



Anbefalinger for patientgruppen *audiogenetik*

Retningslinjer for helgenomsekventering i regi af
Nationalt Genom Center

Udarbejdet af nationalt specialistnetværk for audiogenetik januar - april 2022

Kommenteret af arbejdsgruppen for fortolkning d. 16. maj 2022

Kommenteret af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering d. 17. maj 2022

Godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin maj/juni 2022

Indhold:

Specialistnetværkets medlemmer.....	4
Resumé af anbefalinger	5
Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>audiogenetik</i>	8

Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Birgitte Nybo (<i>formand</i>)
Region Nordjylland	Klinisk genetik	Allan Thomas Højland (<i>næstformand</i>)
Region Midtjylland	Øre-, næse- og halssygdomme	Bjarke Edholm
Region Syddanmark	Klinisk genetik	Pernille Tørring
Region Sjælland	Øre-, næse- og halssygdomme	Janko Moritz
Region Hovedstaden	Øre-, næse- og halskirurgi og audiologi	Michael Bille
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Nanna Dahl Rendtorff
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Mette Bertelsen
Lægevidenskabelige Selskaber	Øre-, næse- og halskirurgi og audiologi	Jesper Borchorst Yde
Regioners Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram		Ingen udepeget
Danske Patienter	Sjældne diagnoser	Mathilde Pedersen

Specialistnetværkets møderække: 26. januar, 23. februar, 23. marts og 27. april 2022 (referater kan findes [her](#)).

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

- Patienter med genetisk betinget hørenedsættelse/døvhed, non-syndromisk og syndromisk

Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *audiogenetik*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 8-28. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
Indikationer	<p>Patientgruppen audiogenetik indeholder følgende to indikationer:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Non-syndromisk hørenedsættelse2. Syndromisk hørenedsættelse <p>Det bemærkes, at der kan være overlap til beskrevne indikationer i anbefalinger for patientgruppen <i>børn og voksne med sjældne sygdomme</i>.</p>
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet ca. 320 per år. Der skal benyttes ca. 960 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer nyhenviste og familie (trio) analyser.</p> <p>Det er derudover estimeret, at ca. 470 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering. Dette vil svare til ca. 915 helgenomsekventeringer over 3 år, da ikke alle vil få foretaget familie (trio) analyser.</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<p>Helgenomsekventering forventes at erstatte den nuværende genetiske diagnostik foretaget via targeterede eller virtuelle NGS-genpaneler (Next Generation Sequencing) i de fleste tilfælde.</p> <p>Hos nogle patienter med specifikke indikationer vil det fortsat være relevant at påbegynde udredning med Sanger sekventering, MLPA eller med mindre targeterede eller virtuelle NGS-genpaneler, som første diagnostiske trin. Det anbefales endvidere, at helgenomsekventering så vidt muligt foregår som trio-analyse med efterfølgende fokus på analyse af data fra proband.</p>
Diagnostisk udbytte	<p><u>Nuværende diagnostik</u></p> <p>Patienter med mistanke om genetisk betinget hørenedsættelse tilbydes på nuværende tidspunkt, afhængig af indikationen, enkelt-gen analyse med Sanger-sekventering, MLPA, targeterede eller virtuelle NGS-genpaneler.</p>

Non-syndromisk hørenedsættelse:

Internationale studier viser, at 13-67% af patienter med *non-syndromisk hørenedsættelse*, får stillet en genetisk diagnose, afhængig af forhåndsselektion af analyserede patienter. Danske patienter får en sikker genetisk diagnose i cirka 30-40% af tilfældene (ikke publiceret data).

Syndromisk hørenedsættelse:

Ved et mindre studie af patienter med forskellige former for *syndromisk hørenedsættelse* blev der fundet en genetisk diagnose hos ca. 35% (ikke publiceret data).

Ved overgang til helgenomsekventering

Non-syndromisk hørenedsættelse:

For patienter med *non-syndromisk hørenedsættelse* estimeres det, at helgenomsekventering vil øge det diagnostiske udbytte med 10-20 procentpoint såfremt henvisningsmønsteret ikke ændres. Usikkerheden ved dette estimat er dog stor, idet der ikke er kendskab til studier som kun vedrører *non-syndromisk hørenedsættelse*, der sammenligner det diagnostiske udbytte af exomsekventering/targeterede genpaneler med helgenomsekventering.

Syndromisk hørenedsættelse:

Det skønnes at op mod 35-55% af patienter med *syndromisk hørenedsættelse* vil få en genetisk diagnose baseret på erfaringerne af pilot-studie fra "The U.K. 100.000 Genomes Project".

Klinisk effekt for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

I fremtiden forventes helgenomsekventering at bidrage til:

- Hurtigere og mere effektiv identificering af en genetisk diagnose (eller fravær af en genetisk diagnose)
- Forbedret prognostisering og opfølgning
- Øget mulighed for en mere præcis genetisk rådgivning til patienten/familien
- Mere målrettet behandling, f.eks. CI-implantation, og udvikling på sigt af nye behandlingsformer herunder genterapier
- Bedre mulighed for fund af nye sygdomsgener og sygdomsmekanismer

Analyse- og laboratoriemæssige behov

Nødvendige for igangsættelse:

- SNV analyser
- CNV analyser
- Mitokondrie heteroplasm

SNV og CNV analyse er implementeret på NGC's infrastruktur. Mitokondriet sekventeres med en dybde >1000x i en standard WGS. Det skal dog afklares hvordan mitokondrieheteroplasmier bedst kan identificeres, således at varianter ikke filtreres fra i den bioinformatiske analyse.

Ikke nødvendig for igangsættelse:

- RNA analyser

Specialistnetværket ønsker at der i nogle få tilfælde benyttes RNA, som prøvemateriale

Specialistnetværket anbefaler, at oprenset DNA kan fremsendes til NGC's sekventeringsfaciliteter som prøvemateriale. Dette bl.a. for at sikre, at øvrige genetiske analyser, der foregår på de klinisk genetiske afdelinger, forsat kan tilbydes med samme kvalitet som forefindes i dag f.eks. ved akkrediterede prænatale- og bærer-analyser, hvor der inkluderes proband DNA som positiv kontrolprøve.

Anbefalinger fra specialistnetværket for *audiogenetik*

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 klinisk effekt patienten kan opnå set i forhold til eksisterende genetisk udredning. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Den fulde beskrivelse består af to afgrænsningsskemaer:

1. Non-syndromisk hørenedsættelse
2. Syndromisk hørenedsættelse

1. Indikation for non-syndromisk hørenedsættelse

Indikation	Non-syndromisk hørenedsættelse
Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)	Konduktiv, perceptiv eller blandet hørenedsættelse med mistanke om en monogen eller digen ætiologisk komponent (bl.a. DH90.0-91.9).
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>Arvelige sygdomme, hvor hørenedsættelse er det eneste erkendte sygdomstræk på udredningstidspunktet. Non-syndromisk hørenedsættelse er en meget heterogen sygdom, da patogene sekvensændringer i mere end 120 forskellige gener kan give non-syndromisk hørenedsættelse. Dertil kommer sekvensændringer i et antal ukendte gener, som kan give fænotypen og sekvensændringer i yderligere gener, der er relateret til syndromer, hvor hørenedsættelse kan være første og initialt eneste erkendte sygdomstræk.</p> <p>Hørenedsættelse påvirker mange dele af hverdagslivet. Hørenedsættelse hos børn kan have betydning for den talesproglige og sociale udvikling og kan være begrænsende i relation til skolegang og uddannelse. Hørenedsættelse kan besværliggøre kommunikation med venner og familie, karrierevalg, giver problemer med at følge med i sociale sammenhænge, høre musik og se TV. Derfor kan hørenedsættelse resultere i social isolation, give psykologiske vanskeligheder og påvirke kognitive funktioner.</p>

Bekymringer for om børn eller andre familiemedlemmer kan være disponeret for at udvikle hørenedsættelse forekommer ofte. Ligeledes er bekymring for om hørenedsættelsen er første tegn på en mere omfattende sygdom (syndromisk hørenedsættelse), hvor man med tiden vil udvikle symptomer fra andre organer.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi? Ja, og der skal være mistanke om en genetisk ætiologi til hørenedsættelsen.

Skal der være familiær disposition? Nej. Da non-syndromisk hørenedsættelse oftest nedarves autosomt recessivt, er der ikke krav om familiær disposition, men en familiær disposition øger sandsynligheden for en genetisk ætiologisk komponent. Derfor bør der spørges ud til hørenedsættelse hos første grads slægtninge (forældre, søskende og børn) og anden grads slægtninge (bedsteforældre, forældres søskende, søskendes børn og børnebørn). En grundig familieanamnese er også et vigtigt værktøj, når data skal fortolkes, eksempelvis ved fund af varianter af ukendt klinisk betydning.

Er der er særlige alderskriterier? Nej. Der er ikke særlige alderskriterier, men jo ældre patienten er ved debut af hørenedsættelse, jo mindre er sandsynligheden for en monogen ætiologi. Oftest vil det kun være relevant at foretage helgenomsekventering på personer med hørenedsættelse debuterende i barnealderen.

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende? Patienten skal have hørenedsættelse, der er klinisk bekræftet ved audiometri. Hørenedsættelsen bør være bilateral og kun i særlige tilfælde bør patienter med unilateral hørenedsættelse tilbydes helgenomsekventering for non-syndromisk hørenedsættelse. Der er ikke krav til sværhedsgraden af hørenedsættelsen, da en del kendte hørenedsættelsesgener disponerer til progredierende hørenedsættelse.

Der må ikke være tilstedeværelse af symptomer fra andre organsystemer, der giver mistanke om at hørenedsættelsen er del af et underliggende syndrom. Er dette tilfældet henvises til anden indikation under *specialistnetværket for audiogenetik*.

Første symptom kan være tilsyneladende non-syndromisk hørenedsættelse, hvor der senere tilkommer andre symptomer (f.eks. som

ved Usher og Pendred syndromer), hvilket betegnes som non-syndromic mimics, som kræver opfølgning¹.

Tilbud om helgenomsekventering vil altid bero på en konkret vurdering, hvor bl.a. mulig gavn af en genetisk diagnose for patienten og eventuelle familiemedlemmer også indgår.

Hvilke parakliniske undersøgelser skal foretages, før der tilbydes helgenomsekventering? (laboratoriediagnostik, inklusiv genetiske analyser, patologi, billeddiagnostik, andet?)

(Lav gerne flowchart)

Hørenedsættelsen skal være klinisk bekræftet ved audiometri.

Undersøgelse for CMV-infektion bør være foretaget forud for helgenomsekventering. Intrauterin CMV-infektion udelukker ikke genetisk betinget hørenedsættelse, hvorfor der i visse tilfælde stadig kan være indikation for at iværksætte helgenomsekventering hos disse patienter.

CT- og/eller MR-scanning af indre øre samt undersøgelse for Toxoplasma-, Rubella- og Herpes-infektion kan overvejes forud for helgenomsekventering, men behøver ikke være foretaget.

En grundig klinisk udredning er et vigtigt grundlag i forhold til at sikre høj kvalitet af den genetiske diagnostik med helgenomsekventering.

I nogle tilfælde kan det være relevant at foretage undersøgelse af enkelte gener forud for helgenomsekventering, hvis fænotypen og familiehistorien tilsiger det. Det kunne f.eks. være undersøgelse af GJB2-genet (DFNB1), STRC-genet (DFNB16) eller SLC26A4-genet (DFNB4+EVA/Pendred syndrom).

Se flowchart efter afgrænsningsskemaet.

Det vil endvidere være en fordel i det fortolkningsmæssige arbejde hvis familie-stamtræ er tilgængeligt.

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

Nej, der er ikke krav til varighed af tilstanden før henvisning til helgenomsekventering.

Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?

Nej, der kan dog overvejes udredning for intrauterin infektion, især CMV-infektion.

Er der særlige krav til forudgående behandling?

Nej, der er ikke krav til forudgående behandling.

<p>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)</p>	<p>Der er ikke krav til faglig drøftelse (se nedenstående punkt) forud for rekvirering af helgenomsekventering.</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>Forud for rekvirering af helgenomsekventering bør patienten være vurderet af speciallæge i klinisk genetik med erfaring inden for arvelig hørenedsættelse og/eller speciallæge i Oto-Rhino-Laryngologi med fagområde inden for medicinsk audiologi og ansættelse i en afdeling, der ifølge specialeplanen for Oto-Rhino-Laryngologi må varetage udredningen af patienten.</p>
<p>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</p>	<p>Nej, ikke ud over kravene til information forud for omfattende genomisk sekventering.</p>
<p>Er der anbefalinger om særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data, herunder anbefaling om MDT?</p> <p>Andet?</p>	<p>Analyse og fortolkning af data bør foregå via de Klinisk Genetiske Afdelinger. Dette af hensyn til at analyse og fortolkning ikke bliver forringet i forhold til hvordan det foregår via de Klinisk Genetiske Afdelinger i dag inkl. bl.a. i akkrediterede laboratorie-miljøer med dokumenteret erfaring inden for audiogenetiske analyser og med internationale faglige netværk.</p> <p>Den kliniske varetagelse af analysesvar og formidling af prøvesvar bør ligeledes foregå på eller i tæt samarbejde med de Klinisk Genetiske Afdelinger. Analyseresultater, herunder genetiske fund/varianter, som der kan være usikkerhed omkring, bør desuden kunne diskuteres i et relevant multidisciplinært samarbejde, eksempelvis i AudioGENet under Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG). Ligeledes tilrådes mulighed for multidisciplinære drøftelser mellem Audiologi/ØNH og Klinisk Genetik lokalt eller regionalt, hvor komplekse tilfælde kan diskuteres både før og efter analysesvaret forelægger.</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>Der forventes 250 nyhenviste patienter per år. Da der anbefales trio-undersøgelser, vil det svare til 750 helgenomer per år på landsplan. Dette er et skøn, der bygger på antallet af nyhenviste til NSHL-genpanelundersøgelse på Aalborg Universitetshospital fra Region Nordjylland i 2020 og 2021.</p>
---	--

Findes der en gruppe af tidligere henviste/diagnosticerede patienter i klinisk forløb, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering?

Ja Nej

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

Angiv forventet samlet antal: cirka 400 (skøn på basis af antallet af tidligere undersøgelser foretaget på Rigshospitalet og Aalborg Universitetshospital). Det er usikkert hvor mange af disse, der enten har udfyldt relevant samtykke til omfattende genomisk sekventering eller har givet tilladelse til at de må kontaktes igen.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år 2 år 3 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Patienter med mistanke om genetisk betinget hørenedsættelse tilbydes på nuværende tidspunkt, afhængig af indikation, enkelt-gen analyse med Sanger sekventering/MLPA, targeterede eller virtuelle NGS genpaneler.

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

Helgenomsekventering forventes, i NGC-regi, at erstatte den nuværende genetiske diagnostik foretaget via targeterede eller virtuelle genpaneler. For nogle patienter med specifikke indikationer gælder det fortsat, at det vil være relevant at foretage f.eks. Sanger-sekventering, MLPA eller genpanel analyse forud for helgenomsekventering (se flowchart under afgrænsningsskemaet).

Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient?

Trio-genomanalyse, hvor sekventeringsdata fra forældrene til index også indgår i analysen, anbefales. Trio-genomanalyse vil generelt set nedsætte analysetiden og give et mere sikkert analysesvar med sjældnere behov for videre udredning i familien efter helgenomsekventering, herunder undersøgelse af en variant for de novo tilstand, maternel og/eller paternel nedarvning. I sjældne tilfælde vil det ikke være muligt at gennemføre analysen som trio, da en eller begge forældre ikke kan/vil medvirke til undersøgelsen. I disse tilfælde vil single- eller duo-analyse blive anvendt.

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

Se venligst ovenstående punkt. Det anbefales så vidt muligt at generere data på trio'er, men der analyseres kun i forhold til proband-prøven. Dette vil lette data fortolkningsdelen i form af øjeblikkelig tilgængelig viden omkring segregation/*de novo* tilstand for en given variant og dermed hurtigere og mere sikker diagnostik/større diagnostisk succesrate. Dette er også relevant i større familier, med

flere afficerede familiemedlemmer, hvor man har påvist en variant af ukendt betydning og er usikker på, om der kunne være andre former for non-syndromisk hørenedsættelse i familien.

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

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)
Oprensset DNA

Ved JA, beskriv behov:

Hos alle eller en delmængde (beskriv)?

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme Nej Ja
Der er behov for at undersøge mitokondrie-DNA herunder varianter med varierende heteroplasmigrad. Dette vil gælde for alle patienter.

Behov for anden dækning af genomet (standard = 30x) Nej Ja
Der er behov for analyse af mitokondrie-DNA hos alle patienter.

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

Det anbefales af dette specialistnetværk, at prøven først sendes til den Klinisk Genetiske Afdeling, der skal forestå dataanalysen, hvor prøven registreres. Den Kliniske Genetiske Afdeling udfylder rekviritionssedlen til NGC og sender herefter prøven til NGC. Herved er den Klinisk Genetiske Afdeling, der skal forestå dataanalysen, bevidst om volumen af prøver/data, der skal analyseres i den nærmeste fremtid og vil dermed kunne sikre at den efterfølgende dataanalyse foregår uden unødigt venten i relevante fortolkningsenheder. Ligeledes sikres et ensartet og mere optimalt prøveflow (der vil fortsat være prøver som undersøges ved anden metode forud for WGS), samt et prøveflow, der fortsat kan anvendes efter 2024.

Såfremt prøver sendes direkte til NGC uden først at være sendt til relevant Klinisk Genetisk afdeling, opfordrer dette specialistnetværk kraftigt til at en delmængde af patient DNA/blodprøve snarest efter, at prøven er modtaget på NGC, sendes til Regionernes Bio- og GenomBank. Dette af hensyn til, at de Kliniske Genetiske afdelinger herfra hurtigt vil kunne indhente DNA eller blod, så de Klinisk Genetiske afdelinger fortsat kan tilbyde samme kvalitet og hurtighed i f.eks. akkrediterede prænatale og bærer-analyser som forefindes i dag.

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år: 3

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

• nyhenviste patienter

• tidligere henviste/diagnosticerede patienter

Ønsket antal helgenomsekventeringer af 30x per år for nyhenviste patienter: 230 (og 500 forældreprøver) = 750 per år.

- Germline: 250 (og 500 forældreprøver)
- Somatisk: 0

Ønsket antal helgenomsekventeringer af 30x per år for tidligere henviste/diagnosticerede patienter: 135 (og 100 forældreprøver) = 235 per år.

- Germline: 135 (og 100 forældreprøver)
- Somatisk: 0

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 genetiske diagnostik?

(Indsæt referencer)

Patienter med non-syndromisk hørenedsættelse, der bliver henvist til større genpanelundersøgelse, får stillet en genetisk diagnose i 13-67% af tilfældene afhængig af forhåndsselektion af analyserede patienter^{2,3}. Danske patienter får en sikker genetisk diagnose i cirka 30-40% af tilfældene^{4,5}.

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

(Indsæt referencer)

Det estimeres, at et skifte fra nuværende undersøgelsesmetoder til helgenomsekventering vil øge det diagnostiske udbytte med 10-20 procentpoint, såfremt henvisningsmønsteret ikke ændres. Dette forventes ud fra sammenligninger mellem helexom- og helgenomsekventering inden for andre sygdomskategorier^{6,7}. I et britisk studie fandt man en molekylærgenetisk diagnose hos over 40% med hørenedsættelse⁸. Usikkerheden ved dette estimat er dog stor, idet der ikke er kendskab til studier om udelukkende non-syndromisk hørenedsættelse, der sammenligner diagnostisk udbytte af helexomsekventering/targeterede genpaneler og helgenomsekventering.

Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (jf. ovenstående

Det skønnes at op mod 40% af non-syndromisk hørenedsættelsepatienter, der får en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering, forventes at opnå en mere specifik behandling på sigt.

felt), forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling?

(Indsæt referencer)

På nuværende tidspunkt er den primære behandling af non-syndromisk hørenedsættelse symptombehandling med enten høreapparat eller cochlear implant (CI). Behandling med CI i stedet for høreapparat kommer på tale ved svær eller meget svær hørenedsættelse. I gråzone-tilfælde kan viden om tendens til progression gennem en molekylærgenetisk diagnose tale for tidligere implantation, som særligt hos børn har betydning for bedst mulig effekt af behandlingen med CI på kort og langt sigt.

Der ses en forskel i succesfuld CI outcome alt efter i hvilke gener de sygdomsgivende mutationer er placeret⁹.

Jo større viden, der opnås om de forskellige genetiske årsager til hørenedsættelse, jo større er chancen for at der på sigt kan udvikles nye behandlingsformer herunder genterapi. Dermed vil individuel behandling og rådgivning kunne gives til den enkelte (personlig medicin).

Op mod 30% af diagnoser stillet på patienter med forventet non-syndromisk hørenedsættelse (NSHL) viser sig at skyldes NSHL mimics, hvorfor der er tale om syndromisk hørenedsættelse, som debuterer non-syndromisk^{1,4}. Dermed vil disse patienter på et senere tidspunkt udvikle symptomer fra andre organsystemer og vil derfor skulle tilbydes kontrolprogram for kommende symptomer. Eksempelvis vil patienter med Jervell & Lange-Nielsen syndrom skulle tilbydes kardiologiske kontroller og patienter med Usher syndrom tilbydes oftalmologiske kontroller og patienter med Pendred syndrom skal tilbydes check af stofskifteparameter regelmæssigt.

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

En højere diagnostisk rate vil give flere verificerede diagnoser. Dette giver klarhed over diagnosen og mulighed for at tilbyde mere præcis familieudredning og genetisk rådgivning med mulighed for præsymptomatisk testning, bærertestning, prænatal diagnostik og ægsortering/præimplantations genetisk testning (PGT). Flere vil ligeledes blive diagnosticeret med NSHL mimics, hvor yderligere opfølgning/kontrolprogram kommer på tale, herunder påvirkning af valg af kommunikationsform, især hos de patienter, der vil udvikle dobbelt sansetab med tiden.

Ved molekylærgenetiske verificering af hørenedsættelsen kan progression af hørenedsættelsen i visse patienter forudses og disse patienter kan derfor have gavn af tidlig CI-implantation. Herved kan bedst mulig effekt af implantationen opnås på kort og lang sigt.

Med tiden forventes der udviklet nye behandlinger målrettet hørenedsættelse pga. mutationer i specifikke gener eller specifikke patogene varianter.

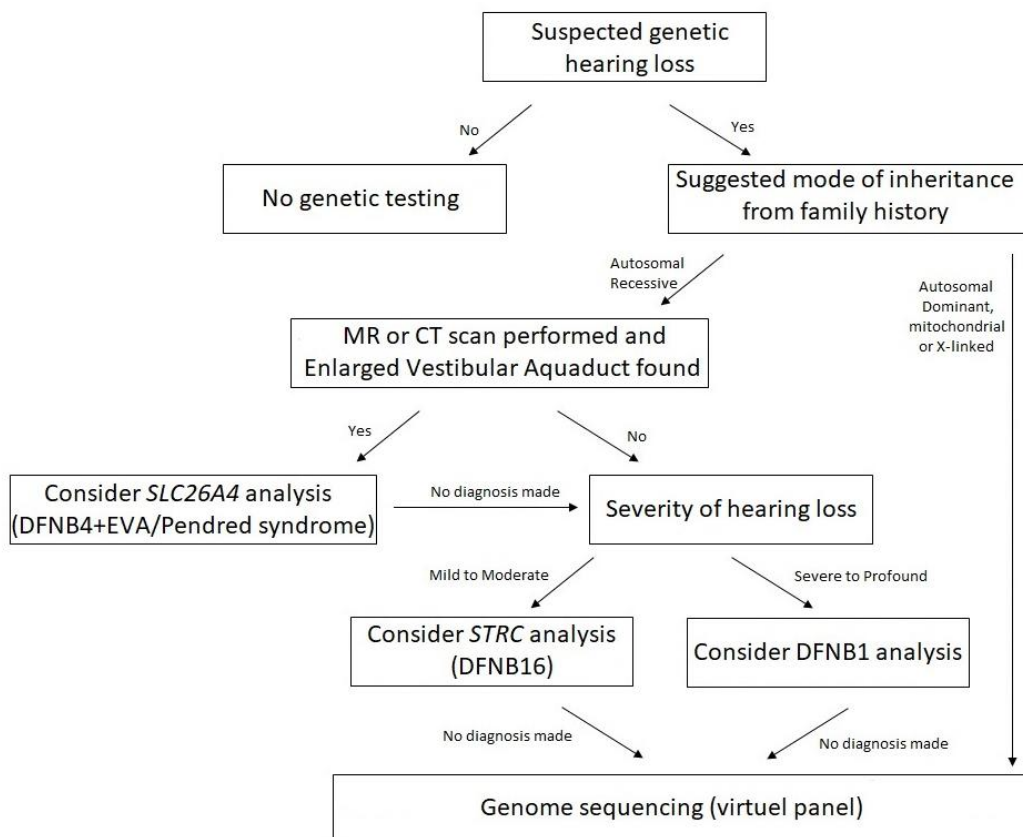
<ul style="list-style-type: none"> • ændre praksis for patientgruppen <p>(Indsæt referencer)</p>	<p>Da der kontinuerligt påvises nye non-syndromisk hørenedsættelsesgener er det hensigtsmæssigt at foretage analyse af virtuelle paneler, da de nye gener således hurtigt kan inkluderes i analysen. Ligeledes kan tidligere undersøgelser genanalyseres for varianter i disse nye gener uden behov for fornyet sekventering.</p> <p>I løbet af 2020 og 2021 er der ifølge Hereditary Hearing Loss Homepage påvist 6 nye non-syndromisk hørenedsættelsesgener¹⁰.</p>
<p>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?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge? • Hvorfra skal data hentes? Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv. • Hvordan kan opfølgningen tilrettelægges/hvordan kan data indsamles? 	<p>Det anbefales at der årligt følges op på:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiske rate med fokus på tilfælde hvor den molekylærgenetiske diagnose ændrer: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlingstilbud for patienten og/eller dennes familie • Kontroltilbud for patienten og/eller dennes familie • Anden måde har en klinisk konsekvens for patienten og/eller dennes familie <p>Der findes aktuelt ingen national variantdatabase for patientgruppen (kun lokale på de Kliniske Genetiske afdelinger), men der er regi af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik oprettet en følgegruppe for audiogenetik (AudioGENet) med deltagelse af repræsentanter fra de genetiske afdelinger. Oprettelse af nationale databaser er tidskrævende og forventes også at mangle inden for andre specialistnetværks områder. Derfor henstiller dette specialistnetværk til, at Nationalt Genom Center forsøger at understøtte dette arbejde, da der formodes at være en synergieffekt ved at hjælpe med at oprette mange næsten enslydende nationale databaser.</p> <p>Data til opgørelse af den diagnostiske rate kan hentes fra fortolkningsenhederne og kan sammenlignes med opgørelserne fra Rendtorff et al⁵ og Højland et al⁴. Data for den kliniske konsekvens kan indhentes fra patienternes journal.</p>
<p>Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark.</p> <p>Hvis ja, er det et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?</p>	<p>Enkelte danske patienter er tilbudt helgenomsekventering i forskningssammenhæng på Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet.</p>
<p>Beskriv om og hvor i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre),</p>	<p>Helgenomsekventering for hørenedsættelse er initieret gennem "100,000 Genome Project" (forskning) i England og gennem "SEQUencing a Baby for an Optimal Outcome trail" i USA (forsk-</p>

der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation.

ning)^{8,11}. Derudover tilbyder NHS Genomic Medicine Service (England) et virtuelt genpanel baseret på exom- eller genomsekventering til patientgruppen generelt.

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

Flowchart: Parakliniske undersøgelser mm. forud for helgenomsekventering. Flowchartet er vejledende og med mulighed for individuel tilpasning



Referencer:

1. Gooch C, Ruby N, Smith R. JH, Robin NH. Genetic testing hearing loss: The challenge of non syndromic mimics. 2021. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34433113
2. Sloan-Heggen CM, Babanejad M, Beheshtian M et al: Characterising the spectrum of autosomal recessive hereditary hearing loss in Iran. J Med Genet 2015; 52: 823-829.
3. Gu X, Guo L, Ji H et al: Genetic testing for sporadic hearing loss using targeted massively parallel sequencing identifies 10 novel mutations. Clin Genet 2015; 87: 588-593.
4. Højland AT, et al. Diagnostic yield and causative genes in a Danish cohort of hearing loss patients and review of the literature. In prep.

5. Rendtorff ND et al. Diagnostic yield of targeted Next-Generation Sequencing (NGS) gene panel testing for primary non-syndromic hearing impairment in 400 Danish probands. In prep.
6. Bergant G, Maver A, Peterlin B. Whole-Genome Sequencing in Diagnostics of Selected Slovenian Undiagnosed Patients with Rare Disorders. *Life (Basel)*. 2021 Mar 5;11(3):205.
7. Schlüter A, Rodríguez-Palmero A, Verdura E, Vélez-Santamaría V, et al. Diagnosis of Genetic White Matter Disorders by Singleton Whole-Exome and Genome Sequencing Using Interactome-Driven Prioritization. *Neurology*. 2022 Jan 10;10.1212
8. 100,000 Genomes Project Pilot Investigators. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2021 Nov 11;385(20):1868-1880.
9. Nisenbaum E, Prentiss S, Yan D, Nourbakhsh A, Smeal M, Holcomb M, Cejas I, Telischi F, Liu XZ. Screening Strategies for Deafness Genes and Functional Outcome in Cochlear Implant Patients. *Otol Neurol*. 2021 Jan;42(1):180-187.
10. Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage. <https://hereditaryhearingloss.org>. Januar 2022.
11. Short A, Morton, C. SEQuencing a Baby for an Optimal Outcome (SEQaBOO). Bethesda, MA: National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. (2015).

2. Indikation for syndromisk hørenedsættelse

Indikation

Syndromisk hørenedsættelse, dvs. når hørenedsættelse optræder med andre manifestationer f.eks. synsnedsættelse, nyremisdannelse, hjertesygdom, diabetes, skelet- eller stofskifte problemer m.m. (Gettelfinger and Dahl, 2018, Koffler et al. 2015).

Såfremt der ikke er mistanke om et specifikt hørenedsættelsessyndrom og hørenedsættelsen ikke er et fremtrædende symptom, bør patienten i stedet undersøges i henhold til anbefalingerne fra *specialistnetværket for børn og voksne med sjældne sygdomme*.

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

Konduktiv, perceptiv eller blandet hørenedsættelse samt manifestationer fra andre organsystemer og mistanke om en genetisk ætiologi.

Eksempelvis:

- DE071A Pendred syndrom
- DQ870M Waardenburg syndrom
- DQ878A Alport syndrom
- DH355 Usher syndrom (familiær retinadystrofi)

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.

Hørenedsættelse/døvhed er den mest almindelige medfødte sansedefekt hos mennesket og er ekstremt klinisk og genetisk heterogen. Syngdomsgruppen "Syndromisk hørenedsættelse" er karakteriseret ved hørenedsættelse med manifestationer fra andre organer. Syndromisk hørenedsættelse kan skyldes sekvensforandringer i ét af over 400 gener, og ud over hørenedsættelse kan der være tale om synsnedsættelse, nyremisdannelse, diabetes, hjertesygdom, eller stofskifte problemer m.m.

Syndromiske former udgør ca. 30% af genetisk betinget hørenedsættelse, hvor multifaktoriel hørenedsættelse som ofte debuterer senere ikke medregnes. Syndromisk hørenedsættelse som f.eks. Pendred syndrom, Usher syndrom, Waardenburg syndrom, eller Branchiootorenal syndrom, er nogle af de mere hyppige former for syndromisk hørenedsættelse. Af andre former for syndromiske hørenedsættelse kan nævnes Stickler syndrom, CHARGE syndrom, Perrault syndrom og Wolfram syndrom.

Syndromisk hørenedsættelse/døvhed har stor indvirkning på bl.a. sprogudvikling, social udvikling, uddannelsesvalg, jobmuligheder,

og livskvalitet for patientgruppen. Hørenedsættelse kan besværliggøre kommunikation med venner og familie, karrierevalg, give problemer med at følge med i sociale sammenhænge, høre musik og se TV. Derfor kan hørenedsættelse resultere i social isolation, give psykologiske vanskeligheder og påvirke kognitive funktioner.

Der vil herudover være yderligere særlige udfordringer afhængig af hvilket syndrom der er tale om.

Desuden kan der være bekymring for om nære familiemedlemmer/børn har arvet samme genforandring.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?	Ja, og med en mistanke om en genetiske årsag til syndromet.
Skal der være familiær disposition?	Nej. Da syndromisk hørenedsættelse ofte kan være nedarvet autosomt recessivt, er der ikke krav om familiær disposition. Men der bør spørges ind til hørenedsættelse og klinik i øvrigt hos første grads slægtninge (forældre, søskende og børn) og anden grads slægtninge (bedsteforældre, forældres søskende, søskendes børn og børnebørn). En grundig familieanamnese er et væsentligt værktøj i forbindelse med datafortolkningen, f.eks. ved fund af varianter af ukendt klinisk betydning.
Er der er særlige alderskriterier?	Nej. Oftest vil der dog være tale om medfødte tilstande eller debut af kliniske symptomer i barnealderen.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Patienten skal have hørenedsættelse, der er klinisk bekræftet ved audiometri. Der skal være tilstedeværelse af symptomer fra andre organsystemer, hvorved en form for syndromisk hørenedsættelse mistænkes. Hørenedsættelsen kan være unilateral. Der er ikke et krav til sværhedsgrad af hørenedsættelse. Hørenedsættelsen kan være første og i lang tid eneste symptom (non-syndromisk mimics), men med senere udvikling af symptomer fra andre organer (Usher syndrom og Pendred syndromer er eksempler (Gooch al. 2021)). Hovedparten af denne gruppe vil i praksis komme til at tilhøre gruppen for non-syndromisk hørenedsættelse ved tidspunktet for den genetiske udredning.

	Tilbud om helgenomsekventering vil altid bero på en konkret vurdering, hvor bl.a. mulig gavn af en genetisk diagnose for patienten og eventuelle familiemedlemmer også indgår.
<p>Hvilke parakliniske undersøgelser skal foretages, før der tilbydes helgenomsekventering? (laboratoriediagnostik, inklusiv genetiske analyser, patologi, billeddiagnostik, andet?)</p> <p>(Lav gerne flowchart)</p>	<p>Hørenedsættelsen skal være klinisk bekræftet ved audiometri, CT- og/eller MR-scanning af det indre øre samt undersøgelse for især CMV-infektion, men også Toxoplasmoser-, Rubella- og Herpes-infektion kan overvejes forud for helgenomsekventering, men behøver ikke at være foretaget.</p> <p>I nogle tilfælde kan det overvejes at foretage mindre targeterede eller virtuelle NGS genpaneler, som første diagnostiske trin forud for genomsekventering f.eks. ved stærk klinisk mistanke til Pendred syndrom, CHARGE syndrom eller Usher syndrom.</p> <p>En grundig klinisk udredning er et vigtigt grundlag i forhold til at sikre høj kvalitet af den genetiske diagnostik med genomsekventering. Det vil desuden være en fordel i datafortolknings-sammenhængen hvis familie-stamtræ/anamnese er tilgængelig.</p>
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej, der er ikke krav til varighed af tilstanden før henvisning til helgenomsekventering.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Nej, der kan dog overvejes udredning for intrauterin infektion, især CMV-infektion.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej, der er ikke krav til forudgående behandling.
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Der er ikke krav til faglig drøftelse forud for rekvirering af helgenomanalyse. Det anbefales dog at der er mulighed for drøftelse af komplekse tilfælde i tværfagligt forum.
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)?	Forud for rekvirering af helgenomsekventering bør patienten være vurderet af speciallæge i klinisk genetik med erfaring inden for arvelig hørenedsættelse og/eller speciallæge i Oto-Rhino-Laryngologi med fagområde inden for medicinsk audiologi og ansættelse i en afdeling, der ifølge specialeplanen for Oto-Rhino-Laryngologi må varetage udredningen af patienten.

	I nogle tilfælde kan det endvidere være relevant med pædiatrisk vurdering eller vurdering ved andet speciale afhængigt af hvilket syndrom der kan være tale om.
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Nej, ikke ud over kravene til information forud for omfattende genomisk sekventering.
Er der anbefalinger om særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data, herunder anbefaling om MDT?	Analyse og fortolkning af helgenomsekventerings-data bør foregå via de Klinisk Genetiske Afdelinger. Dette af hensyn til at analyse/fortolkningsarbejdet ikke forringes i forhold til hvordan det foregår via de Klinisk Genetiske Afdelinger i dag inkl. bl.a. i akkrediterede laboratorie-miljøer med eksisterende ekspertiser inden for patientgruppen og med internationale faglige netværk. Den kliniske varetagelse af analysesvar og formidling af prøvesvar bør ligeledes foregå på eller i tæt samarbejde med de Klinisk Genetiske Afdelinger.
Andet?	<p>Analyseresultater, herunder især fund/varianter som der kan være usikkerhed omkring, bør desuden kunne diskuteres i et relevant multidisciplinært samarbejde, eksempelvis i AudioGENet under Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG).</p> <p>Ligeledes tilrådes mulighed for multidisciplinære drøftelser mellem Audiologi/ØNH- og Klinisk Genetik Afdelinger lokalt eller regionalt, hvor komplekse tilfælde kan diskuteres både før og efter analyse-svaret foreligger.</p>

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering	
Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	Der vurderes størrelsesordenen 50-70 nyhenviste patienter per år. Da der anbefales trio-undersøgelser, vil det svare til 150-210 helgenomer per år på landsplan. Nogle af sygdommene dækket i denne patientgruppe må formodes at være i overlap med sygdomme under specialistnetværket for <i>børn og voksne med sjældne sygdomme</i> .
Findes der en gruppe af tidligere henviste/diagnosticerede patienter i klinisk forløb, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Angiv forventet samlet antal: 50-70 probander (dette er et skøn baseret på andel af syndromisk hørenedsættelse ud af den samlede

undersøgt med helgenomsekventering?

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

gruppe, og at en del af disse vil indgå under den non-syndromiske gruppe pga. mimics).

Det er usikkert hvor mange af disse, der enten har udfyldt relevant samtykke til omfattende helgenomsekventering eller har givet tilladelse til at de må kontaktes igen.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor

1 år

2 år

3 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

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

Patienter med mistanke om genetisk betinget syndromisk hørenedsættelse tilbydes på nuværende tidspunkt afhængig af indikation enkelt-gen analyse med Sanger sekventering/MLPA, targeterede eller virtuelle NGS genpaneler.

Helgenomsekventering forventes, i NGC-regi, at erstatte den nuværende genetiske diagnostik foretaget via targeterede eller virtuelle NGS genpaneler. Visse indikationer forventes forsat at blive undersøgt ved f.eks. mindre targeterede eller virtuelle NGS genpaneler, som første diagnostisk trin. Eksempelvis ved stærk klinisk mistanke om Pendred syndrom, CHARGE syndrom eller Usher syndrom.

Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient?

I dag foretages der oftest kun analyse på probanden med targeterede genpaneler, hvorimod analyse med virtuelle paneler på exomsekventerings data i nogle tilfælde foretages med trio-analyse.

Det anbefales, at helgenomsekventering så vidt muligt foregår som trio-analyse med efterfølgende fokus på analyse af data fra proband. Trio-genomanalyse vil generelt set nedsætte analysetiden og give et mere sikkert analysesvar med sjældnere behov for videre udredning i familien, herunder undersøgelse af en variant for de novo tilstand, maternal og/eller paternal nedarvning. I sjældne tilfælde vil det ikke være muligt at gennemføre analysen som trio-analyse. I disse tilfælde vil single- eller duo-analyse blive anvendt.

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

Se venligst ovenstående punkt. Det anbefales, så vidt muligt, at generere data på trio'er, duo'er eller på flere afficerede individer fra større familier for at øge det diagnostiske udbytte (Smedley et al. 2021). Dette vil lette fortolkningsdelen af data mht. hurtigere og mere sikker diagnostik.

Der analyseres kun i forhold til proband/afficerede.

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

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja

Oprensset DNA

Ved JA, beskriv behov:

Hos alle eller en delmængde (beskriv)?

Analyse af somatiske varianter Nej Ja

Der er behov for at undersøge mitokondrie-DNA herunder varianter med varierende heteroplasmigrad. Dette vil gælde for alle patienter.

Analyse af mosaicisme Nej Ja

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

Nej Ja

Der er behov for analyse af mitokondrie-DNA hos alle patienter.

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

Det anbefales af dette specialistnetværk, at prøven først sendes til den Klinisk Genetiske Afdeling, der skal forestå dataanalysen, hvor prøven registreres. Den Kliniske Genetiske Afdeling udfylder rekviritionssedlen til NGC og sender herefter prøven til NGC. Herved er den Klinisk Genetiske Afdeling, der skal forestå dataanalysen, bevidst om volumen af prøver/data, der skal analyseres i den nærmeste fremtid og vil dermed kunne sikre at den efterfølgende dataanalyse foregår uden unødigt venten i relevante fortolkningsenheder. Ligeledes sikres et ensartet og mere optimalt prøveflow (der vil forsat være prøver som undersøges ved anden metode forud for WGS), samt et prøveflow, der forsat kan anvendes efter 2024.

Såfremt prøver sendes direkte til NGC uden først at være sendt til relevant Klinisk Genetisk afdeling opfordrer dette specialistnetværk kraftigt til, at en delmængde af patient DNA/blodprøve snarest efter, at prøven er modtaget på NGC, sendes til Regionernes Bio- og GenomBank. Dette af hensyn til at de Kliniske Genetiske afdelinger herfra hurtigt vil kunne indhente DNA eller blod, så de Kliniske Genetiske afdelinger forsat kan tilbyde samme kvalitet og hurtighed i f.eks. akkrediterede prænatale og bærer-analyser som forefindes i dag.

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år: 3

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

- nyhenviste patienter
- tidligere henviste/diagnosticerede patienter

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

- Germline: 50-70 probander (og 100-140 forældreprøver). Total antal = 150-210 prøver (probander og forældreprøver)
- Somatisk: 0

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

- Germline: 50-70 (og 100-140 forældreprøver) Total antal = 150-210 prøver (probander og forældreprøver)
- Somatisk: 0

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)

Eftersom der findes >400 forskellige syndromer, hvor hørenedsættelse indgår, opgøres antallet af patienter med en genetisk diagnose oftest i litteraturen underopdelte i patientgrupper som f.eks. diagnostisk udbytte i patienter med Usher syndrom (i.e. Bahena et al. 2021), med Waardenburg syndrom etc.

Ved et mindre studie af 25 danske patienter med forskellige former for syndromisk hørenedsættelse (eksklusiv Usher syndrom) og henvist til exom sekventering (11 efter normal genpanel analyse) blev der fundet en diagnose i ca. 35% (Rendtorff et al., in prep.).

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

(Indsæt referencer)

Det skønnes, at op mod 35-55% af patienter med syndromisk hørenedsættelse, vil få en genetisk diagnose baseret på erfaringerne af pilot-studie fra "The U.K. 100.000 Genomes Project" (Smedley et al. 2021).

Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (jf. ovenstående felt), forventes at opnå en klinisk

Ud af de patienter, der får en genetisk diagnose, skønnes det, at det vil få en klinisk effekt for mange og for ca. 25% vil dette få stor betydning mht. den videre kliniske behandling af patienten og pårørende (Smedley et al. 2021).

<p>effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling?</p> <p>(Indsæt referencer)</p>	<p>Eksempelvis vil patienter med Jervell & Lange-Nielsen syndrom skulle tilbydes kardiologiske kontroller og patienter med Usher syndrom eller andre øjensygdomme tilbydes oftalmologiske kontroller, og patienter med Pendred syndrom vil have behov for opfølgning af stofskifteparametre.</p>
<p>Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi)</p> <p>fx ved at:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ændre valg af behandling • give hurtigere diagnose • forbedre prognose • ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb • tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning • ændre praksis for patientgruppen <p>(Indsæt referencer)</p>	<p>Det forventes, at flere patienter får en specifik genetisk diagnose, som på sigt kan medføre nye behandlingsformer og forhåbentlig en mere præcis prognose. En præcis molekylærgenetisk diagnose er vigtig for valg af behandling og bedst mulig opfølgning (Mitchell and Morton, 2021).</p> <p>Da der er tale om syndromale tilstande, er det forventeligt, at der kan forekomme manifestationer i flere organsystemer. En genetisk diagnose vil kunne afdække hvilken tilstande, der vil være risiko for at udvikle og dermed vil man kunne planlægge optimal og relevant opfølgning.</p> <p>Desuden vil den genetiske vejledning om risiko for nære slægtninge til patienter blive langt mere målrettet og præcis.</p> <p>Endelig vil helgenomsekventering åbne mulighed for fund af nye gener og sygdomsmekanismer, som på sigt vil komme patientgruppen til gode.</p> <p>Jo større viden, der opnås om de forskellige genetiske årsager til syndromisk hørenedsættelse, jo større er chancen for at der på sigt kan udvikles nye behandlingsformer herunder genterapi. Dermed vil individuel behandling og rådgivning kunne gives til den enkelte (personlig medicin).</p>
<p>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?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge? • Hvorfra skal data hentes? Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv. 	<p>Det anbefales at der årligt følges op på:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiske rate med fokus på tilfælde hvor den molekylærgenetiske diagnose ændrer: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlingstilbud for patienten og/eller dennes familie • Kontroltilbud for patienten og/eller dennes familie • Anden måde har en klinisk konsekvens for patienten og/eller dennes familie <p>Der findes aktuelt ingen national variant database for patientgruppen (kun lokale på de Kliniske Genetiske afdelinger), men der er regi af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik oprettet en følgegruppe for audiogenetik (AudioGENet) med deltagelse af repræsentanter fra de genetiske afdelinger. Oprettelse af nationale databaser er tidskrævende og forventes også at mangle inden for andre specialistnetværks områder. Derfor henstiller dette specialistnetværk til</p>

<p>• Hvordan kan opfølgningen tilrettelægges/hvordan kan data indsamles?</p>	<p>at Nationalt Genom Center forsøger at understøtte dette arbejde, da der formodes at være en synergieffekt ved at hjælpe med at oprette mange næsten enslydende nationale databaser.</p> <p>Data til opgørelse af den diagnostiske rate kan hentes fra fortolkningsenhederne og kan sammenlignes med opgørelserne fra Rendtorff et al⁵ og Højland et al⁴. Data for den kliniske konsekvens kan indhentes fra patienternes journal.</p>
<p>Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark.</p> <p>Hvis ja, er det et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?</p>	<p>Nogle af patienterne fra patientgruppen formodes at blive henvist til NGC via indikationer under patientgruppen <i>børn og voksne med sjældne sygdomme</i>.</p> <p>Enkelte patienter er tilbudt helgenomsekventering i forskningsregi via Afdeling for Genetik, RH.</p>
<p>Beskriv om og hvor i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation.</p> <p>Hvis ja, er det i så fald et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?</p>	<p>Mere end 14 lande tilbyder helgenomsekventeringsprojekter (Stark et al. 2019, Mitchell and Morton, 2021). Den beskrevne sygdomsgruppe vil i flere lande ligge ind under "rare-disease" projekter.</p>

Referencer:

1. Bahena P, Daftarian N, Maroofina R, Linares P et al. Unraveling the genetic complexities of combined retinal dystrophy and hearing impairment. Hum Genet. 2021. Online ahead of print. PMID: 34148116
2. Gooch C, Ruby N, Smith R. JH, Robin NH. Genetic testing hearing loss: The challenge of non syndromic mimics. 2021. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34433113
3. Gettelfinger JD and Dahl JP. Syndromic Hearing Loss: A Brief Review of Common Presentations and Genetics. J Pediatr Genet. 2018. 7:1-8. PMID: 29441214
4. Højland AT, et al. Diagnostic yield and causative genes in a Danish cohort of hearing loss patients and review of the literature. *In prep*.
5. Koffler T, Ushakov K, Avraham KB. Genetics of Hearing Loss: Syndromic. Otolaryngol Clin North Am. 2015. 48:1041-61. PMID: 26443487
6. Mitchell CO, Morton CC. Otolaryngol Genetics of Childhood Hearing Loss. Clin North Am. 2021 54:1081-1092. PMID: 34774226

7. Rendtorff ND, Karstensen HG, Hindbæk L, Tranebjærg L, et al. Analysis of 25 Index Patients with Syndromic Loss using Whole Exome Sequencing (WES) discovers pathogenic Variants in Rare or Recently Identified Causative Genes. *In prep.*
8. Rendtorff ND et al. Diagnostic yield of targeted Next-Generation Sequencing (NGS) gene panel testing for primary non-syndromic hearing impairment in 400 Danish probands. *In prep.*
9. Smedley D, et al. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2021. 385:1868-1880. PMID: 34758253
10. Stark Z, Dolman L, Manolio TA, Ozenberger B, Hill SL, Caulfield MJ, Levy Y, Glazer D, Wilson J, et al. Integrating Genomics into Healthcare: A Global Responsibility. *Am J Hum Genet.* 2019. 104:13-20. PMID: 30609404



**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