisk nyresvigt, hvor nyrebiopsi ikke er mulig. Til WGS ca. 5 (skøn)
2. Uafklaret kronisk nyresvigt hvor nyrebiopsi ikke forklarer tilstanden. Til WGS ca. 5 (skøn)
3. Udvalgte (2) medfødte misdannelser i nyrer og urinveje: Dobbelt-sidede underudviklede nyrer, Cystisk fejludviklet nyre. Til WGS ca. 10 (skøn)

4. Uafklaret vedvarende forandringer af nyrevævet (lyse nyrer ved ultralydsskanning) som tegn på kroniske forandringer i nyrevævet. Til WGS ca. 5 (skøn)
5. Nyresygdom i kombination med manifestationer i andre organer (fx øjne, øre eller hjerte), medmindre der er mistanke om et specifikt syndrom/sygdom med kendt genetik. Til WGS ca. 5 (skøn)

Kun få af disse patienter vil have hastigt progredierende nyresvigt, skønnet ca. 10/år i Danmark

Ref.:

Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL) ([www.nephrology.dk](http://www.nephrology.dk)). Data for 2020.

The European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNet) ([www.erknet.org](http://www.erknet.org))

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

Ja, vedr. kategori A forventes der at være ca. 5 børn og unge <18 år i uræmibehandling, som er diagnostisk uafklarede.

Børn og unge er med den nuværende kliniske praksis i meget stort omfang diagnostisk afklarede på tidspunktet for dialyse, transplantation eller palliation. Helgenomsekventering med analyse af genpaneler er hyppigt anvendt i region Hovedstaden.

Kilde: Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister ([Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister - sundhed.dk](http://DanskNefrologiskSelskabsLandsregister-sundhed.dk))

Vedr. kategori B er der ca. 10 børn med kronisk nyresvigt som endnu ikke har nået terminalstadiet (behov for transplantation, dialyse eller palliation), og som er diagnostisk uafklarede.

Et skøn over denne gruppe børn med præterminal nyresvigt vil være ca. 140, hvoraf 20 % er diagnostisk uafklarede. Maximalt halvdelen af disse har hastigt progredierende nyresvigt.

For denne gruppe børn gælder ligeledes at langt størsteparten med den nuværende kliniske praksis i meget stort omfang er diagnostisk afklarede. Helgenomsekventering med analyse af genpaneler er hyppigt anvendt i region Hovedstaden.

Ja  Nej

Angiv forventet samlet antal: ca. 15 tidligere henviste patienter

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år

2 år

3 år

### Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Helgenomsekventering tilføjes allerede eksisterende genetisk diagnostik ved primær mistanke om velkendt sygdom. Helgenomsekventering vil således for nogle patienter, supplere den eksisterende diagnostik med genpaneler.

**Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.**

For nuværende er der ikke et systematisk tilbud generelt om genetisk udredning, hvis ikke genpanelundersøgelse findes indiceret. Tilbuddet er varierende på tværs af regioner.

For patienter, hvor genpanelundersøgelse ikke er indiceret, anbefales det at gå direkte til helgenomsekventering.

Den nuværende genetiske diagnostik består primært af et målrettet tilbud om genpanelundersøgelse.

Desuden udføres i enkelte regioner helgenomsekventering eller exomsekventering til en begrænset del af patienterne.

Se venligst flowchart sidst i dokumentet.

**Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient?**

Nej, ved børn og unge (<18 år) foretages undersøgelsen så vidt muligt som en trioanalyse.

Er der flere i familien med samme sygdom, kan analysen i visse tilfælde med fordel foretages på to eller flere afficerede slægtninge.

Påvises en genetisk forklaring, tilbydes familieudredning for påviste varianter.

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

Hos børn og unge (<18 år) foretages undersøgelsen så vidt muligt som en trioanalyse. Det er specielt relevant ved isolerede tilfælde i familien (mistanke om recessivt arvelig sygdom eller nyopstået dominant arvelig sygdom), men vil generelt lette datafiltrering og – analyse.



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

Andet prøvemateriale end blod  Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter  Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme  Nej  Ja

Sædvanligvis ikke, men er der ved trioanalyse påvist variant i et gen for en dominant arvelig sygdom, kan det være relevant at undersøge forældre for mosaicisme i andre væv end blod (fx kindskrab, urin eller hudbiopsi), hvis det planlægges at benytte én af forældrene som nyredonor.

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

Gentagne analyser under et patientforløb  Nej  Ja (beskriv behov)

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

I nogle tilfælde kan der ved ønske om nyretransplantation med familiennyre, eller ved udredning i relation til graviditet i familien, og med ønske om prænatal diagnostik, være behov for hurtigere svar.

Ved planlægning af transplantation ønskes svartid <30 dage. I forbindelse med prænatal diagnostik ønskes svartid <7 dage.

Andre behov  Nej  Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 3 (trio, engangsanalyse)

**Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.**

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: i alt ca. 45 per år, fordelt på:

- Kategori A: ca. 5 patienter og 10 forældre (trioanalyse), 15 per år
- Kategori B: ca. 10 patienter og 20 forældre (trioanalyse), 30 per år

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: i alt ca. 45 inden for det første år, fordelt på

- Kategori A: ca. 5 patienter og 10 forældre (trioanalyse), 15 i alt

- Kategori B: ca. 10 patienter og 20 forældre (trioanalyse), 30 i alt

De tidligere henviste patienter ønskes undersøgt indenfor 1 år.

Når denne gruppe har fået tilbudt WGS forventes der ikke at tilkomme nye tidligere henviste med behov for WGS.

### 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 genetisk diagnostik?**

Blandt de patienter, hvor genpanelundersøgelsen ikke resulterer i en diagnose, og som i øvrigt falder inden for kriterierne anført i flowchart, er der i dag ikke noget generelt tilbud om udredning.

**(Indsæt referencer)**

Den nuværende genetiske diagnostik består primært af et målrettet tilbud om genpanelundersøgelse. Her er neden for et par eksempler på diagnostisk udbytte ved hyppigt anvendte genpaneler:

- Ved polycystisk nyresygdom > 90%.
- Ved medfødte misdannelser i nyrer- og urinveje (CAKUT) <30%.

Desuden udføres i enkelte regioner helgenomsekventering eller exomsekventering til en begrænset del af patienterne. I region Syddanmark er det diagnostiske udbytte ca. 30% (selektet gruppe på basis af klinik og familiehistorie).

Overordnet set er det en begrænset del af den samlede patientgruppe, som modtager tilbud om genetisk diagnostik.

**Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering? (Indsæt referencer)**

Ca. 15-20% yderligere af patienterne inden for indikationen forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering, afhængig af klinik/indikation og tidligere genetisk udredning. Med det foreslåede flowchart vil en del patienter først blive undersøgt ved hjælp af målrettede genpaneler, og hvis patienten fortsat er genetisk uafklaret, tilbydes helgenomsekventering.

Groopman et al. (2019) finder en genetisk årsag hos 17,1% blandt patienter med kronisk nyresygdom af ukendt årsag.

Vivante et al. (2016) finder en genetisk årsag hos 20 % af børn og unge med tidlig indsættende kronisk nyresvigt. Der er stor variation på andelen afhængig af diagnosegruppe.

- Medfødte misdannelser (CAKUT): 17%
- Cystiske ciliopatier: 70%
- Kronisk glomerulonefritis: 20%

**Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering, forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?**

(Indsæt referencer)

Det kan ikke umiddelbart forudses, hvor mange procent af patienterne der forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering.

Murray SL et al. (2020) fandt, at den genetiske analyse ændrede diagnosen hos 54% af patienter, som var udredt med nyrebiopsi og havde fået en patologisk diagnose, og ville have ændret behandlingen hos minimum 26% af patienterne.

**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)

- WGS vil medføre, at flere patienter får en specifik genetisk diagnose, hvilket giver mulighed for at familiemedlemmer henvises til genetisk udredning og får afklaret, om de bærer den arvelige disposition. I nogle tilfælde kan tidlig initiering af medicinsk behandling medføre en forbedret prognose hos de disponerede.
- Fastlæggelse af en genetisk årsag til sygdommen giver mulighed for at tilbyde præsymptomatisk gentest, prænatal diagnostik og præimplantationsgenetisk testning (PGT) (æg sortering) i familien.
- Opnåelse af en specifik genetisk diagnose må forventes at give større tilfredshed hos patienten og pårørende.
- Fastlæggelse af en genetisk årsag, har stor betydning ved nyretransplantation. Både ved udvælgelsen af donor samt i tiden efter transplantationen: Det er vigtigt, at et familiemedlem som er disponeret til familiens nyresygdom, udelukkes som nyredonor. Tilbagefald af nyresygdommen kan forekomme allerede få timer eller dage efter transplantationen, og viden omkring den genetiske disposition, er afgørende, så relevant behandling kan indledes hurtigt, og patienten undgår unødvendige undersøgelser. Det gør sig gældende i hele forløbet efter transplantationen.

Indhentning af ovenstående data er ressourcetung og tidskrævende og der må afsættes tid og resurser til formålet. Kvaliteten af de indhentede data skal også valideres.

Umiddelbart kan evt. merværdi ved helgenomsekventering ikke registreres i de nuværende databaser. Men der pågår udvikling, og man kunne som en start overveje at registrere, hvor mange af vores patienter der er genetisk udredt som det første. Det kræver, at data kan trækkes automatisk. Som nyt tiltag, kan man også på nationalt plan påbegynde indberetning, omkring patienter som får foretaget WGS. Indberetningen kan ske ved den Regionale MDT-konference, når patienten godkendes til WGS.

Der findes allerede 2 Nationale Databaser for patientgruppen:

DNSL og RKKP. Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL) som er en kvalitets-database i Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram (RKKP). Derudover findes på nephrology.dk under DNSL en årsrapport lavet af register-udvalget under DNS. Data genereres af RKKP.

Ovenstående databaser registrerer dialyseform, transplantation og patientoverlevelse samt overlevelse af den transplanterede nyre, samt epidemiologiske analyser. Monitorerer behandlingskvaliteten inden for terminalt nyresvigt. En database til registrering af kronisk nyresvigt (før terminalt er under udvikling).

**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 helgenomsekventering?**

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

*Årlig opfølgning af det diagnostiske udbytte*

- Antal personer som har fået foretaget genetisk test og klinisk undersøgelse udløst af resultaterne af WGS for indkspatienten.
- Stikprøver på AUH, OUH og RH som afdækker hvor stor en andel af de årlige incidente patienter der udvikler terminalt nyresvigt, som rent faktisk får udført WGS.

*Indsamling af data*

Via Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister kan årlig incidente CKD5 patienter med ukendt diagnose identificeres. Disse data kan trækkes i et nuværende set up. Det skal undersøges, om det kan afdækkes hvor stor en andel af patientgruppen, der har fået foretaget genetisk udredning med WGS. Dette kan dog ikke afklares inden for tidshorizonten for specialistnetværkets anbefalinger.

Oplysninger om genetisk udredning af familiemedlemmer kan indhentes fra de klinisk genetiske afdelinger via stamtræsdatabase (PASS). Det kræver, at alle de kliniske genetiske afdelinger systematisk opdaterer stamtræer i stamtræsdatabase, og der systematisk

indrapporteres til styregruppen for implementering af personlig medicin.

De klinisk genetiske afdelinger kan desuden opgøre, hvor mange patienter de henviser til enten andet klinisk speciale eller egen læge for yderligere undersøgelse.

**Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.**

De klinisk genetiske afdelinger tilbyder helgenomsekventering/exomsekventering til udvalgte patienter/familier.

Patienter med terminalt nyresvigt af ukendt årsag som 50-årig eller tidligere, tilbydes allerede helgenomsekventering som led i nationalt forskningsprojekt. Se nærmere under reference (5.)

**Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.**

NHS, UK tilbyder helgenomsekventering til:

”Unexplained paediatric onset end-stage renal disease”

#### Referencer:

1. Groopman EE et al., New England Journal of Medicine, 2019; 10, 380: 142-151.
2. Vivante A, Hildebrandt F. Exome Sequencing Frequently Reveals the Cause of early-Onset Chronic Kidney Disease. Nat Rev Nephrol. 2016 March; 12(3): 133-146.
3. Warejko JK et al, Whole Exome Sequencing of Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 13: 53-62, 2018
4. Murray SL et al. Utility of genomic testing after renal biopsy. Am. J. Nephrol. 2020; 51:43-53
5. Maria Rasmussen: Patienter med terminalt nyresvigt af ukendt årsag som 50-årig eller tidligere tilbydes allerede helgenomsekventering som led i et nationalt forskningsprojekt forankret på Klinisk Genetik, Vejle Sygehus. I forskningsprojektet får patienterne foretaget SNP-array, specialanalyse af MUC1 samt helgenomsekventering. I udvalgte familier foretages analyse af flere familiemedlemmer. Alle analyser foretages på Klinisk Genetik, Vejle Sygehus. Det er planlagt at rekruttere ca. 200 patienter til projektet. Projektet er godkendt ved den Nationale Videnskabetiske Komité frem til 2026. Ca. 570 patienter med terminalt nyresvigt har allerede modtaget den skriftlige deltagerinformation. Der er aktuelt inkluderet ca. 100 patienter i projektet. Patienterne kommer hovedsagligt fra Region Syd, Region Midt og Region Nord. Enkelte patienter fra Region Hovedstaden har selv kontaktet de forsøgsansvarlige. Nogle af de inkluderede patienter har været under 18 år, da de udviklede terminalt nyresvigt, men alle forsøgsdeltagere har indtil videre været over 18 år, da de blev inkluderet i projektet. Alle patienter som får påvist genetisk forklaring på deres nyresygdom tilbydes genetisk rådgivning, og der tilbydes genetisk analyse af relevante familiemedlemmer.

Flowchart vedr. udredning af børn og unge under 18 år:

## Medfødt eller erhvervet kronisk nyresygdom i alder 0 - 18 år

A) Nyresvigt grad 5, dialyse, transplantation eller palliation

B) Nyresvigt grad 3-4 med stor risiko for terminalt nyresvigt inden voksenalder

Kriterie 1:

<1 år eGFR <40 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

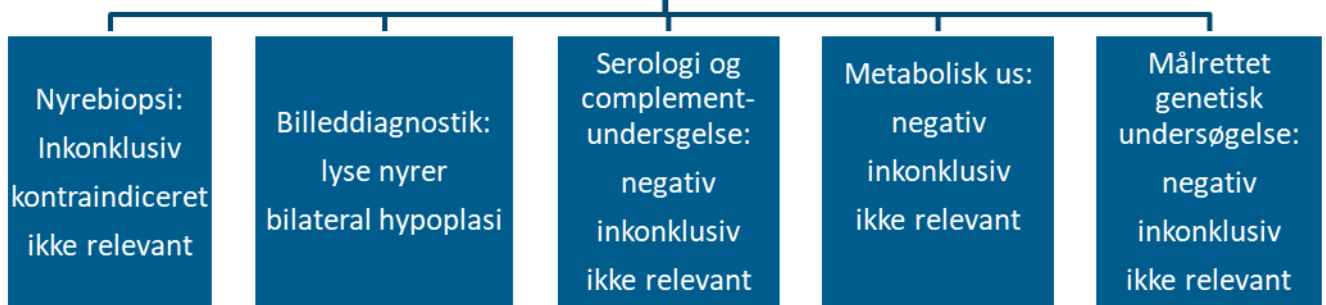
1 -18 år eGFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> gennem mindst 3 mdr.

Kriterie 2:

Hastigt progredierende nyresvigt defineres som et fald i eGFR på >10 ml/min/1.73m<sup>2</sup> over 12 måneder.

Begge kriterier skal være opfyldt for rekvirering af helgenomsekventering.

**Ovenstående patienter kan tilbydes WGS, hvis de er diagnostisk uafklarede efter nedenstående udredning:**



### 3. Indikation for vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og unge

<b>Indikation</b>	Vedvarende, uforklaret albuminuri.
<b>Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• DN031 - kronisk glom. nefrit m. fokal/segmental glomerulære forandringer</li><li>• DN061 - Monosymptomat. proteinuri m fokal/segmentær glomerul-forandr</li><li>• DN021 - Recidiv/vedvar. hæmaturi m fokal/segmentær glomerul-forandr</li><li>• DN051 - Glom.nefrit UNS m fokale el segmentære glomerulære forandr.</li><li>• DR809 - Proteinuri UNS</li><li>• DN391 – Vedvarende proteinuri UNS</li><li>• DN040-DN049 Nefrose</li></ul>
<b>Beskriv kort, og forståeligt for ikke-fagpersoner, hvilke sygdomme der er omfattet af indikationen.</b>	Tilstand med vedvarende uforklaret, forøget mængde albumin i urinen, som skyldes sygdom i nyrenes glomeruli og kan medføre nyresvigt på sigt. Ved eventuel nyrebiopsi kan forandringerne i nyrebiopsien klassificeres som enten minimal change nefropati (MCN) eller fokal segmental glomerulosclerose (FSGS).

### Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

<b>Uafklaret patogenese/ætiologi?</b>	Ja, der skal være uafklaret patogenese/ætiologi.
<b>Skal der være familiær disposition?</b>	Nej, ikke nødvendigvis. Kun for kategori C er der krav om familiær disposition, se felt vedr. særlige kliniske symptomer.
<b>Er der særlige alderskriterier?</b>	Nej, der er ikke generelt særlige alderskriterier, med undtagelse af kategori C og D, felt 9.
<b>Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?</b>	Et af følgende kriterier skal være opfyldt: <ul style="list-style-type: none"><li>A. Steroid resistent nefrotisk syndrom<ul style="list-style-type: none"><li>○ MCN*</li><li>○ Primær FSGS*</li></ul></li></ul>

- Nefrotisk syndrom\*\* hos børn og unge <18 år, som ikke har fået foretaget nyrebiopsi

\* For MCN og primær FSGS skal diagnosen opnås ved nyrebiopsi, jf. Dansk Nefrologisk Selskabs holdningspapir for glomerulonephritis<sup>15</sup>

\*\* Jævnfør Dansk Pædiatrisk Selskabs retningslinje for idiopatisk nefrotisk syndrom.

- A. Sekundær FSGS *uden* kendt underliggende forklaring (ingen krav til grad af albuminudskillelse)
- B. Uforklaret, vedvarende albuminuri\* hos patienter der er familiær disponeret til nyresygdom. Patienten har nær slægtning med nyresygdom af ukendt årsag (ingen krav til sværhedsgrad) og begge ≤ 50 år på diagnosetidspunktet

\* For voksne udføres spot urin undersøgelse med albumin/kreatinin ratio ≥700 mg/g eller døgnurinopsamling for protein > 1g/d. For børn laves tilsvarende spot urinundersøgelse med albumin/kreatinin ratio ≥300 mg/g

- C. Debut af nefrotisk albuminuri\*\* < 2-års alderen

\*\* Jævnfør Dansk Pædiatrisk Selskabs retningslinje for idiopatisk nefrotisk syndrom.

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

**(Lav gerne flowchart)**

Alle patienter udredes først efter vanlige retningslinjer i forhold til laboratoriediagnostik, billeddiagnostik og eventuelt nyrebiopsi. Før helgenomsekventering følges de vanlige procedurer i forhold til udredning af albuminuri, hvor underliggende årsager afdækkes.

Se flowchart nederst i dokumentet.

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

**A: Steroidresistent nefrotisk syndrom**

Manglende respons på immunsupprimerende behandling (partiel remission) efter ≥ 8 uger (højddosis prednisolon behandlingen eller anden tilsvarende immunsuppression). I pædiatri defineres steroidresistens eller partiel remission efter 4 ugers behandling.

**B: Sekundær FSGS**

Ingen krav om varighed, kun at tilstanden ikke kan forklares ud fra ét af kriterierne under punkt 12.



**C: Familiær albuminuri**

Uforklaret albuminuri > 3 måneder.

**D: Tidlig nefrotisk syndrom**

Ingen krav om varighed (kontrolleres på mere end én urinprøve).

**Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?**

For alle indikationer skal følgende underliggende årsager udelukkes: Diabetes, reumatologisk sygdom, toksisk årsag, svær hypertension, virus eller kendt genetisk årsag i familien fx kendt mb. Alport eller tynd basalmembran sygdom. Hvis der foretages nyrebiopsi, skal det ikke dreje sig om anden underliggende glomerulopati fx IgA nefropati, membranøs nefropati, aflejringssygdom eller monoklonal sygdom.

**B: Sekundær FSGS**

Følgende forklaringer overvejes: Virale infektioner (HIV, Parvovirus B19, EBV eller HCV), toksiske årsager (heroinmisbrug, anabolske steroider, litium, mTOR inhibitors eller interferoner), reduceret antal nefroner (refluks nefropati, seglcellesygdom, aldersbetinget FSGS), andre adaptive årsager (BMI > 35, anden primær glomerulær nyresygdom fx IgA-nefropati, diabetes mellitus evt. med diabetiske forandringer i nyrebiopsien, svær hypertension med nefrosklerose, og paraneoplastisk nefrotisk syndrom).

**Er der særlige krav til forudgående behandling?**

Kun for kriterium **A: Steroidresistent nefrotisk syndrom**

Minimum 8 ugers (4 uger for børn) højdosis immunsupprimerende behandling. Hvis prednisolon behandling er kontraindiceret, da 8 uges (4 uger for børn) anden immunsupprimerende behandling.

**Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)**

Patienter, hvor der er tvivl, om patienten opfylder kriterierne for helgenomsekventering, diskuteres på MDT.

Hvis der er tvivl om patienten har en 1. gradsslægtning med relevant nyresygdom <50 år på diagnosetidspunktet, kan patienten henvises til nærmeste klinisk genetiske afdeling til nærmere afklaring heraf.

**Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af hel-**

Speciallæge i nefrologi/pædiatrisk nefrologi, speciallæge i klinisk genetik kan ordinere helgenomsekventering.

<b>genomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)</b>	I MDT-konferencen deltager speciallæge i nefrologi/ pædiatrisk nefrologi, speciallæge i klinisk genetik og eventuelt kliniske laboratoriegenetikere/molekylærbiologer med særlig erfaring i genetisk betingede nyresygdomme. Patolog kan inddrages ved behov.
<b>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</b>	Information om mulige fund ved helgenomsekventering inkl. risikoen for sekundære fund.  Underskrift af NGC's samtykkeerklæring.
<b>Er der anbefalinger om særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data, herunder anbefaling om MDT?</b>  <b>Andet?</b>	I analyse og fortolkning af helgenomdata deltager kliniske laboratoriegenetikere/molekylærbiologer og speciallæger i klinisk genetik med særlig erfaring i genetisk betingede nyresygdomme.  Ved vanskeligt fortolkbare data diskuteres data på MDT-konference. I MDT-konferencen deltager speciallæge i nefrologi/pædiatrisk nefrologi, speciallæge i klinisk genetik og kliniske laboratoriegenetikere med særlig erfaring i genetisk betingede nyresygdomme. Patolog kan inddrages ved behov.

<b>Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering</b>	
<b>Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.</b>	I alt 90 nyhenviste patienter per år.  Heraf skønnes ca. 10 børn og unge per år.
<b>Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej  Angiv forventet samlet antal: I alt 50 tidligere henviste patienter. En andel af tidligere henviste patienter har udviklet terminal nyresvigt af ukendt årsag og kan udredes under anden indstilling.  Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år <input checked="" type="checkbox"/> 2 år <input type="checkbox"/> 3 år <input type="checkbox"/>

## Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Helgenomsekventering erstatter nuværende genetiske diagnostik.

**Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.**

De fleste børn og unge <18 år tilbydes en form for genetisk diagnostik. Voksne patienter udredes genetisk i langt mindre omfang. Metoderne varierer fra targeterede paneler til exom-/helgenomsekventering. Den genetiske udredning foregår normalt kun ved stærk mistanke om genetisk sygdom eller på konkret klinisk indikation (fx i relation til graviditetsønske). Der foreligger ikke en national guideline, og tilbuddet varierer fra region til region.

**Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient?**

For voksne patienter foretages helgenomsekventering kun på probanden. For børn og unge foretages helgenomsekventering som en trio-analyse.

Der forventes at ca. 10 børn og unge < 18 år årligt.

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

For voksne patienter foretages helgenomsekventering kun på probanden. For børn og unge foretages helgenomsekventering som en trio-analyse.

Der forventes at ca. 10 børn og unge < 18 år årligt.

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

Andet prøvemateriale end blod  Nej  Ja

Analyse af somatiske varianter  Nej  Ja

Analyse af mosaicisme  Nej  Ja

Behov for anden dækning af genomet  Nej  Ja

Gentagne analyser under et patientforløb  Nej  Ja

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

Der kan i enkelte tilfælde være behov for kortere analysetid, hvis en patient er gravid eller der behov for hurtig afklaring af, om et familiemedlem kan benyttes som nyredonor. Det forventes at dreje sig om ca. 5 patienter per år.

Andre behov  Nej  Ja

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for

- nyhenviste patienter
- tidligere henviste patienter

for indikationen.

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 110.

Tallet inkluderer 80 nyhenviste voksne patienter, som udredes med single helgenomsekventering og 10 nyhenviste børn og unge <18 år, som udredes med trio-helgenomsekventering.

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 50

Tidligere henviste børn og unge < 18 år forventes i stort omfang allerede udredt.

### 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 genetisk diagnostik?

(Indsæt referencer)

Tilbud om genetisk diagnostik er for nuværende meget varierende på tværs af landet. Især voksne patienter tilbydes kun genetisk diagnostik i meget begrænset omfang.

Diagnostisk udbytte for den andel af patienterne som får foretaget genetisk diagnostik på nuværende tidspunkt:

**A: Steroidresistent nefrotisk syndrom:**

Børn og unge < 18 år: 26%

Voksne: 11%

**B: Sekundær FSGS**

20%

**C: Familiær albuminuri**

30%

**D: Tidlig nefrotisk syndrom**

60%

**Steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS):** Det genetiske udbytte af targeterede genpaneler/exomsekventering korrelerer med tidlig debutalder og familiær disposition. Hos børn er det mediane diagnostiske udbytte på 26% og sammenlignet med 14% hos voksne (Connaughton 2020, Nephrol Dial Transplant). Gribouval et al. (2018, Kidney Int) fandt med targeteret genpanel en monogen årsag hos 11.8% af patienter med adult-onset, non-syndromisk SRNS uden familiær disposition.

**FSGS:** Exom-sekventering finder sikkert patogene varianter hos 11% af voksne med FSGS (Yao 2019, Clin J Am Soc Nephrol), hvor der er en overvægt af COL4A-varianter. Det diagnostiske udbytte afhænger desuden af undertypen af FSGS, hvor monogene årsager hyppigst detekteres ved FSGS af ubestemt type samt sekundær FSGS af ukendt årsag (Miao 2021, Mayo Clin Proc).

**Familiær disposition:** Det diagnostiske udbytte er mellem 28%-75% afhængig af de specifikke selektionskriterier (Braunisch 2021, Eur J Hum Genet; Yao 2019, Clin J Am Soc Nephrol; Miao 2021, Mayo Clin Proc).

**Børn < 2 år:** Det diagnostiske udbytte hos børn med congenit nefrotisk syndrom (debut < 3 mdr) er >80% (AbuMaziad et al. 2021).

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

(Indsæt referencer)

Forventet diagnostisk udbytte for de angivne kriterier:

**A: Steroidresistent nefrotisk syndrom**

Børn og unge < 18 år: 30%

Voksne: 15%

**B: Sekundær FSGS**

65%

**C: Familiær albuminuri**

50%

**D: Tidlig nefrotisk syndrom**

60-80%

Det præcise diagnostiske udbytte ved helgenomsekventering i denne patientgruppe kendes ikke. Det forventes at man vil kunne detektere de samme varianter ved helgenomsekventering som ved exomsekventering (som tidligere studier primært bygger på). Ydermere opnås ved helgenomsekventering en fuld dækning af alle kodende regioner og mulighed for detektion af varianter i introns samt strukturelle varianter (Lionel 2018, Genet Med), hvilket kan øge det diagnostiske udbytte yderligere.

Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering, forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en

Det er svært at vide, da det vil afhænge hvilke genvarianter som detekteres.

COL4A-varianter er tidligere fundet at udgøre over halvdelen af de genetiske diagnoser hos voksne med FSGS/SRNS (Yao 2019, Am J

**mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?**

**(Indsæt referencer)**

Clin Nephrol; Gast 2016, Nephrol Dial Transplant). Hos heterozygote bærere af COL4A-varianter med albuminuri er der en nyrebekyttende effekt ved RAAS-blokade (Temme 2012, Kidney Int; Stock 2017, Pediatr Nephrol). Identifikation af COL4A-variant i en familie kan derfor give anledning til familieudredning med tidlig opsporing af sygdom og iværksættelse af behandling.

Hos nogle genetiske sygdomme er der også gavn af tageret behandling. Fx ADCK4-associeret nefropati (gen: COQ8B) hvor substitutionsbehandling med coenzym Q10 er rapporteret at kunne reducere proteinuri hos børn (Atmaca 2017, Pediatr Nephrol) og voksne (Zhang 2021, BMC Nephrol)

**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)**

- Gendiagnostik kan give hurtig og mere specifik diagnostik, som kan få betydning for valg af behandling og kontrolforløb. Mange patienter med en genetisk årsag til nefrotisk syndrom/FSGS er behandlingsresistente overfor immunsupprimerende behandling, hvorfor langvarig immunsupprimerende behandling bør undgås.
- Gendiagnostik kan hjælpe til at afklare risikoen for tilbagefald af nyresygdommen i en transplanteret nyre og valg af immunsuppression efter transplantation.
- For nogle genetiske nyresygdomme findes der targeteret behandling, som afviger fra standardbehandling. Fx COQ8B-associeret glomerulopati, hvor der er rapporteret gavnlig effekt med substitution af coenzym Q10 (Atmaca 2017, Pediatr Nephrol).
- Tidlig fund af genetisk diagnose kan begrænse behovet for invasiv diagnostik, fx nyrebiopsi (Elhassan 2022, J Nephrol), hvilket særligt er en fordel for børn og unge, samt patienter med svær nedsat nyrefunktion.
- Betydning for genetisk rådgivning og familieudredning med henblik på tidlig opsporing og behandling af arvelig nyresygdom hos slægtninge.
- Betydning for valg af nyredonor i familien.
- Mulighed for prænataldiagnostik/PGT ved graviditeter.

**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**

Årlig opfølgning af det diagnostiske udbytte (1-2 parametre):

- Antal familiemedlemmer som har fået foretaget genetisk analyse udløst på baggrund af genetisk diagnostik af indekspatienten.
- Antal af patienter hvor fund ved WGS har medført ophør af immunsupprimerende behandling, da behandlingen

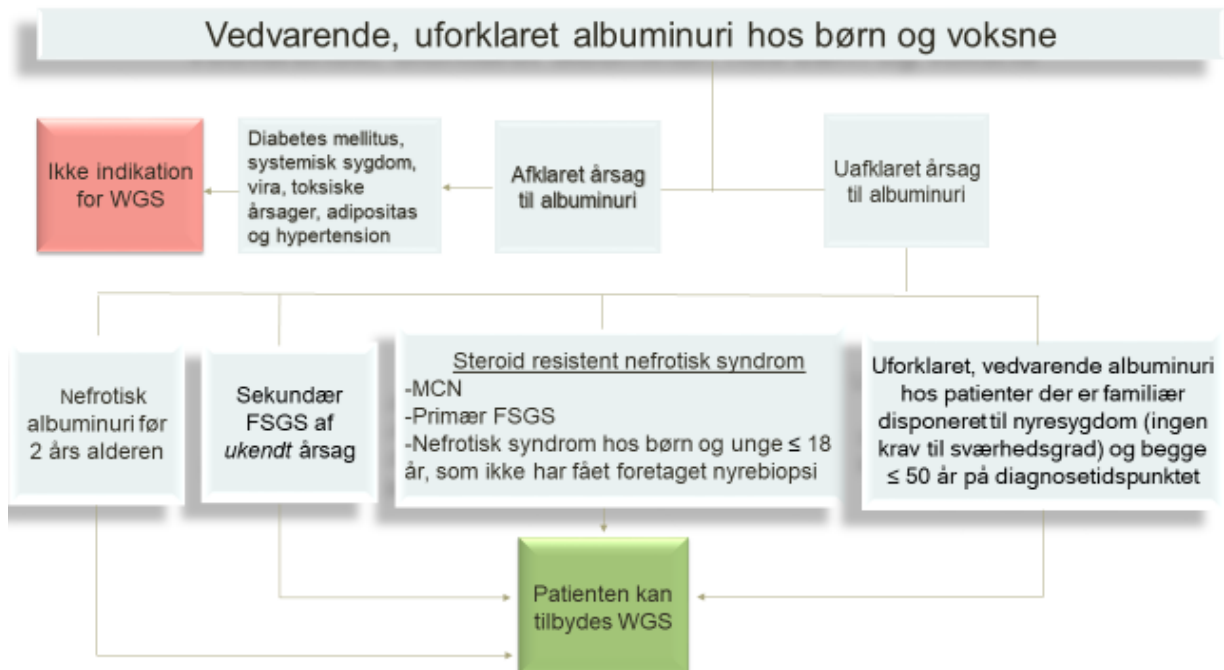
<p><b>op på effekten af helgenomsekventering?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?</b></li> <li>• <b>Hvorfra skal data hentes? Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.</b></li> </ul>	<p>ikke vil være virksom, eller skift til anden behandling, fx Q10.</p> <p>Indsamling af data</p> <p>Indhentning af ovenstående data er ressourcetung og tidskrævende og der må afsættes tid og resurser til formålet. Kvaliteten af de indhentede data skal også valideres.</p> <p>Umiddelbart kan evt. merværdi ved helgenomsekventering ikke registreres i de nuværende databaser. Men der pågår udvikling, og man kunne som en start overveje at registrere, hvor mange af vores patienter der er genetisk udredt som det første. Det kræver, at data kan trækkes automatisk. Som nyt tiltag, kan man på nationalt plan påbegynde indberetning når der udføres WGS.</p> <p>Oplysninger om genetisk udredning af familiemedlemmer kan indhentes fra de klinisk genetiske afdelinger via stamtræsdatabase (PASS). Det kræver, at alle de kliniske genetiske afdelinger systematisk opdaterer stamtræer i stamtræsdatabase, og der systematisk indrapporteres til styregruppen for implementering af personlig medicin.</p>
<p><b>Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark.</b></p> <p><b>Hvis ja, er det et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?</b></p>	<p>Genetisk udredning af patienter med FSGS/nefrotisk syndrom udføres i dag på de klinisk genetiske afdelinger, evt. i samarbejder med nefrologiske afdelinger. Metoderne kan variere fra targeterede paneler til exom-/helgenomsekventering. Den genetiske udredning foregår normalt kun ved stærk mistanke om genetisk sygdom eller på konkret klinisk indikation (fx i relation til graviditetsønske). Der foreligger ikke en national guideline, og tilbuddet varierer fra region til region. Alt i alt betyder det, at kun en mindre andel af patienterne udredes med helgenomanalyse på nuværende tidspunkt.</p>
<p><b>Beskriv om og hvor i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation.</b></p> <p><b>Hvis ja, er det i så fald et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?</b></p>	<p>Der er ikke viden om, at der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i udlandet.</p>

**Referencer:**

1. Connaughton DM, Hildebrandt F. Personalized medicine in chronic kidney disease by detection of monogenic mutations. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:390-7.
2. Gribouval O, et al. Identification of genetic causes for sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Kidney Int* 2018;94:1013-22.
3. Braunisch MC, et al. Identification of disease-causing variants by comprehensive genetic testing with exome sequencing in adults with suspicion of hereditary FSGS. *Eur J Hum Genet* 2021;29:262-70.
4. Yao T, et al. Integration of genetic testing and pathology for the diagnosis of adults with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:213-23.
5. Miao J, et al. Identification of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis increases with proper patient selection. *Mayo Clin Proc* 2021;96:2342-53.
6. Lionel AC, et al. Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genetic test. *Genetic Med* 2018;20:435-43.
7. Gast C, et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:961-70.
8. Temme J, et al. Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations. *Kidney Int* 2012;81:779-83.
9. Stock J, et al. Prospective study on the potential of RAAS blockade to halt renal disease in Alport syndrome patients with heterozygous mutations. *Pediatr Nephrol* 2017;32:131-7
10. Atmaca M, et al. Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of COQ10 treatment. *Pediatr Nephrol* 2017;32: 1369-75.
11. Zhang Y, et al. Urinary coenzyme Q10 as a diagnostic biomarker and predictor of remission in a patient with ADCK4-associated glomerulopathy: a case report. *BMC Nephrol* 2021;22:11.
12. Elhassan EAE, et al. The utility of genetic kidney disease clinic employing a broad range of genomic testing platforms: experience of the Irish Kidney Gene Project. *J Nephrol* 2022.
13. AbuMaziad, et al. Congenital nephrotic syndrome. *Journal of Perinatology* (2021) 41:2704–2712.
14. Disease, K. et al. pages S1-S276 kidney I N T E R N A T I O N A L KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases kidney international. *Kidney International* 100, S1–S276 (2021).



Flowchart:



## Laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen *nyresvigt*

**Bemærk, at der er tale om et øjebliksbillede på daværende tidspunkt.**

Specialistnetværket har i løbet af deres arbejde identificeret og beskrevet hvilke behov, der er i den laboratoriemæssige håndtering samt hvilke specifikke analyser, der er nødvendige for at kunne diagnosticere og skabe direkte klinisk gavn og merværdi for den enkelte patient. Ønskerne indgår sammen med ønsker fra andre specialistnetværk i NGC's samlede prioritering. NGC's aktuelle tilbud samt hvad der forventes udviklet og implementeret i 2022 kan læses [her](#).

Specialistnetværkets beskrivelse af de laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen (godkendt på specialistnetværkets møde den 24.03.2022).

Bioinformatiske analyser	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Skal analysen foretages på WGS data	Er analysen nødvendig for at igangsætte patientgruppen	% af patientgruppen	Bemærkninger
<b>Germline</b>					
Trio	Ja	Ja			
SNV	Ja	Ja	Er implementeret	100	
CNV analyse	Ja	Ja	Er implementeret	100	
<b>Andet</b>					
<b>Somatisk</b>					
<b>Andet</b>					
Andet					Ikke behov for somatisk
Krav til NGC's svartid (eksl. fortolkning)	Ja	Ikke relevant	Nej		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja, I nogle tilfælde kan der ved ønske om nyretransplantation med familienyre, eller i relation til graviditet i familien, og med ønske om prænatal diagnostik, være behov for hurtigere svar.</li> <li>• Ved planlægning af transplantation ønskes svartid &lt;30 dage.</li> <li>• I forbindelse med prænatal diagnostik ønskes svartid &lt;7 dage. Disse prøver kører ikke i regi af NGC før svartiden er nede i relevant niveau.</li> </ul>
<b>Prøvemateriale</b>					
Prøvemateriale	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Skal WGS foretages på prøvematerialet	Er implementering af prøvematerialet nødvendig for at igangsætte patientgruppen	% af patientgruppen	Bemærkninger
Blod	Ja	Ja	Er implementeret	100	
<b>Andet</b>					

## Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling

(Jf. opgave 2 i *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper*).

Specialistnetværkets regionale repræsentanter har kortlagt det nationale set-up for nuværende genetiske udredning og behandling af patientgruppen.

Nedenstående oversigt er udarbejdet på baggrund af kortlægningen og udspecificerer hvilke regionale kliniske miljøer der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på genetiske undersøgelser for de enkelte indikationer. Dette skal bidrage til regionernes interne regionale organisering.

Godkendt i skriftlig proces efter specialistnetværkets møde den 24.03.2022.

Kortlægning for indikationerne:

1. Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos voksne
3. Vedvarende, uforklaret albuminuri hos voksne for Region Hovedstaden

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
<b>Nordjylland</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exom</li> <li>• Genpanel</li> <li>• Ingen*</li> </ul>	Klinisk Genetisk Afd., Aalborg Universitetshospital	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afd. for Molekylær Diagnostik, Aalborg Universitetshospital (exomsekventering)</li> <li>• Eksterne laboratorier i DK og udlandet (panelanalyse)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afd. for Molekylær Diagnostik, Aalborg Universitetshospital (exomsekventering)</li> <li>• Eksterne laboratorier i DK og udlandet (panelanalyse)</li> </ul>	Klinisk Genetisk Afd., Aalborg Universitetshospital
<b>Midtjylland</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genpanel</li> <li>• Ingen*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisk Genetisk afd., AUH</li> <li>• Nyresygdomme, AUH</li> <li>• Nyresygdomme, Viborg</li> <li>• Nyresygdomme, Gødstrup</li> </ul>	Klinisk Genetisk afd., AUH	Klinisk Genetisk Afd., AUH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nyremedicinsk afd., Gødstrup</li> <li>• Nyremedicinsk afd., Viborg</li> <li>• Klinisk Genetisk afd., AUH</li> <li>• Nyresygdomme, AUH</li> </ul>
<b>Syddanmark</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikroarray</li> <li>• Exom</li> <li>• Genpanel</li> <li>• Ingen*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisk Genetisk Afd., OUH</li> <li>• Klinisk Genetisk Afd., Sygehus Lillebælt Vejle</li> <li>• Nyremedicinsk Afd., OUH</li> <li>• H. C. Andersen Børnehospital, OUH</li> <li>• Børneafd., Sygehus Lillebælt, Kolding</li> <li>• Børneafd., Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg</li> <li>• Afsnit for Børn og Unge, Sygehus Sønderjylland, Aabenraa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisk Genetisk Afd., OUH (exom- og genomsekventering og udvalgte genpaneler)</li> <li>• Klinisk Genetisk Afd., Sygehus Lillebælt (exom- og genomsekventering og udvalgte genpaneler)</li> <li>• Klinisk Genetisk Afd., Aarhus Universitetshospital (udvalgte genpaneler)</li> </ul>	Udførende afd.	Rekvirerende afd.

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Nefrologisk Afsnit, Medicinske Sygdomme, Sygehus Lillebælt Kolding</li> <li>Nefrologisk Afsnit, Medicinsk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg</li> <li>Nyremedicinsk Afsnit, Sygehus Sønderjylland, Sønderborg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Udenlandske genetiske laboratorier (udvalgte genpaneler)</li> </ul>		
<b>Hovedstaden</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exom</li> <li>Mikroarray</li> <li>Genpanel</li> </ul>	Nefrologisk Afd., RH Afdeling for Genetik, RH Nefrologisk Afd., Herlev Nefrologisk Afd., Hillerød	Afdeling for Genetik, RH	Afdeling for Genetik, RH	Rekvirerende afd.
<b>Sjælland</b>	Regionen har ikke angivet oplysninger om nuværende organisering ved alle indikationer.				

Kortlægning for indikationerne:

2. Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos børn og unge
3. Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn for Region Hovedstaden

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
<b>Nordjylland</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genpanel</li> <li>Exom</li> <li>Ingen*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klinisk Genetisk Afd., Aalborg Universitetshospital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afd. for Molekylær Diagnostik, Aalborg Universitetshospital (exomsekventering)</li> <li>Eksterne laboratorier i DK og udlandet (panelanalyse)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afd. for Molekylær Diagnostik, Aalborg Universitetshospital (exomsekventering)</li> <li>Eksterne laboratorier i DK og udlandet (panelanalyse)</li> </ul>	Klinisk Genetisk Afd., Aalborg Universitetshospital
<b>Midtjylland</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genpanel</li> <li>Ingen*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Børne-og ungdoms afd., AUH.</li> <li>Obstetrisk afd., AUH</li> <li>Klinisk Genetisk afd., AUH</li> </ul>	Klinisk Genetisk Afd., AUH	Klinisk Genetisk Afd., AUH	Klinisk Genetisk Afd. og Børneafd., AUH
<b>Syddanmark</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroarray</li> <li>Exom</li> <li>Genpanel</li> <li>Ingen*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klinisk Genetisk Afd., OUH</li> <li>Klinisk Genetisk Afd., Sygehus Lillebælt Vejle</li> <li>H. C. Andersen Børnehospital, OUH</li> <li>Børneafd., Sygehus Lillebælt, Kolding</li> <li>Børneafd., Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg</li> <li>Afsnit for Børn og Unge, Sygehus Sønderjylland, Aabenraa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klinisk Genetisk Afd., OUH (exom- og genomsekventering og udvalgte genpaneler)</li> <li>Klinisk Genetisk Afd., Sygehus Lillebælt (exom- og genomsekventering og udvalgte genpaneler)</li> </ul>	Udførende afd.	Rekvirerende afd.

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisk Genetisk Afd., Aarhus Universitetshospital (udvalgte genpaneler)</li> <li>• Udenlandske genetiske laboratorier (udvalgte genpaneler)</li> </ul>		
<b>Hovedstaden</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exom</li> <li>• Mikroarray</li> <li>• Genpanel</li> <li>• Andet*</li> </ul>	Børne-Unge-Afdelingen, RH Pædiatrisk Afd., Herlev Hospital Afdeling for Genetik, RH Børneafdelingen, Hvidovre Hospital Børneafdelingen, Hillerød Hospital	Afdeling for Genetik, RH	Afdeling for Genetik, RH	Rekvirerende afd.
<b>Sjælland</b>	Regionen har ikke angivet oplysninger om nuværende organisering ved alle indikationer.				

**\*Nordjylland og Syddanmark:** Nyrepatienter i dag kommer oftest ikke til genetisk udredning.

**\*Midtjylland:** Ingen (for indikation 1 og 2): Når der ikke er en konkret mistanke om specifik sygdom, laves ingen genetiske undersøgelser.

**\*Hovedstaden:** Genomsekventering ifm. "akut sygt barn"-analyse i enkelte tilfælde.

## Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger

Som et led i samarbejdet mellem specialistnetværkene og arbejdsgruppen for fortolkning, skal arbejdsgruppen for fortolkning rådgive i forhold til specialistnetværkets angivelse af laboratorie- og analysemæssige behov for patientgrupperne, jf. arbejdsgruppens formål, som er beskrevet i arbejdsgruppens kommissorium: *Afdække behov for justering af Nationalt Genom Centers infrastruktur for understøttelse af klinisk praksis for patientgruppen (bl.a. rekvisition, sekventering og fortolkning af data)*. Se [her](#) for medlemsliste.

Arbejdsgruppen drøftede de laboratorie- og analysemæssige behov på et møde den 27. april 2022.

### Rådgivningen tager udgangspunkt i nedenstående fire spørgsmål

1. Er de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen dækkende beskrevet?
2. Har arbejdsgruppen bemærkninger til specialistnetværkenes vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer, at implementering af patientgrupperne til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur påbegyndes?
3. Har arbejdsgruppen i øvrigt bemærkninger til de beskrevne analyse- og laboratoriemæssige behov i relation til den konkrete kliniske afgrænsning af patientgruppen for hver indikation?
4. Har arbejdsgruppen bemærkninger til specialistnetværkets anbefalinger vedr. særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data.

#### Ad 1.

Arbejdsgruppen bemærkede, at en forholdsvis hyppig årsag til nyresvigt af ukendt årsag skyldes varianter, der ikke kan detekteres med illumina-WGS; eksempelvis ADTKD (OMIM # 174000), hvor langt de fleste patogene varianter ligger i en såkaldt VNTR region.

Maria Rasmussen, der deltog som repræsentant for specialistnetværket, er enig i bemærkningen og anslår, at det kan dreje sig om ca. 5% af patienterne, som har en patogen variant i MUC1 (der indeholder en såkaldt VNTR region). I forhold til specialistnetværkets anbefalede diagnostiske strategi tilkendegav Maria Ramussen, at det kan være hensigtsmæssigt at anbefale, at man først udfører specialanalyse af MUC1, før man laver WGS, hvis man mistænker patogen variant i MUC1-genet.

Arbejdsgruppen bemærkede, at det kan være vanskeligt for rekvirenter at vurdere, om der er mistanke om patogen variant i MUC1, da det er en relativt nyopdaget tilstand. Ud over ovenstående bemærkning er det arbejdsgruppens samlede vurdering, at de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen er dækkende beskrevet.

#### Ad 2.

Arbejdsgruppen er enig i specialistnetværkenes vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer, at implementering af patientgrupperne til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur påbegyndes.

#### Ad 3.

Arbejdsgruppen havde ud over det anførte i ad 1. ingen bemærkninger til de beskrevne analyse- og laboratoriemæssige behov i relation til den konkrete kliniske afgrænsning af patientgruppen.

#### Ad 4.

Ud over bemærkning om, at det kan være vanskeligt at vurdere, om der kan være patogen variant i MUC1 og herunder også, at fortolker bør have viden herom, havde arbejdsgruppen ikke øvrige bemærkninger til specialistnetværkets anbefalinger vedr. særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data.

## Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialitnetværkets anbefalinger

I indstillingsrunde 1 havde *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* til opgave fagligt at vurdere de indkomne indstillinger. På baggrund af de indstillinger, som ligger til grund for en patientgruppe er det arbejdsgruppens opgave at kommentere anbefalingerne med henblik på implementering. Arbejdsgruppen har i deres kommentering haft fokus på de styrende principper: Faglighed og værdi for patienten samt adgang til hurtig og bedre behandling nationalt.

Se [her](#) for medlemsliste.

Arbejdsgruppen kommenterede anbefalingerne på et møde d. 28. april 2022.

Arbejdsgruppen tilslutter sig, at patientgruppen tilbydes helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur og bifalder at patientgruppen udvides til alle patienter med tilfælde af progressiv nyresvigt, da det vil der være til større gavn for den enkelte patient.

Yderligere uddybet vurderer arbejdsgruppen:

- at den enkelte patient *i nogen grad* vil have klinisk gavn af adgang til helgenomsekventering i form af diagnostisk udbytte og merværdi ift. nuværende diagnostik.
- at helgenomsekventering *i nogen grad* tilfører klinisk værdi for den enkelte patient (eller patientgruppe), fx ved at afklare diagnose, betydning for prognose, forløb, valg af behandling mv.
- at helgenomsekventering *i høj grad* giver særligt potentiale for de fremtidige patienter, hvor resultater, viden opsamling og forskning på kort sigt kan medføre forbedringer for patienterne og for fremtidig behandling baseret på forskning.
- at tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen *i høj grad* vil medføre adgang til hurtigere og bedre behandling nationalt.

## Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper

### 1. Baggrund

Formålet med Nationalt Genom Center (NGC) er at understøtte den fortsatte udvikling af personlig medicin til gavn for patienterne i samarbejde med regionerne og det samlede danske sundhedsvæsen, forskningsinstitutioner, patientforeninger m.v.

NGC skal i tæt samarbejde med bl.a. de sundhedsfaglige miljøer i regionerne og forskningsverdenen opbygge en fælles, national teknologisk infrastruktur til helgenomsekventering og anvendelse af andre relevante oplysninger, og deraf følgende behov for dataanalyse, lagring og vidensdeling i sundhedsvæsenet. Målet er at gøre Danmark til et af de førende lande på området ved at tilvejebringe en infrastruktur, der er "state of the art".

Der nedsættes for hver patientgruppe/sygdomsområde, der er godkendt til inklusion i den nationale infrastruktur for helgenomsekventering, et nationalt specialistnetværk. Nationale specialistnetværk skal bidrage med sundhedsfaglig rådgivning om den pågældende patientgruppe til Nationalt Genom Center (NGC) til brug for den nationale ibrugtagning af helgenomsekventering.

### 2. Nationale specialistnetværks formål og opgaver

Formålet for de nationale specialistnetværk er overordnet at bidrage til, at det kliniske potentiale for adgang til helgenomsekventering for patienter inden for det konkrete sygdomsområde realiseres bedst muligt inden for de rammer, der er fastsat i forbindelse med beslutning om inklusion. Herunder at sikre, at patienterne på tværs af landet får lige adgang til helgenomsekventering gennem en koordineret og ensartet ibrugtagning og klinisk anvendelse. Specialistnetværket skal desuden rådgive vedrørende opfølgning på klinisk effekt af indsatsen.

Specialistnetværk har følgende overordnede opgaver:

1. Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventering (WGS)

Der udarbejdes en klinisk afgrænsning af patientgruppen på baggrund af skabelon udarbejdet af NGC. Følgende punkter skal beskrives:

- beskrive den kliniske afgrænsning samt indikationer for adgang til helgenomsekventering for patientgruppen og undergrupper.
- beskrive kriterier for inklusion til helgenomsekventering med præcisering af indplacering af WGS i udredningsstrategi afhængigt af f.eks. kliniske fund og resultater af forudgående udredning.
- beskrive det forventede diagnostiske udbytte og merværdi ift. nuværende diagnostik.
- anføre skøn for fordeling af helgenomsekventering på indikationer ud fra den anbefalede udredningsstrategi.

2. Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling af patientgruppen.

Kortlægningen skal bidrage til at afdække behov for justering af NGC infrastruktur for understøttelse af klinisk praksis for patientgruppen (rekvisition, sekventering, fortolkning af data og udarbejdelse af svar).



- beskrive hvilke nuværende kliniske og fortolkende miljøer, der varetager udredning og behandling af patientgruppen (afdelinger, der varetager rekvirering, genetisk laboratoriediagnostik, fortolkning af data og udarbejdelse af klinisk svar)
  - beskrive, hvilke typer genetisk diagnostik, der anvendes i udredning af patientgruppen.
3. Opfølgning på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen – vurdering af klinisk effekt.
- bidrage med faglig vurdering af data til den årlige statusrapport for patientgruppen
  - udarbejdelse en afsluttende rapport for opfølgning og vurdering af klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen
  - rådgive om behov for eventuelle supplerende målepunkter til vurdering af klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.
  - rådgive om behov for eventuelle faglige justeringer.

### 3. Organisatorisk ramme

De nationale specialistnetværk etableres under Nationalt Genom Center, der har formandskabet og sekretariatsbetjener specialistnetværkene. Specialistnetværkenes rådgivning indgår i Nationalt Genom Centers arbejde med etablering af infrastruktur til helgenomsekventering. Governance omkring etableringen af national infrastruktur består af en række advisory boards, arbejdsgrupper og specialistnetværk. Formanden sikrer koordination og sammenhæng på tværs mellem arbejdsgrupper, advisory boards og specialistnetværk.

Specialistnetværkets dokumenter og rapporter vil blive forelagt arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering mhp. orientering og kommentering. Specialistnetværket samarbejder med arbejdsgruppen for fortolkning om patientgruppen. Den endelige indstilling vedr. specialistnetværkets patientgruppe forelægges styregruppen for implementering af personlig medicin til godkendelse.

Nationale specialistnetværk fungerer for en begrænset periode og varigheden vil afhænge af den enkelte patientgruppe/sygdomsområde.

### 4. Specialistnetværkets medlemmer

Regionerne, Lægevidenskabelige Selskaber (LVS), Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP) og Danske Patienter udpeger medlemmer til nationale specialistnetværk. Medlemmerne, der udpeges fra regionerne og LVS, forventes at være klinikere fra de kliniske afdelinger, der har ansvar for behandling af patienter i den/de relevante patientgruppe(r), som endvidere har erfaring i brug af omfattende genetiske test i patientbehandling. Hvor det er relevant, bør LVS udpege medlemmer fra relevante samarbejdende afdelinger, der tager del i udredning og behandling af patienterne. De klinikere der udpeges, bør repræsentere alle regioner. RKKP udpeger repræsentant fra RKKP Videnscenter. Danske Patienter udpeger en patientrepræsentant til specialistnetværket. Der udpeges ikke suppleanter.

Nationalt Genom Center varetager formandskabet for specialistnetværket ved Chief Medical Officer (CMO) eller en anden sundhedsfaglig medarbejder udpeget af CMO. Danske Regioner udpeger en næstformand blandt de regionalt udpegede medlemmer.

Et specialistnetværk består af følgende medlemmer:

- 1 medlem udpeget af Nationalt Genom Center (formand for specialistnetværket)
- 5 medlemmer (klinikere) udpeget af regionerne – én fra hver region. En udpeges til næstformand
- 3 medlemmer udpeget af Lægevidenskabelige Selskaber
- 1 medlem fra RKKP Videnscenter
- 1 medlem (patientrepræsentant) udpeget af Danske Patienter

Medlemmer, der udpeges til specialistnetværk, skal underskrive en habilitetserklæring.

Specialistnetværk kan nedsætte arbejdsgrupper ad hoc til konkrete opgaver og formandskabet kan endvidere, efter konkret vurdering af faglig kompleksitet og bredde af patientgruppen og i samarbejde med specialistnetværket, beslutte at invitere yderligere supplerende fagspecialer til at deltage i specialistnetværkets opgaver eller til at indgå i specialistnetværket, evt. for en afgrænset periode. Regioner og Lægevidenskabelige Selskaber udpeger eventuelle supplerende faglige repræsentanter.

Fra Nationalt Genom Center deltager, ud over formanden, 1-2 medlemmer fra det sundhedsfaglige team. Øvrige medarbejdere kan deltage ad hoc i møderne og vil indgå i specialistnetværkets arbejde med specifikke opgaver.

Medlemmer af specialistnetværk er forpligtede til at gøre sekretariatet opmærksom på, hvis de er inhabile i specifikke sager, der behandles i regi af arbejdet i specialistnetværket. Medlemmerne skal ligeledes underskrive en habilitetserklæring og følge NGC's habilitetspolitik.

## 5. Møder og sekretariat

Nationale specialistnetværk holder, som udgangspunkt, 3-4 møder det første år, herefter vurderes specialistnetværkets opgave og tidsplan. Den nærmere tilrettelæggelse af specialistnetværkets arbejde fastsættes i en forretningsorden for specialistnetværk.

Nationalt Genom Center yder administrativ støtte til nationale specialistnetværk i form af forberedelse af dagsordener og udarbejdelse af mødereferater mv.

Specialistnetværkets kommissorium, sammensætning samt referater fra møder og andet relevant materiale offentliggøres på [www.ngc.dk](http://www.ngc.dk). Specialistnetværkets opgaver og sammensætning evalueres senest efter et år fra specialistnetværkets første møde. Status for opgaveløsning vurderes, og der lægges en videre plan for specialistnetværkets arbejde.

Kommissorium blev godkendt af styregruppen den 26. februar 2021.

Sagsnummer: 2104755. Dokumentnummer: 1650276.

## Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)

Procesbeskrivelse: Ny proces for udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering.

På baggrund af drøftelsen på mødet i bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin den 30. januar 2020 har formandskabet udarbejdet en ny proces for udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur.

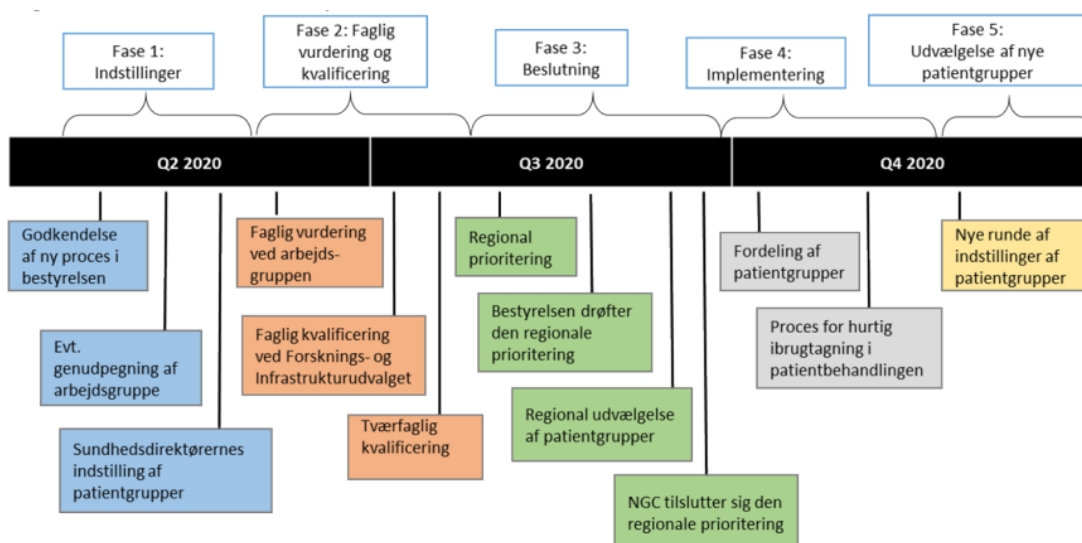
Processen består af fem faser, som skal sikre, at beslutningen om udvælgelse af patientgrupper både bliver transparent, af faglig høj kvalitet, og at de relevante parter bliver inkluderet i processen.

### Overordnet tidsplan

Udvælgelsesprocessen er delt op i fem faser:

1. **Indstillinger:** Fasen skal sikre, at der er enighed om den nye proces og de faglige indstillinger, som allerede er blevet meldt ind. Derudover har regionernes sundhedsdirektører mulighed for at tilføje evt. yderligere indstillinger til udvælgelsesprocessen.
2. **Faglig vurdering og kvalificering:** De indstillinger, der er modtaget skal gennem en faglig vurdering og kvalificering, som skal danne grundlag for den endelige beslutning om udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering.
3. **Beslutning:** Regionernes sundhedsdirektører skal prioritere patientgrupperne på baggrund af de faglige vurderinger og kvalificeringer. Prioriteringen drøftes på et bestyrelsesmøde i bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin, hvorefter sundhedsdirektørerne foretager deres udvælgelse. Udvælgelsen tiltrædes af NGC.
4. **Implementering:** Beslutningen om udvælgelse af patientgrupper skal implementeres i sundhedsvæsenet med udgangspunkt i faglige behov, og at alle relevante patienter i hele landet får adgang til helgenomsekventering som en del af patientbehandlingen.
5. **Udvælgelse af nye patientgrupper:** Bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin og NGC skal initiere en ny proces for udvælgelse af yderligere patientgrupper til helgenomsekventering.

Figur 1 er et overblik over processen med overordnede tidsestimater:



## Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 2 (2021)

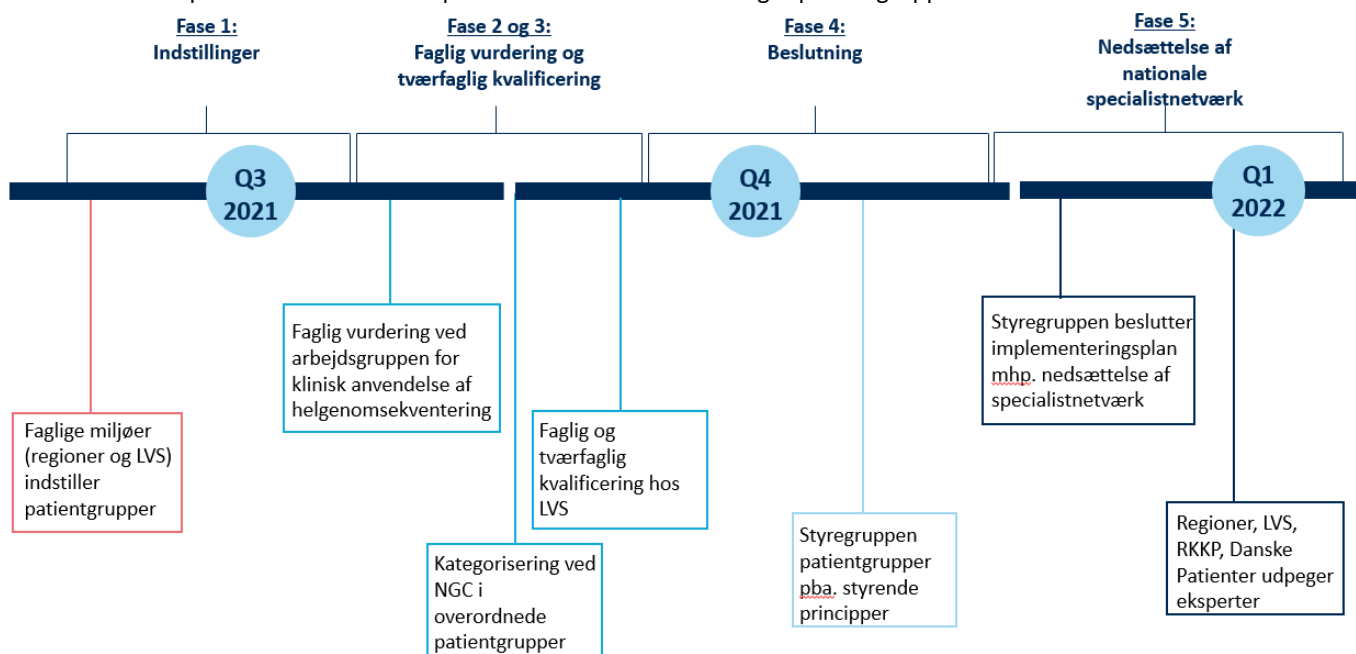
Processen er tilrettelagt på baggrund af evaluering af og erfaring fra processen fra indstillingsrunde 1. Dispositionen for procesplanen blev godkendt af *styregruppen for implementering af personlig medicin* (herefter styregruppen) på møde den 26. februar 2021.

Processen består af fem faser, som skal sikre, at beslutningen om udvælgelse af patientgrupper både bliver transparent, af faglig høj kvalitet, og at de relevante parter bliver inkluderet i processen.

### Overordnet tidsplan

Udvælgelsesprocessen er delt op i fem faser:

1. **Indstillinger:** De faglige miljøer (regioner og/eller LVS) kan indstille patientgrupper til helgenomsekventering.
2. **Faglig vurdering:** De indkomne indstillinger, gennemgår en faglig vurdering i arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering. Den faglige vurdering danner grundlag for den efterfølgende faglige kvalificering.
3. **Faglig og tværfaglig kvalificering:** De indstillinger der går videre efter den faglige vurdering, vil blive kategoriseret i overordnede sygdomsspecifikke patientgrupper. Kategoriseringen vil blive fagligt kvalificeret af relevante lægevidenskabelige selskaber via LVS. Samtidigt med den faglige kvalificering vil der foregå en tværfaglig kvalificering, med henblik på at identificere lægefaglige specialer der deltager i behandling af patientgruppen, men som ikke er nævnt i indstillingerne. Herved sikres det at alle relevante lægefaglige specialer er identificeret for patientgrupperne, således at specialistnetværk for patientgrupper kan sammensættes hensigtsmæssigt.
4. **Beslutning:** Styregruppen drøfter og udvælger de patientgrupper der skal tilbydes helgenomsekventering. Udvælgelsen sker på baggrund af den faglige og tværfaglige kvalificering og på baggrund af de styrende principper.
5. **Nedsættelse af nationale specialistnetværk:** Styregruppen beslutter en implementeringsplan for de udvalgte patientgrupper mhp. nedsættelse af specialistnetværk. Regioner, LVS, Regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram samt Danske Patienter udpeger herefter faglige eller relevante tværfaglige eksperter til de nationale specialistnetværk for de udvalgte patientgrupper.



**Indstilling, der ligger til grund for specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen:**

- Patienter med kronisk nyresvigt af ukendt ætiologi (dvs. patienter i dialyse/nyretransplanterede)



**NATIONALT  
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center  
Ørestads Boulevard 5  
2300 København S

T +45 24 97 17 65 M  
[kontakt@ngc.dk](mailto:kontakt@ngc.dk) W  
[www.ngc.dk](http://www.ngc.dk)