

Bedre diagnostik – flere tilfældighedsfund

Dilemmaer ved genom-undersøgelser i diagnostik



Anne-Marie Gerdes
Klinisk Genetisk Afdeling
Rigshospitalet

Hvad kan man bruge gendiagnostik til?

- Reducere sygdomshyppighed
- Reducere sygdomsdødelighed

Hvordan bliver vi bedre til at finde genetiske årsager til sygdom?

- Nye gener identificeres
- Bedre fortolkning af genforandringer
- Ny teknologi

NGS teknologi

- Genomsekventering:
Hele genomet analyseres
- Exomsekventering:
Gener (exons) analyseres
- Targeteret sekventering:
Genpakker

Hvad finder vi ved NGS?

20-50.000 varianter pr. exom



5.000 varianter potentielt sygdomsrelateret



150-500 private genvarianter

NGS anvendelse diagnostisk

15 mdr gl dreng vægttab og byld ved endetarmen
obs Crohns sygdom
30 mdr gl 8 kg - Immundefekt?

NGS for at facilitere diagnose
16.124 potentielt sygdomsassocierede genvarianter

Filtrering: (raske forældre = må være recessiv sygdom
136 kandidater – en var i kendt gen på X-kromosomet):

XIAP – lymfoproliferativ syndrom
Aldrig før set med Crohn lign. symptomer
Knoglemarvstransplanteres – og bliver rask!

Tilfældighedsfund

4.805 ptt. udviklingshæmning og misdannelser

29 (0,6%) uventet ubalance i cancertgener

23 uden cancer eller familiær disposition

8 de novo

4 nedarvet

17 ukendt arvegang

Mange genændringer med ukendt klinisk effekt

Information om gentest

- Sygdomsdisponerende genforandring
- Normalt resultat (gemmes)
- Genændring med ukendt effekt
- **Ændringer i andre gener**

Information om tilfældighedsfund

Sammenlign med traditionelle undersøgelser:

Kun betydende fund rapporteres til patienten

Er tilfældighedsfund godt eller skidt?

- Høj risiko for sygdom
- Lav risiko for sygdom

- Kan sygdommen forebygges?
- Kan sygdomme behandles?
- Bedres overlevelsen ved tidlig diagnostik?

- Hvornår udvikles sygdommen?

- Kan man selv aktivt gøre noget for at mindske risiko for sygdommen?
- Bliver man dårligere stillet, hvis man ved, at man har øget risiko for sygdom?

Klassifikation af WGS resultater

Kriterier	Klinisk anvendelse	Klinisk validitet			Ukendt klinisk effekt
		Tilfældige fund			
		Lav risiko	Medium risiko	Høj risiko	
Ex.	BRCA MMR NF1	SNPs	APOE Anlægsbærer autosomt recessive tilstande	Huntington Prion sygdom ALS	Alle andre loci
Est. antal	10s	10-1000s	1000s	10s	~20.000

Patient information om WGS resultater

Kriterier	Klinisk anvendelse	Klinisk validitet			Ukendt klinisk effekt
		Tilfældige fund			
		Lav risiko	Medium risiko	Høj risiko	
Ex.	BRCA MMR NF1	SNPs	APOE Anlægsbærer aut. rec. sgd.	Huntington Prion sygdom ALS	Alle andre loci
Est. antal	10s	10-1000s	1000s	10s	~20.000
Patogen	Ja	Ja/nej	Ja/nej	Ja/nej	
Formodet patogen	Ja	Nej	Ja/nej	Ja/nej	
Ukendt effekt	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
Benign	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej

Adskiller genomiske data sig fra andre data?

Høj risiko for tilfældighedsfund

Information om hele familien

Behov for prætest rådgivning

Prædiktiv test for sent-debuterende sygdomme (børn)

Forpligtelse tilbagerapportering: alle – udvalgte data?

Forpligtelse til løbende opdatering?

Let identificerbare data (epj/skærmede data)

Udfordringer ved klinisk anvendelse

Teknisk:

- Data kvalitet/mængde
- Data opbevaring/epj

Organisatorisk:

- Patient information og rådgivning
- Forpligtelse tilbagerapportering:
 - 6 GB genomsekventering
 - 60 MB exomsekventering
 - Kun betydende fund?
- Uddannelse sundhedspersonale

Patientinformation - hvem og hvordan?

Læge-patient relation
Genetisk rådgivning
Andre sundhedspersonale

Præ test:
informeret samtykke

Post test:
fortolkning
handling

Informeret samtykke til targeteret sekventering og/eller exom sekventering

Afdeling _____

Familie nr. _____

Patient

Navn	
Adresse	
By	Postnummer
CPR nr.	Telefon nr.

Forælder/Væрге

Navn	
Adresse	
By	Postnummer
CPR nr.	Telefon nr.

Udfyldes af patient/væрге

1. Jeg ønsker at DNA fra **mig/ mit barn/ den person jeg er væрге for** bliver opbevaret og analyseret ved targeteret sekventering og/eller exom sekventering for følgende sygdom:

2. Jeg er af lægen informeret omkring resultater og begrænsninger ved targeteret sekventering og exom sekventering. Vi har diskuteret de konsekvenser og procedurer der er involveret i analyse og opbevaring af patient data.

3. Jeg accepterer, at der er en risiko for, at der gøres tilfældige fund der ikke er relateret til den tilstand, der undersøges for. Sådanne tilfældige fund kan have sundhedsmæssig betydning. Jeg ønsker at lægen informerer mig om følgende tilfældige fund (sæt kryds):

- Jeg ønsker IKKE information om tilfældige fund
- Jeg ønsker kun information om fund af sundhedsmæssig betydning, hvor der er mulighed for forebyggelse/behandling.
- Jeg ønsker information om alle fund af sundhedsmæssig betydning, også dem hvor der IKKE er mulighed for forebyggelse/behandling.

4. Jeg accepterer at viden om genetiske sygdomme sandsynligvis vil blive større i fremtiden. Jeg vil gerne kontaktes hvis laboratoriet får kendskab til yderligere information om resultaterne af den targeterede sekventering og/eller exom sekventeringen.

5. Information fra den targeterede sekventering og/eller exom sekventeringen må gerne bruges til forskning i anonymiseret form (sæt kryds):

 Ja

 Nej

6. Jeg accepterer, at jeg har mulighed for at trække mit samtykke tilbage, uden at det påvirker **mit forløb/mit barns forløb/ forløbet for den person jeg er væрге for**.

 Underskrift af patient /forælder/væрге

 Patientens navn med blokbogstaver

 Underskrift af lægen

 Dato

Rigshospitalet

1. Jeg ønsker at DNA fra **mig/ mit barn/ den person jeg er væge for** bliver opbevaret og analyseret ved targeteret sekventering og/eller exom sekventering for følgende sygdom:

2. Jeg er af lægen informeret omkring resultater og begrænsninger ved targeteret sekventering og exom sekventering. Vi har diskuteret de konsekvenser og procedurer der er involveret i analyse og opbevaring af patient data.

3. Jeg accepterer, at der er en risiko for, at der gøres tilfældige fund der ikke er relateret til den tilstand, der undersøges for. Sådanne tilfældige fund kan have sundhedsmæssig betydning. Jeg ønsker at lægen informerer mig om følgende tilfældige fund (sæt kryds):

- Jeg ønsker IKKE information om tilfældige fund
- Jeg ønsker kun information om fund af sundhedsmæssig betydning, hvor der er mulighed for forebyggelse/behandling.
- Jeg ønsker information om alle fund af sundhedsmæssig betydning, også dem hvor der IKKE er mulighed for forebyggelse/behandling.

4. Jeg accepterer at viden om genetiske sygdomme sandsynligvis vil blive større i fremtiden. Jeg vil gerne kontaktes hvis laboratoriet får kendskab til yderligere information om resultaterne af den targeterede sekventering og/eller exom sekventeringen.

5. Information fra den targeterede sekventering og/eller exom sekventeringen må gerne bruges til forskning i anonymiseret form (sæt kryds):

Ja

Nej

6. Jeg accepterer, at jeg har mulighed for at trække mit samtykke tilbage, uden at det påvirker **mit forløb/mit barns forløb/ forløbet for den person jeg er væge for**.

- Sikre højt specialiseret funktion med MDT
 - Klinisk Etisk Komite hospitaler
 - Policy paper og informeret samtykke (DSMG)
 - NGS skal IKKE kunne tilbydes uden præ- og posttest genetisk rådgivning
 - Forskningsbaseret start sjældne, monogene tilstande
 - Løbende opdatering
-
- Hvad gør vi med data?
 - Hvad med sundhedsloven?
 - Hvad med anonymiteten?
 - Private udbydere?
 - Forsikringsforhold?

Hvordan omsættes viden fra genetisk forskning til klinisk anvendelse?

Hvordan formidles denne viden til patienterne og deres familier?

Hvorledes sikres, at patienter og samfund får optimal udnyttelse af denne viden?

