Grand Rounds

Rigshospitalet



Grand Rounds

Rigshospitalet



rigshospitalet.dk/grandrounds

Erfaringer fra de første 1000 patienter

Elsebet Østergaard,
professor, overlæge, ph.d.
Afdeling for Genetik, Rigshospitalet

Sjældne sygdomme

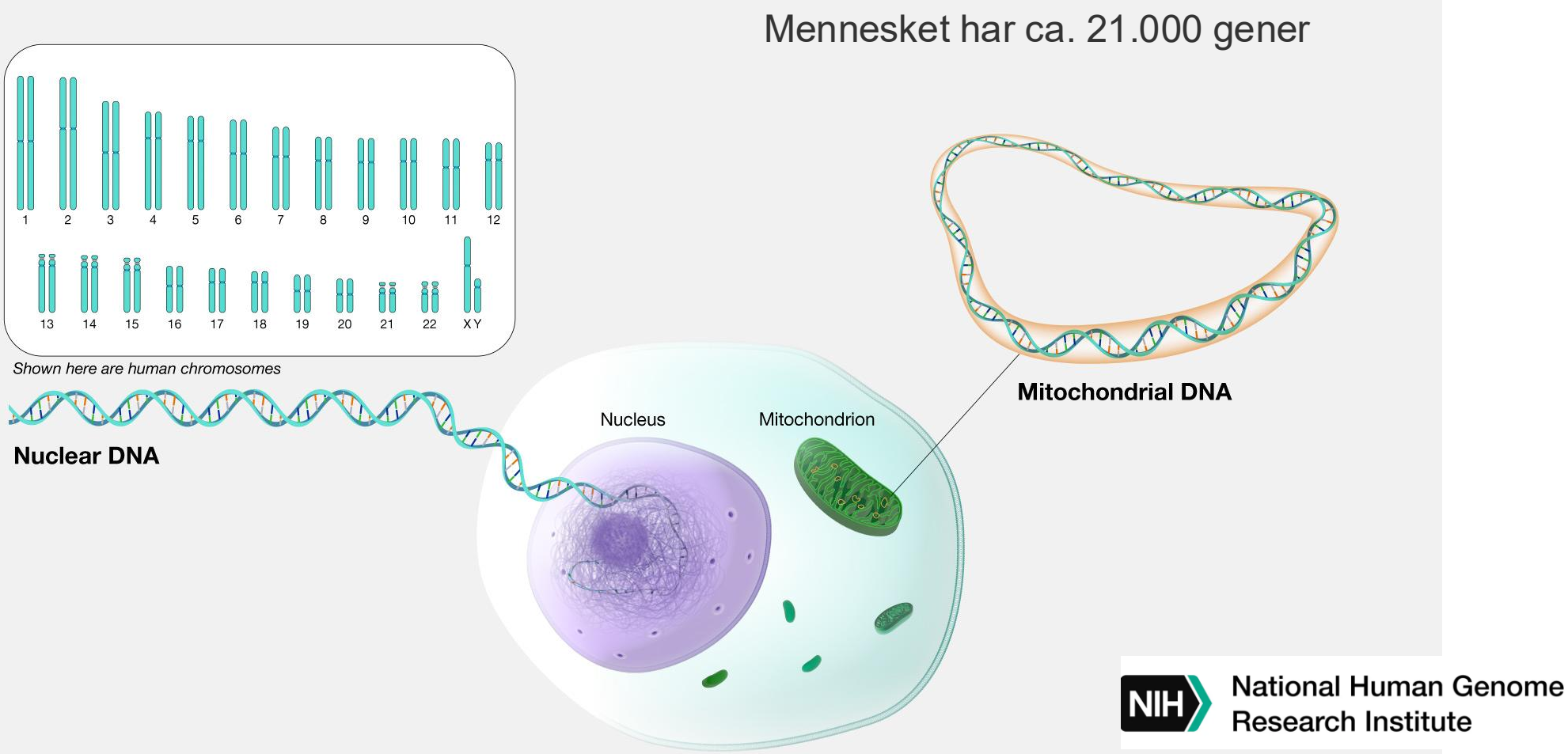


En sjælden sygdom rammer færre end 1 ud af 2000

Ofte genetisk

Fra TV2.dk

Genomet: Den samlede mængde genetiske materiale (arvemasse) i en levende organisme



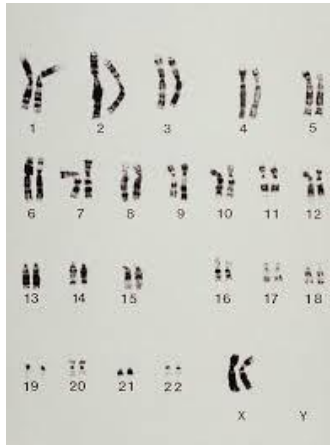


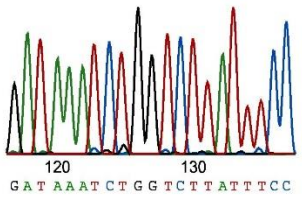
Den første udgave af det humane genom
Det Hvide Hus, 2000
USA's præsident Bill Clinton

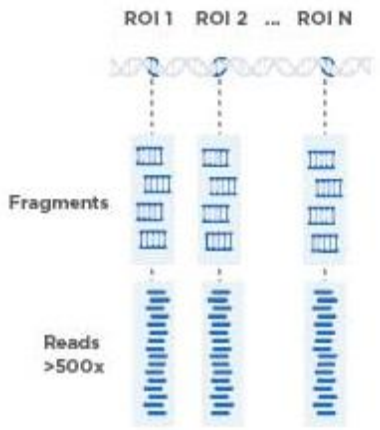

and sacred gift.

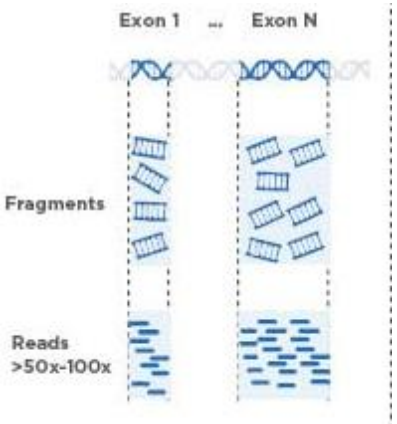
Genetiske undersøgelser i diagnostikken

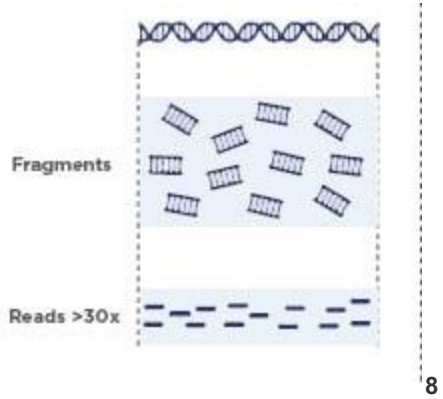
1970-90erne	1990-2000	2000-erne	2010erne	2020-nu
Kromosomanalyse	Sangersekventering (enkelt gen)	Gen-paneler (2-200 gener)	Exomsekventering (alle gener)	Genomsekventering (hele genomet)











Efter Duraes C et al. Eur Med J 2022

Er sjældne sygdomme egentlig sjældne?

350 millioner individer i verden anslås at have en sjælden sygdom

3-6% af befolkningen



Ca. 70% af patienter med sjældne sygdomme er børn



Der er kun en behandling for ca. 5%



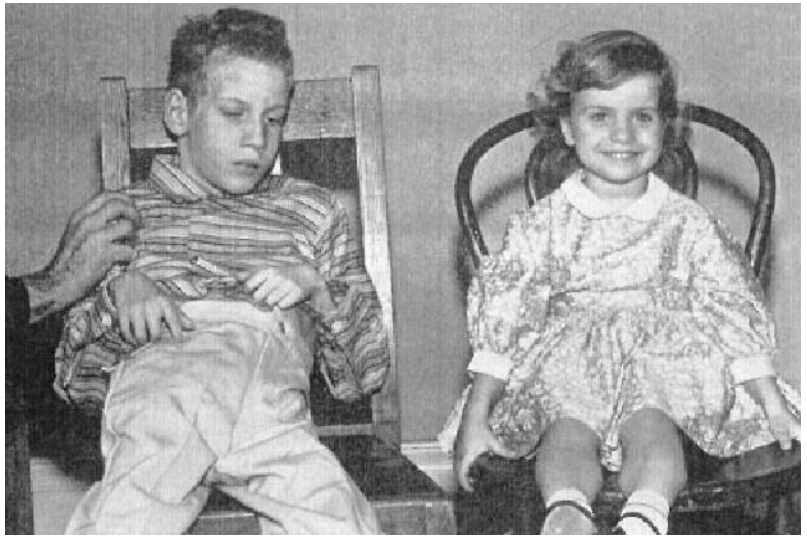
Ca. 80% af sjældne sygdomme er genetiske



Der kendes mere end 7000 sjældne sygdomme

Efter https://genomize.com/are-rare-diseases-really-rare/

Medfødte stofskiftesygdomme



Centerwall et al. Pediatrics 2000;105;89-103

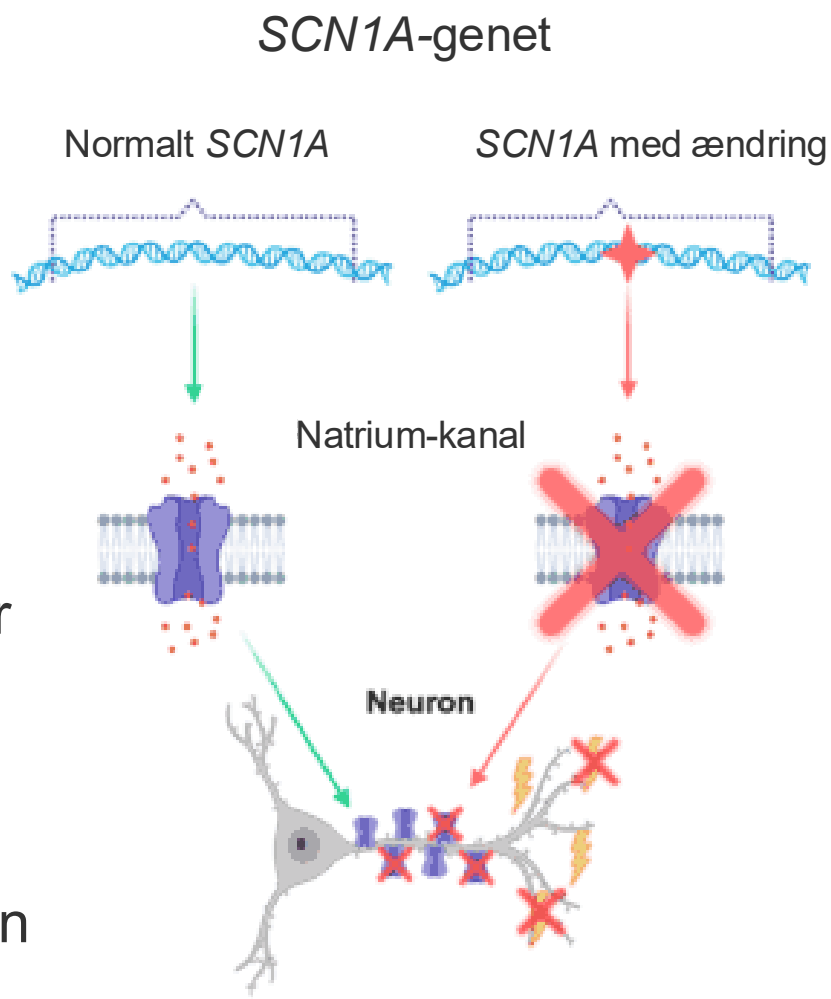
- Klassiske eksempel er PKU/Føllings sygdom
- Gruppe på mere end 1000 forskellige sygdomme
- En del af sygdommene kan diagnosticeres ved biokemisk analyse
- Ca. 20 medfødte stofskiftesygdomme er inkluderet i screeningen af nyfødte med hælprøve
- Behandling omfatter fx diæt, vitamintilskud, knoglemarvstransplantation
- Tidlig diagnostik og behandling kan forhindre fx hjerneskader



Genetiske epilepsier

- Dravet syndrom skyldes ændring i *SCN1A*-genet
- Svært epilepsisyndrom, som starter tidligt i livet
- Nedsat funktion af natriumkanal i hjerneceller
- Undgå epilepsimedicin, der blokerer natriumkanaler

- Mere end 3-400 forskellige genetiske epilepsier
- Genetisk fund kan vejlede ift. valg af epilepsimedicin

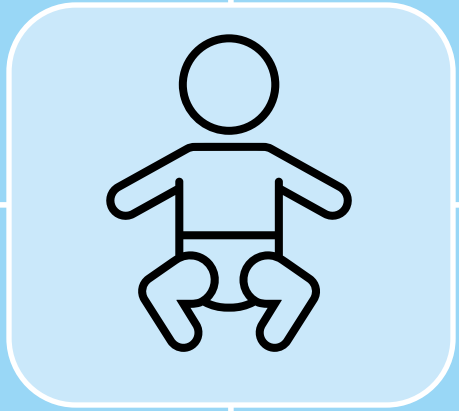


https://dravetfoundation.org/

Hurtig helgenomsekventering: ”Akut sygt barn”-analyse

Bevilling fra Region H i 2018: Ny behandling

Svartid 4-14 dage



Ca. 1400 patienter siden 2018

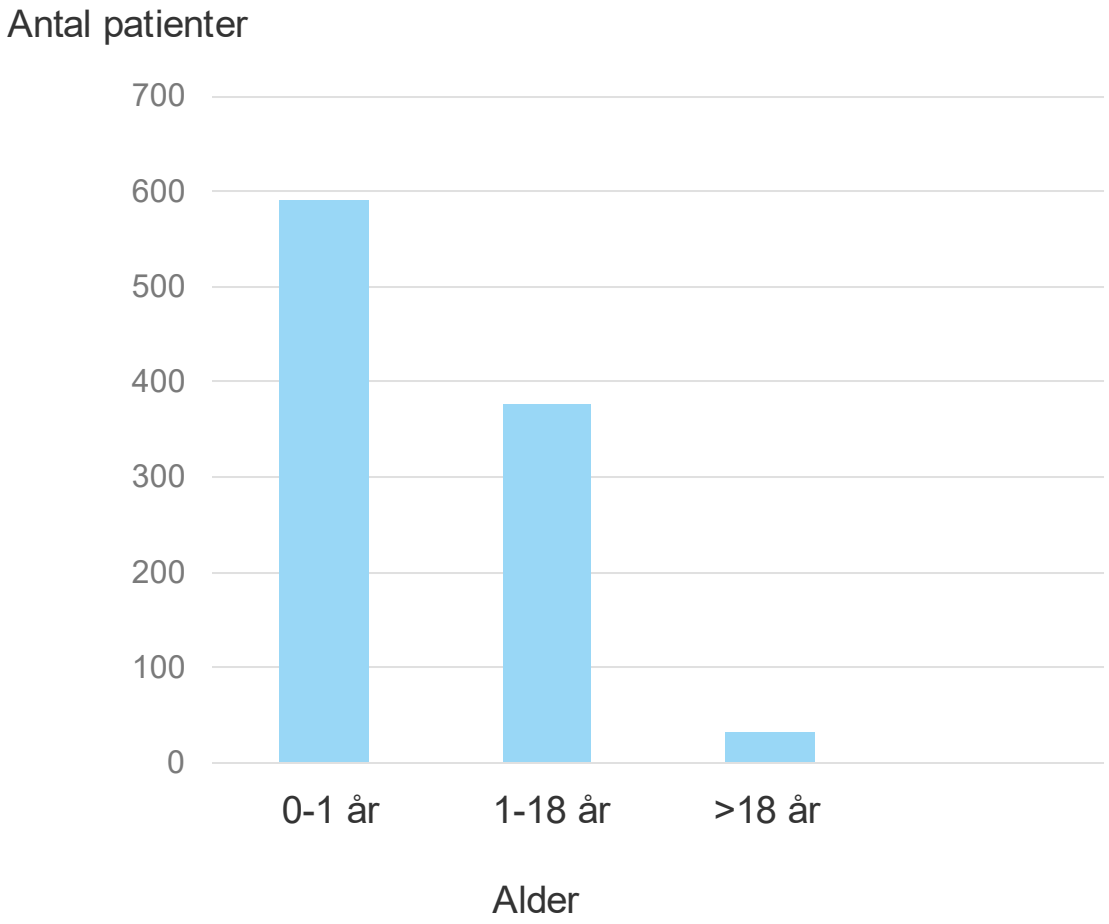
Indikations-området udvidet til bl.a. nyre-, hjerte- og hjernesygdom



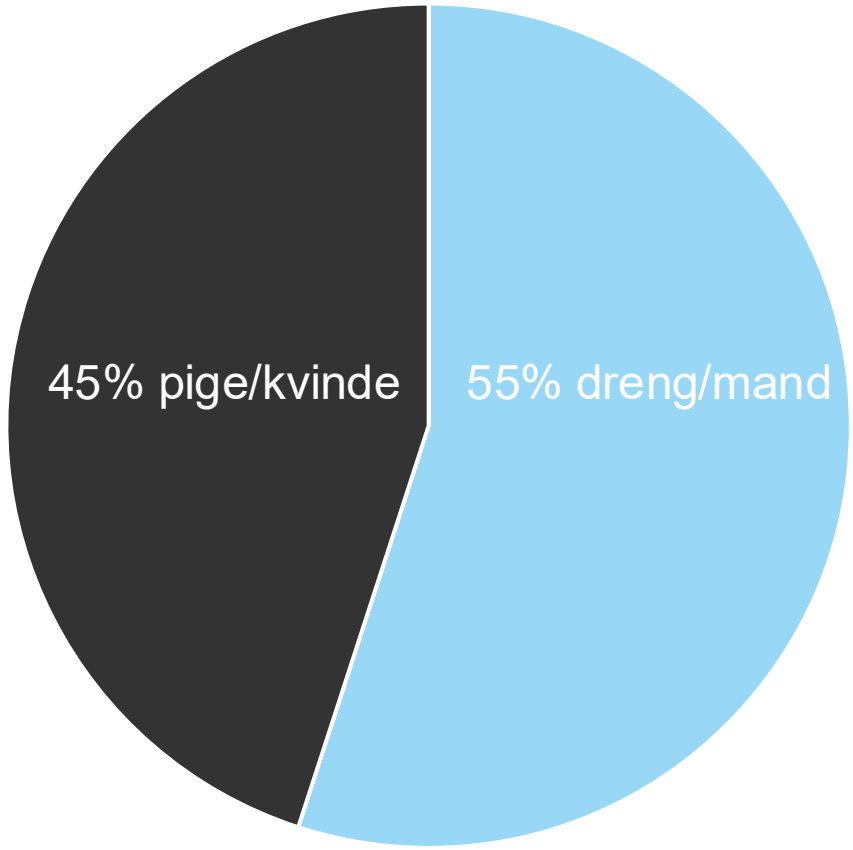
Lignende tilbud i region Nordjylland, Midtjylland og Syddanmark etableret senere

Resultater for de første 1000 patienter

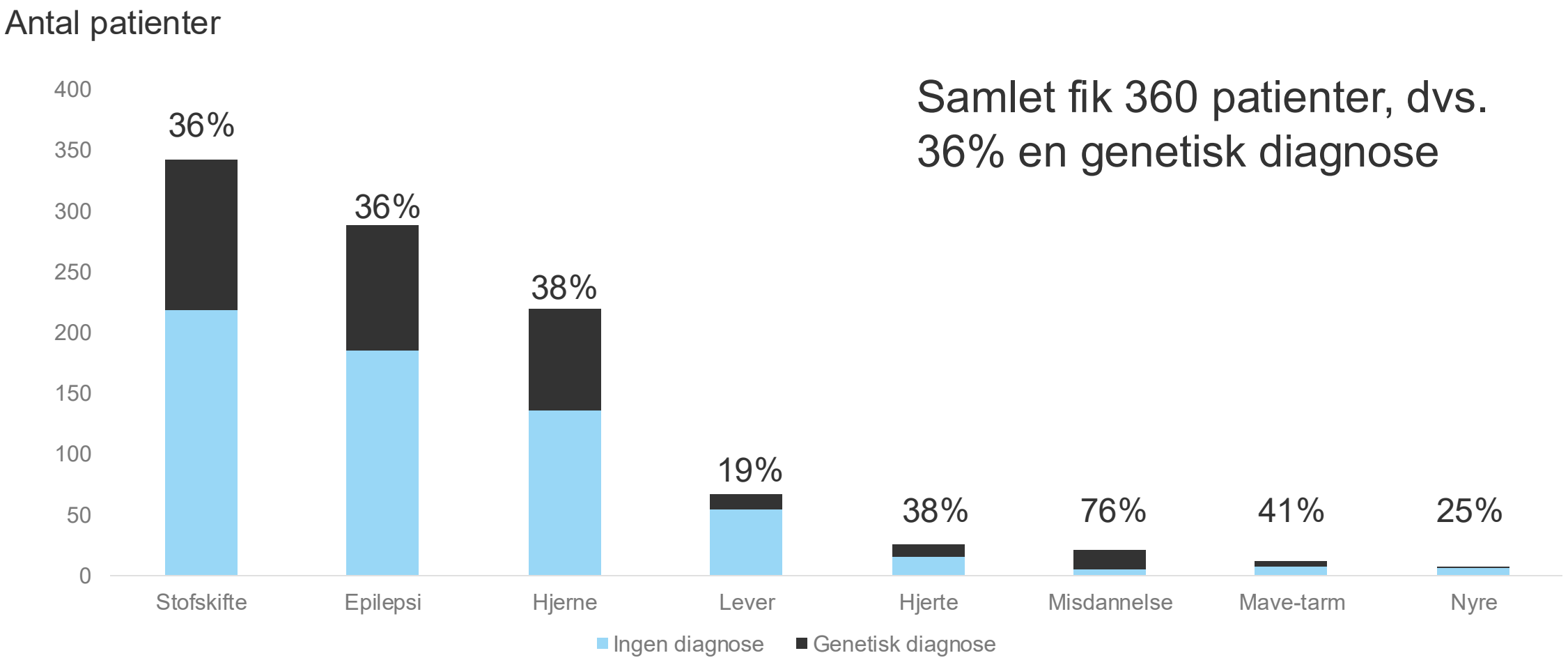
Aldersfordeling



Kønsfordeling

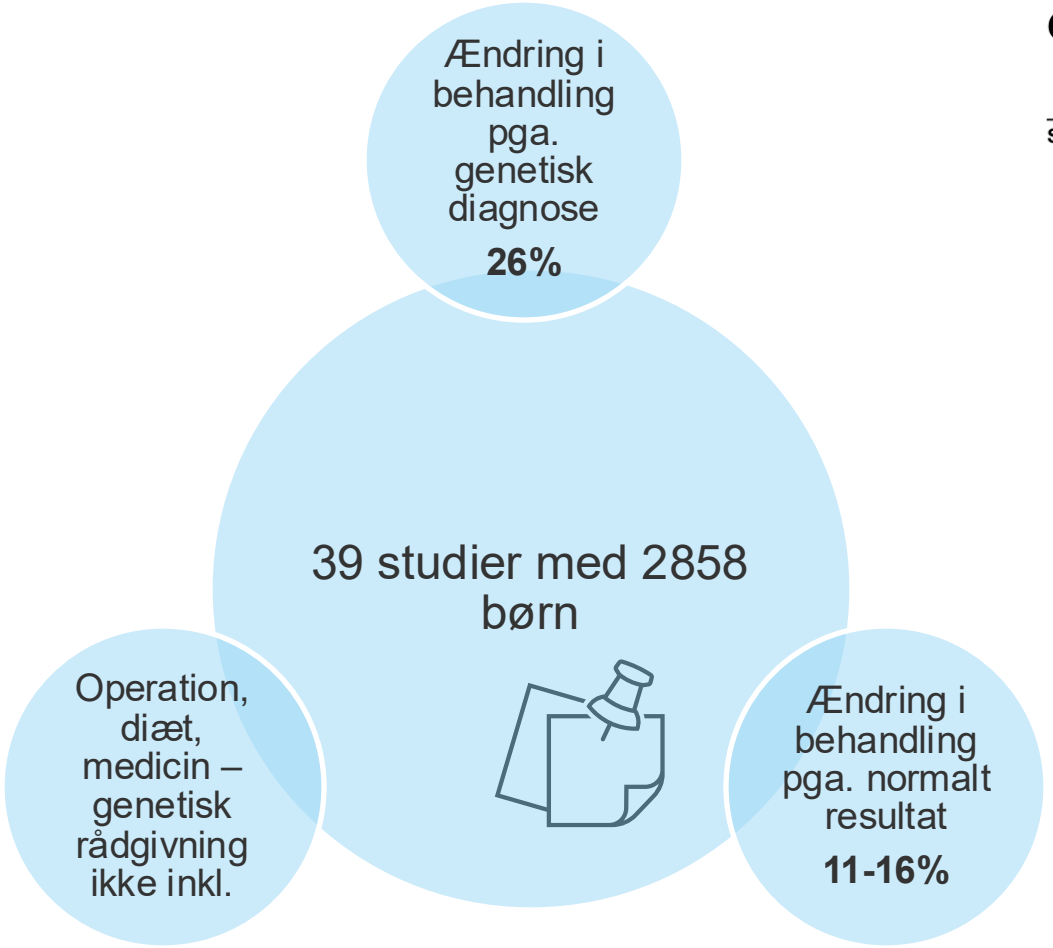


Antal som fik en genetisk diagnose fordelt på henvisningsårsag



Samlet fik 360 patienter, dvs. 36% en genetisk diagnose

Hvor ofte har en diagnose betydning for behandling?



npj | genomic medicine
Review article
Published in partnership with CEGMR, King Abdulaziz University
https://doi.org/10.1038/s41525-024-00404-0

Rapid genomic sequencing for genetic disease diagnosis and therapy in intensive care units: a review

Check for updates

Stephen F. Kingsmore ✉, Russell Nofsinger & Kasia Ellsworth

På liste til hjertetransplantation

Ophør af behandling

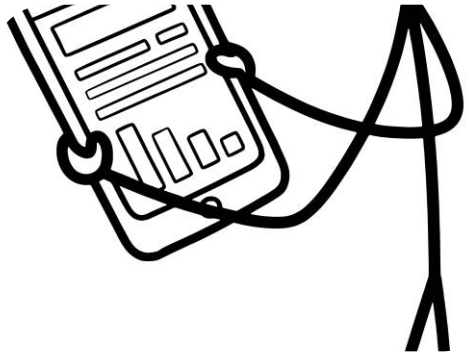
Hvorfor er en (hurtig) genetisk diagnose vigtig?



Tidlig behandling, klinisk opfølgning

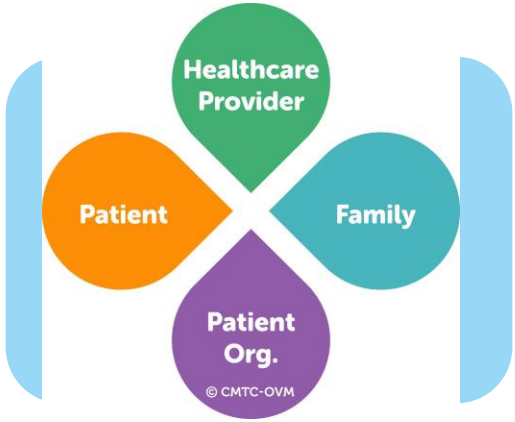
Forebygge komplikationer

Indgå i behandlingsforsøg



Undgå undersøgelser

Familieplanlægning



Kontakt til andre

Hvad er fremtiden for patienter med sjældne sygdomme?

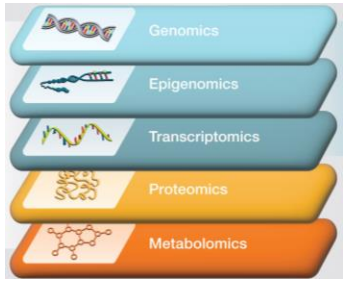
- Undersøgelse for flere sygdomme i hælprøven

Diagnostik og behandling før symptomer



- Flere patienter med en sjælden sygdom får en diagnose

Forbedret diagnostik og viden



https://www.thermofisher.com/

- Flere patienter får en behandling

Udvikling af behandling



- I sundheds-væsenet og befolkningen
- Hvordan er det at leve med en sjælden sygdom?

Øget opmærksomhed







Helgenomsekventering i laboratoriet

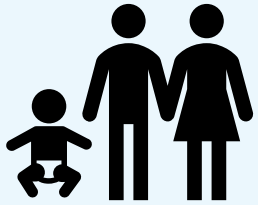
Christina Westmose Yde
MDxCore, Afdeling for Klinisk Biokemi, Rigshospitalet

Prøveflow for helgenomsekventering i laboratoriet



Digital rekvisition i Sundhedsplatformen (SP)

→ Elektronisk information







- Patient ID
- Analyse
- Prioritet (haste)





✓ Automatisering
✓ Sporbarhed



Helgenomsekventering

96 pr run

DAG 1





www.qiagen.com

DNA oprensning

96 pr run

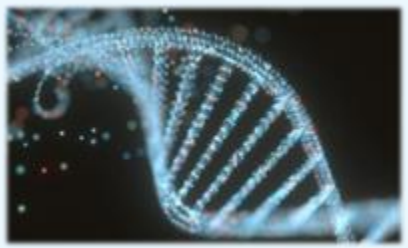
DAG 2-3



www.illumina.com

Automatiseret workflow

Large scale sekventering



Genom data

Fortolkning

Kontrolanalyse

96 pr run

DAG 1



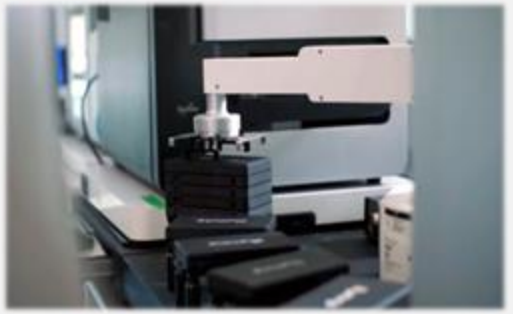


www.qiagen.com

DNA oprensning

384 pr run

DAG 2-4



www.illumina.com

Automatiseret workflow



Fingerprinting (ID-SNP data)

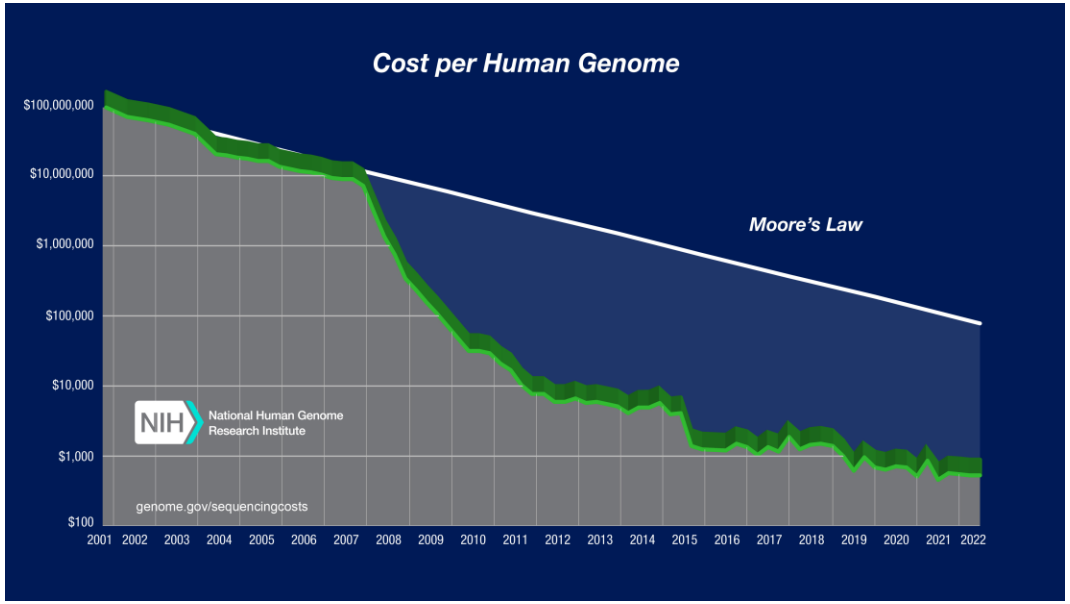
✓ **Kvalitetskontrol**

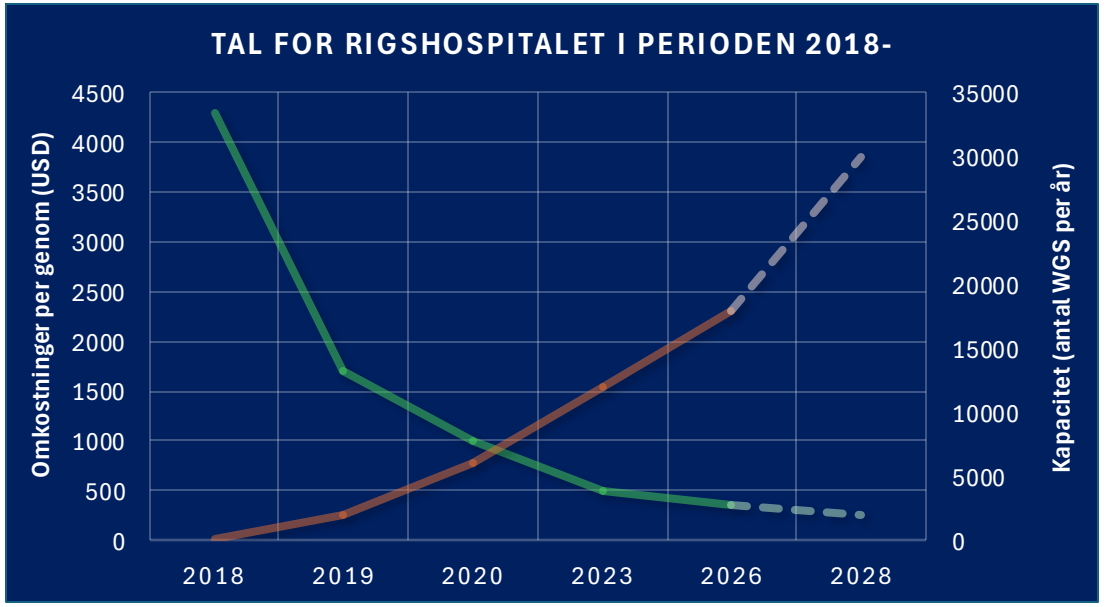
Hvordan sikrer vi hurtig analyse til akut syge patienter?

- **HASTE** mærke sikrer, at prøven altid prioriteres foran andre prøver i laboratoriet og til dataprocessering
- Hasteprøver sekventeres på **hurtigere flowceller** (tager ca. 1 døgn) i daglige workflows
- **Data frigives** til fortolkning parallelt med kvalitetstjek
- **Tæt samarbejde** i hele arbejdsgangen



Helgenomsekventering – et historisk overblik



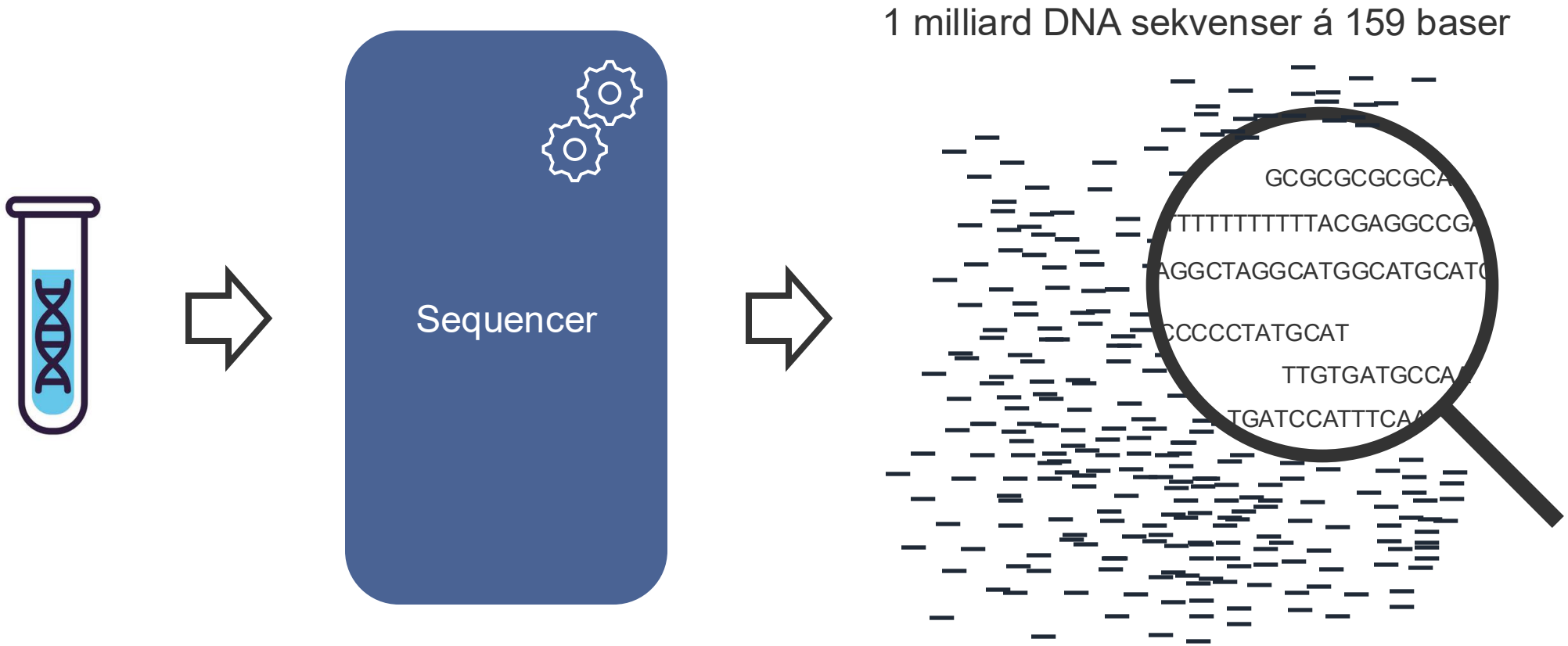


- Det første humane genom: Flere år og enorme ressourcer
- I dag: Analysen tager få dage, mens omkostninger til sekventering er faldet drastisk
- Kombination af **lavere omkostninger**, **højere kapacitet** og **hurtigere svartider** har gjort helgenomsekventering til en langt mere tilgængelig metode til diagnostik

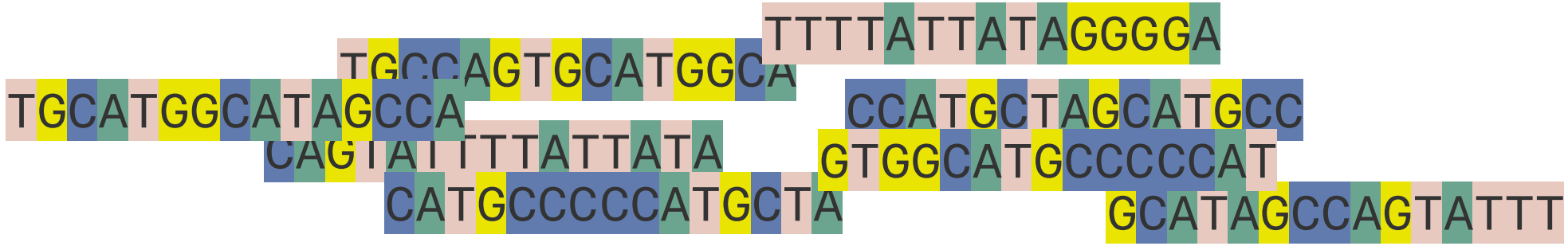
Bioinformatisk processering og fortolkning af helgenomsekventeringsdata

Mads Bak
Klinisk laboratoriegentiker, ph.d.
Afdeling for Genetik, Rigshospitalet

Helgenomsekventering



Alignment





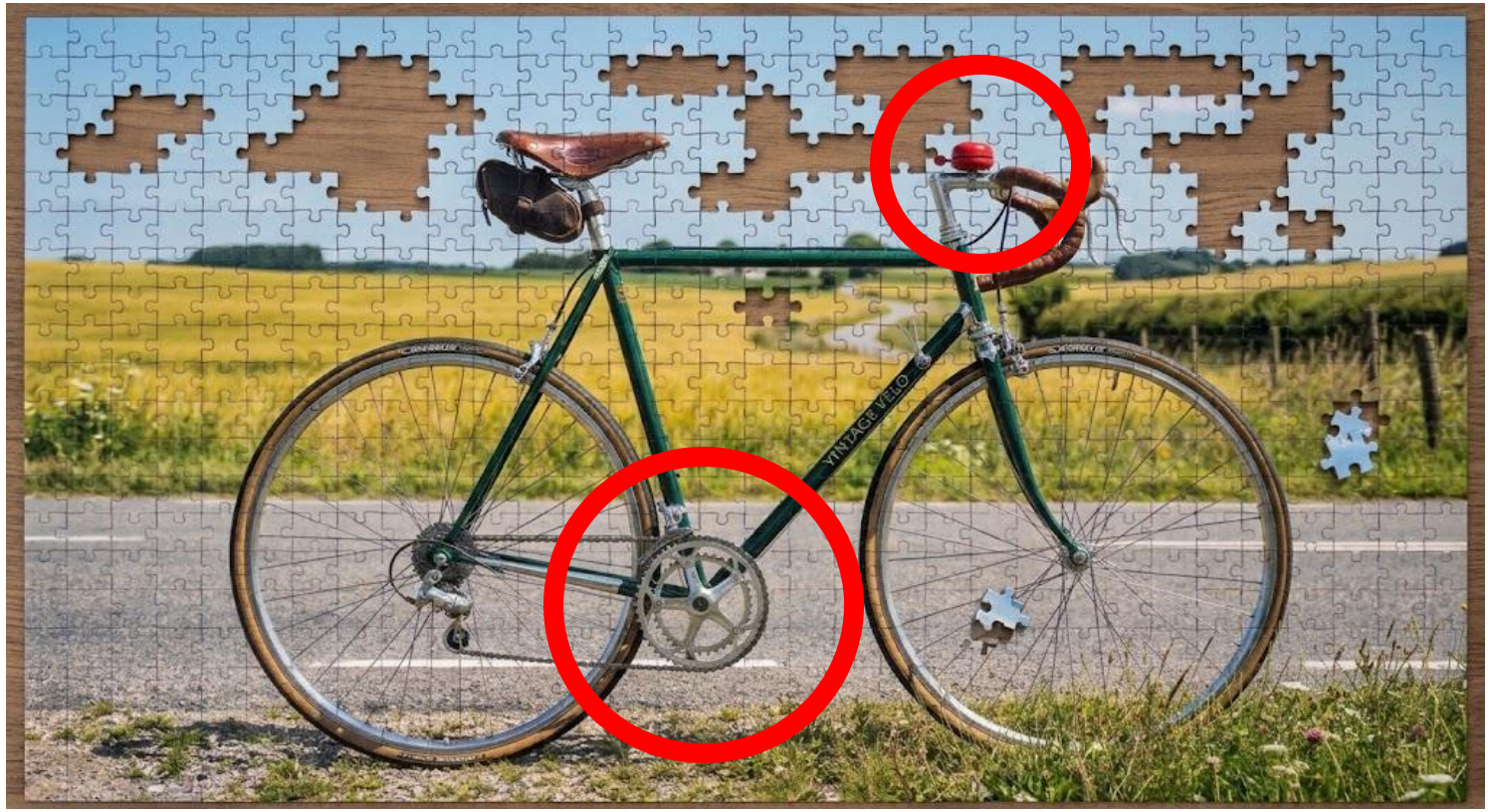
Reference genom

Alignment



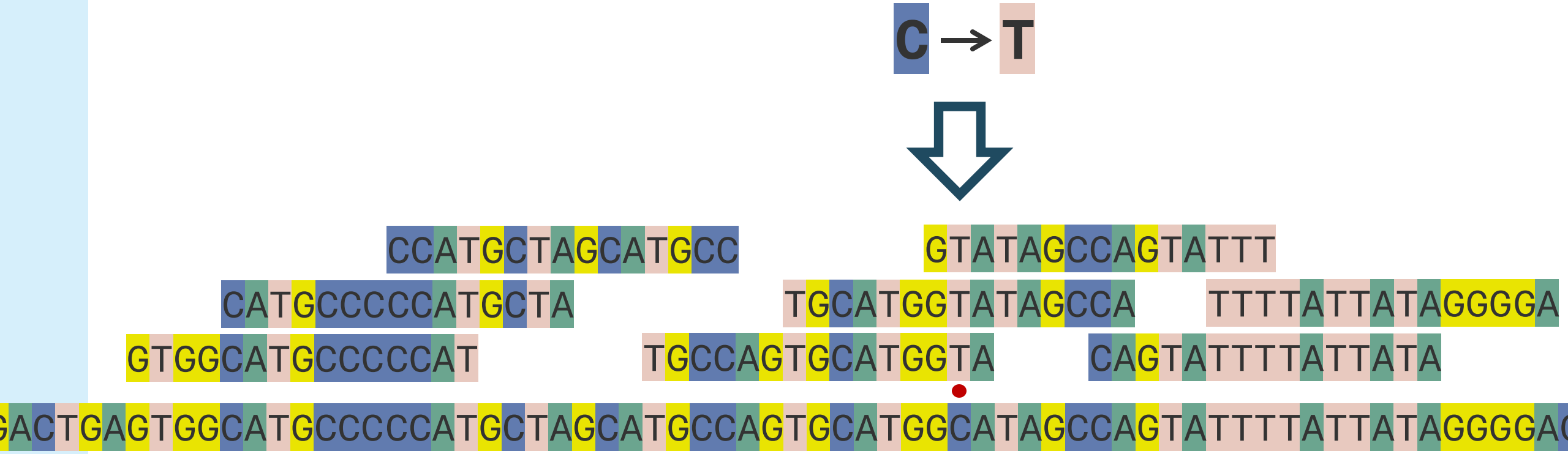

VELO KLASSIKER
VINTAGE RACERCYKEL
Puslespil med 1 milliard brikker
100% RETUR
VINTAGE RACERCYKEL

Variantkald – Find 5 millioner fejl



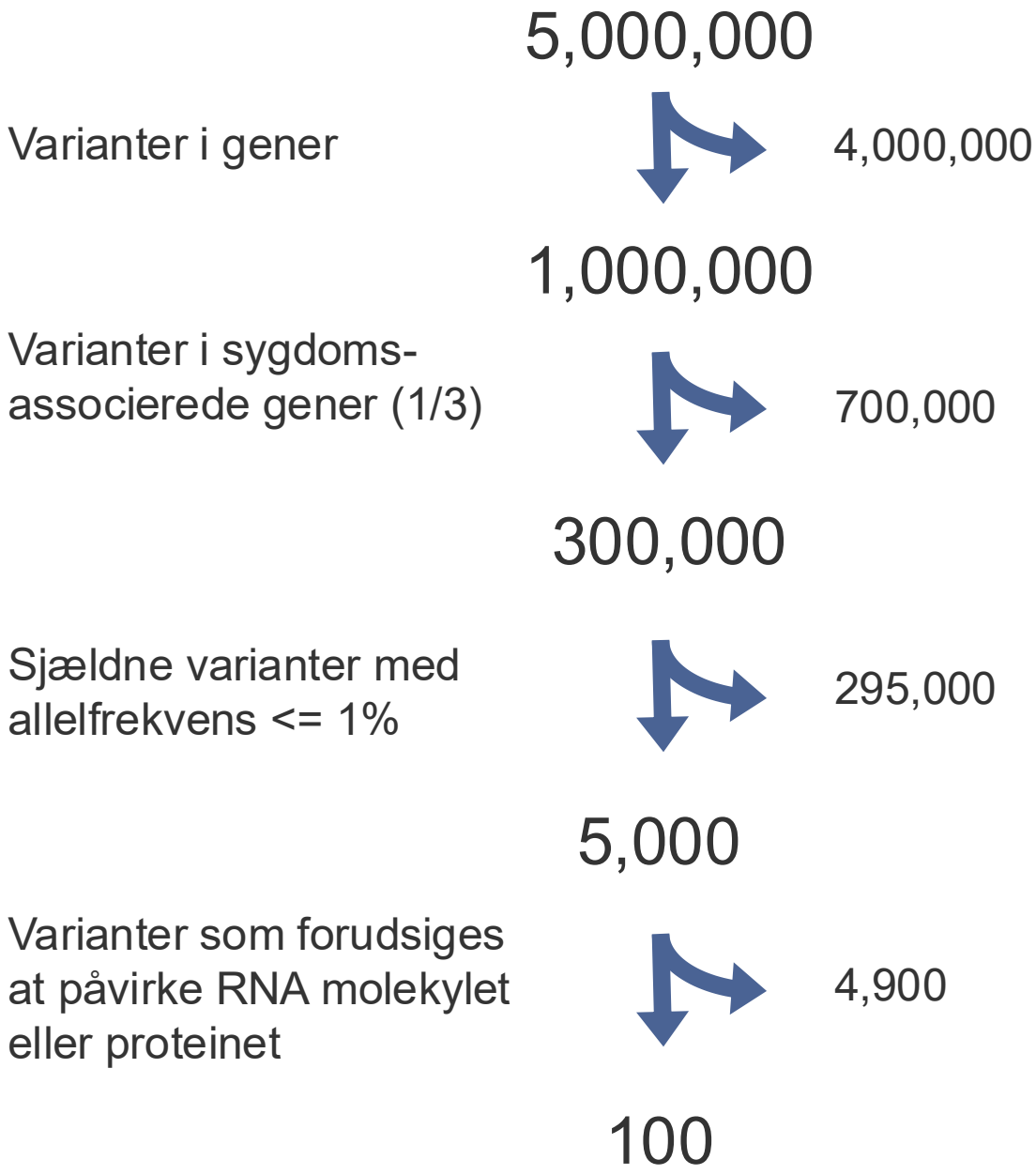


Variantkald – Find 5 millioner fejl



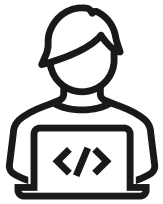
Reference genom

Variantfiltrering



Variantfortolkning

64%
Intet abnormt



Klinisk akademiker

0-4 varianter

Læge



0-4 varianter

36%
Variant forklarer patientens sygdomsbillede



Genetik som klinisk beslutningsstøtte

Filip Castberg, børnelæge
Medicinsk Afdeling, Dronning Ingrids Hospital, Nuuk
Afdelingen for Børn og Unge, Rigshospitalet

4 måneder gammel dreng

- Ukompliceret graviditet og fødsel
- Normal udvikling



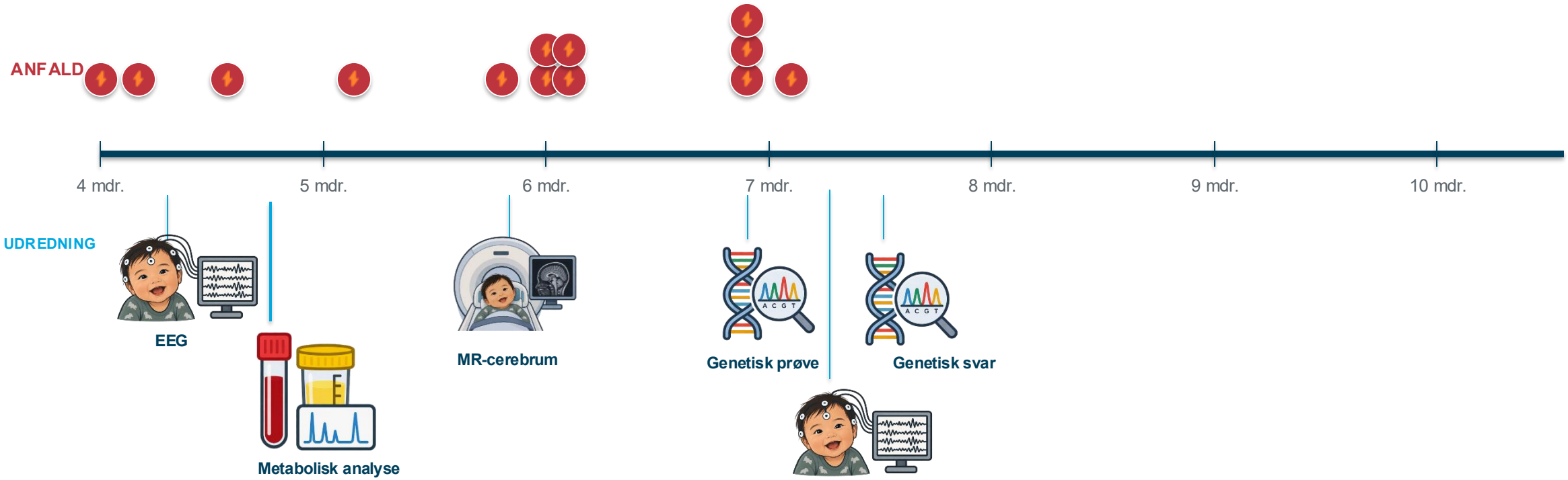


Debut med kramper

- Toniske kramper med opspænding i arme, knyttede hænder, øjendrejning.
  - Under søvn
  - 2 minutters varighed
  - Afebril
- Udskrives velbefindende dagen efter.
- EEG med søvn bestilles.

Rigshospitalet

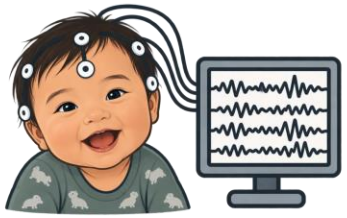
Sygdomsforløb



Børneneurologens diagnostiske værktøjskasse

ved infantilt debuterende epilepsi

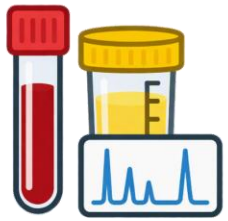
DIAGNOSTISK VÆRKTØJSKASSE



EEG



MR-cerebrum



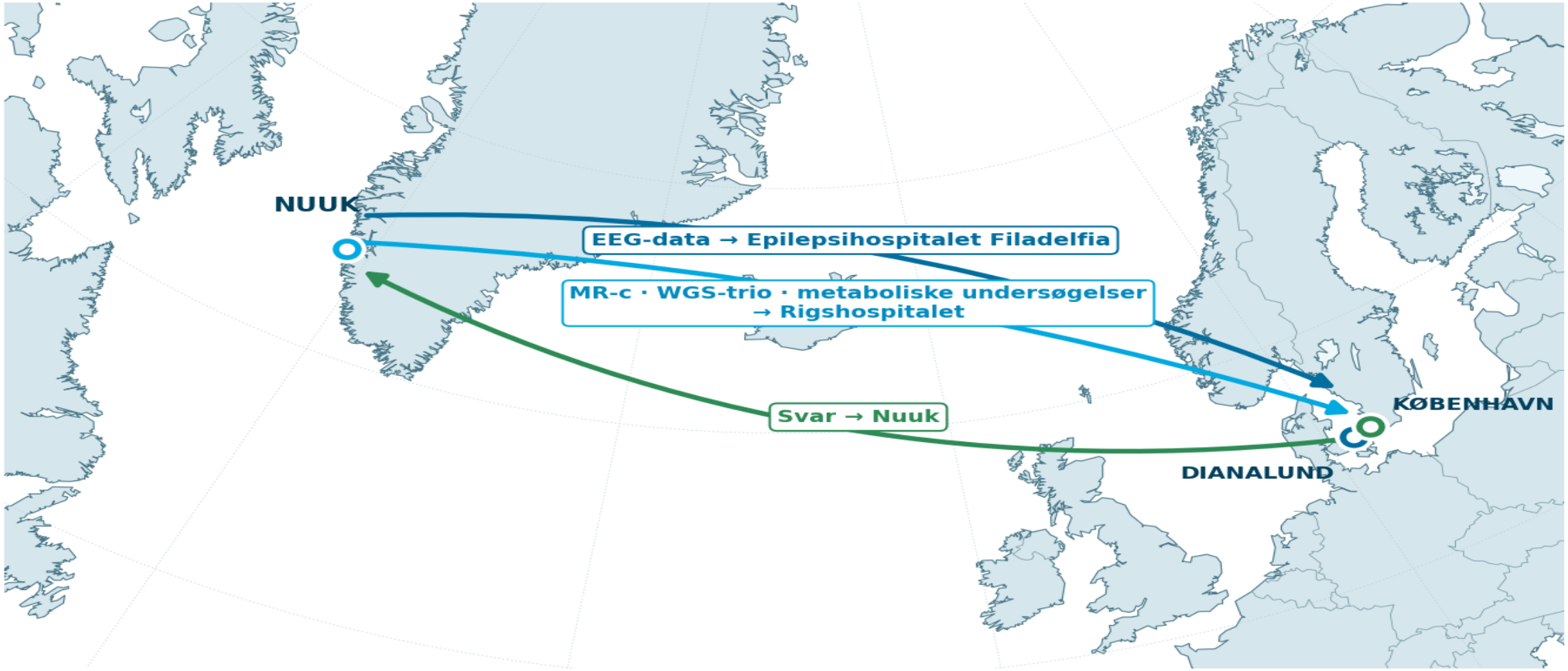
Metabolisk undersøgelse



Genetik (Helgenomsekventering)

Diagnostisk samarbejde fra Nuuk til Danmark

EEG-data analyseres på Epilepsihospitalet Filadelfia; øvrige undersøgelser på Rigshospitalet



Svar formidles tilbage til det kliniske team i Nuuk

Rigshospitalet

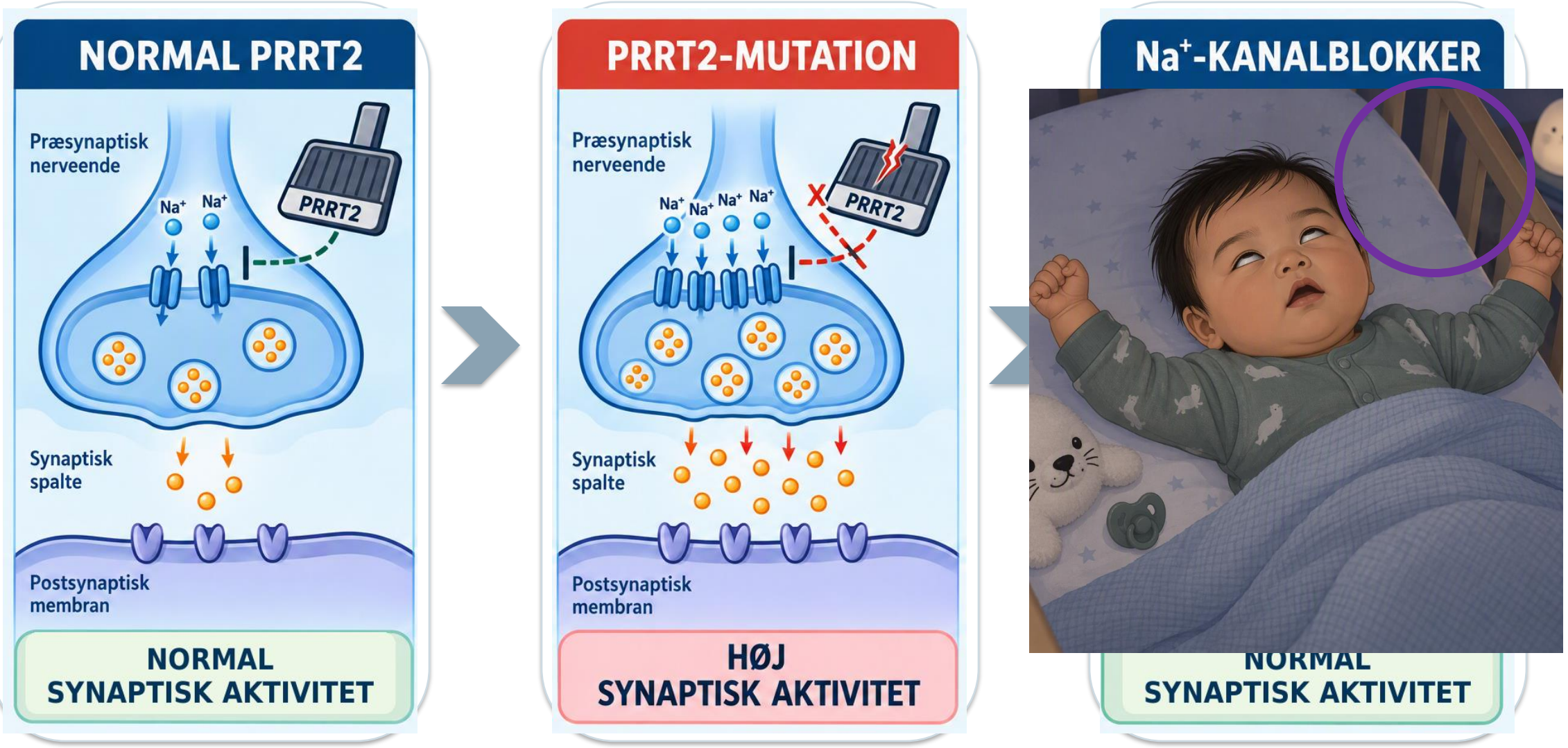
Børneneurologens diagnostiske værktøjskasse

ved infantilt debuterende epilepsi



PRRT2 styrer ”bremsen” på natriumkanalerne i nervecellerne

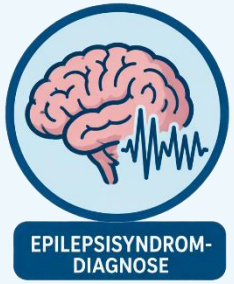
Øget Na^+-influx → Neuronal hypereksitabilitet→ Anfaldstendens og anfaldsklynger



Genetisk diagnose med klinisk konsekvens



De novo-variant i PRRT2



PRRT2-relateret Self-limited Infantile Epilepsy (SeLIE)



ÆNDRET BEHANDLING

Carbamazepin/Oxcarbazepin som førstevalg

Levetiracetam som alternativ

Fra empirisk til syndromvejledt behandling



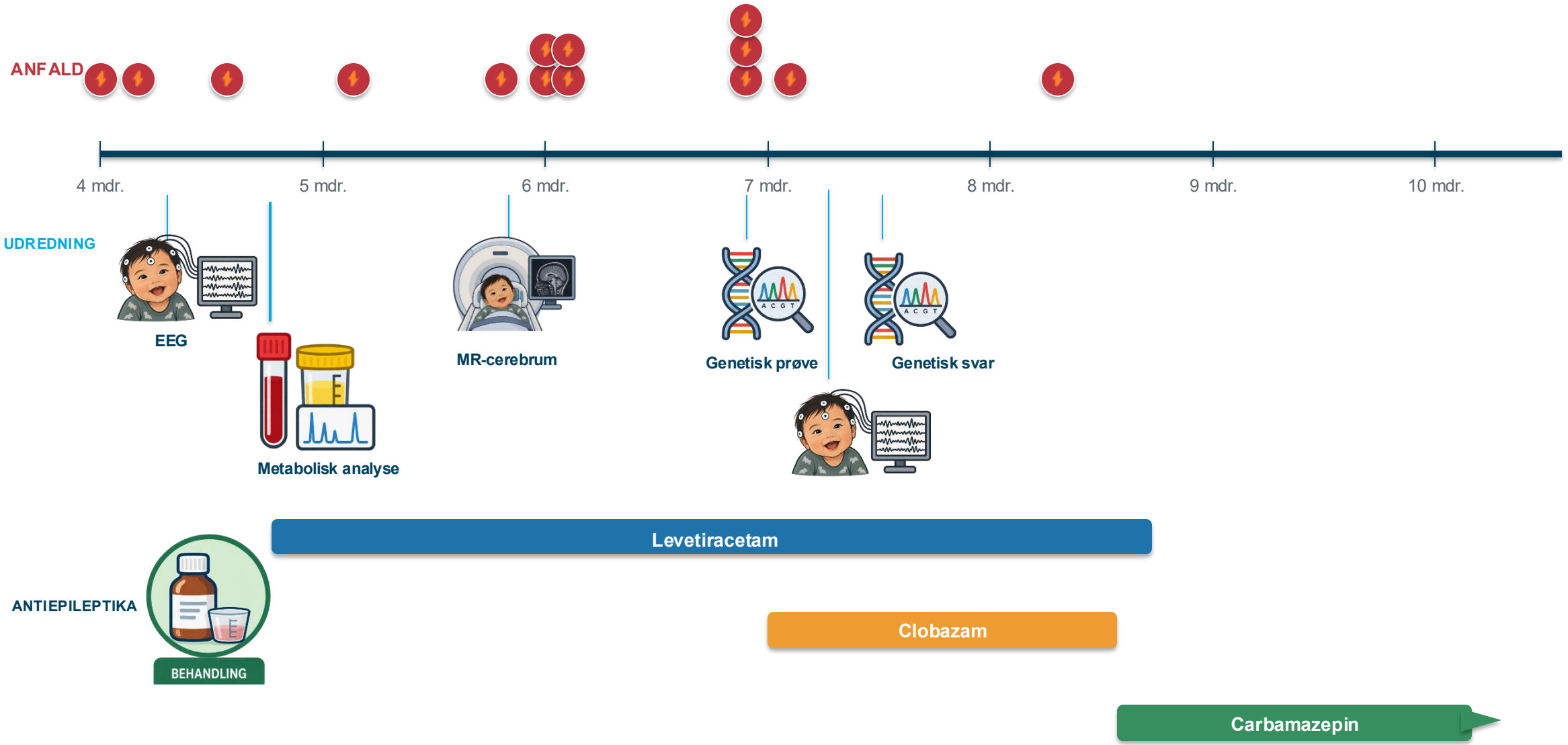
PROGNOSE

Forventet remission af epilepsien og normal udvikling

Rådgivning om mulig senere paroksystisk kinesiogen dyskinesi og migræne

Rigshospitalet

Sygdomsforløb











GENETISK DIAGNOSE



BEHANDLING

REGION H


Grand Rounds
Rigshospitalet
Paneldebat
rigshospitalet.dk/grandrounds



Grand Rounds

Rigshospitalet

Tak for i dag

Næste Grand Round 28. januar 2027

"Variationer i kønskarakteristika"