



NATIONALT
GENOM CENTER

Anbefalinger for patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*

Retningslinjer for helgenomsekventering i regi
af Nationalt Genom Center

Udarbejdet af nationalt specialistnetværk for arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme marts - juni 2022
Kommenteret af arbejdsgruppen for fortolkning d. 7. juni 2022
Kommenteret af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering d. 7. juni 2022 Godkendt af
styregruppen for implementering af personlig medicin juni/august 2022.

Indhold:

Specialistnetværkets medlemmer.....	4
Resumé af anbefalinger	5
Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>arvelige kolestatiske og fibrotiske</i>	
<i>leversygdomme</i>	7

Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Lars Juhl Petersen (<i>formand</i>)
Region Midtjylland	Lever sygdomme	Thomas Damgaard Sandahl (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Lever sygdomme	Lone Galmstrup Madsen
Region Syddanmark	Mave- og tarmsygdomme	Annette Dam Fialla
Region Hovedstaden	Lever-, mave- og tarmsygdomme	Lise Lotte Gluud
Region Nordjylland	Mave- og tarmsygdomme	Jesper Bach Hansen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Elsebet Østergaard
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Naja Helene Becher
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Line Gutte Borgwardt
Regioners Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram		Ingen udpeget
Danske Patienter	Sjældne diagnoser	Nina Tuxen

Specialistnetværkets møderække: 15. marts, 5. april og 4. maj 2022 (referater kan findes [her](#)).

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

- Arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme

Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *arvelige kolestatisk og fibrotiske leversygdomme*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 7-21. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer

Indikation	<p>Patientgruppen arvelige kolestatisk og fibrotiske leversygdomme indeholder følgende to indikationer:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Uafklarede kolestatisk leversygdomme2. Uafklarede fibrotiske leversygdomme
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet 160 per år. Det er derudover estimeret, at 60 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering.</p> <p>Der skal benyttes 192 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, familieanalyser (trio) derudover ønsker specialistnetværket at der første tre år benyttes i alt yderligere 72 helgenomsekventeringer til tidligere henviste patienter, svarende til 24 helgenomsekventeringer årligt.</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<p>Det anbefales, at helgenomsekventering erstatter nuværende genetiske diagnostik for begge indikationer.</p>
Diagnostisk udbytte	<p><u>Nuværende diagnostik</u></p> <p>Patienterne tilbydes kun i yderst begrænset omfang genetiske undersøgelser på nuværende tidspunkt og dette er meget landsdelsafhængigt.</p> <p>Ved <i>fibrotiske leversygdomme</i> tilbydes gendiagnostik primært til patienter hvor man mistænker, at det er kolestase, som har udløst fibrose. Af denne patientgruppe er det ca. 15-25%, der får en genetiske diagnose på baggrund af nuværende diagnostik</p> <p>Ved <i>kolestatisk leversygdomme</i> er det primært patienter i region Midtjylland og til dels region Hovedstaden og Syddanmark, der i dag får tilbud om gendiagnostik.</p>

Af denne patientgruppe, er det ca. 25-30%, der får en genetisk diagnose på baggrund af nuværende diagnostik.

Ved børn er det 30% som får en genetisk diagnose (både ved fibrotisk og kolestatisk leversygdom).

Ved overgang til helgenomsekventering

Efter overgang til helgenomsekventering forventes samlet set et diagnostisk udbytte på 25-35% ved *fibrotiske leversygdomme* og 35-40% ved *kolestatiske leversygdomme*. Det skønnes at ca. 15% af patienterne, som har fået lavet helgenomsekventering, vil kunne modtage en mere specifik behandling på baggrund af en genetisk diagnose (både ved fibrotisk og kolestatisk leversygdom).

Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

Det forventes, at patienter kan opnå følgende fordele ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik:

- Bedre prognosticering
- Mere individuelt tilrettelagte kontrolprogrammer
- Mere specifik behandling
- Genetisk rådgivning i forbindelse med graviditet
- Tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- Forebyggelse
- Øget livskvalitet, skole- og arbejdsevne

Analyse- og laboratoriemæssige behov

Nødvendige for igangsættelse:

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

Ovenstående er implementeret på NGC's infrastruktur.

Anbefalinger fra specialistnetværket for *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*

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

Anbefalingerne består af to afgrænsningsskemaer:

1. Uafklarede fibrotiske leversygdomme
2. Uafklarede kolestatiske leversygdomme

1. Indikation for uafklarede fibrotiske leversygdomme	
Indikation	Uafklarede fibrotiske leversygdomme <ol style="list-style-type: none">1. Portal hypertension2. Portasklerose3. leverfibrose/Cirroze4. Fibropolycystisk leversygdom
Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)	Uafklaret <ol style="list-style-type: none">1. Portal hypertension, DK7662. Portasklerose, Dk7413. Leverfibrose /Cirrose, DK740 / Dk746H,4. Fibropolycystisk leversygdom. DK740
Beskriv kort og forståeligt for ikke-fagpersoner, hvilke sygdomme og/eller tilstande der er omfattet af indikationen. Beskriv herunder symptomer, gener og følger af sygdommen for patienten.	Tilstand hvor der i leveren kan dannes tiltagende mængder bindevæv/arvæv, så leverens normale opbygning ødelægges. Med tiltagende forstyrrelser i leverens arkitektur kan der opstå afledte konsekvenser som nedsat leverfunktion og forhøjet blodtryk i leveren som igen medfører øget risiko for andre sygdomme inkl. leverkræft. Symptomerne kan være hudkløe, leversvigt, åreknuder i spiserøret, væske i bughulen (ascites), træthed mv.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?	Ja, der skal være uafklaret patogenese/ætiologi
Skal der være familiær disposition?	Familiær disposition bestyrker indikationen, men er ikke nødvendig, fordi en del af tilstandene er recessivt arvelige og sjældne.
Er der særlige alderskriterier?	Nej, der er ikke særlige alderskriterier.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	<p>Der er ikke specifikke kliniske symptomer der skal være tilstede eller fraværende, idet leversygdomme ofte er asymptomatiske i lang tid.</p> <p>For at komme i betragtning til helgenomsekventering, skal patienten have en kronisk fibrotisk tilstand. En udredning skal udelukke, at det drejer sig om en af de kendte leversygdomme. Hvis denne udredning ikke forklarer tilstanden, betragtes det som "uafklaret" fibrose eller portal hypertension.</p>
Hvilke parakliniske undersøgelser skal foretages, før der tilbydes helgenomsekventering? (laboratediagnostik, inklusiv genetiske analyser, patologi, billeddiagnostik, andet?) (Lav gerne flowchart)	Komplet udredning af mulige differentialdiagnoser. Ultralyd, CT eller MRCP og leverbiopsi for bl.a. at udelukke stensygdom, splanknisk trombose, tumores. De andre nævnte tilstande (nævnt i felt 12) udelukkes ved anamnese, klinisk undersøgelse og specifikke biomarkører.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Ved børn under 10 kilo er leverbiopsi ikke obligatorisk.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Før inklusion skal det udelukkes, at tilstanden skyldes leversygdom på basis af virus, autoimmune sygdomme, alkohol, non-alkoholisk fedtlever, stensygdom, maligne eller benigne tumores, splanknisk trombose, eller kendte genetiske sygdomme (hæmokromatose, alfa-1-antitrypsinmangel, Wilson og Alagilles).
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej, der er ikke særlige krav til forudgående behandling.

<p>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)</p>	<p>Skal drøftes med speciallæge i Gastroenterologi og Hepatologi med ekspertviden indenfor fibrotiske leversygdomme.</p> <p>Ved børn og unge under 18 år skal patienten være drøftet med pædiater med specialviden i hepatologi.</p>
<p>Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)</p>	<p>Prøven ordineres af speciallæge i Gastroenterologi og Hepatologi med ekspertviden indenfor fibrotisk leversygdomme.</p> <p>Ved børn og unge under 18 år skal patienten være drøftet med pædiater med specialviden i hepatologi.</p>
<p>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</p>	<p>Ikke udover sædvanlig information iht. NGCs samtykkeerklæring samt til- og anmeldingsblanket til Vævsanvendelsesregister angående genetiske analyser i Nationalt Genom Center.</p>
<p>Er der anbefalinger om særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data samt klinisk varetagelse af analysesvar, herunder anbefaling om MDT?</p> <p>Andet?</p>	<p>Fortolkning af WGS data mhp diagnosticering af sjældne lidelser er en højt specialiseret kompetence som kræver en længerevarende relevant kompetenceudvikling.</p> <p>Man bør drøfte resultaterne ved MDT med deltagelse af sundhedspersonale med særlig viden inden for genetikken samt speciallæge/pædiater i gastroenterologi og hepatologi med ekspertviden indenfor fibrotiske leversygdomme. Der bør tilbydes genetisk rådgivning for patienter/familier, som har fået en genetisk diagnose.</p>

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

<p>Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.</p>	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter (børn og voksne) til helgenomsekventering per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering er ca. 40.</p>
<p>Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekven-</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej</p> <p>Angiv forventet samlet antal: 30</p> <p>Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år <input type="checkbox"/></p>

tering? Angiv forventet samlet antal patienter, og hvornår de ønskes sekventeret.

2 år

3 år

En større del af patienterne har lange kontrolintervaller.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Beskriv hvilken genetisk diagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Patienterne tilbydes kun i yderst begrænset omfang genetiske undersøgelser på nuværende tidspunkt og dette er meget landsdelsafhængigt (primær patienter hvor man mistænker at det er kolestase, som har udløst fibrose).

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

Helgenomsekventering anbefales som diagnostisk strategi i alle regioner for ovenstående indikationer.

I det omfang, der tilbydes genetisk udredning i dag, anbefales det, at nuværende metoder erstattes med helgenomsekventering.

Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/indexpatient?

Det kan være relevant at undersøge familie afhængigt af anamnesen. Hvis der anamnestisk findes tegn til leversygdom i familien, eventuelt på ukendt baggrund, og man samtidig ved den genetiske analyse af index-patienten finder varianter af ukendt signifikans. Her vil det være relevant at lave sekventering af familien. Leversygdommen behøver ikke optræde fænotypisk identisk i familieanamnesen.

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

Singleton analyse på en blodprøve fra patienten vil i de fleste tilfælde være tilstrækkeligt. Kun i få tilfælde (5-10%) kan trioanalyse være relevant. Hos en mindre del af patienterne med stærk familieanamnese og hvor singleton analyse ikke forklarer tilstanden, vil familieanalyse blive forsøgt for at afdække hidtil ukendte genetiske dispositioner.

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

Andet prøvemateriale end blod

Nej Ja

Analyse af somatiske varianter

Nej Ja

Ved ja, beskriv behov:

Analyse af mosaicisme

Nej Ja

Hos alle eller en delmængde (beskriv):

Behov for anden dækning af genomet (standard = 30x)

Nej Ja

Gentagne analyser under et patientforløb	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja
Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage)	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja
Andre behov	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering af 30x per år fordelt på: <ul style="list-style-type: none"> nyhenviste patienter tidligere henviste/diagnosticerede patienter 	Ønskede antal helgenomsekventeringer af 30x per år for nyhenviste patienter: <ul style="list-style-type: none"> Germline: 48 Somatisk: 0 Ønskede antal helgenomsekventeringer af 30x per år for tidligere henviste/diagnosticerede patienter: <ul style="list-style-type: none"> Germline: 12 Somatisk: 0
---	---

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

Hvor mange procent af patienterne får en genetisk diagnose på baggrund af nuværende genetiske diagnostik? (Indsæt referencer)	Få patienter tilbydes udredning aktuelt. Det er vores forventning at en del af de uafklarede fibrotiske leversygdomme skyldes defekter i gener der også fænotypisk kan resulterer i kolestase, da vi ved at de kolestatisk tilstande kan medføre fibrose. Det er svært at angive et præcist estimat, ca. 15-25% af de patienter, som tilbydes genetisk udredning. Ved børn er det 30% som får en genetisk diagnose (samlet fibrotisk og kolestatisk leversygdom).
--	---

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering? (Indsæt referencer)	Efter overgang til helgenomsekventering forventes samlet set et diagnostisk udbytte på 25-35%. Endvidere vil vi få mulighed for at lave nye analyser af helgenomsekvens data over tid, og således se efter polygene interaktioner. Der er os bekendt ikke publiceret anvendelse af helgenom sekventering med denne specifikke patient-gruppe for øje.
--	---

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

(Indsæt referencer)

Der findes ikke publikationer om helgenomsekventering ved fibrotiske leversygdomme, men jo større viden der opnås vedr. det genetiske grundlag for fibrotiske leversygdomme jo større er chancerne for at der udvikles nye behandlingsformer.

I fremtiden forventes baseret på et skøn at ca. 15% af patienterne, som har fået lavet wgs, vil kunne modtage en mere specifik behandling på baggrund af en genetisk diagnose

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)

Patienterne vil ofte kunne få værdifulde prognostiske informationer. F.eks. om der er risiko for udvikling af skrumpelever og leverkræft. Dette vil resultere i mere individuelt tilrettelagte kontrolprogrammer.

Efterhånden vil vi kunne tilbyde specifik – personaliseret – behandling afhængigt af mutationstype idet ny behandlinger er under udvikling, herunder PPAR- α ligander & FXR agonister¹

Det er både fysisk og psykisk belastende at have en ukendt sygdom. Ved specifikation af diagnosen og evt. hurtigere diagnose med målrettet behandling, vejledning og mulighed for estimering af prognose vil familierne være i stand til at planlægge arbejde/skolegang, evt. ophold i udlandet og evt. efterskole for teenagere, påbegynde/genoptage en uddannelse eller komme/ igen komme på arbejdsmarkedet, deltage i sociale arrangementer samt kunne kommunikere mere klart med kommunerne ved behov for ansøgning om hjælp – alt sammen bidragende til at patienterne vil få øget livskvalitet.

Endelig kan patienten eller forældre til patienten tilbydes genetisk rådgivning i forbindelse med graviditet.

Et nationalt tilbud om helgenomanalyse til patientgruppen vil betyde, at vores viden hurtigere udbygges, så en stadig større del af patienterne vil kunne få en målrettet behandling.

Ligeledes vil tilbuddet om relevant familieudredning, genetisk rådgivning og forebyggelse blive forbedret og relevant for flere patienter.

Ovenstående mulighed findes allerede delvist ved de nuværende genetiske paneler, men vil antageligt kunne gavne flere. De nuværende paneler udbydes aktuelt ikke i alle regioner.

1)Chang Y, Li H. Hepatic Antifibrotic Pharmacotherapy: Are We Approaching Success?. J Clin Transl Hepatol. 2020;8(2):222-229. doi:10.14218/JCTH.2020.00026

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?

- Antal genetiske rådgivninger
- Antal patienter sat i medicinsk behandling på baggrund af wgs undersøgelsen.

Det anbefales at oprette en landsdækkende database, hvor både kliniske, genetiske data og behandlingsmæssige data vil blive indsamlet prospektivt.

- Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?
- Hvorfra skal data hentes? Fin-des der fx nationale databaser for patientgruppen mv.
- Hvordan kan opfølgningen tilrettelægges/hvordan kan data indsamles?

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

Det anvendes i begrænset omfang på patienter fra Rigshospitalet og i sjældne tilfælde på AUH og OUH. Det har været på case, by case basis.

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

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

Vi er ikke bekendt med international anvendelse af helgenomsekventering til disse patienter. Der anvendes targeterede genpaneler.

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

2. Indikation for uafklarede kolestatiske leversygdomme

Indikationer	Uafklarede kolestatiske leversygdomme
	<p>Uafklaret kronisk kolestase, herunder medfødt galdevejsatresi.</p> <p>Recidiverende kolestase med eller uden hudkløe med mindst to episoder eller én episode af mindst 3 ugers varighed.</p> <p>Voldsom kolestatisk lægemiddel reaktion (Basisk fosfatase forhøjelse med kløe i mindst 3 uger).</p> <p>Graviditets kolestase, hvor alaninaminotransferase(ALAT) og basisk fosfatase ikke normaliseres 2 måneder efter fødslen.</p> <p>Galdestenssygdom hos patient < 40 år med vedvarende gener efter kolecystectomi ("LPAC" defineret som intrahepatisk dannede galdesten).</p>
Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)	<p>ICD10: Ikke dækkende, men nogle følges under:</p> <p>DE806 Anden forstyrrelse i bilirubinsætningen</p> <p>DE807 Forstyrrelse i bilirubinsætningen UNS</p> <p>Galdestenssygdom hos patient < 40 år med vedvarende gener efter kolecystectomi ("LPAC") DK808</p> <p>DR748B: abnorm basisk fosfatase</p>
Beskriv kort og forståeligt for ikke-fagpersoner, hvilke sygdomme og/eller tilstande der er omfattet af indikationen. Beskriv herunder symptomer, gener og følger af sygdommen for patienten.	<p>Tilstande hvor leveren har svært ved at komme af med affaldsstoffer som f.eks. det gule farvestof bilirubin. Årsagerne er multifaktorielle og skyldes ofte nedsat funktion af forskellige cellulære transportører og pumper. Der kan ligeledes være flere faktorer der medvirker til en sygdomsproces f.eks. medicin eller graviditet. Symptomerne er typisk gulsot, kløe og træthed.</p>

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi? Ja, der skal være uafklaret patogenese/ætiologi.

Skal der være familiær disposition?	Familiær disposition bestyrker indikationen, men er ikke nødvendig, fordi en del af tilstandene er recessivt arvelige og sjældne. I udredningen skal man være opmærksom på, at den genetiske disposition kan give forskellige udtryk i patienter indenfor samme familie (tidlig galdesten, graviditets kløe, kolestatisk lægemiddel reaktioner m.v.).
Er der særlige alderskriterier?	Nej, der er ikke nogen alderskriterier.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	For at komme i betragtning til genetisk udredning, skal patienten have en tilstand præget af kolestase, hvor pt. oplever gulsot og/eller kløe på ukendt baggrund.
Hvilke parakliniske undersøgelser skal foretages, før der tilbydes helgenomsekventering? (laboratediagnostik, inklusiv genetiske analyser, patologi, billeddiagnostik, andet?) (Lav gerne flowchart)	Forhøjet P- basisk fosfatase er et krav hos voksne, der kun kan fraviges med specifik argumentation. Forhøjede konjugeret bilirubin, P- galdealte eller gammaglutamyl transferase vil forstærke indikationen for genetisk udredning, specielt hos børn. Ultralyd, CT eller MRCP for bl.a. at udelukke stensygd, splanknisk trombose, tumores. De andre nævnte tilstande (nævnt i felt 12) udelukkes ved anamnese, klinisk undersøgelse og specifikke biomarkører.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Ja, som anført under indikation. Kronisk kolestase defineres som varende mere end 3 mdr., primært for at udelukke engangsepisoder af kortvarende og milde kolestatisk tilstande forårsaget af vira, lægemidler eller lignende.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Før inklusion skal det udelukkes, at tilstanden skyldes leversygdom på basis af virus, autoimmune sygdomme, alkohol, non-alkoholsk fedtlever, stensygd, maligne eller benigne tumores, kardiovaskulære forhold, eller kendte genetiske sygdomme (hæmokromatose, alfa-1-antitrypsinmangel, Wilson og Alagilles).
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej, der er ikke særlige krav til forudgående behandling.
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Skal drøftes med speciallæge i Gastroenterologi og Hepatologi. med ekspertviden indenfor kolestatisk leversygdom. Ved børn og unge under 18 år skal patienten være drøftet med pædiater med specialviden i hepatologi.

<p>Er der særlige krav til kompetence-niveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)</p>	<p>Skal drøftes med speciallæge i Gastroenterologi og Hepatologi. med ekspertviden indenfor kolestatisk leversygdom. Ved børn og unge under 18 år skal patienten være drøftet med pædiater med specialviden i hepatologi.</p>
<p>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</p>	<p>Ikke udover sædvanlig information iht. NGCs samtykkeerklæring samt til- og frameldingsblanket til Vævsanvendelsesregister angående genetiske analyser i National Genom Center.</p>
<p>Er der anbefalinger om særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data samt klinisk varetagelse af analysesvar, herunder anbefaling om MDT?</p> <p>Andet?</p>	<p>Fortolkning af WGS data mhp diagnosticering af sjældne lidelser er en højt specialiseret kompetence som kræver en længerevarende relevant kompetenceudvikling.</p> <p>Man bør drøfte resultaterne ved MDT med deltagelse af sundhedspersonale med særlig viden inden for genetikken samt speciallæge/pædiater i gastroenterologi og hepatologi med ekspertviden indenfor fibrotiske leversygdomme. Der bør tilbydes genetisk rådgivning for patienter/familier, som har fået en genetisk diagnose.</p>

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

<p>Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.</p>	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter til helgenomsekventering per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering er ca. 120.</p> <p>Uafklaret kronisk kolestase: 30</p> <p>Recidiverende kolestase med eller uden hudkløe med mindst to episoder eller én episode af mindst 3 ugers varighed: 30</p> <p>Voldsom kolestatisk lægemiddel reaktion (Basisk fosfatase forholdsvis med kløe i mindst 3 uger): 30</p> <p>Graviditets kolestase, hvor alaninaminotransferase(ALAT) og basisk fosfatase ikke normaliseres 2 måneder efter fødslen: 30</p>
<p>Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej</p> <p>Angiv forventet samlet antal: 30</p>

undersøgt med helgenomsekventering? Angiv forventet samlet antal patienter, og hvornår de ønskes sekventeret.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år
 2 år
 3 år
 En større del af patienterne har lange kontrolintervaller.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Beskriv hvilken genetisk diagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Patienterne tilbydes kun i begrænset omfang genetiske undersøgelser på nuværende tidspunkt og dette er meget landsdelsafhængigt. Det er primært patienter i region Midtjylland og til dels region H og Syddanmark, der i dag får tilbud om gendiagnostik.

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

Helgenomsekventering anbefales som diagnostisk strategi i alle regioner for ovenstående indikationer. I det omfang, der tilbydes genetisk udredning i dag, anbefales det, at nuværende metoder erstattes med helgenomsekventering.

Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/indexpatient?

Det kan være relevant at undersøge familie afhængigt af anamnesen. Hvis der anamnesticke findes tegn til leversygdom i familien, eventuelt på ukendt baggrund, og man samtidig ved den genetiske analyse af index-patienten finder varianter af ukendt signifikans. Her vil det være relevant at lave sekventering af familien. Leversygdommen behøver ikke optræde fænotypisk identisk i familieanamnesen.

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

Singleton analyse på en blodprøve fra patienten vil i de fleste tilfælde være tilstrækkeligt. Kun i få tilfælde (5-10%) kan trioanalyse være relevant. Hos en mindre del af patienterne med stærk familieanamnese, og hvor singleton analyse ikke forklarer tilstanden, vil familieanalyse blive forsøgt for at afdække hidtil ukendte genetiske dispositioner.

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

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja
 Analyse af somatiske varianter Nej Ja

Ved ja, beskriv behov:

Analyse af mosaicisme Nej Ja

Hos alle eller en delmængde (beskriv):

Behov for anden dækning af genomet (standard = 30x) Nej Ja

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja

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

Andre behov Nej Ja

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering af 30x per år fordelt på:

- nyhenviste patienter
- tidligere henviste/diagnosticerede patienter

Ønskede antal helgenomsekventeringer af 30x per år for nyhenviste patienter:

- Germline: 144
- Somatisk: 0

Ønskede antal helgenomsekventeringer af 30x per år for tidligere henviste/diagnosticerede patienter:

- Germline: 12
- Somatisk: 0

Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

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

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

(Indsæt referencer)

Få patienter tilbydes udredning aktuelt, ca. 30% i alt.

Af de patienter, der udredes, er det ca. 25-30%

Ved børn er det 30% som får en genetisk diagnose (samlet fibrotisk og kolestatisk leversygdom).

1: Aamann L, et al. Unexplained cholestasis in adults and adolescents: diagnostic benefit of genetic examination. Scand J Gastroenterol. 2018 Mar;53(3):305-311.

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

(Indsæt referencer)

Efter overgang til helgenomsekventering forventes samlet set et diagnostisk udbytte på 35-40% af den testede population. Endvidere vil vi få mulighed for at lave nye analyser af helgenomsekvens data over tid, og således se efter polygene interaktioner. Der er os bekendt ikke publiceret anvendelse af helgenom sekventering med denne specifikke patientgruppe for øje.

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

(Indsæt referencer)

Der findes ikke publikationer om helgenomsekventering af kolestatiske tilstande, men jo større viden der opnås vedr. det genetiske grundlag, jo større er chancerne for at der udvikles nye behandlingsformer.

I fremtiden forventes baseret på et skøn at ca. 15% af patienterne, som har fået lavet wgs undersøgelse, vil kunne modtage en mere specifik behandling på baggrund af en genetisk diagnose

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)

Patienterne vil ofte kunne få værdifulde prognostiske informationer. F.eks. om der er risiko for graviditetskolestase, specifikke lægemiddelreaktioner eller udvikling af cirrose og lever/ galdevejskræft.

Dette vil også resultere mere individuelt tilrettelagte kontrolprogrammer.

Efterhånden vil vi kunne tilbyde specifik – personaliseret – behandling afhængigt af mutationstype (ursodeoxycholsyre, rimactan eller plasmaferese).

Det er både fysisk og psykisk belastende at have en ukendt sygdom. Ved specifikation af diagnosen og evt. hurtigere diagnose med målrettet behandling, vejledning og mulighed for estimering af prognose vil familierne være i stand til at planlægge arbejde/skolegang, evt. ophold i udlandet og evt. efterskole for teenagere, påbegynde/genoptage en uddannelse eller komme/ igen komme på arbejdsmarkedet, deltage i sociale arrangementer samt kunne kommunikere mere klart med kommunerne ved behov for ansøgning om hjælp – alt sammen bidragende til at patienterne vil få øget livskvalitet.

Endelig kan patienten eller andre relevante familiemedlemmer til patienten tilbydes genetisk rådgivning.

Et nationalt tilbud om helgenomanalyse til patientgruppen vil betyde, at vores viden hurtigere udbygges, så en stadig større del af patienterne vil kunne få en målrettet behandling.

Ligeledes vil tilbuddet om relevant familieudredning, genetisk rådgivning og forebyggelse blive forbedret og relevant for flere patienter.

Ovenstående mulighed findes allerede delvist ved de nuværende genetiske paneler, men vil antageligt kunne gavne flere. De nuværende paneler udbydes aktuelt ikke i alle regioner.

1: Aamann L, et al. Unexplained cholestasis in adults and adolescents: diagnostic benefit of genetic examination. Scand J Gastroenterol. 2018 Mar;53(3):305-311.

2: Wei CS et al. New tight junction protein 2 variant causing progressive familial intrahepatic cholestasis type 4 in adults: A case report. World J Gastroenterol. 2020 Feb 7;26(5):550-561.

3: Vitale G et al. Cryptogenic cholestasis in young and adults: ATP8B1, ABCB11, ABCB4, and TJP2 gene variants analysis by high-throughput sequencing. J Gastroenterol. 2018 Aug;53(8):945-958.

4: Dröge C et al. Sequencing of FIC1, BSEP and MDR3 in a large cohort of patients with cholestasis revealed a high number of different genetic variants. J Hepatol. 2017 Dec;67(6):1253-1264.

5: Nayagam JS, Williamson C, Joshi D, Thompson RJ. Review article: liver disease in adults with variants in the cholestasis-related genes ABCB11, ABCB4 and ATP8B1. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Dec;52(11-12):1628-1639.

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? Fin-des der fx nationale databaser for patientgruppen mv.
- Hvordan kan opfølgningen tilrettelægges/hvordan kan data indsamles?

- Antal genetiske rådgivninger
- Antal patienter sat i medicinsk behandling på baggrund af wgs undersøgelsen.

Det anbefales at oprette en landsdækkende database, hvor både kliniske, genetiske data og behandlingsmæssige data vil blive indsamlet prospektivt.

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

Det anvendes i begrænset omfang på patienter fra Rigshospitalet og i sjældne tilfælde på AUH og OUH. Det har været på case, by case basis.

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

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

Vi er ikke bekendt med international anvendelse af helgenomsekventering i til disse patienter. Der anvendes målrettede genpaneler.

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



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

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