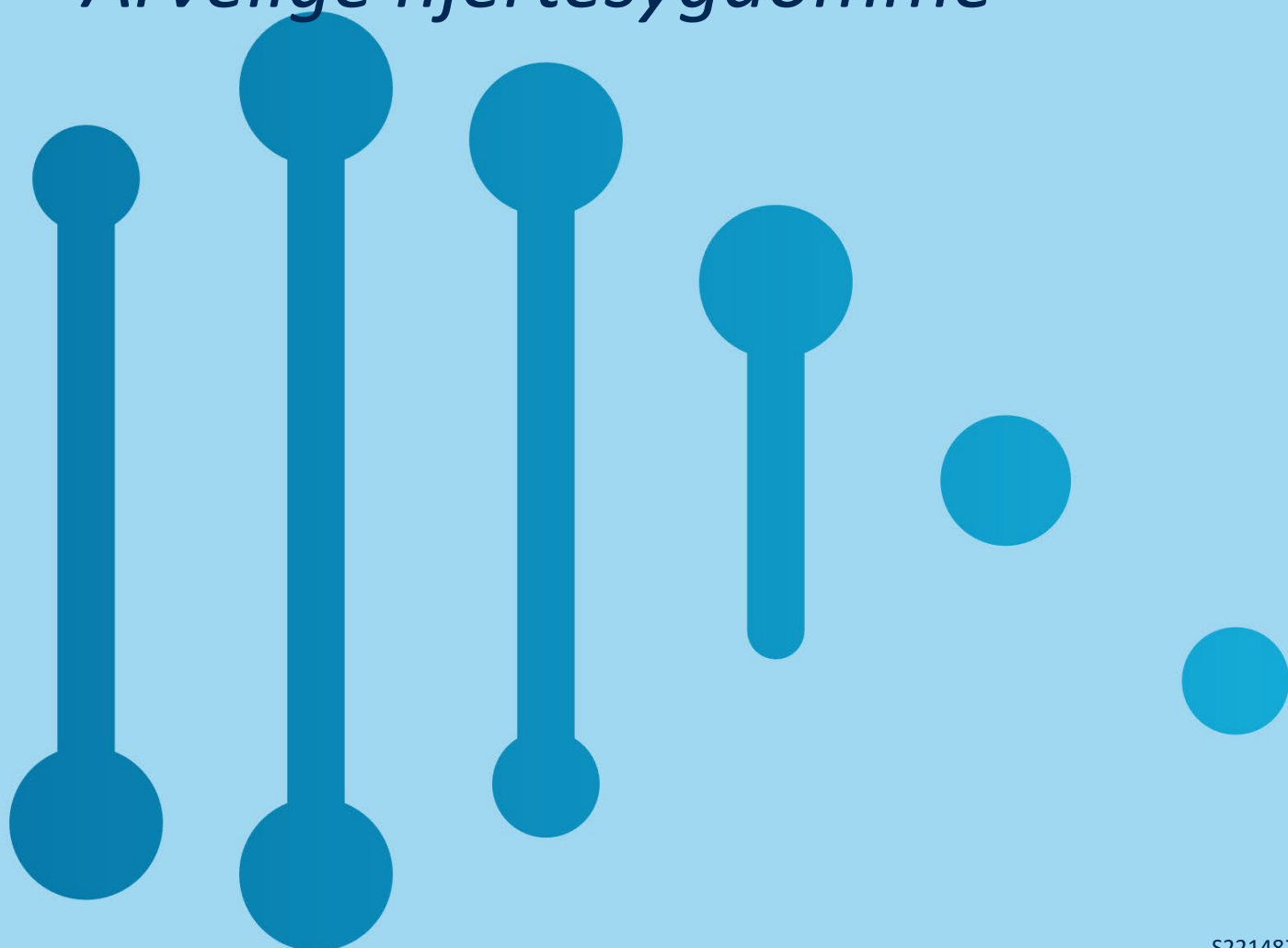




NATIONALT
GENOM CENTER

Statusrapport Erfaringer med national implemen- tering af helgenomsekventering

Patientgruppen
Arvelige hjertesygdomme



Indholdsfortegnelse

Formål og grundlag for statusrapporten	1
Patientgruppen <i>arvelige hjertesygdomme</i>	3
Ledelsesresumé	5
Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen <i>arvelige hjertesygdomme</i>	8
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	9
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering	9
Klinikerperspektiv	13
Litteraturgennemgang	15
Internationale erfaringer	24
Referenceliste	27
Ordforklaring	28
Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data.....	1
Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang	3
Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang	10
Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen <i>arvelige hjertesygdomme</i>	10
Samlet resultat for litteraturgennemgang	26
Resumé af artikler inkluderet til evidenssyntese (1A)	28
Referencer til evidenssyntesen (1A)	40
Referencer angivet af specialistnetværket	44

Formål og grundlag for statusrapporten

Formålet med denne statusrapport er at følge op på implementering af helgenomsekventering og at belyse effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*, jf. opgave tre i [kommissoriet](#) for de nationale specialistnetværk.

De perspektiver, som indgår i statusrapporter for de i alt 17 patientgrupper, der tilbydes helgenomsekventering i regi af NGC, vil kunne genfindes i specialistnetværkenes afsluttende rapporter for opfølgning og belysning af klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgrupperne. Til aflevering medio 2024 udarbejdes to afsluttende rapporter, én samlet rapport for de sjældne (arvelige) sygdomme og én samlet rapport for grupperne af patienter med kræft. Perspektiverne er besluttet af styregruppen for implementering af personlig medicin, og er inddelt i nedenstående to overordnede emner:

1. **Status på implementering af helgenomsekventering**
 - a. Antal helgenomsekventering per region/patientgruppe
 - b. Procestid

2. **Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver**
 - c. Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser – belyst ved patientcases
 - d. Klinikerperspektiv
 - e. Litteraturgennemgang
 - f. Internationale erfaringer

Det er forventningen, at erfaringsopsamlingen i statusrapport og afsluttende rapporter for patientgrupperne over tid underbygges med kliniske kvalitetsdata og følgeforskning.

For metodebeskrivelse vedrørende de enkelte parametre henvises til bilag 1 og 2.

Statusrapporten er udarbejdet af Nationalt Genom Center i samarbejde med det nationale specialistnetværk for *arvelige hjertesygdomme*.

Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Birgitte Nybo (<i>formand</i>)
Region Sjælland	Kardiologi	Lars Juel Andersen
Region Syddanmark	Kardiologi	Thomas Hey Morris
Region Hovedstaden	Kardiologi	Henning Bundgaard (<i>næstformand</i>)
Region Midtjylland	Kardiologi	Henrik Kjærulf-Jensen
Region Nordjylland	Kardiologi	Jens Mogensen
LVS*	Klinisk biokemi	Anne Tybjerg-Hansen
LVS	Klinisk genetik	Birgitte Diness
LVS	Kardiologi	Torsten Bloch Rasmussen
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram	Medlem af formandskabet for databasen for familiær hyperkolesterolæmi	Henning Bundgaard
Danske Patienter	Hjerteforeningen	Gunnar Gislason

*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

Møde 1 den 26. januar 2023: Specialistnetværket godkendte det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) for patientgruppen.

Møde 2 den 27. marts 2023: Specialistnetværket godkendte afsnit om internationale erfaringer, foreløbige resultater af litteratursøgning og deltog i interview.

Møde 3 den 24. april 2023: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview forud for møde 3, og godkendte statusrapporten på møde 3.

Møde 4 den 10. april 2024: Specialistnetværket drøftede opdatering af statusrapporten, herunder evt. nye væsentlige erfaringer, evt. supplerende patientcases samt opdateret driftsstatistik.

Referater kan findes på ngc.dk.

Patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*

Resumé af specialistnetværkets anbefalinger fra 2021

De faglige anbefalinger for patientgruppen ([link](#)), som udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center, blev godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin den 3. december 2021. Herunder følger et kort resumé af specialistnetværkets beskrivelse af den forventede effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Indikationer

Patientgruppen *arvelige hjertesygdomme* indeholder følgende 7 indikationer/sygdomsområder:

1. Thorakal aortasygdom
2. Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)
3. Langt QTsyndrom (LQTS)
4. Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT)
5. Dilateret kardiomyopati (DCM)
6. Arytmogen kardiomyopati (AC)
7. Brugada Syndrom (BrS)

Antal patienter og helgenomsekventeringer

Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet 970 per år. I alt ønskes ca. 940 tidligere henviste patienter helgenomsekventeret over 3 år.

Det er estimeret, at der skal benyttes 1450 helgenomsekventeringer årligt inden for de første 3 år for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, trioanalyser, samt et antal tidligere henviste patienter. Herefter vil der være behov for 1.140 helgenomsekventeringer årligt.

Diagnostisk udbytte

Ved overgang til helgenomsekventering i patientgruppen er det diagnostiske udbytte, jf. de faglige anbefalinger, estimeret til at kunne øges ift. tidligere diagnostik:

1. **Thorakal aortasygdom:** På baggrund af studier, der har undersøgt diagnostisk udbytte af WGS efter genpanel med normalt eller inkonklusivt svar, forventes med helgenomsekventering at finde den genetiske baggrund for sygdom i ca. 20% i gruppen af tidligere henviste patienter og ca. 40% i gruppen af nyhenviste.
2. **Hypertrofisk kardiomyopati:** Det forventes, at antallet af nyttilkomne genotype positive patienter vil være størst blandt index-patienter med afficerede slægtninge, og at det diagnostiske udbytte ville kunne øges med 10-20%.
3. **Dilateret kardiomyopati:** Det forventes, at antallet af nyttilkomne genotype positive patienter vil være størst blandt index-patienter med afficerede slægtninge, og at det diagnostiske udbytte ville kunne øges med 10-20%.
4. **Langt QTsyndrom:** Det diagnostiske udbytte forventes at stige fra ca. 60% til ca. 70%.
5. **Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi:** Det diagnostiske udbytte forventes at stige fra ca. 60% til ca. 70%.

6. **Arytmogen kardiomyopati:** Det diagnostiske udbytte forventes at stige fra ca. 25% til ca. 35%.

7. **Brugada Syndrom:** Det diagnostiske udbytte forventes at stige fra ca. 25% til ca. 35%.

Forventet klinisk effekt

Thorakal aortasygdom

I fremtiden forventes helgenomsekventering at medføre:

- at >20% af patienterne (estimeret på baggrund af effekten af WGS for andre sygdomme) får direkte klinisk konsekvens af helgenomsekventering som følge af mere målrettede forebyggende medicinske og kirurgiske tiltag
- mulighed for at stille en genetisk diagnose i en markant større del af familier i forhold til i dag.
- tilbud om individualiseret kontrolprogram til bærere af den pågældende variant.
- at en genetisk diagnose vil 'frikende' en del af familiemedlemmerne, der kan stoppe unødvendige, belastende og ressourcetunge kontroller.
- at den genetiske diagnose giver mulighed for at træffe informerede beslutninger vedr. familiedannelse.

HCM

Det er sandsynligt, at det øgede nationale samarbejde vil kunne tilvejebringe resultater om:

- associationer mellem det kliniske udtryk af sygdommen og bestemte patogene varianter i specifikke sygdomsgener.
- afdækning af flere founder mutationer blandt danske HCM patienter.
- en større del af HCM populationen vil kunne modtage en mere individualiseret behandling og rådgivning på baggrund af de genetiske fund.

I fremtiden forventes helgenomsekventering at medføre:

- at 10-20% af patienterne med HCM vil kunne modtage en mere specifik behandling.
- at flere patienter får en genetisk diagnose.
- en forbedring af såvel håndtering som rådgivning af de sygdomsramte familier.

LQTS, CPVT, DCM, AC og BrS

I fremtiden forventes helgenomsekventering at medføre:

- at ca. 10% (baseret på skøn) af patienterne vil kunne modtage en mere specifik behandling på baggrund af genetisk diagnose.
- at flere patienter får en specifik genetisk diagnose.
- at udredningsforløb i familien gøres lettere.
- en forbedring af rådgivningen.
- at patienter og slægtninge vil få vished og tryk for det fremtidige behandlings- og kontrolforløb.

Idriftsættelse

Patientgruppen blev meldt klar til drift den 14. juli 2022 i alle regioner.

Ledelsesresumé

Denne statusrapport belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *arvelige hjertesygdomme* ud fra fire perspektiver samt følger op på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen. I regi af NGC har patientgruppen samlet fået tilbud om helgenomsekventering siden juli 2022, og den første prøve er sekventeret i foråret 2022 som en del af et testprogram.

Der sekventeret i alt 1360 prøver i patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*. Over de seneste 6 måneder (1/10 2023-1/4 2024) er der i gennemsnit modtaget 89% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter, dvs. at der over de seneste seks måneder i gennemsnit er rekvireret 84 prøver pr. måned.

Denne rapport indeholder ikke kliniske patientdata. Det er forventningen, at perspektiverne fra denne statusrapport over tid underbygges med kliniske kvalitetsdata og følgeforskning. Erfaringerne indsamlet i denne statusrapport vil indgå i den samlede afsluttende rapport for de sjældne (arvelige) sygdomme. Den samlede rapport udfærdiges medio 2024.

Resumé af patientcases

I denne evaluering er der inkluderet tre patientcases, der udgør eksempler på tilfælde, hvor der har kunnet stilles diagnose specifikt i kraft af anvendelse af helgenomsekventering.

I den første case identificeres en genetisk variant, som ikke undersøges med andre analysemetoder. Fundet giver diagnostisk afklaring for patienten og muliggør familieudredning, så kontrolprogram kan målrettes afficerede slægtninge, mens andre kan afsluttes fra kontrolprogram. Desuden er der mulighed for prænatal diagnostik, ligesom det genetiske fund på sigt kan vise sig at have behandlingsmæssig og prognostisk betydning.

I den anden case ville patienten – hvis ikke tilbuddet om helgenomsekventering i regi af NGC var etableret – i første omgang forventeligt være blevet tilbudt en mindre omfattende undersøgelse af kendte gener associeret til patientens sygdomsbillede. Via data fra helgenomsekventering kunne man – uden behov for yderligere undersøgelser/prøvetagning – identificere en mere sjælden form for arvelig hjertesygdom, der også giver symptomer fra andre organer end hjertet. Fundet bidrager til diagnostisk afklaring og forklarer patientens atypiske kliniske udtryk. Hertil kommer mulighed for familieudredning. Patienten, og evt. afficerede slægtninge, kan tilbydes specifikt kontrolprogram med screening for organ dysfunktion og for synet, og rådgives om relevante livsstilsændringer (fx undgå visse typer medicin, der kan forværre tilstanden, og ift. erhvervsvalg). Desuden kan eventuelt tilbydes inklusion i forskningsprojekter bl.a. indenfor genterapi. Tilsvarende belyser en tredje case, hvordan WGS bidrager til diagnostisk afklaring og derigennem til målrettet behandling og opfølgning for patienten, samt giver mulighed for familieudredning.

For de tre patienter giver helgenomsekventering diagnostisk afklaring, hvilket igen muliggør familieudredning, herunder mulighed for prænatal diagnostik, og etablering af målrettede kontrolprogrammer.

Case-eksemplerne formodes at være repræsentative for flere tilfælde. Patienterne i casene ville også være diagnosticeret uden WGS. Den diagnostiske strategi har tidligere varieret mere mellem regionerne. Uden tilbuddet fra NGC ville der formentlig være gået yderligere 3-5 år før man generelt var transitioneret fra mindre omfattende genetiske analyser til en førstelinje WGS model, og det er specialistnetværkets vurdering at dette spring på tidslinjen i fremtiden forventes at kunne blive til stor gavn for patientgruppen. Endvidere er cases eksempler på, hvordan der via helgenomsekventering kan opnås hurtigere vej til diagnosticering af de sjældne sygdomme, som af klinikerne vurderes af være underdiagnosticerede, ligesom patienter i fremtiden potentielt kan tilbydes inklusion i forskningsprojekter mhp. udvikling af bl.a. ny behandling.

Resumé af klinikerinterview

Erfaringerne fra patientcases underbygges i det semistrukturerede interview, hvor en deltager beskriver, at tilbud om helgenomsekventering har reduceret svartiden, ligesom muligheden for at genbruge data fra helgenomsekventeringen, fx i tilfælde hvor der opstår ny sygdom hos probanden eller måske i familien efter den initiale udredning, vurderes som positivt for patienterne.

Interviewdeltagerne vurderer, at det fremtidige potentiale ved brugen af helgenomsekventering for patientgruppen *arvelige hjertesygdomme* er stort, og de anfører, at analysen bør tilbydes alle de 20 arvelige sygdomsgrupper/indikationer, der er beskrevet i Dansk Cardiologisk Selskabs rapport fra 2013 mhp. at skabe lighed i sundhed for alle patienter med arvelige hjertesygdomme. Det anføres yderligere, at det er vigtigt at fortsætte tilbuddet om helgenomsekventering ud fra en faglig formodning om, at der ligger et stort fremtidigt potentiale heri. Særligt det påbegyndte arbejde med etablering af den nationale genomdatabase og senere variantdatabase ses som et vigtigt område at bygge videre på ift. at realisere det fulde potentiale af den indsats, der er sat i gang.

Yderligere påpeges det, at det er problematisk, at den nuværende lovgivning blokerer for WGS af patienter, der er døde af formodet hjertesygdom, idet dette i svær grad vanskeliggør håndteringen / den diagnostiske udredning af den afdødes slægtninge.

Ved interviewet fremhæves også at man i en årrække har haft et veletableret nationalt samarbejde i kardiologisk regi, og at der en grad af utålmodighed ift. at få lavet rammer og lovgivning, der muliggør, at specialet kommer endnu videre i forståelse af den genetiske ætologi bag de arvelige hjertesygdomme, herunder helgenomsekventering af afdøde. På det område har adgangen til helgenomsekventering i regi af NGC ikke helt indfriet de forventninger og forhåbninger, klinikerne havde fra begyndelsen. Kardiologerne ser derfor primært et stort fremtidigt potentiale for anvendelse af helgenomsekventering, herunder muligheden for deling af varianter. I kraft af et i forvejen etableret stærkt nationalt fagligt samarbejde om patientdiagnostik og behandling indenfor området, som nu er suppleret med nationale anbefalinger om udredning med helgenomsekventering for udvalgte patienter med arvelige hjertesygdomme, er der skabt yderligere grobund for øget lighed i sundhed.

Det beskrives, at patienterne er glade for at få tilbudt helgenomsekventering, og at det er tilfredsstillende for klinikerne at kunne tilbyde helgenomsekventering i begyndelsen af udredningsforløbet.

Klinikerne anfører dog også, at patientinformationen og samtykket i forbindelse med tilbuddet om helgenomsekventering er omfattende og afføder en del arbejde med forventningsafstemning med patienterne. Det anføres også, at der som udgangspunkt alene kigges på et udvalgt antal gener og ikke hele genomet, hvorfor der for nuværende ikke forventes en øget diagnostisk værdi af tilbud om helgenomsekventering.

Vurderingen fra klinikerne er endvidere, at der kræves inddragelse af et større antal patienter, og at der skal gives tid til at skabe ny viden på baggrund af WGS-data, for at vurdere den overordnede effekt.

Det fremhæves af specialistnetværket, at vi i fremtiden vil kunne re-analysere de allerede generede WGS-data, når der kommer ny viden, f.eks. om varianter i andre gener, der kan medføre de pågældende sygdomme. WGS giver også en række andre muligheder på længere sigt – herunder anvendelse af polygene scores og formentlig også farmako-genetik.

Endeligt er det klinikernes vurdering, at der for nuværende er et relativt spinkelt erfaringsgrundlag med brug af helgenomsekventering, hvorfor det vurderes at ligge et godt stykke ude i fremtiden, før potentialet af tilbud om helgenomsekventering for alvor høstes.

Resumé af litteraturgennemgang

Ved litteraturgennemgangen blev identificeret i alt syv artikler, som vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser hos patienter med et bredt spektrum af arvelige hjertesygdomme. Artiklerne vurderes at være repræsentative for patientgruppen *arvelige hjertesygdomme* overordnet set, samt at bidrage til

at belyse klinisk effekt af omfattende genetiske undersøgelser, herunder helgenomsekventering, for patientgruppen.

De syv studier inkluderet i litteraturgennemgangen viser, at genetisk diagnostik er veletableret i den rutinemæssige håndtering af patienter med arvelig hjertesygdom, og konkluderer, at genetik spiller en væsentlig rolle i diagnostisk afklaring, og dermed i at sikre rettidig behandling, håndtering og opfølgning af patienterne. Foreneligt hermed anbefaler en klinisk retningslinje fra internationale faglige organisationer, at patienter med sikker fænotype tilbydes undersøgelse af kendte sygdomsdisponerende gener, mens mere omfattende analyser anbefales i udvalgte tilfælde. Vigtigheden af rettidig genetisk diagnostik understreges særligt for det kardiogenetiske område ved det, at de omfattede sygdomme har det fællestræk, at de indebærer en risiko for akut opståede potentielt livstruende udfald (fx hjertestop eller aortadissektion), og der derfor hér generelt er behandlingspotentiale i præsymptomatisk fase.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives generelt som at opnå diagnostisk afklaring samt at bidrage med information om prognose og risikostratificering. For eksempel beskrives fund af genetisk diagnose i flere studier at være forbundet med risiko for tidligere sygdomsdebut, alvorligere forløb og gentagne/fornyeede (fx kirurgiske) indgreb. Desuden beskrives mulighed for målrettet klinisk håndtering i nogle tilfælde (fx medicin, kirurgisk intervention, implanterbar cardioverter-defibrillator (ICD) eller livsstilsændringer), eller mulighed for individualiseret kontrolprogram. Herudover rapporteres mere generelle kliniske effekter som mulighed for genetisk rådgivning, kaskade (prædiktiv) genetisk test af risikopersoner og reproduktive muligheder.

I flere studier nævnes begrænsninger i form af klinisk og genetisk heterogenitet indenfor de arvelige hjertesygdomme, herunder at der findes sjældne underformer, der kan vanskeliggøre genetisk diagnostik. Dette, kombineret med ofte relativt små publicerede kohorter, og betydelig heterogenitet i fx populationer, studie-designs, outcomes, anvendte metoder mm, kan begrænse indsamling og generaliserbarhed af data. Der er derfor behov for flere undersøgelser for at tilvejebringe specifik evidens om effekt af genetisk diagnostik, herunder klinisk brug af WES/WGS hos patienter med arvelig hjertesygdom.

Resumé af internationale erfaringer

Ved sammenligning af tilbud for de indikationer, man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering til i England, Frankrig og til dels Sverige, ses, at der stort set er fuldt overlap med det franske tilbud, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer, og delvist overlap til det engelske tilbud.

Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*

Antal helgenomsekventeringer per patientgruppe

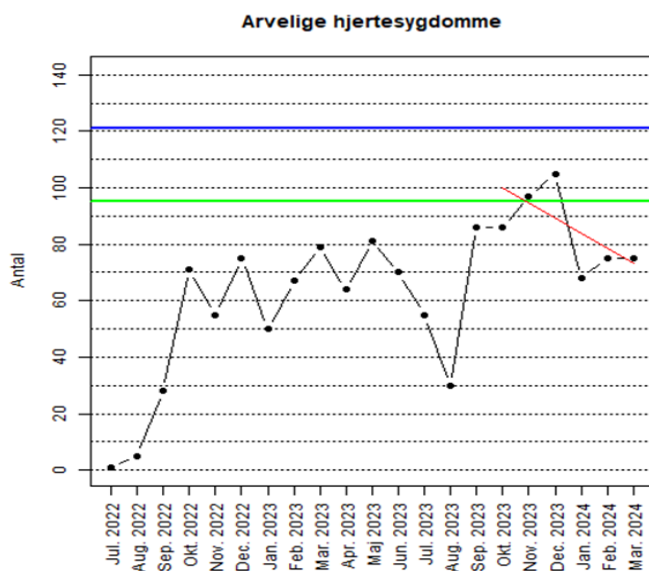
I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen blev det estimeret, at der skal benyttes ca. 1140 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter og familieanalyser (trio). Derudover har specialistnetværket ønsket, at der de første 3 år benyttes yderligere 930 helgenomsekventeringer til tidligere henviste patienter.

Der er sekventeret i alt 1360 prøver for patientgruppen arvelige hjertesygdomme. Over de seneste 6 mdr. er der modtaget 89% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter på 95 prøver per måned.

Det er specialistnetværkets vurdering, at tallet afspejler behovet fsva. nyhenviste patienter. Det blev bemærket, at det er godt at alle regioner er i gang, men at nogle stadig sender færre prøver end forventet.

Der udvises tilbageholdenhed ift. rekvirering af prøver til tidligere henviste patienter for ikke at øge presset på fortolkningssvartiden.

Det blev bemærket, at der fortsat bør være fokus på, om patienter får det samme tilbud på tværs af landet.



Grafen viser udvikling i genomækvivalenter for patientgruppen arvelige hjertesygdomme. Den blå linje repræsenterer det månedlige antal indmeldt fra specialistnetværket inkl. tidl. henviste patienter. Den grønne linje repræsenterer det månedlige antal nyhenviste patienter indmeldt fra specialistnetværket. Den røde linje er tendenslinjen for de seneste seks måneder.

Over de seneste seks måneder fordeler de rekvirerede prøver sig på følgende regioner/steder for patientgruppen arvelige hjertesygdomme

Region/sted	Okt. 2023	Nov. 2023	Dec. 2023	Jan. 2024	Feb. 2024	Mar. 2024
Hovedstaden	24	40	29	23	22	19
Midtjylland	27	34	40	14	19	30
Nordjylland	1	2	5	6	4	4
Sjælland	6	6	7	6	7	8
Syddanmark	26	15	23	19	23	14
Færøerne	0	0	1	0	0	0
Grønland	2	0	0	0	0	0
Total	86	97	105	68	75	75

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering

Patientcases er udarbejdet af specialistnetværket og præsenteres herunder. Patientcases skal bidrage med at belyse merværdien ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser. For uddybning af metode henvises til bilag 1.

Patient med hypertrofisk kardiomyopati

Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering:

Patienten har været fulgt gennem mange år med hypertrofisk kardiomyopati (HCM). For >10 år siden blev der lavet genetisk undersøgelse i et udvalgt panel af gener associeret med HCM, hvor man ikke fandt nogen patogene varianter. I mellemtiden har nær slægtning også udviklet HCM og der besluttes at lave ny genetisk undersøgelse via NGC.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Det er besluttet på nationalt niveau, at patienter i denne sygdomskategori "Arvelig hjertesygdom; hypertrofisk kardiomyopati" skal have udført genetisk undersøgelse i NGC-regi, såfremt der findes indikation for gentest. I NGC-regi udføres helgenomundersøgelse, men man analyserer kun rent bioinformatisk på udvalgte gener, på samme måde som man hidtil har set på.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Ved analysen i NGC finder man en patogen intron-variant (altså en variant i den ikke-kodende del af DNA), som man overså ved den tidligere genetiske undersøgelse, da varianten er lokaliseret for langt væk fra den kodende del (Exon) af genet. Tidligere har funktionelle undersøgelser af netop denne variant vist, at 51 basepar fra intron regionen bliver transskriberet med i messenger RNA mellem 2 kodende regioner (Exon), hvilket giver anledning til ændring af læserammen, et præmaturt stop codon og derved fejlagtig translation. Der er senere hen kommet talrige publikationer, der understøtter variantens patogenicitet og som ligeledes beskriver, hvordan netop genomsekventering giver mulighed for identifikation af sådanne sekvensvarianter i de "ikke-kodende" områder af generne, der kan have indvirken på transkriptionsprocessen fra DNA til RNA og derved påvirke det endelige proteinprodukt.

Beskriv, hvilke potentielle andre afledte effekter af helgenomsekventering der evt. kan udledes fra denne historie:

Hvis WGS ikke bliver standard, så bør man overveje at genteste patienterne med HCM med WGS i tilfælde, hvor der ses familiær ophobning af sygdommen, og hvor man ikke har været i stand til at identificeret en genetisk årsag ved konventionel gentest.

Hvis muligt, beskriv da gerne værdien af helgenomsekventeringen ud fra patientens perspektiv:

Patienten har fået en forklaring på sin sygdom, og familien kan nu tilbydes prädiktiv test for at se, hvem der er i risiko for at udvikle sygdom og hvem, der kan afsluttes fra kontrolforløb. Desuden fremadrettet rådgivning i forhold til mulighederne i forbindelse med graviditet, prænatal diagnostik mm. På sigt kan de genetiske fund vise sig at have behandlingsmæssig og prognostisk betydning, som man også ser det inden for andre sygdomskategorier såsom dilateret kardiomyopati.

Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering:

Kvindelig patient i 40'erne, som er henvist til kardiologisk udredning pga. åndenød ved fysisk anstrengelse, hjertekrampe og hjertebanken. Hun er kendt medicinsk behandlet blodtryksforhøjelse. Der er ikke nogen oplagt familiehistorie med hjertesygdom af nogen art, dog er kontakten til familiemedlemmer begrænset, da de bor i udlandet.

Hjertekardiogrammet findes svært abnormt med påvirket elektrisk funktion af hjertet med udtalt hypertrofi, påvirket repolarisation med T-taks invertering, hurtig elektrisk overledning fra forkamre til pumpekammer med et kort PQ-interval. Ultralydsskanning af hjertet viser asymmetrisk fortykkelse af hjertemusklens i det venstre pumpekammer, hvor fortykkelsen primært er til stede i hjerteskillevæggen og i hjertets forvæg. Der er ingen fortykkelse af hjertemusklens i højre pumpekammer. Disse fund bekræftes med en magnetisk resonans skanning af hjertet, hvor der i øvrigt findes normal vævskarakteristik uden tegn til arvævsdannelse i hjertemusklens. En overvågning af hjerterytmen over to døgn viser ikke tegn til betydende hjerterytmeforstyrrelse.

Samlet set er det kliniske sygdomsudtryk foreneligt med hjertemuskel sygdommen hypertrofisk kardiomyopati (HCM). Sygdommen er ofte arvelig og er hyppigst associeret med genetiske varianter i arveanlæggene kodende for hjerteproteinerne "beta-myosin heavy chain" og "myosin-binding protein C3". I dette tilfælde var der på baggrund af forandringerne i hjertekardiogrammet med kort PQ-interval klinisk mistanke om en mere sjældne form for HCM, såkaldt metabolisk HC, som kan skyldes stofskifte forstyrrelse ("inborn errors of metabolism").

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Ved brug af stringente diagnostiske kriterier påviser man hos patienter med HCM genetiske varianter, som forklarer sygdomsudtrykket, hos ca. 40% af patienterne. HCM er den hyppigste arvelige hjertesygdom, og optræder med en hyppighed på 1/500 hos befolkningen. Det har derfor været mangeårig sædvanlig praksis, at patienter diagnosticeret med HCM tilbydes genetisk undersøgelse samt systematisk klinisk og evt. genetisk screening af førsteleds slægtninge. Efter indstilling af fra Det Nationale Genom Centers specialistnetværk inden for arvelige hjertesygdomme, er det blevet besluttet at patienter med HCM tilbydes helgenomsekventering, bl.a. med det formål at identificere mere sjældne former for genetisk betinget HCM.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Helgenomsekventering og efterfølgende bioinformatisk analyse i et udvidet panel af kendte gener associeret til kardiomyopati var negativ. Pga. anvendt helgenomsekventering var data fra det fulde genom tilgængeligt, og man kunne efterfølgende identificere en genetisk variant i mitokondriernes DNA (m.3460G>A). Derfor har patienten med høj sandsynlighed HCM på baggrund af arvelig mitokondriesygdom.

Mitokondrierne findes i alle celler og væv, og mitokondrierne er cellernes "energifabrikker" og laver energi i form af adenosine-tri-fosfat (ATP) til de fleste cellulære processer. Den påviste genetiske variant i mitochondrie-genomet (m.3460G>A) ændrer en aminosyre i proteinet kodende for mitokondrie-proteinet ND1 (p.Ala53Thr). Proteinet er involveret i kompleks 1 af respirationskædens enzymer, som er medvirkende til dannelsen ATP af under oxidativ fosforylering under forbrænding af fedtsyrer og aminosyrer i citronsyre-cyklus. Da mitokondrier er til stede i alle celler, kan mitokondriesygdomme i princippet involvere alle organer, men manifestationerne af mitokondriesygdom ses hyppigst i nervesystemet, sensoriske organer (øjne/ører), og i skeletmuskulatur (1). Graden af organ dysfunktion er også til en vis grad betinget

af ratioen mellem muterede mitokondrier og mitokondrier uden genetiske varianter, den såkaldt heteroplasmigrad, hvilket kan variere fra organ til organ(2).

Den påviste mitokondrie-DNA variant er associeret med sygdommen Leber's Hereditære Opticus Neuropati (LHON)(3). Varianten er publiceret talrige gange og i litteraturen beskrives at patienter med LHON også kan have HCM, hvilket er tilfældet i den aktuelle patienthistorie.

Konsekvenser af genetisk diagnostik for patienten:

1. Der er stillet en præcis genetisk diagnose, som er i overensstemmelse med det kliniske sygdomsudtryk.
2. Påvisning af mitokondriesygdom medfører et specifikt kontrolprogram for patienten, herunder screening for organdysfunktion og specielt vurdering af synsevnen ved specialister i øjenssygdomme.
3. Sygdommens arvegang er velkendt. Mitokondrierne arves fra moren til børn, mens mænd ikke kan give sygdomme videre. Patientens børn og mor kan derfor tilbydes screening og genetisk rådgivning.
4. Patienten kan eventuelt tilbydes inklusion i forskningsprojekter indenfor mitokondriesygdomme, bl.a. forskningsprojekter indenfor genterapi.
5. Patienten kan rådgives om at undgå medikamenter, der kan medvirke til mitokondriedysfunktion, herunder hyppigt brugte lægemidler som amiodarone, metformin, statiner, haloperidol, acetylsalicylsyre, valproat, kloramfenikol.
6. Patienten kan rådgives om erhvervsvalg under hensyntagen til forventning om påvirket synsfunktion på sigt.

Beskriv, hvilke potentielle andre afledte effekter af helgenomsekventering der evt. kan udledes fra denne historie:

Sjældne genetiske sygdomme er formentligt underdiagnosticerede, og kan forhåbentligt diagnosticeres hyppigere ved hjælp af præcisions-genetisk diagnostik. Det kan medvirke til en bedre prognostisering af patienter, og i nogle tilfælde vil der også være genotype-specifikke behandlingsmuligheder. Det vil være afgørende viden for patienterne.

Referencer:

1. Soldatov VO, Kubekina MV, Skorkina MY, Belykh AE, Egorova TV, Korokin MV, et al. Current advances in gene therapy of mitochondrial diseases. J Transl Med. 2022;20(1):562.
2. Werner J.H. Koopman PHGMW, Smeitink aJAM. Monogenic Mitochondrial Disorders. NJEM. 2012;366:1132-41.
3. Hey TM, Nielsen SK, Eriksen U, Hansen F, Mogensen J. Leber's Hereditary Optic Neuropathy and Hypertrophic Cardiomyopathy. CJC Open. 2022;4(9):813-5.

Patient med Loeys-Dietz syndrom

Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering:

Ved lægeundersøgelse af en 10-årig dreng høres en mislyd på hjertet.

Drengen undersøges på hospitalet, og det viser sig at han har utætte hjerteklapper og at hans hovedpulsåre er for bred.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Det overvejes de næste år om drengen kunne have den sjældne genetiske sygdom Marfan syndrom, men han ligner ikke rigtig. For afklaring iværksættes WGS.

Drengen viser sig at have en sygdom, som er endnu sjældnere end Marfan syndrom – Loeys-Dietz syndrom.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Sygdommen Loeys-Dietz syndrom er forbundet med en risiko for, at hovedpulsåren kan blive endnu bredere eller bryde. Der er nu planlagt løbende kontrol, så der kan opereres forebyggende hvis risikoen for en bristning bliver stor. Disse kontroller er for mange patienter med Loeys-Dietz syndrom livsreddende. Der er desuden opstartet blodtryksænkende behandling, som kan nedsætte risikoen for udvidelse af hovedpulsåren.

Patienten er i dag velbefindende, men går i kontrol for de forskellige symptomer fra hjertet og fra andre organsystemer, der kan hænge sammen med diagnosen.

Andre medlemmer af familien er i gang med at få afklaret, om de har samme sygdom og også bør tilbydes kontrol.

Klinikerperspektiv

Specialistnetværket havde på møde i april 2024 følgende tilføjelser til det tidligere afholdte interview: Specialistnetværkets vurdering er, at implementeringen af helgenomsekventering fungerer godt. Der er fortsat behov for facilitering af det nationale samarbejde, herunder samarbejdet mellem klinikere og kliniske genetikere.

Det ståsted, der er opbygget med initiativet om national implementering af helgenomsekventering i klinikken gennem 60.000 helgenomanalyser, ses som en unik mulighed for, at Danmark kan blive frontrunner indenfor personlig medicin. Specialistnetværket understregede vigtigheden af, at der bliver snarest muligt bliv opbygget en national variantdatabase, og at det juridiske grundlag for datadeling mellem regioner kommer på plads.

Det semistrukturerede fokusgruppeinterview med sundhedsfagligt personale blev afholdt den 27.3.2023. Der deltog i alt 14 personer i interviewet. Sammenskrivning af interviewet har været forelagt og er godkendt af deltagerne. Interviewet afspejlede nedenstående perspektiver.

Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for jeres arbejde?

Det er klinikernes vurdering, at der er mange nye muligheder med den bredere indførelse af helgenomsekventering, men at det ligger et godt stykke ude i fremtiden, før potentialet for alvor høstes. Heller ikke internationalt er der de helt store data- og erfaringsgrundlag, så for nuværende får vi mange VUS'er (varianter med ukendt betydning). Det er klinikernes skøn, at VUS'erne først 5-10 år ude i fremtiden vil være så velbeskrevne, at viden herom i stor udstrækning kommer til at indgå i patientdiagnostik og -behandling. Pt. vurderes erfaringsgrundlaget således at være for spinkelt til at konkludere på, men der er enighed om, at anbefale fortsættelse af tilbud om helgenomsekventering ud fra en faglig formodning om, at der ligger et stort fremtidigt potentiale heri.

Der var positive tilbagemeldinger ift. at have en national infrastruktur, der understøtter det nationale samarbejde fx om udredning af familier. Særligt vurderes værdien af en national infrastruktur at være stor, når der er etableret en variantdatabase. Det er essentielt, at resultater stilles til rådighed for alle, at der er let adgang til data, og at det bliver muligt at dele data på tværs af landet. Det skal der arbejdes videre på, nu hvor muligheden er skabt.

Positivt for patienterne

Klinisk i ambulatoriet opleves det meget tilfredsstillende at kunne tilbyde patienten helgenomsekventering i begyndelsen af udredningsforløbet. Det har også vist sig gavnligt, at data fra helgenomsekventeringer kan genbruges, i tilfælde hvor der opstår nye problematikker i familier på tidspunktet for den initiale udredning.

Ændrede arbejdsgange

Adgangen til helgenomsekventering i regi af NGC har ført til nye arbejdsgange, en ny form for indhentelse af samtykke og afledt heraf nye måder at skulle give patientinformation på. Alt i alt har det givet anledning til en systematisering af måden, klinikerne taler med patienterne på, men der opleves blandt klinikerne en diskrepans mellem samtykkeerklæringen og virkeligheden, forstået på den måde, at samtykkeerklæringen giver forventning om, at hele genomet kortlægges og analyseres, mens virkeligheden for nuværende er, at der alene kigges i et udsnit af genomet (et udvalgt antal gener). Tilbud om helgenomsekventering afføder derfor en del arbejde med forventningsafstemning med patienterne, både på godt og ondt.

Har patienternes adgang til helgenomsekventering i regi af NGC levet op til jeres forventninger?

Klinikerne mener, der bør tilbydes helgenomsekventering til alle de tyve sygdomsgrupper/indikationer, der er beskrevet i Dansk Cardiologisk Selskabs rapport fra 2013 om arvelige hjertesygdomme mhp. at opnå lighed i sundhed mellem forskellige patienter med forskellige sygdomsindikationer. Herunder anses det for afgørende, at det bliver muligt at sekventere prøver fra afdøde mhp. at forstå indikationen Pludselig uventet død (Sudden cardiac death (SCD)) hvilket loven stiller sig i vejen for aktuelt.

Med et speciale, som i en årrække har haft et veletableret nationalt samarbejde, herunder om genetisk udredning, er der en grad af utålmodighed ift. at få lavet rammer og lovgivning, der muliggør, at specialet kommer endnu videre i forståelse af den genetiske ætiologi bag de arvelige hjertesygdomme. På det område har adgangen til helgenomsekventering i regi af NGC ikke helt indfriet de forventninger og forhåbninger, klinkerne havde fra begyndelsen.

Patientgruppen har nu haft adgang til helgenomsekventering i en periode. Hvordan stemmer effekterne med jeres forventninger?

Specialistnetværket har anbefalet at give tilbud om helgenomsekventering til i alt syv indikationer, hvor der er et relativt stort diagnostisk udbytte (fund af patogene varianter) ved brug af det genpanel, som specialet har udviklet over en årrække.

På den korte bane forventer klinkernes derfor ikke en markant øget effekt af helgenomsekventering sammenlignet med genpaneler – også fordi der som udgangspunkt alene kigges i de samme gener – og en overvejelse blandt specialistnetværksmedlemmerne var derfor, om den største effekt for patienterne ved tilbud om helgenomsekventering vil være i de sygdomsgrupper, hvor der ikke er så stort udbytte ved paneler.

I forlængelse af den overvejelse imødeser klinikerne med spænding, de indsigter vi forventeligt får, når de 60.000 helgenomsekventeringer, der er finansieret af Novo Nordisk Fonden er i hus.

Brede perspektiver på national implementering

Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet?

Det kardiologiske speciale har haft et stærkt nationalt fagligt miljø i en længere årrække, og specialistnetværkets arbejde med afgrænsning af patientgrupper og indikationer har derfor ikke skabt et nyt nationalt samarbejde – det var der allerede.

I arbejdet med at definere kriterierne for, hvem der skal tilbydes helgenomsekventeringer, blev klinikerne således bekræftet i, at kardiologer på tværs af landet allerede anlægger ganske ensartede kriterier for tilbud om genetisk udredning.

Der, hvor klinikerne vurderer, der er potentiale for mere nationalt samarbejde, er i variantfortolkningen. Her er det kardiologernes opfattelse, at familier kan få forskellig fortolkning fra én region til en anden, og det kan give anledning til bekymring.

Specialistnetværkets kliniske genetiker fremhævede dog også, at etableringen af NGC har ført til dannelse af nye fora inden for det klinisk genetiske speciale, og at der i disse fora bliver konfereret varianter, drøftet fortolkningsstrategier og arbejdet henimod mere ensartet fortolkning regionerne i mellem.

Indenfor de enkelte regioner vurderer klinikerne, at patienter kan opleve forskelle i tilbud om genetisk udredning. Tilbuddet afhænger af, hvilket sygehus og hvilken afdeling i regionen patienten først kommer ind på. Her pegede klinkerne på, at NGC potentielt kan bidrage positivt til styrkelsen af lighed i sundhed.

Hvad er alternativet til helgenomsekventering?

For klinikerne ville det være et stort tab, hvis udviklingen blev rullet tilbage. Særligt det påbegyndte arbejde med at etablere nationale databaser ses som et vigtigt indsatsområde, der ønskes fortsat.

Det er ligeledes klinikernes vurdering, at helgenomsekventering er en teknologi, der er kommet for at blive, ikke mindst fordi den sparer en masse arbejdstid. Samtidigt vurderede klinikernes også, at implementeringen af helgenomsekventering har været en omfattende proces, ved at flere klinisk genetiske afdelinger har skullet påtage sig bioinformatikopgaven. Kardiologernes opfattelse var her, at det kunne være en fordel, at de genetiske svar blev skrevet af erfarne specialister nogle få steder.

Hvordan matcher det danske tilbud om helgenomsekventering de internationale tilbud i sammenlignelige lande (Vi sammenligner med Sverige, England og Frankrig)?

Det var klinikernes vurdering, at vi i Danmark på flere områder ligger i front for så vidt angår tilbud om omfattende genetisk udredning til patienter. Patienterne får velstrukturerede tilbud på baggrund af guidelines, der er udviklet gennem flere år, og der eksisterer tilbud til hele spektret af arvelige hjertesygdomme. Endelig vurderes det også, at de kliniske miljøer i Danmark er i front mht. genetisk familieudredning, også sammenlignet fx med UK.

Litteraturgennemgang

Den systematiske litteraturgennemgang er gennemført med det formål at besvare det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) – ”hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*?”. Spørgsmålet er godkendt af specialistnetværket.

Litteraturgennemgangen er baseret på gennemgang af referencer angivet af specialistnetværket samt litteratursøgning og screening baseret på PICO modellen, som beskrevet i metodebeskrivelsen bilag 2.

Patientgruppen *arvelige hjertesygdomme* omfatter syv forskellige indikationer. I samarbejde med specialistnetværket blev der udvalgt tre indikationer til konkret litteratursøgning. De tre indikationer er blandt de hyppigste indikationer, vurderet på antal patienter forventet til helgenomsekventering indmeldt af specialistnetværket, og blev vurderet at kunne fungere som repræsentative indikationer for patientgruppen. Det drejer sig om følgende indikationer:

- Thorakal aortasygdom
- Langt QT syndrom (LQTS)
- Dilateret kardiomyopati

Databasesøgning blev gennemført i februar 2023 i PubMed databasen, separat for hver af de tre indikationer. Vi søgte først efter sekundærlitteratur publiceret indenfor de seneste 5 år med en kombination af søgeord for den specifikke indikation og overordnede søgetermer relateret til arvelig hjertesygdom, med det formål at identificere mere overordnet sekundærlitteratur på området. Søgningerne resulterede i to sekundærartikler, der dækkede to af de tre udvalgte indikationer, og vi besluttede at supplere med søgning efter nyere studier. Søgning efter primærlitteratur fra de sidste 2 år indeholdt søgetermer relateret til den specifikke indikation, men uden overordnede søgetermer relateret til arvelig hjertesygdom.

Artikler blev screenet ud fra inklusionskriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Kun studier, der benyttede helxom- og/eller helgenomsekventering og som opgjorde en form for klinisk effekt som outcome, blev inkluderet. Studier med få (færre end 10-15) patienter og/eller snævert fokus på specifikke gener/sygdomme blev ekskluderet for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur. Studier, der alene vedrører sekventering af afdøde, blev ligeledes ekskluderet sv.t. afgrænsning af patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*.

De udvalgte artikler relateret til patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*

Ved litteraturgennemgangen blev identificeret i alt syv artikler, der udgør evidensgrundlag for litteraturnemgangen. De syv artikler omfatter to sekundærartikler (Christian et al. 2022; Wilde et al. 2022), og fem primærartikler (Bagnall et al. 2022; Chiu et al. 2022; Norton et al. 2021; Pezzoli et al. 2021; Yang et al. 2022). Herunder findes opsummering af konklusioner og perspektiver fra de syv inkluderede artikler. Resume af artiklerne findes i bilag 3.

Sekundærartikler omfatter:

1. Én klinisk retningslinje af Wilde et al., 2022 udgivet af fire internationale kardiologiske organisationer, bl.a. fra Europa (Wilde et al. 2022).
 - a. Den kliniske retningslinje vedrører brug af genetisk udredning ved et bredt spektrum af arvelige hjertesygdomme hos børn og voksne. Den omfatter seks af de syv indikationer udvalgt til helgenomsekventering for patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*, undtaget er Thorakal aortasygdom, og bidrager således til at belyse erfaringer med og anbefalinger for genetisk udredning for patientgruppen *arvelige hjertesygdomme* som helhed.
2. Ét systematisk review og meta-analyse af Christian et al., 2022 om genetisk udredning ved hypertrofisk kardiomyopati (HCM) hos børn og voksne (Christian et al. 2022)
 - a. Hypertrofisk kardiomyopati har et vist klinisk overlap med dilateret kardiomyopati (DCM), og artiklen gennemgås derfor under indikationen dilateret kardiomyopati.

Primærartiklerne fordeler sig således på de tre indikationer udvalgt til litteratursøgning:

Thorakal aortasygdom:

3. Single-center studie af Yang et al., 2022, med 1095 voksne med thorakal aortaaneurisme og dissektion (TAAD). Fokus på klinisk og genetisk karakteristik. Genetisk undersøgelse med genpanel samt WES hos 198 patienter med negativt genpanel (Yang et al. 2022)
4. Single-center studie af Norton et al, 2021, med 195 voksne med thorakal aorta dissektion. Fokus på genetisk karakteristik ved WES og risiko for reintervention (Norton et al. 2021)

Langt QT syndrom (LQTS):

5. Single-center studie Chiu et al., 2022, med 36 børn (1-20 år) fra Taiwan. Fokus på betydning af genetisk diagnostik hos børn der har overlevet pludselig hjertestop. Genetisk undersøgelse med WES hos 26 børn (Chiu et al. 2022)

Dilateret kardiomyopati:

6. Dual-center studie af Bagnall et al, 2022, med 221 børn med kardiomyopati fra Australien. Genetisk diagnostik med bl.a. Sanger sekventering, genpanel, WES og WGS hos enkelte. Fokus på klinisk og genetisk karakteristik af kardiomyopati hos børn, herunder betydning af genetisk kaskade-test af familiemedlemmer (Bagnall et al. 2022)
7. Multi-center studie af Pezzoli et al., 2021, med 42 børn med kardiomyopati fra Italien. Genetisk udredning med trio-WES. Fokus på betydning af WES ift. klinisk håndtering og familieudredning (Pezzoli et al. 2021)

De syv artikler vedrører klinisk brug af genetiske undersøgelser, herunder bl.a. helexomsekventering (WES) og/eller helgenomsekventering (WGS) hos børn og voksne med et bredt spektrum af arvelige hjertesygdomme, og fra både vestlige og ikke-vestlige lande. Studierne omfatter kohorter af patienter, der modsvarer de tre indikationer udvalgt til litteratursøgning (thorakal aortasygdom, langt QT syndrom (LQTS) og dilateret kardiomyopati), og vurderes overordnet set at være repræsentative for patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*.

Det skal dog bemærkes, at indikationen thorakal aortasygdom alene belyses ud fra to primærstudier, der begge vedrører voksne, og har særligt fokus på kirurgisk (re)intervention. Indikationen thorakal aortasygdom afgrænset af specialistnetværket omfatter principielt set både børn og voksne, og har bredere fokus på effekt af genetisk diagnostik (fx præcis diagnose, mere målrettet behandling og kirurgiske tiltag, individualiseret kontrolprogram, genetisk rådgivning og familieudredning), hvorfor de to inkluderede artikler potentielt ikke er fuldt repræsentative for indikationen.

Sekundærlitteratur vedr. patientgruppen *arvelige hjertesygdomme* som helhed

Den kliniske retningslinje af Wilde et al., 2022 (Wilde et al. 2022), beskriver anbefalinger for genetisk udredning ved seks af de syv indikationer udvalgt til helgenomsekventering for patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*, undtaget er thorakal aortasygdom. Dokumentet bygger bl.a. på gennemgang af 18 kliniske retningslinjer fra 2010 til 2022 fra internationale kardiologiske organisationer fra bl.a. Europa og USA.

Retningslinjen omhandler genetisk udredning i bred forstand, men belyser fordele og ulemper ved WGS som metode, og drøfter kliniske situationer hvor omfattende genetisk udredning inklusive WGS kan være relevant.

Anbefalinger

Fælles for de arvelige hjertesygdomme, der er omfattet af retningslinjen, er anbefaling af genetisk udredning med undersøgelse af kendt sygdomsdisponerende gener til patienter med en sikker fænotype. Mere omfattende analyser anbefales i udvalgte tilfælde. Konkret beskriver retningslinjen:

På baggrund af stærk "observationel" evidens og konsensus blandt forfatterne anbefales at:

- patienter med en sikker fænotype bør tilbydes genetisk udredning med analyse af sikkert sygdomsdisponerende gener relateret til fænotypen.

På baggrund af moderat evidens og general enighed om brugbarhed af en test, vurderer retningslinjen at:

- Patienter med en sikker fænotype kan tilbydes genetisk udredning med analyse for gener forbundet med moderat evidens for sygdomsassociation til fænotypen.
- Hos patienter med entydig fænotype, hvor analyse for gener med sikker eller moderat evidens for sygdomsassociation er uden fund, kan der overvejes bredere genetisk udredning, herunder hos patienter med familiær disposition, med atypisk (fx ekstrakardielle) kliniske manifestationer, eller ved usædvanlig tidlig sygdomsdebut.

Tablet: Betydning af genetisk diagnostik hos personer med arvelig hjertesygdom

Disease	Diagnostic	Prognostic	Therapeutic
Arrhythmia syndromes			
Long QT syndrome	+++	+++	+++
CPVT	+++	+	+
Brugada syndrome	+	+	+

Cardiomyopathies			
Hypertrophic cardiomyopathy	+++	++	++
Dilated cardiomyopathy	++	+++	++
Arrhythmogenic cardiomyopathy	+++	++	++

+++: is recommended/is indicated or useful. ++: can be recommended/can be useful. +: may be considered/may be useful. -: is not recommended/is not indicated nor useful.

Diagnostisk udbytte

Det diagnostiske udbytte ved arvelige hjertesygdomme beskrives som meget varierende, og afhænger bl.a. af indikation, population (fx børn/voksne, sporadiske/familære tilfælde, sværhedsgrad af symptomer, klinisk kontekst), anvendte metoder og diagnostisk strategi.

Diagnostisk udbytte for de seks indikationer, der er omfattet af patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*, fremgår af nedenstående tabel.

Tabel: Diagnostisk udbytte ved analyse af kendt sygdomsdisponerende gener

Indikation	Diagnostisk udbytte ved analyse af kendt sygdomsdisponerende gener
Langt QT syndrom	~70–85%
Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi	~60% hos patienter med sikker fænotype ~15-20% hos patienter med mindre tydelig fænotype
Brugada syndrom	~20%
Hypertrofisk kardiomyopati	~60% hos patienter med familieanamnese ~30% hos patienter uden familieanamnese
Dilateret kardiomyopati	~20–50%, højest hos patienter med familieanamnese og patienter med specifikke kardielle og/eller ekstrakardielle kliniske manifestationer
Arytmogen kardiomyopati	Meget varierende, typisk ~ 50–60%

Klinisk effekt

Fælles for de arvelige hjertesygdomme beskrives, at genetisk diagnostik bidrager til diagnostisk afklaring, og med information om prognose samt relevante kliniske tiltag indenfor nogle men ikke alle sygdomskategorier. Hertil kommer mulighed for genetisk rådgivning, kaskade (prædiktiv) genetisk test af risikopersoner og reproduktive muligheder.

Klinisk effekt for de udvalgte indikationer beskrives således:

Langt QT syndrom (LQTS) debuterer typisk i barndom eller ungdom, og har høj mortalitet hos ubehandlede afficerede personer (10-års mortalitet ~50%). Fund af genetisk årsag bidrager til risikostratifikation samt gen-specifik klinisk håndtering (fx medicin, kirurgisk intervention, implanterbar cardioverter-defibrillator (ICD) eller livsstilsændringer).

Dilateret kardiomyopati (DCM) dækker over en række tilstande med forskellig ætiologi, hvorfor omhyggelig udredning er vigtig for diagnostisk afklaring og mulighed for målrettet klinisk håndtering. Fund af genetisk årsag bidrager til at adskille DCM fra andre kardiomyopati, til risikostratificering/prognostisering, og til individualiseret klinisk håndtering, fx vedr. forebyggende behandling med pacemaker eller ICD enhed.

Samlet konkluderer den kliniske retningslinje, at genetisk diagnostik ved arvelige (monogene) hjertesygdomme er veletableret som led i rutinemæssig behandling/udredning hos afficerede familier, og forbundet med en række fordele, bl.a. mere præcis diagnose, og betydning for klinisk håndtering og prognostisering, og mulighed for kaskade-genetisk test af risikopersoner. Ved arvelige hjertesygdomme med risiko for akut opståede potentielt livstruende symptomer som pludselig hjertedød (fx tilstande med risiko for arytmier som langt QT syndrom) eller aortadissektion (ved thorakal aortasygdom), er hurtig og relevant udredning af risikopersoner essentielt.

Forfatterne bemærker, at fravær af randomiserede kontrollerede studier om genetisk udredning ved arvelige hjertesygdomme har betydning for evidensen på området. Forfatterne anbefaler fremadrettet fokus på forbedret fortolkning og klassifikation af varianter, robust karakteristik af nye sygdomsgener, og bedre forståelse af det genetiske landskab for arvelige hjertesygdomme, herunder i forskellige befolkningsgrupper.

Artikler relateret til de tre udvalgte indikationer

Thorakal aortasygdom belyses ved to primærstudier

Yang et al., 2022, (Yang et al. 2022) fandt diagnostisk udbytte på 34,2% hos 1095 voksne med thorakal aortaaneurisme og dissektion (TAAD), varierende fra 83,5% hos patienter med syndromisk TAAD (aortasygdom kombineret med ekstrakardielle manifestationer) og 18,7% hos patienter med non-syndromisk TAAD. Patienter med genetisk diagnose udviklede aortadissektion tidligere og havde højere risiko for fornyede indgreb (reintervention) end patienter uden genetisk diagnose. Forfatterne konkluderer, at fund af genetisk årsag kan bidrage til at forudsige risiko for alvorligt forløb og til post-operativ risikostratificering.

Norton et al., 2021, (Norton et al. 2021) fandt diagnostisk udbytte på 17,7% hos 195 voksne med thorakal aorta dissektion. Patienter med genetisk diagnose var betydeligt yngre (43 vs. 56 år, $P < .0001$), og havde betydeligt flere indgreb ved den indledende og efterfølgende behandlinger (reintervention) samt højere risiko for reintervention end patienter uden genetisk diagnose. 10-års overlevelse var ens for de to grupper (92% vs. 85%). Forfatterne konkluderer, at mere aggressive indgreb (aortic root replacement) bør overvejes fra start hos patienter med genetisk diagnose.

Begge primærstudier beskriver begrænsninger ved studierne som relativt få patienter og selekteret kohorte af patienter henvist til kirurgisk intervention, hvilket kan resultere i bias og have betydning for generaliserbarheden ift. andre populationer.

Langt QT syndrom (LQTS) belyses ved én sekundær- og én primærartikel

Den kliniske retningslinje af Wilde et al., 2022 (Wilde et al. 2022), er gennemgået ovenfor. Specifikt for langt QT syndrom beskrives et diagnostisk udbytte på ~70–85%, og klinisk effekt i form af at genetisk diagnose bidrager til risikostratifikation samt gen-specifik klinisk håndtering (fx medicin, kirurgisk intervention, implanterbar cardioverter-defibrillator (ICD) eller livsstilsændringer).

Primærstudie af Chiu et al., 2022, beskriver genetisk diagnostik hos 36 børn i perioden 1995 til 2018 (Chiu et al. 2022). Genetisk udredning af enkeltgener frem til 2010 gav diagnostisk udbytte på 28,5%, der steg til 84,6% efter WES-baseret analyse af 384 gener. I alt fik 18 patienter (55,6%) ICD-enhed, med bedst effekt hos de patienter der blev udredt med WES-baseret analyse fra start. 10-års overlevelse uden hjertetransplantation var 87,8%, og bedst hos patienter der fik tilbudt genetisk diagnostik fra start. Forfatterne konkluderer, at tidlig udredning med mere omfattende genpanel er forbundet med forbedret overlevelse, formentlig relateret til højere diagnostisk udbytte og derved mere præcis diagnose og målrettet behandling, samt mulighed for effektiv familieudredning. Forfatterne bemærker begrænsninger ved studiet, inklusive at studiet er retrospektivt med få patienter og dermed risiko for selektions bias, hvorfor resultaterne bør bekræftes i større studier.

Dilateret kardiomyopati belyses ved to sekundærartikler og to primærartikler

Den kliniske retningslinje af Wilde et al., 2022 (Wilde et al. 2022), er gennemgået ovenfor. Specifikt for dilateret kardiomyopati beskrives et diagnostisk udbytte på ~20–50%, højest hos patienter med familieanamnese og patienter med specifikke kardielle og/eller ekstrakardielle manifestationer. Klinisk effekt beskrives som at genetisk diagnose bidrager til at adskille DCM fra andre kardiomyopati, til risikostratificering/prognostisering, og til individualiseret klinisk håndtering, fx vedr. forebyggende behandling med pacemaker eller ICD-enhed.

Det systematiske review af Christian et al., 2022 beskriver genetisk udredning ved hypertrofisk kardiomyopati (HCM) hos børn og voksne. Artiklen drøftes under dilateret kardiomyopati pga. delvist klinisk overlap mellem de to tilstande.

På baggrund af review af 132 artikler fandt man et signifikant højere diagnostisk udbytte på 56% hos børn under 21 år end hos voksne (42%), og hos voksne med familieanamnese sammenlignet med sporadiske tilfælde (59% vs. 33%). Studiet fandt signifikant tidligere sygdomsdebut hos voksne med genetisk diagnose, og personer med genetisk diagnose havde større sandsynlighed for at have en ICD-enhed. Studiet fandt ikke signifikant forskel i andre effektmål, modsat tidligere studier der har fundet at en genetisk diagnose og visse gener er forbundet med alvorligere outcomes. Forfatterne konkluderer, at bedre forståelse af validitet og betydning af genetisk test ved HCM bidrager med vigtig information i forhold til at målrette den kliniske håndtering af patienter og deres slægtninge. Forfatterne beskriver en række faktorer, der begrænser sammenlignelighed på tværs af studierne, herunder forskelle i studiedesigns, hvordan outcomes defineres og rapporteres, forskel i test-metoder, hvilke gener der undersøges, og variantklassifikation (Christian et al. 2022).

Primærstudie af Bagnall et al, 2022, beskriver genetisk diagnostik hos 221 børn under 18 år med kardiomyopati. Diagnostisk udbytte var samlet 50%, varierende fra 25% til 80% imellem forskellige undergrupper. Klinisk effekt af genetisk diagnose beskrives som: mere præcis diagnose og prognostisering (varianter i visse gener var forbundet med alvorlige kliniske outcomes); potentielt betydning for klinisk håndtering og opfølgning; forbedret risikovurdering i familien og mulighed for kaskade genetisk testning. Det genetiske resultat havde særlig betydning i 14 familier med kardiomyopati pga. syndromale, mitokondrielle eller metaboliske tilstande, der medførte behov for særlig klinisk håndtering eller kontrolprogram. Forfatterne konkluderer, at genetisk udredning hos børn med kardiomyopati spiller en vigtig klinisk rolle for diagnose og potentielt for prognose. Desuden fremhæves betydningen af omfattende genetisk undersøgelse, der omfatter syndromale og metaboliske tilstande. Forfatterne beskriver begrænsninger ved studiet, herunder selekteret kohorte, og mindre omfattende genetiske undersøgelser (genpanel eller WES) hos nogle børn, hvor varianter udenfor de analyserede regioner kan være overset (Bagnall et al. 2022).

Primærstudie af Pezzoli et al., 2021, beskriver genetisk diagnostik hos 42 børn yngre end 12 måneder med hypertrofisk kardiomyopati (71,4%) eller dilateret kardiomyopati (28,6%). Diagnostisk udbytte var samlet set 69%, og højest ved syndromale tilstande. De hyppigste diagnoser var metabolisk og mitokondriel sygdom (34,5%). To patienter (6,9%) havde ultra-sjældne syndromer. Hos to andre patienter blev en formodet simpel kardiomyopati ændret til hhv. en kompleks diagnose og en syndromisk (lethal) diagnose. Det genetiske resultat bidrog til den kliniske håndtering hos 37 patienter (88.1%).

Blandt 17 akutte patienter havde den genetiske diagnose betydning for klinisk håndtering inkl. Hjertetransplantation hos 23,5%, palliativ behandling hos 23,5%, specifik medicinsk behandling hos 35,3%, eller henvisning til kontrol for ekstrakardielle manifestationer hos 52,9%.

Alle 29 (100%) patienter/familier, der fik en genetisk diagnose, modtog genetisk rådgivning, og tilbud om familieudredning, der resulterede i en genetisk diagnose hos syv (24,1%) nære slægtninge. Forfatterne konkluderer, at genetisk årsag til infantil kardiomyopati er anderledes end hos voksne, hvorfor genetisk udredning med traditionelt genpanel målrettet voksne ikke er dækkende; og at trio-WES har signifikant betydning for klinisk håndtering og bør tilbydes tidligt for at opnå maksimal klinisk effekt. Forfatterne beskriver begrænsninger inkl. en lille, selekteret kohorte med relativt mere alvorlige former (Pezzoli et al. 2021).

Opsummering

De syv inkluderede studier vedrører et bredt spektrum af arvelige hjertesygdomme, med fokus på de tre specifikke indikationer udvalgt til litteratursøgning.

Den kliniske retningslinje af Wilde et al., 2022 om genetisk diagnostik ved arvelige hjertesygdomme (Wilde et al. 2022) omfatter seks af de syv indikationer afgrænset for patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*. Overordnet anbefaler retningslinjen genetisk undersøgelse af kendte sygdomsdisponerende gener hos patienter med en sikker fænotype, mens mere omfattende analyser anbefales i udvalgte tilfælde. Retningslinjen konkluderer, at genetisk diagnostik ved arvelige (monogene) hjertesygdomme er veletableret i den rutinemæssige håndtering af afficerede familier, og rummer en række fordele som mere præcis diagnose, betydning for klinisk håndtering og prognostisering, og mulighed for kaskade-genetisk test af risikopersoner. Ved arvelige hjertesygdomme med risiko for akut opståede potentielt livstruende tilstande som pludselig hjerthedød (fx risiko for arytmier ved bl.a. langt QT syndrom) eller aortadissektion (ved thorakal aortasygdom), beskrives hurtig og relevant udredning af risikopersoner som essentiel.

På tværs af de syv inkluderede artikler beskrives et diagnostisk udbytte fra 15% til 85%, afhængigt af bl.a. indikation, population (fx børn/voksne, sporadiske/familiære tilfælde, sværhedsgrad af symptomer, klinisk kontekst), anvendte metoder og diagnostisk strategi.

Klinisk effekt af genetisk diagnostik ved arvelige hjertesygdomme beskrives generelt at bidrage til diagnostisk afklaring, information om prognose og risikostratificering. For eksempel beskrives fund af genetisk diagnose i flere studier at være forbundet med risiko for tidligere sygdomsdebut, alvorligere forløb og gentagne/fornye (fx kirurgiske) indgreb. Desuden beskrives mulighed for gen-specifik klinisk håndtering i nogle tilfælde (fx medicin, kirurgisk intervention, implanterbar cardioverter-defibrillator (ICD) eller livsstilsændringer), eller henvisning til målrettet kontrolprogram. Rapportering varierer dog betydeligt imellem de forskellige studier og indikationer. En generel klinisk effekt af genetisk diagnose beskrives desuden som mulighed for genetisk rådgivning, kaskade (prædiktiv) genetisk test af risikopersoner og reproduktive muligheder.

Fælles for de syv inkluderede studier gælder, at de konkluderer generelt, at genetisk diagnostik spiller en væsentlig rolle i diagnostisk afklaring af patienter med arvelig hjertesygdom, og dermed i at sikre rettidig behandling, håndtering og opfølgning af patienterne.

I flere studier nævnes begrænsninger i form af klinisk og genetisk heterogenitet indenfor de arvelige hjertesygdomme, herunder at der findes sjældne underformer, der kan vanskeliggøre genetisk diagnostik. Dette, kombineret med ofte relativt små publicerede kohorter, og betydelig heterogenitet i fx populationer, studie-designs, outcomes, anvendte metoder mm, kan begrænse indsamling og generaliserbarhed af data. Der er derfor behov for flere undersøgelser for at tilvejebringe specifik evidens om effekt af genetisk diagnostik, herunder klinisk brug af WES/WGS hos patienter med arvelig hjertesygdom.

Bemærkninger vedrørende evidens

Litteraturgennemgangen omfatter to sekundærstudier, der generelt vurderes at have en højere grad af evidens, samt fem primærartikler der generelt vurderes at have en lav grad af evidens.

De to sekundærartikler, og fem primærartikler dækker et bredt spektrum af sygdomskategorier, studiedesigns, rapporterede effektmål mm, der gør det vanskeligt at sammenligne studierne. På trods af dette beskriver studierne – overordnet set - overlappende fund i forhold til fx diagnostisk udbytte og klinisk effekt, og skønnes generelt at være repræsentative for patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*.

I forhold til evidensniveau kan det i øvrigt bemærkes, at det er et velbeskrevet fænomen, at primærstudier på området med sjældne (mono)genetiske sygdomme typisk formelt vurderes som havende en lav kvalitet fx ved GRADE vurdering. Dette skyldes iboende udfordringer vedr. de sjældne sygdomme, hvor de fleste studier omfatter få patienter og/eller heterogene patientgrupper, og at der er få eller ingen randomiserede kontrollerede studier. Hertil kommer, at der fx ikke findes en internationalt anerkendt ensartet metode til måling og rapportering af effekt af WES/WGS, som beskrevet i systematiske oversigtsartikler (se fx (Callahan et al. 2022; Malinowski et al. 2020; Willcocks et al. 2020)).

Internationale erfaringer

Blandt de europæiske lande, som har strategier for personlig medicin, er der overordnet to forskellige tilgange. Nogle tilbyder helgenomsekventering på nationalt plan til udvalgte patientgrupper/indikationer, baseret på konkrete faglige anbefalinger, mhp. ensartet tilbud til patienterne (fx England og Frankrig), mens andre lande har regionale initiativer, som på sigt kan komme til at dække nationalt (fx Sverige). Andre lande som fx Holland, Island og USA har længe været anerkendt for deres førende position indenfor genomisk forskning og biotech, men uden national strategi for implementering i klinikken, hvorfor erfaringerne herfra ikke vurderes direkte sammenlignelige med det danske initiativ.

På trods af forskelle i organiseringen og den kliniske inddeling af patientgrupper, findes en række ligheder mellem det danske initiativ og initiativerne i særligt England og Frankrig, og i et vist omfang også Sverige. Det vurderes derfor, at initiativerne i offentligt regi i England, Frankrig og Sverige kan bidrage til at belyse tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*.

Danmark

For patientgruppen *arvelige hjertesygdomme* omfatter tilbuddet om helgenomsekventering følgende 7 indikationer:

- Thorakal aortasygdom (HTAAD)
- Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)
- Langt QTsyndrom (LQTS)
- Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT)
- Dilateret kardiomyopati (DCM)
- Arytmogen kardiomyopati (AC)
- Brugada Syndrom (BrS)

Yderligere information om indikationer og underliggende kriterier kan læses [her](#).

England

Genomics England ([GE](#)) og [National Health Service \(NHS\)](#) tilbyder genetiske tests til 15 indikationer under specialet kardiologi. Helgenomsekventering tilbydes kun til indikationen *pædiatrisk eller syndromisk kardiomyopati*. For de resterende 14 kardiologiske indikationer tilbydes flere forskellige typer af genetiske undersøgelser som hel-exomsekventering (WES), mikroarray og forskellige størrelser genpaneler.

Frankrig

The 2025 French Genomic Medicine Initiative ([PFMG 2025](#)) og the French National Health Authority (HAS) tilbyder helgenomsekventering til følgende syv kardiovaskulære indikationer:

- Familiær kardiomyopati
- Arvelige hjerterytmeforstyrrelser
- Primær lymfødem
- Hereditær hæmorrhagisk telangiectasi (Osler-Rendu-Webers sygdom)
- Sygdom i mellemstore arterier (kliniske kriterier sv.t. vaskulær Ehlers-Danlos syndrom)
- CNS og superficiele arteriovenøse malformationer med aggressivt potentiale
- Marfans syndrom og relaterede sygdomme, familiære former for Thorakale aortaaneurismer

Sverige

I Sverige er Genomic Medicine Sweden ([GMS](#)) organiseret som et bottom-up initiativ med udgangspunkt i

forskningsmiljøerne. Der foreligger ikke beskrivelse af patientgrupper eller indikationer, der tilbydes helgenomsekventering på nationalt plan. Helgenomsekventering benyttes flere steder som førstevalg ved mistanke om sjældne sygdomme. GMS har et dedikeret mål om at implementere helgenomsekventering for flere patientgrupper, herunder kræft nationalt.

Opsummering af tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen *arvelige hjertesygdomme* i sammenlignelige lande

Ved sammenligning af tilbud for de indikationer, man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering til i England, Frankrig og til dels Sverige, ses, at der stort set er fuldt overlap med det franske tilbud, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer, og delvist overlap til det engelske tilbud.

For detaljeret gennemgang af overlap imellem tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen *arvelige hjertesygdomme* henvises til tabel herunder.

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

I anbefalingerne for patientgruppen, udarbejdet af *det nationale specialistnetværk for arvelige hjertesygdomme*, er det angivet, at der ikke er kendskab til national helgenomsekventering for patientgruppen i andre skandinaviske/europæiske lande til generel klinisk brug. I Holland og Belgien er der store forskningskøorter som løbende genomsekventeres.

Overlappende indikationer i sammenlignelige lande i patientgruppen *arvelige hjertesygdomme* (udgangspunktet er de danske indikationer)

Bemærk, at sammenligningen ikke nødvendigvis er udtømmende. Dette skyldes, at patientgruppen er heterogen, med mange individuelt sjældne sygdomme, som yderligere kan have et bredt fænotypisk spektrum og/eller forskellige manifestationer, og som bl.a. derfor potentielt kan høre under flere forskellige indikationer.

Danmark: Indikationer for patientgruppen <i>arvelige hjertesygdomme</i> , der tilbydes WGS i regi af NGC	England: Indikationer der tilbydes WGS i regi af NHS	Frankrig: Indikationer der tilbydes WGS i regi af PFMG 2025	Sverige: Indikationer der tilbydes WGS som førstevalg i regi af GMS på udvalgte hospitaler
Thorakal aortasygdom (HTAAD)		Marfans syndrom og relaterede sygdomme, familiære former for Thorakale aortaaneurismer	På tre universitetshospitaler tilbydes WGS som førstevalg ved mistanke om sjældne sygdomme. Yderligere regioner/universitetshospitaler er under implementering, med dedikeret mål om national implementering på sigt.
Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)	Delvist overlap med "Pædiatrisk eller syndromisk kardiomyopati", der tilbydes WGS i England	Familiær kardiomyopati	I forskningsartikel af Stranneheim et al. (Stranneheim et al., 2021) beskrives erfaringer med klinisk helgenomsekventering ved sjældne sygdomme fra universitetshospitalet i Stockholm i perioden 2015 til 2019. Der er ikke beskrevet deciderede kardiogenetiske indikationer, men analyserne "Targeted gene panel" og "OMIM Morbid Gene Panel" benyttes bl.a. til at undersøge en række kardiogenetiske indikationer. I artiklens resultater beskrives påvisning af patogene varianter i fx FBN1-genet associeret med Marfan syndrom, der bl.a. er karakteriseret ved Thorakal aortasygdom.
Langt QT syndrom (LQTS)		Arvelige hjerterytmeforstyrrelser	
Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT)		Arvelige hjerterytmeforstyrrelser	
Dilateret kardiomyopati (DCM)	Delvist overlap med "Pædiatrisk eller syndromisk kardiomyopati", der tilbydes WGS i England	Familiær kardiomyopati	
Arytmogen kardiomyopati (AC)	Delvist overlap med "Pædiatrisk eller syndromisk kardiomyopati", der tilbydes WGS i England	Familiær kardiomyopati	
Brugada Syndrom (BrS)		Arvelige hjerterytmeforstyrrelser	

Reference

Stranneheim, H., Lagerstedt-Robinson, K., Magnusson, M. et al. Integration of whole genome sequencing into a healthcare setting: high diagnostic rates across multiple clinical entities in 3219 rare disease patients. *Genome Med* 13, 40 (2021).

Referenceliste

- Bagnall RD, Singer ES, Wacker J, Nowak N, Ingles J, et al. 2022. Genetic Basis of Childhood Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 15(6):E003686
- Callahan KP, Mueller R, Flibotte J, Largent EA, Feudtner C. 2022. Measures of Utility Among Studies of Genomic Medicine for Critically Ill Infants: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 5(8):e2225980
- Chiu SN, Juang JMJ, Tseng WC, Chen WP, Lee NC, Wu MH. 2022. Impact of genetic tests on survivors of paediatric sudden cardiac arrest. *Arch Dis Child.* 107(1):41–46
- Christian S, Cirino A, Hansen B, Harris S, Murad AM, et al. 2022. Diagnostic validity and clinical utility of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 9(1):
- Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, et al. 2018. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med.* 3(1):
- Ewans LJ, Minoche AE, Schofield D, Shrestha R, Puttick C, et al. 2022. Whole exome and genome sequencing in mendelian disorders: a diagnostic and health economic analysis. *Eur J Hum Genet.* 30(10):1121–31
- Fung JLF, Yu MHC, Huang S, Chung CCY, Chan MCY, et al. 2020. A three-year follow-up study evaluating clinical utility of exome sequencing and diagnostic potential of reanalysis
- Hayeems RZ, Dimmock D, Bick D, Belmont JW, Green RC, et al. 2020. Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genom Med.* 5(1):
- Hayeems RZ, Luca S, Ungar WJ, Venkataramanan V, Tsiplova K, et al. 2022. The Clinician-reported Genetic testing Utility InDEx (C-GUIDE): Preliminary evidence of validity and reliability. *Genet Med.* 24(2):430–38
- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, et al. 2020. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med.* 22(6):986–1004
- Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, et al. 2021. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 23(11):2029–37
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, et al. 2010. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *Am J Hum Genet.* 86(5):
- Norton EL, Hornsby WE, Wu X, Wolford BN, Graham SE, et al. 2021. Aortic progression and reintervention in patients with pathogenic variants after a thoracic aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 162(5):1436-1448.e6
- Pezzoli L, Pezzani L, Bonanomi E, Marrone C, Scatigno A, et al. 2021. Not Only Diagnostic Yield: Whole-Exome Sequencing in Infantile Cardiomyopathies Impacts on Clinical and Family Management. *J Cardiovasc Dev Dis.* 9(1):
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, et al. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 350:
- Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Sepehri Shamloo A, Ackerman MJ, et al. 2022. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm.* 19(7):e1–60
- Willcocks D, Soulodre C, Zierler A, Cowan K, Smitko E, et al. 2020. Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 20(11):1
- Yang H, Shen H, Zhu G, Shao X, Chen Q, et al. 2022. Molecular characterization and clinical investigation of patients with heritable thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*

Ordforklaring

CNV kopiantals-variation	Samlet betegnelse for en type af genetiske varianter, hvor antallet af kopier af et DNA-segment (et område af arvematerialet) varierer – fx ved at der mangler materiale (kaldet deletion) eller at der er ekstra materiale (kaldet duplikation). Kan give ophav til genetiske sygdomme.
Diagnostisk udbytte ved genetisk undersøgelse	Andel af patienter/familier, hvor der findes en forklaring på sygdomsbilledet ved genetisk undersøgelse, vurderet ud fra påvisning af specifikke genetiske varianter (klasse 4 og 5 samt evt. klasse 3 varianter) relateret til fænotypen.
French Genomic Medicine Initiative 2025 (PFMG2025)	National strategi til udvikling af personlig medicin i Frankrig og implementering af helgenomsekventering til udvalgte indikationer i det offentlige sundhedsvæsen.
Fænotype	Det kliniske billede en genforandring forårsager.
Genome-wide sekventering	Samlet betegnelse for analyser, hvor man undersøger store dele af arvemassen på én gang. Se også omfattende genetisk undersøgelse, WES og WGS.
Genomic Medicine Sweden (GMS)	Nationalt forskningsbaseret initiativ der koordinerer implementering af personlig medicin i Sverige.
Genomics England (GE)	Organisation under National Health Service i England, der implementerer og koordinerer det nationale initiativ for genomisk medicin herunder implementering i det offentlige sundhedsvæsen.
Genpanel	Molekylærgenetisk metode til samtidig sekventering af et afgrænset antal gener.
GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)	Værktøj til graduering af kvalitet af evidens til brug ved kliniske retningslinjer.
Heterogenitet	Uensartet eller forskellig. Bruges fx til at beskrive stor forskellighed indenfor en gruppe.
Klinisk effekt	Bruges typisk om effekt af sundhedsfaglige tiltag eller behandlinger, vurderet som fx nye eller ændrede muligheder for behandling eller opfølgning.
Kromosomal mikroarray	Metode til screening af hele arvemassen (alle kromosomerne) for ubalancerede kromosomafvigelse (deletioner/duplikationer) af en vis størrelse. Metoden kan bl.a. påvise de kendte mikrodeletions- og mikroduplikationssyndromer.
Metaanalyse	En kvantitativ analyse, der samler og analyserer data fra forskellige uafhængige studier, der alle har undersøgt det samme.
NGC	Nationalt Genom Center. Styrelse under Indenrigs- og Sundhedsministeriet, der har til opgave at udvikle og drive Danmarks nationale infrastruktur for personlig medicin.
Omfattende genetisk undersøgelse	Samlet betegnelse for analyser, hvor man undersøger store dele af arvemassen på én gang. WES, WGS, større genpaneler

	og kromosomal mikroarray falder under denne betegnelse. Se også Genome-wide sekventering.
PICO	Akronym for Population, Intervention, Comparator og Outcomes. Model til fokusering af klinisk spørgsmål ved systematisk litteraturgennemgang.
Primærlitteratur	Publikation af originale forskningsresultater.
Procestid	Procestid for gennemførelse af helgenomsekventering defineres fra det tidspunkt, hvor prøven modtages i hhv. WGS-facilitet Vest eller Øst, til data er frigivet til den fortolkende afdeling.
RKKP-databaser	Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram: landsdækkende kliniske kvalitetsdatabaser.
Sekundærlitteratur	Publikation, der indeholder bearbejdet data fra allerede publicerede studier.
Sekundære fund/tilfældighedsfund	Når man i forbindelse med genetisk diagnostik finder genetiske varianter, som ikke har relation til henvisningsdiagnosen (patientens/familiens fænotype), men skønnes at give øget risiko for anden sygdom og dermed kan have helbredsmæssig betydning.
Sjældne sygdomme	Sjældne sygdomme omfatter en række typisk medfødte, arvelige, kroniske, komplekse og alvorlige sygdomme og tilstande med en hyppighed på ca. 1-2 ud af 10.000 eller derunder. Uddybet i National strategi for sjældne sygdomme (sst.dk) .
VUS (variant af usikker eller ukendt klinisk betydning)	Klassifikation af en genetisk variant, hvor den kliniske betydning af varianten er usikker eller ukendt. Bruges når varianten ikke kan klassificeres som enten godartet (benign) eller sygdomsdisponerende (patogen). Svarer til klasse 3 i ACMGs variantklassifikation (klasse 1-5).
WES (exomsekventering, helexomsekventering)	Analysemetode, der læser (sekventerer) alle proteinkodende DNA-sekvenser kaldet exons. Exons udgør 1-2% af menneskets arvemasse Efterfølgende kan relevante gener analyseres nærmere. Oftest vil det dreje sig om kendte sygdomsdisponerende gener, som er bredt associeret med patientens fænotype.
WGS (genomsekventering, helgenomsekventering)	Analysemetode, som læser (sekventerer) alle genomets DNA-sekvenser både den proteinkodende og den ikke-proteinkodende del af arvemassen. Efterfølgende kan relevante gener analyseres nærmere. Oftest vil det dreje sig om kendte sygdomsdisponerende gener, som er bredt associeret med patientens fænotype.

Bilag til statusrapport



Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data

Status på implementering af helgenomsekventering

Antal helgenomsekventering per patientgruppe

WGS-faciliteterne leverer månedligt opgørelser over det totale antal gennemførte helgenomsekventeringer per patientgruppe til NGC.

I statusrapporten rapporteres på antallet af forbrugte genomækvivalenter a 30X i driftsperioden for patientgruppen.

Procestid

Procestid for gennemførelse af helgenomsekventering defineres fra det tidspunkt, hvor prøven modtages i hhv. WGS-facilitet vest eller øst og til data er frigivet til den fortolkende afdeling. Procestid er for den samlede produktion (dvs. alle 17 patientgrupper).

Der afrapporteres én samlet procestid for de 2 WGS-sekventeringsenheder, som vil repræsentere procestid for 90% af prøverne (90% kvantilen). Procestid angives for den sidste måned i evalueringsperioden.

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Litteraturgennemgang

Effekt af helgenomsekventering i patientgruppen belyses ud fra gennemgang af forskningsbaseret litteratur på området. Litteraturgennemgang i statusrapporten er baseret på følgende elementer:

- a) Referencer angivet af specialistnetværket. Disse udtrækkes fra anbefalingerne sammen med evt. supplerende referencer fra specialistnetværket og inddrages i den systematiske litteraturgennemgang i det omfang, det danner mening iht. det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO).
- b) Systematisk litteraturgennemgang baseret på PICO modellen (Population, Intervention, Comparator og Outcomes), som benyttes til at strukturere og definere et klinisk spørgsmål, og derved fokusere litteraturgennemgangen.

For uddybet metodebeskrivelse for litteraturgennemgang - se bilag 2.

Internationale erfaringer

Internationale erfaringer består af to dele:

a) Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen i sammenlignelige lande

Klinisk anvendelse af helgenomsekventering i sammenlignelige lande defineres som, at helgenomsekventering tilbydes patienter via det offentlige sundhedsvæsen til en patientgruppe/indikation, der overlapper med en patientgruppe/indikation, der tilbydes helgenomsekventering i regi af NGC. Oplysningerne indhentes ved gennemgang af hjemmesider og drøftelser med blandt andet samarbejdspartnere i England (Genomics England), Frankrig (2025 French Genomic Medicine Initiative) og Sverige (Genomic Medicine Sweden).

b) Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

Ovenstående er suppleret af specialistnetværkets beskrivelse af anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen/indikationen internationalt. Oplysninger herom er udtrukket fra det afgrænsningsskema, som specialistnetværket har udarbejdet ifm. afgrænsning af patientgruppen.

Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser – belyst ud fra patientcases

Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser er belyst med op til 5 patientcases. Cases er alene udarbejdet af medlemmer af specialistnetværket.

Ved udarbejdelsen af cases har specialistnetværket haft mulighed for at tage udgangspunkt i en generisk skabelon til beskrivelse af patientcase. Patientcases er anonymiserede, således at patienten ikke vil kunne genkendes af fx patienten selv, pårørende, eller andre udenforstående. Hvis det er vurderet, at patientcasen ikke kunne anonymiseres i tilstrækkelig grad, er der indhentet samtykke fra patienten til deling af vedkommendes case.

Det er forventet, at patientcases kan blive brugt offentligt, idet de offentliggøres i statusrapporten. Derfor er der i hvert enkelt tilfælde taget stilling til, om der skulle indhentes samtykke.

Det er den læge, der har udarbejdet patienthistorien, der har vurderet behov for samt indhentet evt. samtykke. Ved behov for samtykke er benyttet en generisk samtykkeblanket.

Klinikerperspektiv

Der er gennemført et semistruktureret fokusgruppeinterview med klinikere i forbindelse med specialistnetværkets andet møde om evaluering af patientgruppen.

Specialistnetværket har, som led i deres anbefalinger for patientgruppen, beskrevet det forventede diagnostiske udbytte og den mulige klinisk effekt ved helgenomsekventering, sammenlignet med nuværende diagnostik. Ved interviewet er specialistnetværkets forventninger i forhold til nuværende erfaringer perspektiveret. Der har i interviewet desuden været fokus på eventuelle andre afledte effekter af tilbud om helgenomsekventering, fx i form af ensartet tilbud nationalt, øget fagligt fokus på patientgruppen, tværfagligt og/eller nationalt samarbejde eller lignende.

Interviewet har taget udgangspunkt i en retningsgivende spørgeguide. Informanter er sundhedsfagligt personale med direkte patientkontakt med repræsentation fra alle fem regioner. Informanterne er som udgangspunkt medlemmer af specialistnetværket, men der er suppleret med personer uden for netværket i det omfang det var muligt.

Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang

Dette notat beskriver metode til litteraturgennemgang til belysning af forskningsbaseret viden om effekt af helgenomsekventering (WGS) i forbindelse med evaluering af den kliniske anvendelse af helgenomsekventering i patientgrupper.

Litteraturgennemgangen indeholder følgende elementer:

- a) Referencer angivet af specialistnetværket
- b) Systematisk litteraturgennemgang baseret på PICO modellen.

Referencer angivet af specialistnetværket

Specialistnetværkene har, som led i deres anbefalinger for patientgruppen, beskrevet det forventede diagnostiske udbytte og mulig klinisk effekt ved helgenomsekventering for patientgruppen, sammenlignet ved nuværende diagnostik, bl.a. baseret på referencer. I de tilfælde, hvor der ikke er angivet referencer i anbefalingerne, udtrækkes eventuelle referencer fra indstilling(er) for patientgruppen.

Derudover er specialistnetværkene, i forbindelse med opstart af evaluering af patientgruppen, blevet opfordret til at indsende evt. supplerende nyere referencer, der belyser effekten af helgenomsekventering for patientgruppen.

Referencerne er vurderet forud for den systematiske litteraturgennemgang, og bl.a. anvendt til at indkredse fagspecifikke søgetermer til litteratursøgningen. Referencerne er desuden screenet med henblik på evt. inklusion i den samlede litteraturgennemgang ud fra de generelle kriterier for inklusion/eksklusion (fx publikationstype eller -tidspunkt), samt kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen.

Systematisk litteraturgennemgang, PICO modellen

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

Den systematiske litteraturgennemgang er baseret på PICO modellen, der er akronym for Population, Intervention, Comparator og Outcomes. PICO benyttes til at strukturere og definere et klinisk spørgsmål, og der ved fokusere litteraturgennemgangen (for uddybning henvises til beskrivelse af PICO modellen fra [Det Kgl. Bibliotek](#)). PICO modellen er valgt, da den hyppigt benyttes ved litteraturgennemgang på det sundhedsfaglige område ved forskning og i offentlige organisationer, der arbejder med tilsvarende typer opgaver som NGC, fx Sundhedsstyrelsen (SST) og Behandlingsrådet.

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for de enkelte patientgrupper fastlægges i samarbejde med specialistnetværket, og beskrives i separat dokument for hver patientgruppe (dokument: Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen [*navn på patientgruppen*]).

I patientgrupper med mange indikationer vil der ikke blive lavet separate litteratursøgninger på alle indikationer men på udvalgte indikationer. Kriterier for udvælgelse af indikationer kunne fx være hyppighed (forventet antal patienter til helgenomsekventering), overlap imellem indikationer og/eller "repræsentative" indikationer for patientgruppen. Det fastlægges og beskrives i samarbejde med specialistnetværket.

Søgeprotokol for systematisk litteraturgennemgang

Søgeprotokollen er udarbejdet af NGC med udgangspunkt i evaluering af patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og unge under 18 år*, der har fungeret som pilotgruppe for de øvrige patientgrupper. Metode til litteraturgennemgang er udviklet med rådgivning fra Specialistnetværk for børn og voksne med sjældne sygdomme og Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering. Forskningsbibliotekarer fra Det Administrative Bibliotek og SST har og vil bidrage med faglig sparring i forhold til udvikling af søgestrategi for

de konkrete patientgrupper, valg af metoder/værktøjer, fastlæggelse af søgetermer mm. NGC varetager litteraturgennemgangen.

Søgeprotokollen er inspireret af evidensbaserede modeller for systematisk litteraturgennemgang, bl.a. PRISMA systematisk review protokol ([PRISMA-P](#)) (Shamseer et al. 2015) og Sundhedsstyrelsens modeller for systematisk litteraturgennemgang (fx SST [søgeprotokol](#) for Nationale Kliniske Retningslinjer), og tilpasset det aktuelle formål. Flowdiagram over strategi ved den systematiske litteratursøgning kan ses sidst i dokumentet.

Inklusions- og eksklusionskriterier

Overordnede inklusionskriterier relateret til bl.a. periode, sprog og publikationstype er beskrevet herunder. Inklusions- og eksklusionskriterier relateret til den enkelte patientgruppe beskrives i separat dokument for hver patientgruppe (dokument: Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen [*navn på patientgruppen*]).

Overordnede inklusions- og eksklusionskriterier (kort)

Baggrund	PICO (fokuseret klinisk spørgsmål) for patientgruppen, der danner baggrund for den systematiske litteraturgennemgang, beskrives separat (dokument: Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen [<i>navn på patientgruppen</i>]).
Søgetermer	Søgestrategi baseres på kontrollerede emneord (medical subject headings (MeSH)) og fritest søgeord relateret til centrale emner, fx whole genome sequencing (WGS), whole exome sequencing (WES) og fagspecifikke søgetermer for patientgruppen. Søgetermer fastlægges i samarbejde med specialistnetværket.
Inklusionskriterier	Sprog: Engelsk Periode: Indledende screening: sekundærlitteratur sidste 5 år. Ved manglende relevante fund: Screening for primærlitteratur sidste 2 år, evt. længere efter konkret vurdering. Art: Human Publikationstyper: Først søges efter sekundærlitteratur med den højeste grad af evidens, fx kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews. Ved manglende relevante fund søges efter primærlitteratur der opgør effekt af WES/WGS.
Eksklusionskriterier	Sprog: Ikke-engelsksproget litteratur. Periode: Publikationer ældre end 5 år. Art: Andre end human Publikationstyper: Notes, letter, editorial, conference abstract, kommentarer. Uafsluttede studier. Abstract only. Grundforskning (fx studier der kun omhandler dyr eller cellestudier).

Informationskilder

Database	Interface	Dato for søgning
PubMed	Internet	Dato for søgning: xx.xx.xxxx

Søgestrategi

Databasesøgning i to trin

I første omgang søges efter sekundærlitteratur med den højeste grad af evidens, herunder fx kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews publiceret indenfor de sidste 5 år. Hvis der ikke findes relevant sekundærlitteratur, der besvarer det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO), søges efter primærlitteratur indenfor de sidste 2 år. I det tilfælde, at der ikke findes relevant primærlitteratur fra de sidste 2 år, kan overvejes at udvide søgeperioden efter konkret vurdering.

Publikationstyper

Vi vil som udgangspunkt inkludere sekundærlitteratur, herunder kliniske retningslinjer, meta-analyser, systematiske reviews, der generelt har den højeste grad af evidens (for uddybning henvises til beskrivelse af evidensniveauer fra [Det Kgl. Bibliotek](#)). Ved behov vil vi inkludere primærlitteratur, fx casestudier, case reporter, case-kontrol studier, observationsstudier, randomiserede kontrollerede forsøg eller anden primærlitteratur der opgør effekt af WES/WGS. Den brede søgestrategi, med mulighed for inklusion af flere forskellige publikationstyper, er valgt pga. en forventning om et begrænset antal opdaterede kliniske retningslinjer og/eller anden sekundærlitteratur vedrørende effekt af WES/WGS indenfor området med sjældne sygdomme med formodet (mono)genetisk ætiologi.

Publikationstyper som notes, letter, editorial, conference abstract, commentaries eller lignende vil ikke blive inkluderet. Det samme gælder abstract only, uafsluttede studier (fx igangværende reviews) og grundforskning (fx studier der kun omhandler dyr eller cellestudier). Sortering/filtrering for publikationstyper vil ske i databasesøgningen (søgestreng i PubMed) og ved efterfølgende manuel sortering.

Informationskilder

Der planlægges litteratursøgning i én elektronisk database, [PubMed](#), der er offentlig tilgængelig og hyppigt anvendt ved litteratursøgning på det biomedicinske og sundhedsvidenskabelige område.

Referencesøgning

Databasesøgningen vil blive suppleret med screening af referencer på indhentet litteratur og/eller 'cited by' eller 'similar articles' på centrale referencer, mhp. fremsøgning af evt. yderligere relevant litteratur der ikke er indfanget ved søgningen.

Sprog og periode

Litteratursøgningen afgrænses til engelsksprogede artikler og artikler vedr. mennesker. Dansksprogede artikler fx fremkommet ved referencesøgning kan inddrages efter konkret vurdering. For at fokusere på den nyeste litteratur på området vil litteratursøgningen periodemæssigt blive afgrænset til de sidste 5 år for sekundærlitteratur. For primærlitteratur afgrænses til de sidste 2 år, evt. længere efter konkret vurdering. Filtrering for sprog, art (human) og periode vil ske via søgestrengene i PubMed og ved efterfølgende manuel sortering.

Søgetermer

Der vil blive udviklet en søgestrategi til PubMed med udgangspunkt i centrale søgeord som fx whole genome sequencing (WGS). Søgestrategien tilpasses og målrettes den enkelte patientgruppe med fagspecifikke søgetermer, der fastlægges i samarbejde med specialistnetværket. Søgestrategien vil indeholde en kombination af kontrollerede emneord (medical subject headings (MeSH)), der bidrager til at fokusere og afgrænse litteratursøgningen, og fritest søgeord der inddrages mhp. at indfange de nyeste publikationer, som endnu ikke er indekseret.

Screening, selektion og behandling af data

Frem søgt litteratur vil indledningsvist blive håndteret i PubMed, og herefter indhentet til et referencehåndteringsprogram (fx Mendeley) mhp. yderligere screening/sortering. Efter import til referencehåndteringsprogram vil referencer blive screenet for evt. duplikeret import, og duplikationer fjernes.

For at opnå en systematisk litteratursøgning vil vi benytte følgende tre trin ved screening af fremsøgt litteratur:

1. Sortering på baggrund af titel og evt. keywords, hvor publikationer, der åbenlyst falder udenfor emnet frasorteres i PubMed. Dette vil foregå ved en videnskabelig medarbejder.
2. Sortering ved læsning af abstract. Indledende screeningen foregår ved en videnskabelig medarbejder, hvor artikler der åbenlyst falder udenfor emnet frasorteres. Resterende artikler screenes hver af to til tre videnskabelige medarbejdere, med løbende kalibreringsøvelse for at sikre ensartet vurdering. Ved uenighed drøftes artiklerne i plenum mhp. at opnå enighed.
3. Sortering ved læsning af fuld tekst foregår som ved 2. screening. Endelig inklusion/eksklusion besluttet ved enighed hos minimum to videnskabelige medarbejdere.

I de tilfælde, hvor der identificeres flere publikationer af samme type (sekundærlitteratur fx reviews), der har høj grad af overlap ift. fx patientgruppe(r) eller outcome(s) i fokus, vil artikler der indeholder en formaliseret kvalitetsvurdering blive vægtet højest, og nyere artikler prioriteret over ældre artikler. Den konkrete tilgang til/prioritering af inkluderet litteratur vil blive beskrevet ved behov.

I de tilfælde, hvor litteratursøgningen udvides til at omfatte primærlitteratur, og der fremsøges et stort antal artikler, vil der være behov for at begrænse omfanget. I så fald vil strategi for screening/sortering mhp. inklusion blive beskrevet nærmere, men kunne fx foregå ved at frasortere artikler, der vedrører et lille antal patienter og/eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme. Sortering kunne yderligere ske ud fra eks. sammenlignelighed med patientgruppen afgrænset af specialistnetværket og/eller klinisk kontekst, således at litteraturgennemgangen fokuseres på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

Evt. uenighed ift. screening/sortering af litteratur, eller efterfølgende dataekstrahering, vil blive afklaret ved intern drøftelse blandt de videnskabelige medarbejdere.

Ved screening på artikelniveau inddeles publikationer i følgende tre kategorier:

- **1A:** Opfylder kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Inkluderes til evidenssyntesen, dvs. resume mhp. ekstraktion af konklusion til statusrapporten.
- **1B:** Opfylder kriterier beskrevet i PIC men ikke O, dvs. rapporterer ikke en form for (eller kun meget overordnet) klinisk effekt som outcome. Indgår i referencelisten til litteraturgennemgangen, for at belyse omfanget/kvaliteten af litteratur på området, men inkluderes ikke i evidenssyntesen.
- **2:** Opfylder ikke P, I, C og/eller O, eller de generelle kriterier for inklusion/eksklusion (fx publikationstype eller -tidspunkt), og ekskluderes derfor.

Dataekstrahering

Vi vil benytte en systematisk narrativ syntese til dataekstrahering og dataanalyse. Den narrative model er valgt på grund af den ofte heterogene litteratur på området, både i relation til population (ofte små, heterogene patientgrupper blandt de sjældne (mono)genetisk betingede sygdomme) og outcomes, der ofte rapporteres heterogent og case-baseret, som fx beskrevet i systematisk review af Malinowski et al. (Malinowski et al. 2020).

Den narrative syntese vil beskrive dels de enkelte inkluderede studier, dels fund/konklusioner på tværs af studierne. Data vil blive ekstraheret med summarisk beskrivelse af karakteristika og fund for inkluderede studier. Følgende information udtrækkes:

- Studiedesign
- Formål
- Outcome(s) i fokus
- Inkluderede studier (ved reviews/meta-analyser, retningslinjer)
- Fund (overordnet og fordelt på de enkelte outcomes)
- Konklusion
- Evt. bemærkninger vedr. bias eller lignende
- Ved kliniske retningslinjer desuden den samlede anbefaling/konklusion.

Data fra inkluderede artikler vil blive ekstraheret af en eller flere videnskabelige medarbejdere, afhængigt af omfang/antal af inkluderede artikler. Dataekstrahering ved involvering af flere personer vil foregå uafhængigt af hinanden, med indledende kalibreringsøvelse for at sikre ensartet håndtering af data.

Kvalitetsvurdering/vurdering af risiko for bias

Vi vil prioritere sekundærlitteratur (fx retningslinjer, systematiske reviews) der indeholder en formaliseret kvalitetsvurdering som fx AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) eller GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), frem for fx primærlitteratur eller litteratur der ikke indeholder kvalitetsvurdering.

Der vil ikke blive foretaget en formel kvalitetsvurdering (fx via GRADE) af den inkluderede litteratur. Baggrunden herfor er, at det vurderes at ligge udenfor omfang af den planlagte litteraturgennemgang, om end vi er bevidste om at dette rummer en kilde til bias.

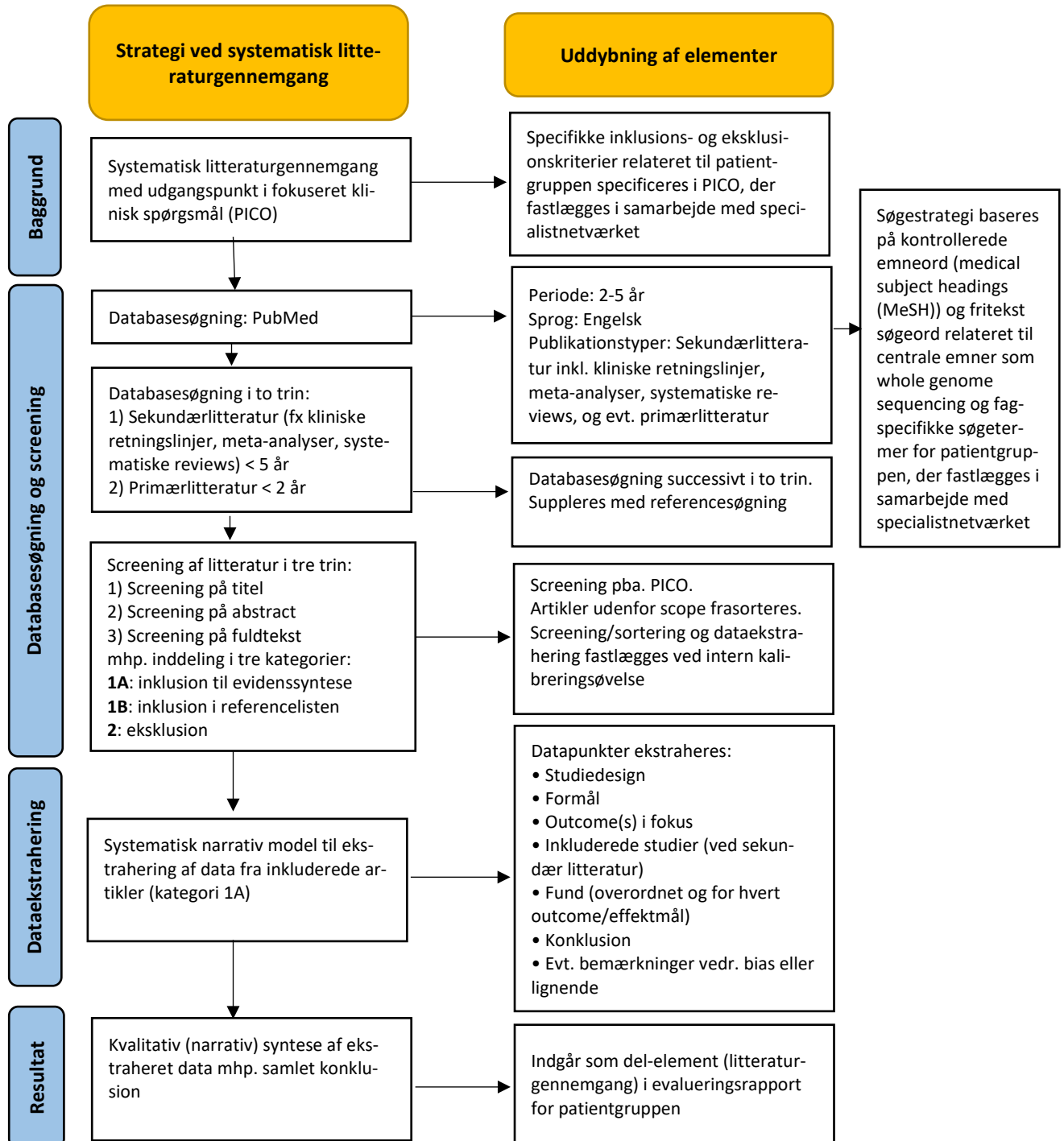
For at skabe en ensartethed i vurdering af litteratur på tværs af patientgrupper, vil vi dog vægte/vurdere forskellige studietyper ud fra en GRADE-inspireret tankegang om evidensniveau. Ved gennemgang af resultater fra litteraturgennemgangen vil vi således beskrive sekundærlitteratur som fx kliniske retningslinjer eller meta-analyser, der generelt vurderes at have den højeste grad af evidens, som havende stærk evidens eller en høj grad af evidens, mens observationelle studier (fx case studier) vil blive betegnet som havende begrænset eller lav evidens.

I forhold til evidensniveau kan det i øvrigt bemærkes, at det er et velbeskrevet fænomen, at primærstudier på området med sjældne (mono)genetiske sygdomme typisk formelt vurderes som havende en lav kvalitet fx ved GRADE vurdering. Dette skyldes iboende udfordringer vedr. de sjældne sygdomme, hvor de fleste studier omfatter meget få patienter og/eller heterogene patientgrupper, og at der er få eller ingen randomiserede kontrollerede studier. Hertil kommer at der fx ikke findes en internationalt anerkendt ensartet metode til måling og rapportering af effekt af WES/WGS, som beskrevet i systematiske oversigtsartikler (se fx Malinowski et al., 2020; Willcocks et al., 2020).

Beskrivelse af resultaterne

Resultat af litteratursøgningen (søgestreng, søgedato og fund) vil blive beskrevet i den endelige søgeprotokol, sammen med flowchart over litteratursøgningen og selektionsprocessen. Søgeprotokollen vil indgå i den samlede rapport over litteraturgennemgangen, sammen med resultat af dataekstraheringen. Den samlede konklusion vil afspejle vægten af evidens fundet ved litteraturgennemgangen.

Flowdiagram over strategi ved systematisk litteraturgennemgang



Referencer

- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, et al. 2020. Systematic evidence-based re-view: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med.* 22(6):986–1004
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, et al. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 350:
- Willcocks D, Soulodre C, Zierler A, Cowan K, Smitko E, et al. 2020. Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 20(11):1

Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang

I dette notat:

1. afgrænses patientgruppen *arvelige hjertesygdomme* ud fra PICO modellen til brug for den systematiske litteraturgennemgang i patientgruppen og
2. resultater for den systematiske litteraturgennemgang præsenteres.

Baggrund

Omfattende genetiske analyser, som helexomsekventering (WES) og helgenomsekventering (WGS), benyttes i stigende grad som led i diagnostisk afklaring ved mistanke om arvelige hjertesygdomme. Der er tiltagende evidens for brug af omfattende genetiske analyser som diagnostisk værktøj, mens konkret klinisk effekt af WES/WGS er mindre velbelyst (se eks. Hayeems et al. 2020 vedr. manglende etablerede metoder til måling/vurdering af klinisk effekt af WES/WGS (Hayeems et al., 2020)).

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*

Med det formål at belyse effekten af helgenomsekventering i patientgruppen er der udført en systematisk litteraturgennemgang vedr. kvalitativ evidens for klinisk effekt af WES/WGS i patientgruppen. Det fokuserede kliniske spørgsmål var:

Hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering (WGS) hos personer, hvor der mistænkes en arvelig hjertesygdom med formodet (mono)genetisk ætiologi, herunder Thorakal aortasygdom, hypertrofisk kardiomyopati (HCM), langt QT syndrom (LQTS), katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT), dilateret kardiomyopati (DCM), arytmogen kardiomyopati (AC), Brugada Syndrom (BrS) eller andre indikationer/tilstande beskrevet for patientgruppen arvelige hjertesygdomme?

Det fokuserede kliniske spørgsmål er godkendt af specialistnetværk for *arvelige hjertesygdomme* den 26. januar 2023.

Herunder følger hhv. *inklusionskriterier* og *eksklusionskriterier* for patientgruppen.

Inklusionskriterier

Population (P)

- Børn og voksne hvor der er mistanke om arvelig hjertesygdom med formodet (mono)genetisk ætiologi, herunder Thorakal aortasygdom, hypertrofisk kardiomyopati (HCM), langt QT syndrom (LQTS), katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT), dilateret kardiomyopati (DCM), arytmogen kardiomyopati (AC), Brugada Syndrom (BrS) eller andre indikationer/tilstande som beskrevet for patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*.
- Tilstanden kan være opstået/dokumenteret/diagnosticeret både i barndommen og voksenalderen.
- Studier der omfatter både børn og voksne (0-99 år) kan indgå.

Intervention (I)

- Helgenomsekventering (WGS) eller helexomsekventering (WES) udført.

Comparison (sammenligning (C))

- Ikke udført WES/WGS.

Outcomes (O) (effekt mål)

Rapportering af målbar ændring i/opgørelse af klinisk effekt af WES/WGS, herunder:

- Primære helbredsmæssige effektmål (fx morbiditet/helbredsmæssig status, funktionsniveau, eller mortalitet) for patienten.
- Kortsigtet aktiv klinisk håndtering (fx ændring i medicin, diæt, procedurer og/eller behandling) for patienten.
- Langsigtet opfølgning (fx diagnostiske undersøgelser, kontrolprogram, henvisning til specialist, deltagelse i klinisk forsøg, sociale services eller livsstilsændringer) for patienten.
- Tid til diagnose og/eller behandling for patienten.
- Håndtering af patientens familiemedlemmer (fx kaskadescreening, henvisning til specialist og/eller ændret klinisk håndtering af familiemedlemmer).
- Reproduktive muligheder for patienten/familien (fx at opnå graviditet, afbryde graviditet, benytte assisteret reproduktion, ægsortering (preimplantations genetisk test), sæd-/ægdonation eller prænatal genetisk diagnostik ifa. moderkageprøve/fostervandsbiopsi).
- Studier der ud over diagnostisk udbytte også belyser klinisk effekt (fx tid til diagnose eller andre helbredsmæssige effekter) kan indgå.

Eksklusionskriterier

Population

- Patienter/familier med arvelig hjertesygdom med kendt genetisk diagnose forud for WES/WGS.
- WES/WGS hvor fokus som udgangspunkt *ikke* er mistanke om arvelig hjertesygdom med (mono)genetisk ætiologi, men i stedet mere almindeligt forekommende hjertesygdomme med primært multifaktoriel ætiologi, som eksempelvis betydende hypertension, aterosklerose, autoimmun sygdom eller eksterne årsager som fx medikamina.
- WES/WGS foretaget alene som led i prænatal genetisk diagnostik.

Begrundelse for afgrænsning:

Patientgruppen *arvelige hjertesygdomme* er yderst heterogen, og vanskelig at beskrive og afgrænse fyldestgørende, hvorfor der er valgt en bred fænotypisk afgrænsning af populationen. Studier der hovedsageligt fokuserer på mere almindeligt forekommende hjertesygdomme med primært multifaktoriel ætiologi (dvs. ikke mistanke om sjældne (mono)genetisk betingede tilstande) udelukkes da de ikke er omfattet af patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*. Studier der alene omfatter WES/WGS foretaget som led i prænatal genetisk diagnostik udelukkes, da den fænotypiske beskrivelse hos fostre adskiller sig fra levendefødte, og er forbundet med en større grad af usikkerhed.

Intervention

- Targeteret (mindre end exom-niveau) panel analyse (fx targeteret genpanel), ikke-genom-niveau sekventering (fx Sanger).
- Ingen genetiske analyser udført.
- WES/WGS alene på tumorbæv/somatisk analyse.

Begrundelse for afgrænsning:

WES/WGS baseret analyse er valgt mhp. fokusering af litteraturgennemgangen, selvom outcome (fx klinisk effekt af at få stillet en genetisk diagnose) må formodes at være det samme uafhængigt af den anvendte metode. Omfattende genetiske analyser som WES/WGS adskiller sig dog fra målrettet/targeteret genetisk analyse på nogle områder, fx mulighed for hypoteseløs genetisk analyse og risiko for sekundære fund eller tilfældighedsfund, hvilket taler for en særskilt vurdering af klinisk effekt ved WES/WGS.

Outcome

- Publikationer der ikke opgør klinisk effekt af WES/WGS (fx helbredsmæssig effekt/ændret klinisk håndtering/tid til diagnose), eller kun beskriver hypotetisk effekt.
- Alene rapportering af diagnostisk udbytte uden samtidig rapportering af klinisk effekt (fx tid til diagnose eller andre helbredsmæssige effekter).

Begrundelse for afgrænsning:

Studier der alene rapporterer diagnostisk udbytte udelukkes med den begrundelse, at diagnostisk værdi varierer betydeligt afhængigt af den undersøgte population/indikation (fænotype), selektion (kohorte), setting (fx klinik/forskning), diagnostisk strategi mm., og formentlig vil udvikle sig over tid. Det vurderes derfor ikke meningsfuldt at fokusere alene på diagnostisk udbytte for den samlede patientgruppe, som en del af litteraturgennemgangen.

Reference

Hayeems RZ, Dimmock D, Bick D, Belmont JW, Green RC, et al. 2020. Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genom Med.* 5(1):

Resultater af litteraturgennemgang

Søgestrategi og procedure for udvælgelse af studier ved databasesøgning

Søgestrategi

Patientgruppen *arvelige hjertesygdomme* omfatter syv ret forskellige indikationer. I samarbejde med specialistnetværket for patientgruppen blev tre indikationer udvalgt til konkret litteratursøgning. De tre indikationer er blandt de hyppigste indikationer, vurderet på antal patienter forventet til helgenomsekventering indmeldt af specialistnetværket, og blev vurderet at være repræsentative indikationer for patientgruppen til den videre litteratursøgning. Det drejer sig om følgende indikationer:

- Thorakal aortasygdom
- Langt QT syndrom (LQTS)
- Dilateret kardiomyopati

Databasesøgning blev udført i februar 2023 for hver de tre indikationer og iht. fremgangsmåden beskrevet i den generiske metodebeskrivelse.

Vi søgte først efter sekundærlitteratur. Vi benyttede en kombination af MeSH-termer og fritext søgeord relateret til hver af de tre indikationer og helgenomsekventering, kombineret med overordnede søgetermer relateret til arvelig hjertesygdom og kardiogenetik med det formål at identificere mere overordnet sekundærlitteratur på området. For hver af de tre indikationer resulterede databasesøgning i inklusion af få (hhv. 0, 1 og 2) sekundærartikler, der belyser brugen af genetisk diagnostik samt klinisk betydning heraf på et relativt overordnet plan, men som ikke specifikt vedrører omfattende genetisk analyse (WES/WGS). Det blev derfor besluttet at gå videre til søgning efter primærlitteratur for alle tre indikationer.

I søgning efter primærlitteratur benyttede vi samme kombination af fagspecifikke søgetermer som ved sekundærlitteratur, men uden overordnede søgetermer relateret til arvelig hjertesygdom og kardiogenetik. Søgningerne resulterede i et større antal primærartikler. For at begrænse omfanget blev artikler der vedrører få patienter (fx færre end 10-15 patienter) og/eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme som udgangspunkt ekskluderet (kategori 2) ved screening på titel og/eller abstract, for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur. Artikler der alene vedrører sekventering af afdøde (postmortem analyser) er ligeledes ekskluderet (kategori 2) sv.t. afgrænsning af patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*. Tvivlstilfælde er screenet på fuldtekst mhp. endelig vurdering. Herudover besluttede vi følgende kriterier for afgrænsning af primærartikler til kategori 1B: i) Artikler der opfylder kriterier beskrevet i "PIC" for patientgruppen, men ikke rapporterer en form for klinisk effekt som outcome, eller kun hypotetisk eller meget overordnet klinisk effekt. ii) Reviews hvor WES/WGS kun blev nævnt helt overfladisk/hypotetisk, og/eller der ikke rapporteres en form for data. Artikler i kategori 1B inkluderes i referencelisten til litteraturgennemgangen, for at belyse omfanget/kvaliteten af litteratur på området, men inkluderes ikke i selve evidenssyntesen.

Søgeprotokol og udvælgelsesproces

Søgekriterier

Sprog	Engelsk
Periode	Sekundærlitteratur: 2018 – februar 2023 Primærlitteratur: 2021 - februar 2023
Publikationstyper	Sekundærlitteratur: practice guideline, meta-analyse, systematisk review, guideline, technical report, validation study, comparative study

Databasesøgning	Database	Dato for søgning
Thorakal aortasygdom		
Sekundærlitteratur	PubMed	9/2 2023
Primærlitteratur	PubMed	9/2 2023
Langt QT syndrom (LQTS)		
Sekundærlitteratur	PubMed	9/2 2023
Primærlitteratur	PubMed	9/2 2023
Dilateret kardiomyopati		
Sekundærlitteratur	PubMed	9/2 2023
Primærlitteratur	PubMed	21/2 2023

Søgeprotokol og resultater – Thorakal aortasygdom

Søgeprotokol - sekundærlitteratur – Thorakal aortasygdom

PubMed søgt den 9/2 2023.

Search	Query	Results
#1	Search: "inherited cardiovascular disease*" [title] OR "heritable cardiovascular disease*" [title] OR "Cardiogenic*" [title] Sort by: Most Recent	70
#2	Search: "aortic dissection/diagnosis" [MeSH Terms] OR "aortic dissection/etiology" [MeSH Terms] OR "aortic dissection/genetics" [MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/diagnosis" [MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/etiology" [MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/genetics" [MeSH Terms] OR "heritable thoracic aortic diseases*" [text word] OR "HTAD" [text word] OR "HTAAD" [text word] OR "Familial thoracic aortic aneurysm*" [text word] OR "familial thoracic aortic diseases*" [text word] OR "heritable thoracic aortic aneurysm*" [text word] OR "TAA/D" [text word] Sort by: Most Recent	19,292
#3	Search: ("aortic dissection/diagnosis" [MeSH Terms] OR "aortic dissection/etiology" [MeSH Terms] OR "aortic dissection/genetics" [MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/diagnosis" [MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/etiology" [MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/genetics" [MeSH Terms] OR "heritable thoracic aortic diseases*" [text word] OR "HTAD" [text word] OR "HTAAD" [text word] OR "Familial thoracic aortic aneurysm*" [text word] OR "familial thoracic aortic diseases*" [text word] OR "heritable thoracic aortic aneurysm*" [text word] OR "TAA/D" [text word]) OR ("inherited cardiovascular disease*" [title] OR "heritable cardiovascular disease*" [title] OR "Cardiogenic*" [title]) Sort by: Most Recent	19,360
#4	Search: ("whole genome sequencing" [MeSH Terms] OR ("whole exome" [Text Word] OR "whole genome" [Text Word]) AND "sequencing" [Text Word]) OR "WES" [Text Word] OR "WGS" [Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word] OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing" [MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*" [text word] Sort by: Most Recent "whole genome sequencing" [MeSH Terms] OR ("whole exome" [Text Word] OR "whole genome" [Text Word]) AND "sequencing" [Text Word] OR "WES" [Text Word] OR "WGS" [Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word] OR "genetic test*" [Text Word] OR "next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing" [MeSH Terms] OR "molecular genetic test*" [Text Word]	180,785
#5	Search: ("aortic dissection/diagnosis" [MeSH Terms] OR "aortic dissection/etiology" [MeSH Terms] OR "aortic dissection/genetics" [MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/diagnosis" [MeSH Terms] OR "aortic aneurysm,	220

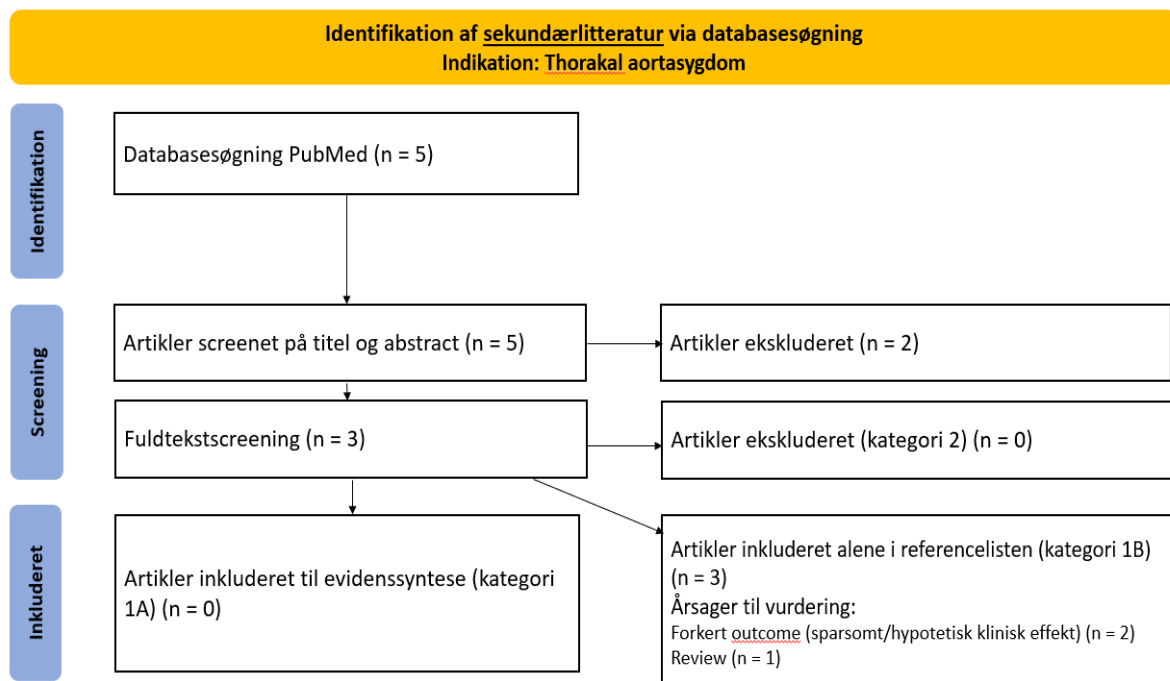
Search	Query	Results
	thoracic/etiology"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/genetics"[MeSH Terms] OR "heritable thoracic aortic diseases"[text word] OR "HTAD"[text word] OR "HTAAD"[text word] OR "Familial thoracic aortic aneurysm"[text word] OR "familial thoracic aortic diseases"[text word] OR "heritable thoracic aortic aneurysm"[text word] OR "TAA/D"[text word] OR ("inherited cardiovascular disease"[title] OR "heritable cardiovascular disease"[title] OR "Cardiogenetic"[title])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc"[Text Word] OR "Genetic test"[Text Word] OR "Next generation sequenc"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test"[text word]) Sort by: Most Recent	
#8	Search: (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt] Sort by: Most Recent	256,634
#9	Search: "guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Multicenter Study"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "Expert opinion"[Title] OR "consensus statement"[Title] OR "Expert statement"[Title] OR "joint position paper"[title] OR "position paper"[title] OR "Scientific Statement"[title] OR "State of the Art"[title] Sort by: Most Recent	407,030
#10	Search: (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Multicenter Study"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "Expert opinion"[Title] OR "consensus statement"[Title] OR "Expert statement"[Title] OR "joint position paper"[title] OR "position paper"[title] OR "Scientific Statement"[title] OR "State of the Art"[title]) Sort by: Most Recent	460,310
#11	Search: (((("aortic dissection/diagnosis"[MeSH Terms] OR "aortic dissection/etiology"[MeSH Terms] OR "aortic dissection/genetics"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/etiology"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/genetics"[MeSH Terms] OR "heritable thoracic aortic diseases"[text word] OR "HTAD"[text word] OR "HTAAD"[text word] OR "Familial thoracic aortic aneurysm"[text word] OR "familial thoracic aortic diseases"[text word] OR "heritable thoracic aortic aneurysm"[text word] OR "TAA/D"[text word] OR ("inherited cardiovascular disease"[title] OR "heritable cardiovascular disease"[title] OR "Cardiogenetic"[title])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc"[Text Word] OR "Genetic test"[Text Word] OR "Next generation sequenc"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test"[text word])) AND (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Multicenter Study"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "Expert opinion"[Title] OR "consensus statement"[Title] OR "Expert statement"[Title] OR "joint position paper"[title] OR "position paper"[title] OR "Scientific Statement"[title] OR "State of the Art"[title])) Sort by: Most Recent	6
#13	Search: "2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] Sort by: Most Recent 2018/01/01:3000/12/31[Date - Publication]	7,264,641

Search	Query	Results
#14	Search: (((("aortic dissection/diagnosis"[MeSH Terms] OR "aortic dissection/etiology"[MeSH Terms] OR "aortic dissection/genetics"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/etiology"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/genetics"[MeSH Terms] OR "heritable thoracic aortic diseases"[text word] OR "HTAD"[text word] OR "HTAAD"[text word] OR "Familial thoracic aortic aneurysm"[text word] OR "familial thoracic aortic diseases"[text word] OR "heritable thoracic aortic aneurysm"[text word] OR "TAA/D"[text word] OR ("inherited cardiovascular disease"[title] OR "heritable cardiovascular disease"[title] OR "Cardiogenetic"[title])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc"[Text Word]) OR "Genetic test"[Text Word] OR "Next generation sequenc"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test"[text word])) AND (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Multicenter Study"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "Expert opinion"[Title] OR "consensus statement"[Title] OR "Expert statement"[Title] OR "joint position paper"[title] OR "position paper"[title] OR "Scientific Statement"[title] OR "State of the Art"[title])) AND ("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) Sort by: Most Recent	5

Resultat – sekundærlitteratur – Thorakal aortasygdom

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Søgeprotokol - primærlitteratur – Thorakal aortasygdom

PubMed søgt den 9/2 2023.

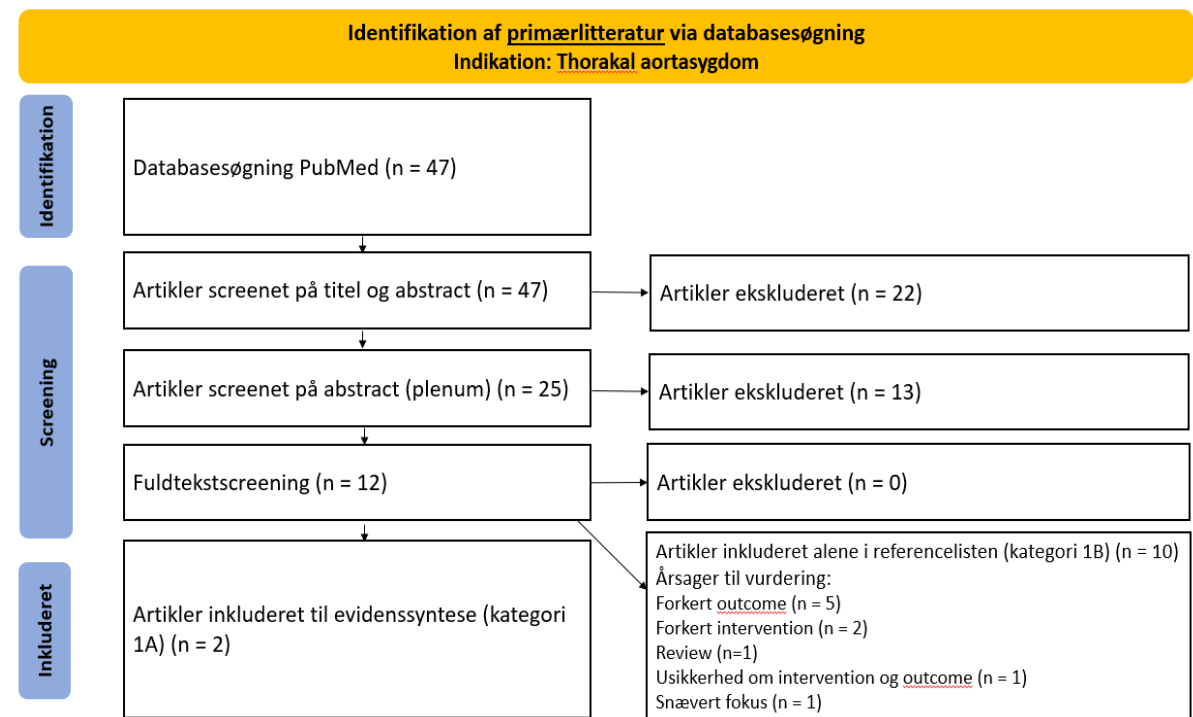
Search	Query	Results
#1	Search: ("aortic dissection/diagnosis"[MeSH Terms] OR "aortic dissection/etiology"[MeSH Terms] OR "aortic dissection/genetics"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/etiology"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/genetics"[MeSH Terms] OR "heritable thoracic aortic diseases*" [text word] OR "HTAD" [text word] OR "HTAAD" [text word] OR "Familial thoracic aortic aneurysm*" [text word] OR "familial thoracic aortic diseases*" [text word] OR "heritable thoracic aortic aneurysm*" [text word] OR "TAA/D" [text word]) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome" [Text Word] OR "whole genome" [Text Word]) AND "sequencing" [Text Word]) OR "WES" [Text Word] OR "WGS" [Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word]) OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing" [MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*" [text word]) Sort by: Publication Date	187
#2	Search: "2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] Sort by: Publication Date	3.458.716
#3	Search: (("aortic dissection/diagnosis"[MeSH Terms] OR "aortic dissection/etiology"[MeSH Terms] OR "aortic dissection/genetics"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/etiology"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/genetics"[MeSH Terms] OR "heritable thoracic aortic diseases*" [text word] OR "HTAD" [text word] OR "HTAAD" [text word] OR "Familial thoracic aortic aneurysm*" [text word] OR "familial thoracic aortic diseases*" [text word] OR "heritable thoracic aortic aneurysm*" [text word] OR "TAA/D" [text word]) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome" [Text Word] OR "whole genome" [Text Word]) AND "sequencing" [Text Word]) OR "WES" [Text Word] OR "WGS" [Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word]) OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing" [MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*" [text word])) AND ("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) Sort by: Publication Date	48
#4	Search: "english"[Language] Sort by: Publication Date	30.451.643
#5	Search: (((("aortic dissection/diagnosis"[MeSH Terms] OR "aortic dissection/etiology"[MeSH Terms] OR "aortic dissection/genetics"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/etiology"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/genetics"[MeSH Terms] OR "heritable thoracic aortic diseases*" [text word] OR "HTAD" [text word] OR "HTAAD" [text word] OR "Familial thoracic aortic aneurysm*" [text word] OR "familial thoracic aortic diseases*" [text word] OR "heritable thoracic aortic aneurysm*" [text word] OR "TAA/D" [text word]) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome" [Text Word] OR "whole genome" [Text Word]) AND "sequencing" [Text Word]) OR "WES" [Text Word] OR "WGS" [Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word]) OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing" [MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*" [text word])) AND ("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND ("english"[Language]) Sort by: Publication Date	47

Search	Query	Results
#6	Search: (("Animals"[Mesh]) OR (animal*)) NOT (("Humans"[Mesh]) OR (human*)) Sort by: Publication Date	4,893,283
#7	Search: (((("aortic dissection/diagnosis"[MeSH Terms] OR "aortic dissection/etiology"[MeSH Terms] OR "aortic dissection/genetics"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/etiology"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, thoracic/genetics"[MeSH Terms] OR "heritable thoracic aortic diseas*" [text word] OR "HTAD"[text word] OR "HTAAD"[text word] OR "Familial thoracic aortic aneurysm*" [text word] OR "familial thoracic aortic diseas*" [text word] OR "heritable thoracic aortic aneurysm*" [text word] OR "TAA/D"[text word]) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word] OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word] OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*" [text word])) AND ("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND ("english"[Language])) NOT (("Animals"[Mesh]) OR (animal*)) NOT (("Humans"[Mesh]) OR (human*)) Sort by: Publication Date	47

Resultat – primærlitteratur – Thorakal aortasygdom

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for primærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Søgeprotokol - sekundærlitteratur - Langt QT syndrom (LQTS)

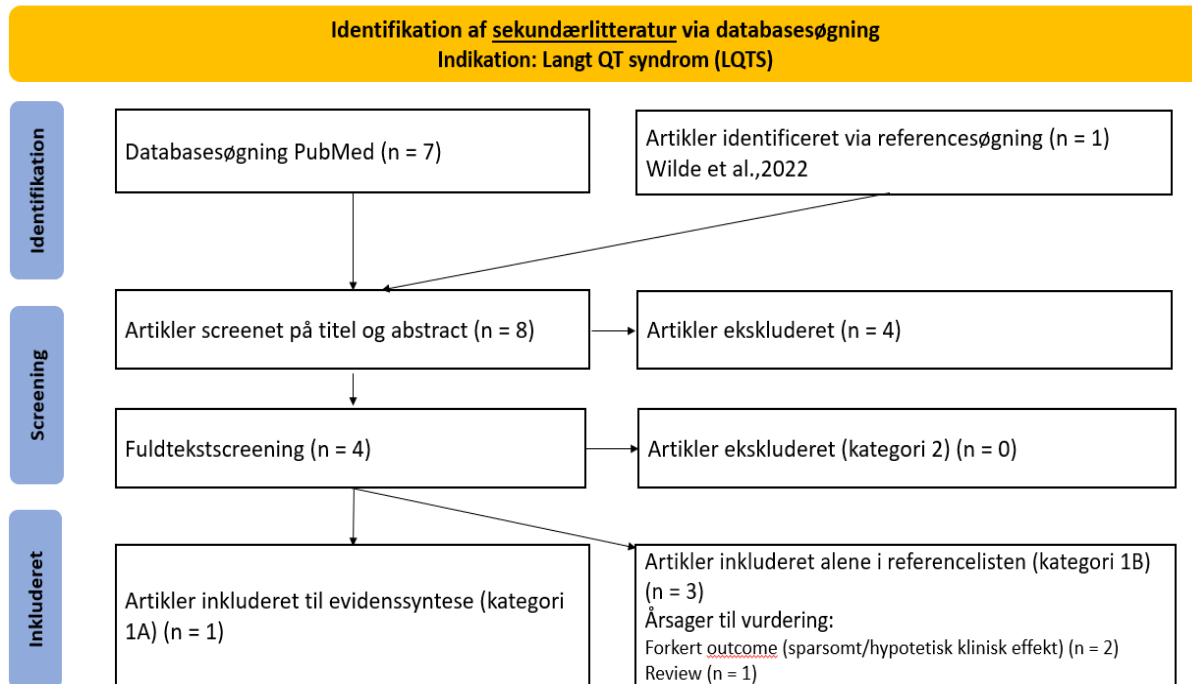
PubMed søgt den 9/2 2023.

Search	Query	Results
#1	Search: "Long QT Syndrome"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/etiology"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/genetics"[MeSH Terms] Sort by: Publication Date	9,078
#2	Search: "Long QT Syndrome"[Text word] Sort by: Publication Date	10,994
#3	Search: ("Long QT Syndrome"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/etiology"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/genetics"[MeSH Terms]) OR ("Long QT Syndrome"[Text word]) Sort by: Publication Date	11,208
#4	Search: "inherited cardiovascular disease"[title] OR "heritable cardiovascular disease"[title] OR "Cardiogenetic"[title] Sort by: Publication Date	70
#5	Search: (("Long QT Syndrome"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/etiology"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/genetics"[MeSH Terms]) OR ("Long QT Syndrome"[Text word])) OR ("inherited cardiovascular disease"[title] OR "heritable cardiovascular disease"[title] OR "Cardiogenetic"[title]) Sort by: Publication Date	11,269
#6	Search: (((("Long QT Syndrome"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/etiology"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/genetics"[MeSH Terms]) OR ("Long QT Syndrome"[Text word])) OR ("inherited cardiovascular disease"[title] OR "heritable cardiovascular disease"[title] OR "Cardiogenetic"[title])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc"[Text Word]) OR "Genetic test"[Text Word] OR "Next generation sequenc"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test"[text word]) Sort by: Publication Date	793
#7	Search: (((("Long QT Syndrome"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/etiology"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/genetics"[MeSH Terms]) OR ("Long QT Syndrome"[Text word])) OR ("inherited cardiovascular disease"[title] OR "heritable cardiovascular disease"[title] OR "Cardiogenetic"[title])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc"[Text Word]) OR "Genetic test"[Text Word] OR "Next generation sequenc"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test"[text word])) AND (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]) OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Multicenter Study"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "Expert opinion"[Title] OR "consensus statement"[Title] OR "Expert statement"[Title] OR "joint position paper"[title] OR "position paper"[title] OR "Scientific Statement"[title] OR "State of the Art"[title])) Sort by: Publication Date	10
#8	Search: (((("Long QT Syndrome"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/etiology"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/genetics"[MeSH Terms]) OR ("Long QT Syndrome"[Text word])) OR ("inherited cardiovascular disease"[title] OR "heritable cardiovascular disease"[title] OR "Cardiogenetic"[title])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc"[Text Word]) OR "Genetic test"[Text Word] OR "Next generation sequenc"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test"[text word])) AND (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]) OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Multicenter Study"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "Expert opinion"[Title] OR "consensus statement"[Title] OR "Expert statement"[Title] OR "joint position paper"[title] OR "position paper"[title] OR "Scientific Statement"[title] OR "State of the Art"[title])) AND ("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) Sort by: Publication Date	7

Resultat – sekundærlitteratur – Langt QT syndrom (LQTS)

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Søgeprotokol - primærlitteratur - Langt QT syndrom (LQTS)

PubMed søgt den 9/2 2023.

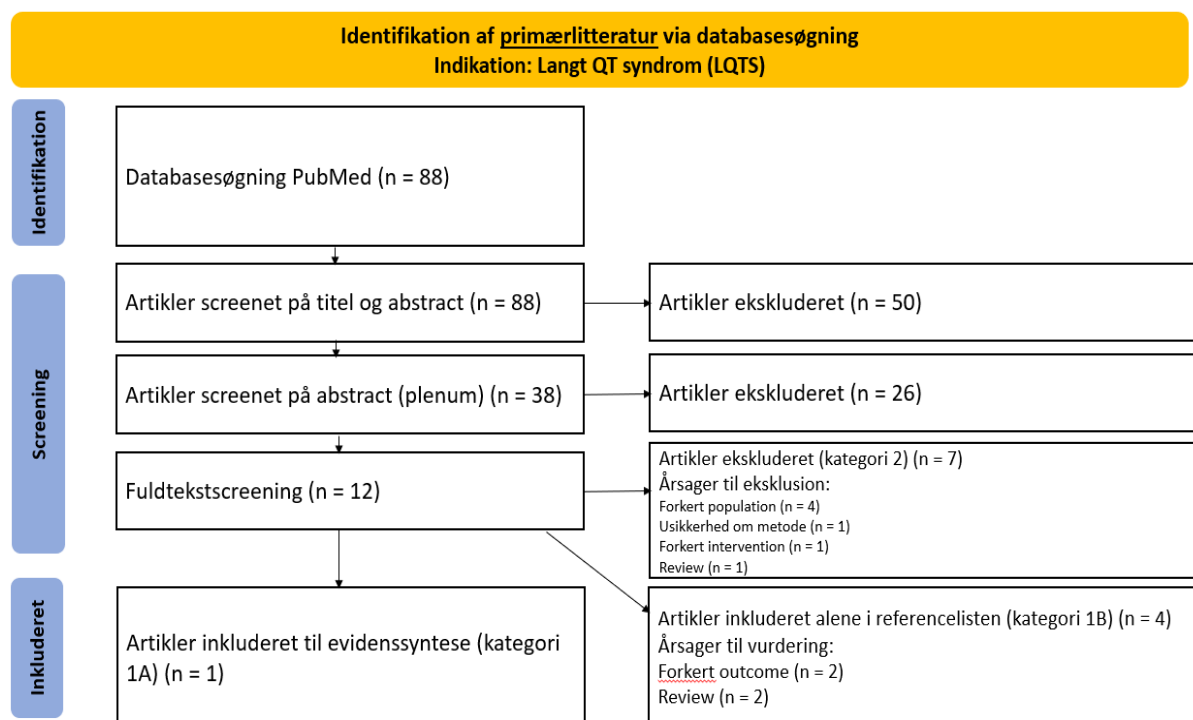
Search	Query	Results
#1	Search: (((("Long QT Syndrome"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/etiology"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/genetics"[MeSH Terms]) OR ("Long QT Syndrome"[Text word])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word]) OR "Genetic test*"[Text Word] OR "Next generation sequenc*"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*"[text word]) Sort by: Publication Date	762
#2	Search: (((("Long QT Syndrome"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/etiology"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/genetics"[MeSH Terms]) OR ("Long QT Syndrome"[Text word])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word]) OR "Genetic test*"[Text Word] OR "Next generation sequenc*"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*"[text word])) AND ("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) Sort by: Publication Date	89
#3	Search: (((("Long QT Syndrome"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/etiology"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/genetics"[MeSH Terms]) OR ("Long QT Syndrome"[Text word])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word]) OR "Genetic test*"[Text Word] OR "Next generation sequenc*"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*"[text word])) AND ("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND ("english"[Language]) Sort by: Publication Date	88

Search	Query	Results
#4	Search: (((("Long QT Syndrome"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/etiology"[MeSH Terms] OR "Long QT Syndrome/genetics"[MeSH Terms]) OR ("Long QT Syndrome"[Text word])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word]) OR "Genetic test*"[Text Word] OR "Next generation sequenc*"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*"[Text word])) AND ("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND ("english"[Language])) NOT (((("Animals"[Mesh]) OR (animal*)) NOT (("Humans"[Mesh]) OR (human*))) Sort by: Publication Date	88

Resultat – primærlitteratur – Lang QT syndrom (LQTS)

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for primærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Søgeprotokol – Sekundærlitteratur - Dilateret kardiomyopati

PubMed søgt den 9/2 2023.

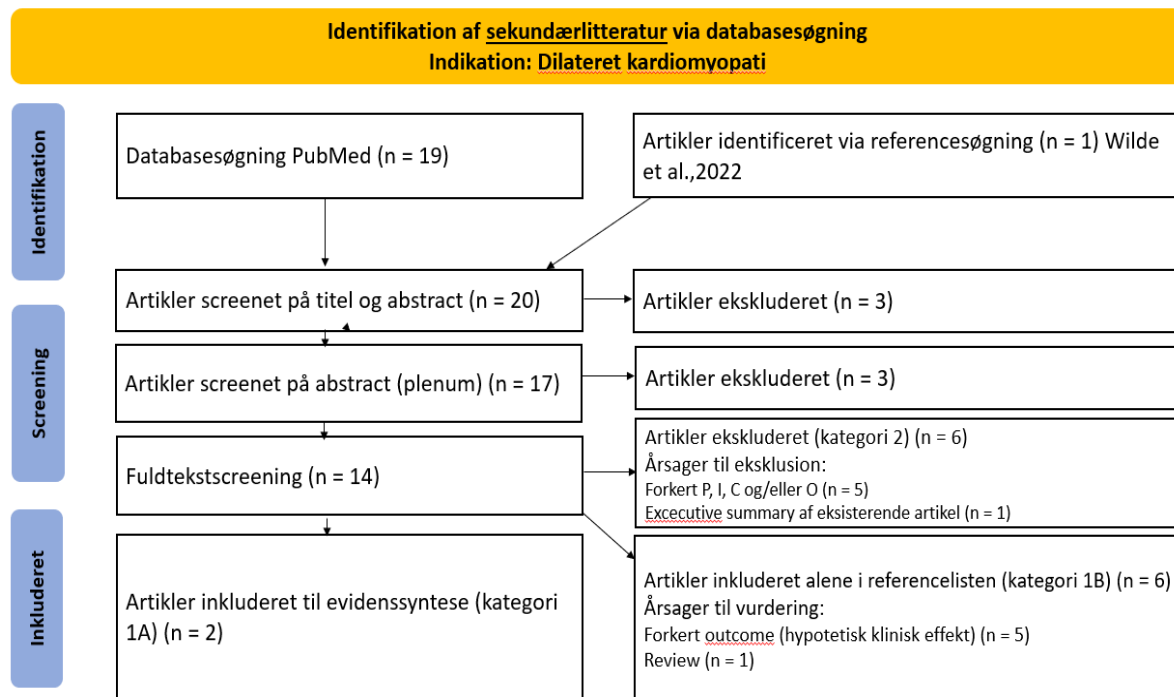
Search	Query	Results
#1	Search: "cardiomyopathy, dilated/congenital"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/genetics"[MeSH Terms] OR "dilated cardiomyopathy"[Text Word] OR "cardiomyopathy dilated"[Text Word] OR "cardiomyopathies dilated"[Text Word] Sort by: Publication Date	25,212
#2	Search: "cardiomyopathies/congenital"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies/genetics"[MeSH Terms] OR "inherited cardiovascular disease"[Title] OR "heritable cardiovascular disease"[Title] OR "cardiogenetic"[Title] Sort by: Publication Date	44,726
#3	Search: ("cardiomyopathy, dilated/congenital"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/genetics"[MeSH Terms] OR "dilated cardiomyopathy"[Text Word] OR "cardiomyopathy dilated"[Text Word] OR "cardiomyopathies dilated"[Text Word]) OR ("cardiomyopathies/congenital"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies/genetics"[MeSH Terms] OR "inherited cardiovascular disease"[Title] OR "heritable cardiovascular disease"[Title] OR "cardiogenetic"[Title]) Sort by: Publication Date	61,374
#4	Search: ("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*[Text Word]) OR "Genetic test*[Text Word] OR "Next generation sequenc*[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*[text word] Sort by: Publication Date	181,347
#5	Search: (("cardiomyopathy, dilated/congenital"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/genetics"[MeSH Terms] OR "dilated cardiomyopathy"[Text Word] OR "cardiomyopathy dilated"[Text Word] OR "cardiomyopathies dilated"[Text Word]) OR ("cardiomyopathies/congenital"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies/genetics"[MeSH Terms] OR "inherited cardiovascular disease"[Title] OR "heritable cardiovascular disease"[Title] OR "cardiogenetic"[Title])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*[Text Word]) OR "Genetic test*[Text Word] OR "Next generation sequenc*[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*[text word]) Sort by: Publication Date	1,994
#6	Search: (((("Systematic Review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "Systematic Review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Multicenter Study"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*[Title] OR "consensus statement*[Title] OR "expert statement*[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "scientific statement*[Title] OR "State of the Art"[Title]) Sort by: Publication Date	461,749
#7	Search: (((("cardiomyopathy, dilated/congenital"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/genetics"[MeSH Terms] OR "dilated cardiomyopathy"[Text Word] OR "cardiomyopathy dilated"[Text Word] OR "cardiomyopathies dilated"[Text Word]) OR ("cardiomyopathies/congenital"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies/genetics"[MeSH Terms] OR "inherited cardiovascular disease"[Title] OR "heritable cardiovascular disease"[Title] OR "cardiogenetic"[Title])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*[Text Word]) OR "Genetic test*[Text Word] OR "Next generation sequenc*[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR	29

Search	Query	Results
	<p>"molecular-genetic test*[text word])) AND (((("Systematic Review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "Systematic Review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Multicenter Study"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*"[Title] OR "consensus statement*"[Title] OR "expert statement*"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "scientific statement*"[Title] OR "State of the Art"[Title])) Sort by: Publication Date</p>	
#8	<p>Search: "2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] Sort by: Publication Date</p>	<p>7,307,189</p>
#9	<p>Search: (((("cardiomyopathy, dilated/congenital"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/genetics"[MeSH Terms] OR "dilated cardiomyopathy*"[Text Word] OR "cardiomyopathy dilated"[Text Word] OR "cardiomyopathies dilated"[Text Word]) OR ("cardiomyopathies/congenital"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies/genetics"[MeSH Terms] OR "inherited cardiovascular disease*"[Title] OR "heritable cardiovascular disease*"[Title] OR "cardiogenetic*"[Title])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word]) OR "Genetic test*"[Text Word] OR "Next generation sequenc*"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*[text word])) AND (((("Systematic Review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "Systematic Review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Multicenter Study"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*"[Title] OR "consensus statement*"[Title] OR "expert statement*"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "scientific statement*"[Title] OR "State of the Art"[Title])) AND ("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) Sort by: Publication Date</p>	<p>19</p>

Resultat – sekundærlitteratur – dilateret kardiomyopati

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Søgeprotokol - primærlitteratur - Dilateret kardiomyopati

PubMed søgt den 21/2 2023.

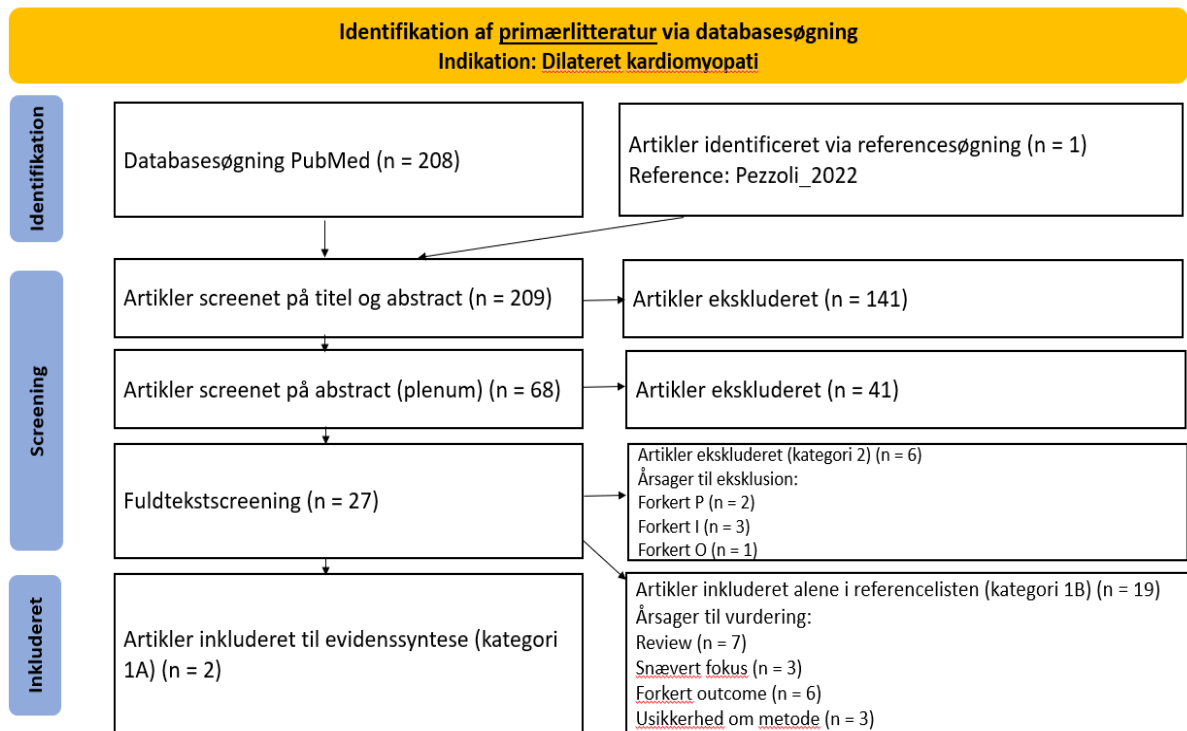
Search	Query	Results
#1	Search: ("cardiomyopathy, dilated/congenital"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/genetics"[MeSH Terms] OR "dilated cardiomyopath*" [Text Word] OR "cardiomyopathy dilated" [Text Word] OR "cardiomyopathies dilated" [Text Word]) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome" [Text Word] OR "whole genome" [Text Word]) AND "sequencing" [Text Word]) OR "WES" [Text Word] OR "WGS" [Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word] OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing" [MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*" [text word]) Sort by: Publication Date	779
#2	Search: "2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] Sort by: Publication Date	3,501,236
#3	Search: (("cardiomyopathy, dilated/congenital"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/genetics"[MeSH Terms] OR "dilated cardiomyopath*" [Text Word] OR "cardiomyopathy dilated" [Text Word] OR "cardiomyopathies dilated" [Text Word]) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome" [Text Word] OR "whole genome" [Text Word]) AND "sequencing" [Text Word]) OR "WES" [Text Word] OR "WGS" [Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word] OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing" [MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*" [text word])) AND ("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) Sort by: Publication Date	213

Search	Query	Results
#4	Search: "english"[Language] Sort by: Publication Date	30,493,419
#5	Search: (((("cardiomyopathy, dilated/congenital"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/genetics"[MeSH Terms] OR "dilated cardiomyopath*" [Text Word] OR "cardiomyopathy dilated" [Text Word] OR "cardiomyopathies dilated" [Text Word]) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome" [Text Word] OR "whole genome" [Text Word]) AND "sequencing" [Text Word]) OR "WES" [Text Word] OR "WGS" [Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word]) OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing" [MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*" [text word])) AND ("2021/01/01" [Date - Publication] : "3000" [Date - Publication])) AND ("english" [Language]) Sort by: Publication Date	210
#6	Search: (("Animals"[Mesh]) OR (animal*)) NOT (("Humans"[Mesh]) OR (human*)) Sort by: Publication Date	4,896,690
#7	Search: (((("cardiomyopathy, dilated/congenital"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathy, dilated/genetics"[MeSH Terms] OR "dilated cardiomyopath*" [Text Word] OR "cardiomyopathy dilated" [Text Word] OR "cardiomyopathies dilated" [Text Word]) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome" [Text Word] OR "whole genome" [Text Word]) AND "sequencing" [Text Word]) OR "WES" [Text Word] OR "WGS" [Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word]) OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing" [MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*" [text word])) AND ("2021/01/01" [Date - Publication] : "3000" [Date - Publication])) AND ("english" [Language])) NOT (((("Animals"[Mesh]) OR (animal*)) NOT (("Humans"[Mesh]) OR (human*)))) Sort by: Publication Date	208

Resultat – primærlitteratur – dilateret kardiomyopati

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for primærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Samlet resultat for litteraturgennemgang

Databasesøgning kombineret med referencesøgning, og screening af sekundærartikler for de tre indikationer resulterede i inklusion af nul sekundærartikler for indikationen Thorakal aortasygdom, én sekundærartikel for indikationen Langt QT syndrom (LQTS), og to sekundærartikler for indikationen Dilateret kardiomyopati, hvor én artikel går igen i de to sidste indikationer: En expert consensus statement fra 2022 udgivet af fire internationale videnskabelige selskaber, inklusive European Heart Rhythm Association (EHRA) (Wilde et al., 2022). Artiklen vedrører anbefaling for genetisk udredning for seks af de syv indikationer for arvelige hjertesygdomme beskrevet af specialistnetværket, fraset indikationen Thorakal aortasygdom.

Databasesøgning og screening af primærartikler resulterede i inklusion af hhv. 2, 1 og 2 primærartikler til evidenssyntesen for de tre indikationer.

Gennemgang af referencer angivet af specialistnetværket arvelige hjertesygdomme fremgår af referenceliste sidst i dokumentet. Gennemgangen resulterede ikke i inklusion af yderligere artikler til evidenssyntesen.

I alt danner syv artikler (2 sekundærartikler og 5 primærartikler) således grundlag for evidenssyntesen, der kan læses i afsnittet *Litteraturgennemgang* i rapporten.

Oversigt over artikler inkluderet i evidenssyntesen ses i tabel nedenfor.

Referencer angivet af specialistnetværket og databasesøgning	Artikler til evidenssyntese (kategori 1A)
Thorakal aortasygdom	
Sekundærlitteratur	0
Primærlitteratur	2
Langt QT syndrom (LQTS)	
Sekundærlitteratur	1*
Primærlitteratur	1
Dilateret kardiomyopati	
Sekundærlitteratur	2*
Primærlitteratur	2
I alt	7

* Expert consensus statement af Wilde et al., 2022, inkluderet til evidenssyntese for både Langt QT syndrom (LQTS) og dilateret kardiomyopati.

Resumé af artikler inkluderet til evidenssyntese (1A)

Sekundærlitteratur relevant for alle indikationer i patientgruppen *arvelige hjertesygdomme*, fraset indikationen Thorakal aortasygdom

Wilde et al., 2022, European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases (Wilde et al. 2022)

Study design: Practice Guideline. Expert consensus statement of genetic testing for inherited cardiovascular conditions from 4 international organisations. Writing committee consensus of at least 80% was required for recommendations. Recommendations were assigned 'should do this' if supported by at least strong observational evidence and author consensus; 'may do this' was used if there was some evidence and general agreement; and 'do not do this' indicated evidence or general agreement not to perform this testing. The document was sent for external before publication.

Aim: This document reviews the state of genetic testing at the present time for inherited arrhythmia syndromes, cardiomyopathies, sudden cardiac death, congenital heart disease, coronary artery disease, and heart failure, and addresses the questions of what tests to perform and when to perform them. Furthermore, the statement discuss diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing in each of the diseases, as far as these are known.

Outcomes:

- Use of WGS
- Use of genetic tests
- Impact of genetic testing for inherited cardiovascular diseases
- Diagnostic yield for genetic tests for congenital heart diseases
- Clinical utility
- Prognostic and therapeutic implications of genetic testing

Included studies:

The document is based on review of consensus documents/practice guidelines published between 2010 and 2022 from scientific societies from several continents including Europe and USA. The article has a reference list of 480 manuscripts.

Recommendations:

WGS

Strengths	Limitations	Example diagnostic application
<ul style="list-style-type: none">• Comprehensive genetic characterization—all genes, all elements, all variant types• Will also detect common variants for polygenic risk score, pharmacogenetics and other applications	More costly and complex to store and process data (~100× more data than WES)	<ul style="list-style-type: none">• Diagnosis in proband for very heterogeneous conditions• Second line test if panel negative• Definitive and future-proof• Genetic characterization if funds permit—e.g. hold data

<ul style="list-style-type: none"> Enables analyses for secondary findings 		in medical record for iterative targeted interpretation according to clinical need
---	--	--

Statements regarding the use of genetic tests for inherited cardiovascular diseases

<i>Supported by strong observational evidence and authors' consensus</i>	<i>Some evidence and general agreement favour the usefulness/efficacy of a test</i>	<i>There is evidence or general agreement not to recommend a test</i>
<ul style="list-style-type: none"> In patients with a clear specific phenotype, it is appropriate to perform genetic testing analysing genes with definite or strong evidence supporting disease causation In patients with a high probability of a specific inherited cardiac disease and a molecular screening performed in a pre-NGS era or with an incomplete NGS panel, repetition of the testing should be considered 	<ul style="list-style-type: none"> In patients with a clear specific phenotype, it may be appropriate to analyse genes with moderate evidence supporting disease causation In cases with a definite phenotype and no genetic diagnosis after testing of the genes with definite or strong evidence supporting disease causation, broader genetic testing may be considered in familial cases, those with atypical features such as extracardiac manifestations, and those with unusual early disease onset 	<ul style="list-style-type: none"> Genetic testing for genes with (i) limited, (ii) disputed, or (iii) refuted evidence should not be performed in patients with a weak (non-definite) phenotype in the clinical setting

Findings:

Diagnostic yield – Congenital heart disease:

Category	Definition	Primary type(s) of causative genetic variants	Diagnostic yield		
			CMA	WES	WGS
Syndromic (congenital heart disease + ECA)	Congenital heart disease in conjunction with extracardiac anomalies (ECA) including (but not limited to) neurological, cranio-facial, limb, growth, skeletal, and genitourinary anomalies	de novo or inherited CNVs and SNVs	~3–25%	~25%	~41%
Non-syndromic, inherited	Congenital heart disease without features suggestive of a genetic syndrome, often affecting multiple family members	Inherited SNVs	Unknown	31–46%	~36%
Sporadic	Congenital heart disease without a suspected hereditary component and without being associated with a known syndrome	Multiple variants contributing synergistically	~3–10%	~2–10%	~10%

Diagnostic yield – Inherited heart diseases:

Disease	Diagnostic yield	Note
Long QT syndrome	~70–85%	Yield based on analysis of 6 known disease-causing genes (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, CALM1, CALM2, and CALM3)
CPVT	~60% in patients with a strong phenotype ~15-20% in patients with a less strong phenotype	
Brugada syndrome	Disease-causing rare genetic variants in SCN5A are identified in ~20% of cases	BrS described with complex heritability
Hypertrophic cardiomyopathy	~60% of familial cases ~30% of sporadic cases	Yield based on analysis of 8 known disease-causing genes (MYH7, MYBPC3, TNNI3, TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3, and ACTC1)
Dilated cardiomyopathy	~20–50%, highest in familial forms of DCM or with particular associated cardiac or extra-cardiac signs	
Arrhythmogenic cardiomyopathy	Highly variable, typically ~ 50–60%	Depends on several factors (phenotype, familial clustering, ethnicity of the cohort, selection criteria, type of genetic testing, and the stringency of variant interpretation)

Impact of genetic testing for the proband (for relevant heritable cardiovascular diseases)

Disease	Diagnostic	Prognostic	Therapeutic
Arrhythmia syndromes			
Long QT syndrome	+++	+++	+++
CPVT	+++	+	+
Brugada syndrome	+	+	+
Cardiomyopathies			
Hypertrophic cardiomyopathy	+++	++	++
Dilated cardiomyopathy	++	+++	++
Arrhythmogenic cardiomyopathy	+++	++	++

+++ : is recommended/is indicated or useful. ++ : can be recommended/can be useful. + : may be considered/may be useful. - : is not recommended/is not indicated nor useful.

Clinical utility

Clinical utility applicable to inherited cardiovascular disorders in general:

Genetic knowledge provide diagnostic clarification in the proband and information relevant to prognosis and relevant to therapeutic choices in many but not all disease entities. In addition, it offers the potential for genetic counseling, cascade (predictive) testing of at-risk family members and reproductive options.

Clinical utility for specific inherited cardiovascular disorders:

Long QT syndrome (LQTS)

Clinical manifestations in LQTS tend to occur during childhood or teenage years. Among symptomatic index cases, the untreated 10-year mortality is ~50%. The identification of a disease-causing variant contributes to risk stratification. Indeed, the identification of a pathogenic variant in *KCNQ1*, *KCNH2*, or *SCN5A* has a role together with the length of the QTc in identifying the risk of life-threatening arrhythmias in asymptomatic subjects, and thus enable gene-specific management (e.g. medication, surgical interventions, implantable cardioverter-defibrillator (ICD) or adjustments of life-style risk factors).

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT)

While there is strong and obvious impact diagnostically with respect to genetic testing, the prognostic impact is less and the therapeutic impact is negligible currently.

Brugada syndrome

Patients with pathogenic *SCN5A* variants exhibit more conduction abnormalities and have worse arrhythmic outcomes, and clinical risk markers such as (arrhythmic) syncope should trigger an aggressive management in mutation carriers.

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)

Genetic testing can provide diagnostic clarification in the proband and offers the potential for cascade (predictive) testing of at-risk family members. Although there is some evidence that individuals who carry >1 LP/P variant may have more severe disease, including sudden cardiac death, the role of the genetic test result in the determination of risk in sudden cardiac death remains uncertain and is therefore not clinically useful. Similarly, a genetic result *per se* does not influence decisions related to implanting an ICD in patients with hypertrophic cardiomyopathy. However, in patients with atypical clinical presentation of HCM, or when another genetic condition associated with unexplained hypertrophy is suspected (e.g. syndrome or HCM phenocopy) genetic testing is recommended, as the test result may alter management in some circumstances.

Dilated cardiomyopathy (DCM)

Dilated cardiomyopathy encompasses a broad range of genetic or acquired disorders and careful diagnostic work-up should be performed to identify the underlying cause and then consider an aetiology-oriented approach to therapy. Genetic testing can provide diagnostic clarification in the proband and offers the potential for cascade (predictive) testing of at-risk family members and reproductive counselling. Identification of a pathogenic variant may distinguish DCM from other cardiomyopathies and is useful help to manage patients with DCM and guide clinical decisions, i.e. regarding preventive pacemaker (PM) or ICD therapy. Patients with pathogenic *LMNA* variants have consistently been associated with a poor prognosis, especially with a high risk of SCD related either to conduction defect or ventricular arrhythmia.

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM)

Arrhythmogenic cardiomyopathy is characterized by highly variable intra/interfamilial phenotype severity and the influence of environmental factors is probably more determinant than in other cardiomyopathies. Nevertheless, identification of the specific genetic diagnosis can guide the clinical decisions in some scenarios. Preventive (early) ICD implantation may be considered in ACM patients with truncations in *FLNC*, *DSP*, *LMNA*, *DES* and *PLN* pathogenic variants, who present with reduced LV systolic function.

Conclusions:

In Mendelian cardiovascular disorders with potentially devastating initial manifestations, such as SCD or aortic dissection, appropriate and prompt identification of individuals at risk is imperative. Genetic testing has been recommended for a number of inherited cardiac conditions for several years and has become a standard aspect of clinical management in affected families. At the present time, cardiovascular genetic testing already offers numerous benefits in terms of more diagnostic precision, influencing therapeutic options, and informing prognosis.

Comments: The authors point to current challenges and knowledge gaps including: improved classification and interpretation of variants, robust curation of potentially new disease genes, understanding variable penetrance and the genetic landscape of cardiovascular diseases in different ethnic populations.

Artikler for de tre udvalgte indikationer

Thorakal aortasygdom belyst ved to primærartikler

Yang et al., 2022, **Molecular characterization and clinical investigation of patients with heritable thoracic aortic aneurysm and dissection** (Yang et al. 2022)

Study design: Single-center prospective study. Population: 1095 adult patients with thoracic aortic aneurysm and dissection (TAAD) admitted to State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Beijing, China, between 2013 and 2022. Intervention: Targeted Next-generation sequencing (10 genes) and multiplex ligation-dependent probe amplification were performed, and mosaicism analysis was additionally implemented to identify the genetic causes. In 198 patients with a negative result in the panel and MLPA testing received exome sequencing.

Aim: To investigate the clinical and molecular characterizations of patients with thoracic aortic aneurysm and dissection and further explore the relationship between the genotype and phenotype, as well as their postoperative outcomes.

Outcomes:

- Genetic causes
- Reintervention

Findings:

Genetic causes: Causative variants were identified in 34.2% of individuals with TAAD, including in 83.5% of patients with syndromic TAAD and 18.7% with nonsyndromic TAAD. Mosaic variants (n=3) and pathogenic CNVs (n=8) were identified, which accounted for 2.7% of the causative genetic alterations.

Reintervention: Patients with causative variants developed dissection and received surgery earliest, and had higher aortic reintervention risks compared with genetically negative cases, with a specific reintervention mode (initial root repair followed by later thoracoabdominal replacement as reintervention) in the "Pathogenic" group.

Conclusions

The authors conclude that the study expanded the variant spectrum of heritable TAAD and indicated that CNVs and mosaic variants contributed to a small proportion of the disease-causing alterations, which could

help to improve the diagnosis rate if implemented into the routine NGS testing process. Moreover, positive genetic results might have a possible predictive value for aortic event severity and postoperative risk stratification. More attention should be paid to thoracoabdominal aorta after the initial root repair surgeries for patients carrying causative variants.

Study Limitations

The authors point to study limitations, including being a single-center study with limited sample size, especially in the subgroup analyses, and there was a certain bias in the patient cohort, because a large proportion of patients with aortic aneurysm referred to our hospital were presenting for surgeries rather than their initial diagnoses. Second, the patients in our cohort were mostly of Chinese ancestry; thus, some specific genetic findings might not be applicable to other ancestry populations, such as CNV and mosaicism detection rate. Third, our hospital was a specialized hospital on cardiovascular diseases, probably resulting in incomplete clinical assessment beyond cardiovascular deformities.

Norton et al, 2021, Aortic progression and reintervention in patients with pathogenic variants after a thoracic aortic dissection (Norton et al. 2021)

Study design: Single-center prospective study. **Population:** All patients who presented with a thoracic aortic dissection between 1985 and 2015 at a hospital in USA. The entire cohort (n =175 adults) consisted of 108 type A aortic dissections and 67 type B aortic dissections. Clinical data were collected retrospectively through medical record review (1985-2018) and supplemented with the National Death Index database (December 2018). **Intervention:** Pathogenic variants were analyzed in 11 genes by whole exome sequencing.

Aim: To evaluate aortic disease progression and reintervention after an initial thoracic aortic dissection in pathogenic variant carriers.

Outcomes:

- Genetic causes
- Reintervention

Findings: Among the 175 participants, median age for initial aortic dissection was 55 years.

Genetic causes: 31 (17,7%) had a pathogenic variant (pathogenic group) across 6 genes (COL3A1, FBN1, LOX, PRKG1, SMAD3, TGFBR2). Those with benign or normal variants (n = 144) comprised the control group.

Reintervention: The pathogenic group was significantly younger (43 vs. 56 years, $P < .0001$) and had significantly more aortic root replacements and similar extents of arch replacement at initial type A aortic dissection repair. After initial treatment, the pathogenic group required significantly more aortic reinterventions (median 1 vs. 0, $P < .0001$) and mean cumulative aortic reinterventions for each patient (10 years: 1 vs. 0.5, $P = .029$) compared with the benign/normal group. Ten-year survival was similar in the pathogenic and benign/normal groups (92% vs. 85%).

Conclusions

The authors conclude that more aggressive aortic root replacement and similar arch management should be considered at the time of initial TAAD repair in pathogenic compared with benign/normal variant carriers.

Study Limitations

The authors point to several study limitations: It is a strength that the groups were divided on the basis of WES and the identified genotype and the controls (benign/normal group) were without any known pathogenic variants. However, the sample size for the pathogenic group was relatively small and could be insufficient to detect significant differences between groups. The pathogenic variants were identified mainly (71%) in FBN1 (MFS). This reflects our practice that the most common connective disease with aortic dissection is MFS with FBN1 mutations. The finding of this study may be more applicable to patients with MFS. Finally, this study was retrospective and has all of the limitations of a retrospective study design. The rate of reinterventions could have been underestimated because our follow-up for reintervention was not 100% complete by January 2018.

Langt QT syndrom (LQTS) belyst ved én sekundær- og én primærtartikel

Wilde et al., 2022, European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases (Wilde et al. 2022)

Resumé af Wilde et al., 2022 findes ovenfor.

Chiu et al., 2022, Impact of genetic tests on survivors of paediatric sudden cardiac arrest (Chiu et al. 2022)

Study design: Single-center retrospective study. **Population:** All patients aged 1-20 who were sent or referred to National Taiwan University Hospital and had a diagnosis of I) unexpected sudden cardiac arrest out of hospital or within 24 hours after admission, or II) witnessed syncope whose first ECG either in the ambulance or in the emergency department showed ventricular tachycardia between January 1995 and December 2018. Only those who survived to discharge was enrolled. 66 patients in total was enrolled, whereas 30 was subsequently excluded due to underlying disease. **Intervention:** Initial candidate gene approach in 14 patients from 1995 to 2010. From 2011, 22 patients were sequenced for 384 channelopathy and cardiomyopathy-related genes (composite panel) using whole exome sequencing.

Aim: To retrospectively investigate the clinical spectrum, genetic profiles and outcomes of survivors of pediatric sudden cardiac arrest.

Outcomes:

- Genetic causes
- Follow up

Findings: A total of 36 patients were enrolled. Median age of onset was 13,3 years. Most cardiac events occurred during exercise or daily activities.

Genetic causes: The diagnostic yield of the initial candidate gene approach was 28,5% (4/14), increasing to an overall yield of 84.6% (22/26) after application of a composite panel using whole exome sequencing. The most common diagnoses were long QT in nine (25%), catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (VT) in six patients (16.7%), but other long QT and cardiomyopathy genes were also detected in eight patients (30.7%). In one patient, genetic results changed the diagnosis (from CPVT to LQTS).

Follow up: An ICD was implanted in 18 patients (55,6% of the patients), with an appropriate shock rate of 61,1%. The appropriate shock rate was the lowest in those receiving initial composite genetic panel com-

pared with those receiving initial candidate gene approach or no genetic test. The 10-year heart transplantation free survival rate was 87,8% and was better for those who received genetic tests initially at the disease onset. All patients who received the composite panel were alive at the last follow-up and tended to have better transplant-free survival.

Conclusions

The authors conclude that early genetic testing using the state-of-the-art composite genetic panel was associated with long-term outcomes: The study shows that the additional use of a broad genetic panel results in improved survival, most likely due to the additional diagnostic value, allowing the more precise guidance of protective therapy and potentially facilitates effective family screening. They conclude that survivors of pediatric sudden cardiac arrest had favorable long-term outcomes after an aggressive intervention, aided by genetic tests. Such a genetic testing-incorporated approach is very promising but still needs to be confirmed by a large-scale study.

Study Limitations

The authors points to study limitations: As a retrospective study, we did not recall all patients back for the genetic study. In the past, we have not routinely stored DNA of all survivors of SCA. Therefore, we can only study the nature and genetic causes of survivors of SCA who survived to discharge but not all of the patients with return of spontaneous circulation. For those who did not undergo the genetic test initially at the disease onset, four have died or underwent heart transplantation before we could recruit them for composite panel genetic test, and the other four were lost to follow-up. This may cause selection bias.

Dilateret kardiomyopati belyses ved to sekundær- og to primærartikler

Wilde et al., 2022, European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases (Wilde et al. 2022)

Resumé af Wilde et al., 2022 findes ovenfor.

Christian et al., 2022, Diagnostic validity and clinical utility of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis (Christian et al. 2022)

Study design: Systematic review and Meta-analysis. A systematic search was performed in PubMed (MEDLINE), Embase, CINAHL and Cochrane Central Library databases from inception through 2 March 2020. Subgroup and sensitivity analyses were prespecified for individual sarcomere genes, presence/absence of pathogenic variants, paediatric and adult cohorts, family history, inclusion of probands, and variant classification method. Study quality was assessed using the Newcastle-Ottawa tool.

Aim: To summarise the diagnostic validity and clinical utility of genetic testing for patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and their at-risk relatives.

Outcomes:

- Genetic causes
- Genotype-phenotype implication on outcome

Included studies: A total of 3196 non-duplicated articles were screened and 596 were reviewed in their entirety. Data extraction and quality assessments were performed on 132 included articles. In total, 80 studies

reported on detection rate, 44 described genotype–phenotype associations and 51 provided penetrance estimates (categories not mutually exclusive). No studies reporting on management implications were identified.

Findings:

Genetic causes: The pooled detection rate in predominantly adult HCM cohorts was 42% with an inconclusive rate of 12%. Studies that applied current ACMG/AMP standards had a lower detection rate than those that did not (33% vs. 43%), and a higher inconclusive rate (24% vs. 10%).

For pediatric HCM cohorts (≤ 21 years old) the pooled detection rate was 56% (with an inconclusive rate of 19%–31%). The detection rate for pediatric cohorts was significantly higher compared with the predominantly adult cohorts, and in adults with a family history compared with sporadic cases (59% vs. 33%). Studies that applied current ACMG/AMP standards had a higher detection rate than those who did not (78% vs. 52%).

Genotype–phenotype implications on outcomes

Analyses of genotype–phenotype associations focused on three comparisons: genotype-positive (G+) versus genotype-negative (G–), MYBPC3 versus MYH7, and multiple versus single variants.

Age-of-onset in adults was significantly earlier for genotype-positive cohorts and those with MYH7 or multiple variants. G+ individuals were more likely to have an ICD. While this raises the possibility that genotype status influences ICD utilisation, family history may contribute since individuals with a family history of SCA (a factor considered in SCA risk stratification) are also more likely to carry a disease-causing variant.

The study found no significant differences between genotype across other outcomes, which contrasts prior findings supporting that genotype status and the gene involved are predictive of worse outcomes. However, this is likely in part due to limitations of how the existing data were categorised and the ability to directly compare across studies. Alternatively, these findings may suggest that genotype is only one of several predictors influencing phenotypic outcomes. More standardised research comparing outcomes across multiple potential predictors is required.

Conclusions

The authors conclude that a refined understanding of genetic testing validity and clinical utility for HCM provides critical information to guide and optimise management for patients and at-risk relatives.

With exome and genome sequencing for HCM increasingly available, studies have found that most disease-causing variants remain identifiable by large gene panel. Technical differences between exome/ genome sequencing and traditional gene panels remain an important consideration, potentially impacting the sensitivity for some genes. A recent example is deep intronic and other non-coding variants identifiable by genome sequencing, but missed by traditional panels and exome sequencing, though additional evidence supporting pathogenicity is needed.

This systematic review and meta-analysis is the largest for any particular outcome and the first, to the knowledge of the authors, to collectively refine and quantify historical understandings of detection rate, genotype–phenotype associations and disease penetrance for HCM. Although the variabilities in study design and reporting of outcomes limited the analyses that could be performed, the large amount of data evaluated provide answers to important routine clinical questions, particularly those related to detection rate and genotype/phenotype correlations.

Comments

This study identified multiple limitations that impacted the ability to analyse data across studies, including variability in study design and reporting of outcomes. The predominant study design was observational case

series and some outcomes of interest were not the primary focus. With regards to detection rate, variability included the genes tested, methodology used and the variant classification standards applied. For the analysis of genotype–phenotype associations, there was variability in study design, and in how outcomes were defined and reported. Outcomes related to cardiac events such as sudden cardiac arrest were limited to meta-analysis of ORs rather than rates due to how the data were reported by the majority of studies (eg, the studies did not report on time-to-event risks/rates). The meta-analysis also focused on studies that performed head-to-head comparisons between genotypes. When considering penetrance, limitations included unreported or younger mean age of the cohorts, limited follow-up time and variability in the proportion of at-risk relatives included in analysis. Often the evaluation of relatives was not the primary focus of the study and, therefore, very limited demographic data were provided.

Bagnall et al, 2022, Genetic Basis of Childhood Cardiomyopathy (Bagnall et al. 2022)

Study design: Retro- and prospective dual center study. **Population:** 221 unrelated children referred with a suspected or clinically diagnosed primary cardiomyopathy at age <18 years, without prior genetic testing in a family member. Recruited from the Hypertrophic Cardiomyopathy and Genetic Heart Disease Clinics at Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia, and the Royal Children’s Hospital, Melbourne, Australia. Childhood cardiomyopathy cases were identified through a retrospective review of people referred to our clinics prior to January 2016, and prospective cases attending clinics for the first time up to December 2020. **Intervention** Sanger, gene panel, exome or genome sequencing were performed. Variants were classified for pathogenicity using American College of Molecular Genetics and Genomics guidelines.

Aim: To evaluate the clinical diagnoses and genetic causes of childhood cardiomyopathy and outcomes of cascade genetic testing in family members.

Outcomes:

- Diagnostic yield
- Clinical utility including cascade testing of relatives

Findings: The most common diagnoses were HCM (n=98; 44%, most commonly diagnosed after 10 years of age) and DCM (n=89; 40%, most commonly diagnosed before 3 years of age). ICD therapy was more common in children with HCM (n=55; 56%) compared to DCM (n=4; 4%), whereas heart transplantation was more common in DCM (n=48, 54%) and RCM (n=12; 60%) compared with HCM n=12, 11%).

Diagnostic yield: An overall diagnostic yield of 111 out of 221 (50%) was observed, but with clear subgroup differences. The diagnostic yield was highest in RCM (80%) and HCM (66%) and lowest in DCM (29%) and LVNC (25%). The yield was significantly higher in children with HCM who had a family history of disease when compared to those without a family history of disease (78%) versus (51%). Ten children (4.5%) had multiple pathogenic variants. The high diagnostic yield of genetic testing was likely due to several factors. Most children underwent exome or genome sequencing (72%), which allowed the inclusion of recently reported disease genes that may not be included on targeted gene panels.

Clinical utility: Cascade genetic testing in 127 families confirmed 24 de novo variants, recessive inheritance in 8 families, and supported reclassification of 12 variants. The main benefits of cascade genetic testing include the reclassification of VUS as P/LP due to confirmation of de novo variants or due to segregation with disease in multiple affected family members, confirmation of autosomal recessive inheritance of variant in trans, and confirmation of genotype status in siblings and parents.

Pathogenic variants were primarily found in genes encoding sarcomere proteins. Variants in TNNT2 and TNNI3 accounted for 1/3 of DCM, and were more likely to be associated with more severe clinical outcomes. Genetic test results prompted review of clinical diagnosis in 14 families with syndromic, mitochondrial or metabolic gene variants, with immediate implications for clinical management, surveillance for extracardiac features and genetic counseling of family members. Overall, the authors note important clinical benefits of genetic testing in pediatric cardiomyopathies, including a more precise diagnosis potentially altering clinical management and follow-up; improved risk prediction in family members and cascade genetic testing.

Conclusions:

The authors conclude that genetic testing of children with cardiomyopathy supports a precise clinical diagnosis, which may inform prognosis. The study highlights the potential clinical benefits of comprehensive genetic analysis of exome and genome sequencing data for short nucleotide variants and copy number variants in established cardiomyopathy disease genes, plus genes causing syndromes and metabolic conditions that include a cardiomyopathy phenotype, and cascade genetic testing in first-degree relatives.

Comments:

Families were enrolled from a pediatric cardiology service or genetic heart disease clinic, which may not be representative of all presentations of childhood cardiomyopathy. There was incomplete access to parental DNA samples for some children with variants that may have arisen de novo. Some children with an indeterminate result underwent gene panel or exome sequencing and may have disease-causing variants outside of targeted regions. Three children with an indeterminate genetic test underwent Sanger sequencing or gene panel sequencing only as no DNA was available for further testing.

Pezzoli et al., 2021, Not Only Diagnostic Yield: Whole-Exome Sequencing in Infantile Cardiomyopathies Impacts on Clinical and Family Management (Pezzoli et al. 2021)

Study design: Retro- and prospective multicenter study. **Population:** 42 consecutive patients aged 12 months or less, affected by infantile cardiomyopathies (CM). Patients enrolled over eight years (2012–2020) from 10 clinical centers in Italy. **Intervention:** Trio-WES. No patients had previously performed other genetic tests.

Aim: To evaluate the clinical utility of timely trio-WES and its added value in achieving a definitive diagnosis and the consequent impact on clinical and family management in urgent and non-urgent settings.

Outcomes:

- Clinical utility
 - Diagnostic yield
 - Clinical utility including impact on clinical and family management

Findings: 42 patients aged 0 to 12 months (mean age 4.0 months) affected by hypertrophic CM (HCM, 71,4%) or dilated CM (DCM, 28,6%). Most patients (30; 71.4%) showed a complex phenotype, of which 19 (63.3%) were suspected to have a genetic syndrome and 11 (36.7%) an inborn error of metabolism. Prenatal detection of CM was reported in nine patients (21.4%).

Diagnostic yield was 69% (29/42). The most frequent diagnosis was metabolic or mitochondrial disorder (10/29; 34.5%), followed by sarcomeric CM (31%) and Rasopathy (27.6%). Two patients (6.9%) were affected by ultra-rare syndromes. Of note, WES analysis also allowed to reclassify two apparently isolated CM that turned out to be complex ones, and one suspected syndromic form that was actually a lethal cardiac glycogen storage disease. In general, the outcome of the testing was associated with the presence of extra-cardiac (syndromic) features but not with a positive family history of cardiomyopathy (corresponding to 13 de novo events; 44.8%).

Clinical utility: The mean time-to-diagnosis was 9.7 days and 225 days in urgent (n=24) and non-urgent (n=18) settings, respectively. Totally, in 37 patients (88.1%) trio-WES results contributed to clinical management decision-making. Of the 17 urgent diagnoses, impact on management included heart transplantation (4/17; 23,5%), palliative care (4/17; 23,5%), specific medical treatment (6/17; 35,3%), or referral to specific monitoring of extra-cardiac manifestations (9/17; 52,9%). In addition, in four out of seven cases (57.1%) which remained undiagnosed, the negative result of trio-WES analysis still had an impact on long term clinical management, due to excluded contraindications to eventual HTX. All 29 (100%) patients and families with a definitive diagnosis received specific counseling about recurrence risk, and in seven (24.1%) cases, the result facilitated diagnosis in parents or siblings.

Conclusions: The authors find that the genetic bases of infantile CMs differ from those of adults, with inborn errors of metabolism, mitochondrial disorders and syndromic CMs being more frequent, suggesting that traditional testing with gene panel sequencing usually performed in adult CMs patients is not suitable for testing infantile CMs. The authors conclude that trio-WES analysis significantly impacts the diagnosis and contributes to the clinical management of infantile cardiomyopathies, and should be performed promptly to maximize its clinical utility.

Comments: The authors point to study limitations including small sample size and potential bias in patient enrollment due to the multicenter study design and probably biased towards more severe forms. Due to the rarity of CMs < 1 year, our patient cohort was collected and analyzed over eight years, during which there were technological improvements potentially affecting the findings.

Referencer til evidenssyntesen (1A)

- Bagnall RD, Singer ES, Wacker J, Nowak N, Ingles J, et al. 2022. Genetic Basis of Childhood Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 15(6):E003686
- Chiu SN, Juang JMJ, Tseng WC, Chen WP, Lee NC, Wu MH. 2022. Impact of genetic tests on survivors of paediatric sudden cardiac arrest. *Arch Dis Child.* 107(1):41–46
- Christian S, Cirino A, Hansen B, Harris S, Murad AM, et al. 2022. Diagnostic validity and clinical utility of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 9(1):
- Norton EL, Hornsby WE, Wu X, Wolford BN, Graham SE, et al. 2021. Aortic progression and reintervention in patients with pathogenic variants after a thoracic aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 162(5):1436-1448.e6
- Pezzoli L, Pezzani L, Bonanomi E, Marrone C, Scatigno A, et al. 2021. Not Only Diagnostic Yield: Whole-Exome Sequencing in Infantile Cardiomyopathies Impacts on Clinical and Family Management. *J Cardiovasc Dev Dis.* 9(1):
- Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Sepehri Shamloo A, Ackerman MJ, et al. 2022. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm.* 19(7):e1–60
- Yang H, Shen H, Zhu G, Shao X, Chen Q, et al. 2022. Molecular characterization and clinical investigation of patients with heritable thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*

Referencer fra databasesøgningen (kategori 1B). Ikke inkluderet i evidenssyntesen

Kategori 1B-artikler fælles for de tre indikationer Thorakal aortasygdom, Langt QT syndrom (LQTS) og Dilateret kardiomyopati:

Sekundærlitteratur (n = 2)

Landstrom AP, Kim JJ, Gelb BD, Helm BM, Kannankeril PJ, Semsarian C, Sturm AC, Tristani-Firouzi M, Ware SM. Genetic Testing for Heritable Cardiovascular Diseases in Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. *Circ Genom Precis Med.* 2021 Oct;14(5):e000086.

Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, Klindedinst NJ, Landstrom AP, Parikh VN, Prakash S, Semsarian C, Sturm AC. Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. *Circ Genom Precis Med.* 2020 Aug;13(4):e000067.

Kategori 1B-artikler for Thorakal aortasygdom:

Sekundærlitteratur (n = 1) og primærlitteratur (n = 10) inkl. én artikel (Di Cario, 2022) der optræder i begge, i alt 10 artikler.

Acharya M, Maselli D, Mariscalco G. Genetic screening in heritable thoracic aortic disease-rationale, potentials and pitfalls. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022 Apr;38(Suppl 1):24-35.

Caruana M, Baars MJ, Bashiardes E, Benke K, Björck E, Codreanu A, de Moya Rubio E, Dumfarth J, Evangelista A, Groenink M, Kallenbach K, Kempers M, Keravnou A, Loeys B, Muiño-Mosquera L, Nagy E, Milleron O, Nistri S, Pepe G, Roos-Hesselink J, Szabolcs Z, Teixidó-Tura G, Timmermans J, Van de Laar I, van Kimmenade R, Verstraeten A, Von Kodolitsch Y, De Backer J, Jondeau G. HTAD patient pathway: Strategy for diagnostic work-up of patients and families with (suspected) heritable thoracic aortic diseases (HTAD). A statement from the HTAD working group of VASCERN. *Eur J Med Genet.* 2023 Jan;66(1):104673.

Chen Y, Sun Y, Li Z, Li C, Xiao L, Dai J, Li S, Liu H, Hu D, Wu D, Hu S, Yu B, Chen P, Xu P, Kong W, Wang DW. Identification of COL3A1 variants associated with sporadic thoracic aortic dissection: a case-control study. *Front Med.* 2021 Jun;15(3):438-447.

De Cario R, Giannini M, Cassioli G, Kura A, Gori AM, Marcucci R, Nistri S, Pepe G, Giusti B, Sticchi E. Tracking an Elusive Killer: State of the Art of Molecular-Genetic Knowledge and Laboratory Role in Diagnosis and Risk Stratification of Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Diagnostics (Basel).* 2022 Jul 22;12(8):1785.

Harris SL, Lindsay ME. Role of Clinical Genetic Testing in the Management of Aortopathies. *Curr Cardiol Rep.* 2021 Jan 21;23(2):10.

Li Y, Gao S, Han Y, Song L, Kong Y, Jiao Y, Huang S, Du J, Li Y. Variants of Focal Adhesion Scaffold Genes Cause Thoracic Aortic Aneurysm. *Circ Res.* 2021 Jan 8;128(1):8-23.

Li Y, Song L, Rong W, Zhang Y, Yao X, Fang X, Li Y, Du J. Exome risk score for predicting susceptibility to and severity of isolated thoracic aortic aneurysm. *Hum Mol Genet.* 2022 Oct 28;31(21):3672-3682.

Milewicz DM, Guo D, Hostetler E, Marin I, Pinard AC, Cecchi AC. Update on the genetic risk for thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections: implications for clinical care. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2021 Jun;62(3):203-210.

Thakker PD, Braverman AC. Cardiogenetics: genetic testing in the diagnosis and management of patients with aortic disease. *Heart.* 2021 Apr;107(8):619-626.

Wu B, Li J, Wang Y, Cheng Y, Wang C, Shu X. Recurrent germline mutations as genetic markers for aortic root dilatation in bicuspid aortic valve patients. *Heart Vessels.* 2021 Apr;36(4):530-540.

Kategori 1B-artikler for Langt QT syndrom (LQTS):

Sekundærlitteratur (n = 1)

Hylind RJ, Chandler SF, Skinner JR, Abrams DJ. Genetic Testing for Inherited Cardiac Arrhythmias: Current State-of-the-Art and Future Avenues. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2018 Nov 15;9(11):3406-3416.

Primærlitteratur (n = 4)

Chen J, Li H, Guo S, Yang Z, Sun S, Zeng J, Gou H, Chen Y, Wang F, Lin Y, Huang K, Yue H, Ma Y, Lin Y. Whole exome sequencing in Brugada and long QT syndromes revealed novel rare and potential pathogenic mutations related to the dysfunction of the cardiac sodium channel. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Oct 27;17(1):394.

Specterman MJ, Behr ER. Cardiogenetics: the role of genetic testing for inherited arrhythmia syndromes and sudden death. *Heart.* 2022 Sep 27;heartjnl-2021-320015.

Wei SJ, Du JL, Wang YB, Qu PF, Ma L, Sun ZC, Tang X, Liu K, Xi YM, Nie SJ, Jia PL, Long W, Qu YQ, Li YH, Lei PP. Whole exome sequencing with a focus on cardiac disease-associated genes in families of sudden unexplained deaths in Yunnan, southwest of China. *BMC Genomics*. 2023 Jan 31;24(1):57.

Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart*. 2022 Mar;108(5):332-338.

Kategori 1B-artikler for Dilateret kardiomyopati:

Sekundærlitteratur (n = 4)

Fatkin D, Huttner IG, Kovacic JC, Seidman JG, Seidman CE. Precision Medicine in the Management of Dilated Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec 10;74(23):2921-2938.

Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, Morales A, Taylor MRG, Vatta M, Ware SM. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail*. 2018 May;24(5):281-302.

Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, Hsu DT, Lin KY, Price JF, Wilkinson JD, Colan SD. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):e9-e68.

Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM 3rd, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019 Nov;16(11):e301-e372.

Primærlitteratur (n = 19)

D'Agostino Y, Palumbo D, Rusciano MR, Strianese O, Amabile S, Di Rosa D, De Angelis E, Visco V, Russo F, Alexandrova E, Salvati A, Giurato G, Nassa G, Tarallo R, Galasso G, Ciccarelli M, Weisz A, Rizzo F. Whole-Exome Sequencing Revealed New Candidate Genes for Human Dilated Cardiomyopathy. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Oct 5;12(10):2411.

García-Hernandez S, Iglesias LM. Genetic Testing as a Guide for Treatment in Dilated Cardiomyopathies. *Curr Cardiol Rep*. 2022 Nov;24(11):1537-1546.

Lavine KJ, Greenberg MJ. Beyond genomics-technological advances improving the molecular characterization and precision treatment of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2021 Mar;26(2):405-415.

Lee JH, Lee SE, Cho MC. Clinical Implication of Genetic Testing in Dilated Cardiomyopathy. *Int J Heart Fail*. 2021 Oct 21;4(1):1-11.

Maurer C, Boleti O, Najarzadeh Torbati P, Norouzi F, Fowler ANR, Minaee S, Salih KH, Taherpour M, Birjandi H, Alizadeh B, Salih AF, Bijari M, Houlden H, Pittman AM, Maroofian R, Almasgham YH, Karimiani EG, Kaski JP, Faqeih EA, Vakilian F, Jamshidi Y. Genetic Insights from Consanguineous Cardiomyopathy Families. *Genes (Basel)*. 2023 Jan 10;14(1):182.

Pagano M, Fumagalli C, Girolami F, Passantino S, Gozzini A, Brambilla A, Spinelli V, Morrone A, Procopio E, Pochiero F, Donati MA, Olivotto I, Favilli S. Clinical profile and outcome of cardiomyopathies in infants and children seen at a tertiary centre. *Int J Cardiol*. 2023 Jan 15;371:516-522.

Puckelwartz MJ, Pesce LL, Dellefave-Castillo LM, Wheeler MT, Pottinger TD, Robinson AC, Kearns SD, Gacita AM, Schoppen ZJ, Pan W, Kim G, Wilcox JE, Anderson AS, Ashley EA, Day SM, Cappola T, Dorn GW 2nd, McNally EM. Genomic Context Differs Between Human Dilated Cardiomyopathy and Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2021 Apr 6;10(7):e019944.

Sammani A, Baas AF, Asselbergs FW, Te Riele ASJM. Diagnosis and Risk Prediction of Dilated Cardiomyopathy in the Era of Big Data and Genomics. *J Clin Med.* 2021 Feb 26;10(5):921.

Theis JL, Hu JJ, Sundsbak RS, Evans JM, Bamlet WR, Qureshi MY, O'Leary PW, Olson TM. Genetic Association Between Hypoplastic Left Heart Syndrome and Cardiomyopathies. *Circ Genom Precis Med.* 2021 Feb;14(1):e003126.

van der Meulen MH, Herkert JC, den Boer SL, du Marchie Sarvaas GJ, Blom NA, Ten Harkel ADJ, Breur HMPJ, Rammeloo LAJ, Tanke RB, Marcelis C, van de Laar IMBH, Verhagen JMA, Lekanne Dit Deprez RH, Barge-Schaapveld DQCM, Baas AF, Sammani A, Christiaans I, van Tintelen JP, Dalinghaus M. Genetic Evaluation of A Nation-Wide Dutch Pediatric DCM Cohort: The Use of Genetic Testing in Risk Stratification. *Circ Genom Precis Med.* 2022 Oct;15(5):e002981.

Ware SM, Bhatnagar S, Dexheimer PJ, Wilkinson JD, Sridhar A, Fan X, Shen Y, Tariq M, Schubert JA, Colan SD, Shi L, Canter CE, Hsu DT, Bansal N, Webber SA, Everitt MD, Kantor PF, Rossano JW, Pahl E, Rusconi P, Lee TM, Towbin JA, Lal AK, Chung WK, Miller EM, Aronow B, Martin LJ, Lipshultz SE; Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. The genetic architecture of pediatric cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2022 Feb 3;109(2):282-298.

Xiao L, Li C, Sun Y, Chen Y, Wei H, Hu D, Yu T, Li X, Jin L, Shi L, Marian AJ, Wang DW. Clinical Significance of Variants in the [TTN](#) Gene in a Large Cohort of Patients With Sporadic Dilated Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Apr 30;8:657689.

Xiao L, Wu D, Sun Y, Hu D, Dai J, Chen Y, Wang D. Whole-exome sequencing reveals genetic risks of early-onset sporadic dilated cardiomyopathy in the Chinese Han population. *Sci China Life Sci.* 2022 Apr;65(4):770-780.

Referencer angivet af specialistnetværket

Herunder findes udtræk af referencer angivet af specialistnetværket i deres anbefalinger (afgrænsnings-skema) for patientgruppen. I de tilfælde, hvor der ikke er angivet referencer i anbefalingerne udtrækkes eventuelle referencer fra indstilling(er) for patientgruppen.

Som led i evaluering af effekt af helgenomsekventering for patientgruppen har vi bedt specialistnetværket om at indsende evt. nye/supplerende referencer, som ikke er angivet i anbefalingerne eller indstilling(er) for patientgruppen og som specifikt belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen, såfremt specialistnetværket har kendskab hertil.

Referencerne er screenet med henblik på evt. inklusion i litteraturgennemgangen ud fra de generelle kriterier for inklusion/eksklusion (fx publikationstype eller -tidspunkt), samt kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Vurdering og begrundelse er beskrevet ud for referencerne.

Nye/supplerende referencer fremsendt af specialistnetværket efter 1. møde om evaluering af patientgruppen	Vurdering efter screening (1A/1B/2)	Baggrund for vurdering
Bagnall RD, Ingles J, Dinger ME, Cowley MJ, Ross SB, Minoche AE, Lal S, Turner C, Colley A, Rajagopalan S, Berman Y, Ronan A, Fatkin D, Semsarian C. Whole Genome Sequencing Improves Outcomes of Genetic Testing in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2018 Jul 24;72(4):419-429. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.078. PMID: 30025578.	2	Publikations-tidspunkt
Minoche AE, Horvat C, Johnson R, Gayevskiy V, Morton SU, Drew AP, Woo K, Statham AL, Lundie B, Bagnall RD, Ingles J, Semsarian C, Seidman JG, Seidman CE, Dinger ME, Cowley MJ, Fatkin D. Genome sequencing as a first-line genetic test in familial dilated cardiomyopathy. <i>Genet Med</i> . 2019 Mar;21(3):650-662. doi: 10.1038/s41436-018-0084-7. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29961767; PMCID: PMC7271716.	2	Publikations-tidspunkt
Marian AJ. Clinical Interpretation and Management of Genetic Variants. <i>JACC Basic Transl Sci</i> . 2020 Oct 26;5(10):1029-1042. doi: 10.1016/j.jac-bts.2020.05.013. PMID: 33145465; PMCID: PMC7591931.	2	Forkert Population
Kalayinia S, Goodarzynejad H, Maleki M, Mahdieh N. Next generation sequencing applications for cardiovascular disease. <i>Ann Med</i> . 2018 Mar;50(2):91-109. doi: 10.1080/07853890.2017.1392595. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29027470.	2	Publikations-tidspunkt
Lesurf R, Said A, Akinrinade O, Breckpot J, Delfosse K, Liu T, Yao R, Persad G, McKenna F, Noche RR, Oliveros W, Mattioli K, Shah S, Miron A, Yang Q, Meng G, Yue MCS, Sung WWL, Thiruvahindrapuram B, Loughheed J, Oechslin E, Mondal T, Bergin L, Smythe J, Jayappa S, Rao VJ, Shenthara J, Dhandapany PS, Semsarian C, Weintraub RG, Bagnall RD, Ingles J; Genomics England Research Consortium; Melé M, Maass PG, Ellis J, Scherer SW, Mital S. Whole genome sequencing delineates regulatory, copy number, and cryptic splice variants in early onset cardiomyopathy. <i>NPJ Genom Med</i> . 2022 Mar 14;7(1):18. doi: 10.1038/s41525-022-00288-y. PMID: 35288587; PMCID: PMC8921194.	1B	Forkert Outcome (ikke klinisk effekt – eksklusionskriterie O)

Indikation	Referencer oplyst af specialistnetværket i anbefalingerne	Vurdering efter screening (1A/1B/2)
1. Thorakal aortasygdom	1. Arslan-Kirchner M et al, Eur J Hum Genet. 2016 Jan;24(1). 2. Bagnall RD et al, J Am Coll Cardiol. 2018 Jul 24;72(4):419-429. 3. Lionel AC et al, Genet Med. 2018 Apr;20(4):435-443. 4. Lee H et al, Dev Med Child Neurol. 2021 Aug;63(8):934-938.	2 2 2 2
2. Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)	Ingen referencer angivet.	
3. Langt QT syndrom (LQTS)	Ingen referencer angivet.	
4. Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT)	Ingen referencer angivet.	
5. Dilateret kardiomyopati (DCM)	Ingen referencer angivet.	
6. Arytmogen kardiomyopati (AC)	Ingen referencer angivet.	
7. Brugada syndrom (BrS)	Ingen referencer angivet.	



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

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

