



NATIONALT
GENOM CENTER

Anbefalinger for patientgruppen *Arvelige hjertesygdomme*

Retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center

Udarbejdet af nationalt specialistnetværk for arvelige hjertesygdomme maj - september 2021

Kommenteret af arbejdsgruppen for fortolkning d. 13. oktober 2021

Kommenteret af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering d. 27. oktober 2021

Godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin d. 3. december 2021

Indhold

Medlemsliste	3
Resumé af anbefalinger	4
Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>arvelige hjertesygdomme</i> 8	
1. Torakal aortasygdom	8
2. Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)	15
3. Langt QT Syndrom (LQTS)	21
4. Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT)	27
5. Dilateret kardiomyopati (DCM).....	33
6. Arytmogen kardiomyopati (AC)	40
7. Brugada Syndrom (BrS).....	46

Medlemmer af nationalt specialistnetværk for arvelige hjertesygdomme

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Lene Heickendorff (<i>formand</i>)
Region Midtjylland	Kardiologi	Henrik Kjærulf Jensen (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Kardiologi	Lars Juel Andersen
Region Syddanmark	Kardiologi	Finn Lund Henriksen
Region Hovedstaden	Kardiologi	Henning Bundgaard
Region Nordjylland	Kardiologi	Jens Mogensen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk biokemi	Anne Tybjærg-Hansen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Birgitte Diness
Lægevidenskabelige Selskaber	Kardiologi	Torsten Bloch Rasmussen
Regioners Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram	Medlem af formandskabet af databasen for familiær hyperkolesterolæmi	Henning Bundgaard
Danske Patienter	Hjerteforeningen	Gunnar Gislason

Specialistnetværket møderække: 26. maj, 3. juni, 25. august og den 23. september 2021 (referater kan findes [her](#)).

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

- Arvelige hjertesygdomme. Indstillet af Region Midtjylland

Resumé af anbefalinger

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

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
Indikationer	<p>Patientgruppen arvelige hjertesygdomme indeholder følgende 7 indikationer:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Torakal aortasygdom2. Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)3. Langt QT syndrom (LQTS)4. Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT)5. Dilateret kardiomyopati (DCM)6. Arytmogen kardiomyopati (AC)7. Brugada Syndrom (BrS)
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet 970 per år.</p> <p>I alt ca. 940 tidligere henviste patienter ønskes helgenomsekventeret over 3 år.</p> <p>Der er behov for 1.450 helgenomsekventeringer årligt inden for de første 3 år for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, familieanalyser, samt et antal tidligere henviste patienter. Herefter vil der være behov for 1.140 helgenomsekventeringer årligt.</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<p>For alle indikationer anbefales, at de nuværende NGS gen-paneler, der anvendes i den genetiske udredning, erstattes af helgenomsekventering.</p>
Diagnostisk udbytte	<p><u>Nuværende diagnostik</u></p> <p><i>Torakal aortasygdom</i></p> <p>Der er et stort behov for omfattende genetiske analyser i denne patientgruppe, idet kun et fåtal af patienter får stillet en genetisk diagnose med anvendelse af relevante genpaneler. For familier, der opfylder kravene for hereditær torakal aortasygdom får ca. 20%-25% en genetisk diagnose.</p>

Hypertrofisk kardiomyopati

Cirka 40-50% af patientgruppen får en genetisk diagnose med nuværende genetiske diagnostik.

Langt QT syndrom

Cirka 60% af patientgruppen får en genetisk diagnose med nuværende genetiske diagnostik.

Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi

Cirka 60% af patientgruppen får en genetisk diagnose med nuværende genetiske diagnostik.

Dilateret kardiomyopati

Hvor der er **mindst 2 afficerede familiemedlemmer, får cirka 40-50% af patienterne en genetisk diagnose** med nuværende genetiske diagnostik.

Arytmogen kardiomyopati

Cirka 25% af patientgruppen får en genetisk diagnose med nuværende genetiske diagnostik.

Brugada Syndrom

Cirka 25% af patientgruppen får en genetisk diagnose med nuværende genetiske diagnostik.

Ved indførelse af helgenomsekventering

For at nedenstående fordele ved helgenomsekventering kan realiseres, forudsættes en udvidet bioinformatisk kapacitet ud over den NGS hjerte-gen panelanalyse, som der kendes i dag.

Torakal aortasygdom

På baggrund af andre studier, der har undersøgt diagnostisk udbytte af WGS efter genpanel med normalt eller inkonklusivt svar, vil vi forvente at finde den genetiske baggrund for sygdom i **ca. 20% i gruppen af tidligere henviste patienter og ca. 40% i gruppen af nyhenviste.**

Hypertrofisk kardiomyopati og Dilateret kardiomyopati

Det forventes, at antallet af nyttilkomne genotype positive patienter vil være størst blandt index-patienter med afficerede slægtninge og at det **ville kunne øges med 10-20%** efter overgang til helgenomsekventering.

Langt QT syndrom

Cirka 70% af patientgruppen forventes at få en genetisk diagnose efter overgang til helgenomsekventering.

Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi

Cirka 70% af patientgruppen forventes at få en genetisk diagnose efter overgang til helgenomsekventering.

Arytmogen kardiomyopati

Cirka 35% af patientgruppen forventes at få en genetisk diagnose ved overgang til helgenomsekventering.

Brugada Syndrom

Det forventes, at det diagnostiske udbytte **øges fra 25% til 35%** ved overgang til helgenomsekventering.

Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

Torakal 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 WGS som følge af mere målrettede forebyggende medicinske og kirurgiske tiltag.
- mulighed for at stille en genetisk diagnose i en markant større del af familieri forhold til i dag.
- at tilbyde 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 tryghed for det fremtidige behandlings- og kontrolforløb.

Analyse- og laboratoriemæssige behov

For at igangsætte patientgruppen er flg. behov nødvendige på NGC's infrastruktur (afspejler ikke nødvendigvis aktuel formåen):

- Germline på DNA fra blod
- CNV analyser

Følgende behov for patientgruppen indgår i NGC's løbende prioritering ift. udvikling af infrastruktur (kan aktuelt være implementeret):

- Andre strukturelle varianter
- Mosaik analyse
- Repeat expansions
- Analyser på andet væv end blod

Anbefalinger fra specialistnetværket for arvelige hjertesygdomme

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

Patientgruppen arvelige hjertesygdomme indeholder følgende 7 indikationer:

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

Den fulde beskrivelse kan læses i nedenstående skemaer.

Indikation 1: Torakal aortasygdom	
Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.	1. Torakal aortasygdom Torakalt aortaaneurisme og aortadissektion (TAAD).
Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)	<p>Torakalt aortaaneurisme er en udvidelse af legemspulsåren i brystkassen. Sygdommen kan i nogle tilfælde resultere i utæthed af legemspuls-åreklappen (aortaklapinsufficiens) og medføre udvikling af hjertesvigt. Torakalt aortaaneurisme giver en øget risiko for bristning (aortadissektion, aortaruptur) af legemspulsåren, hvilket er en livstruende komplikation, som kræver akut operation. Opspores sygdommen i tide, kan der foretages en forebyggende operation med lav risiko, ligesom der kan gives forebyggende blodtrykssænkende behandling.</p> <p>Sygdommen har en betydelig arvelig komponent med familiær op-hobning af aortasygdom, hvorfor man oftest anbefaler systematisk screening af 1. ledsslægtninge mhp. at kunne iværksætte kontrolprogram og evt. forebyggende tiltag hos afficerede slægtninge. I visse tilfælde optræder thorakal aortasygdom som led i et syndrom. Denne patientgruppe omhandler primært patienter uden syndrommistanke, men i daglig praksis kan det dog være svært at vurdere om sygdommen er syndromassocieret eller ej.</p>

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

- DI710: Aortadissektion uden specifikation
- DI711: Rumperet torakalt aortaaneurisme
- DI712: Torakalt aortaaneurisme uden ruptur
- DI715: Rumperet torakoabdominalt aortaaneurisme
- DI716: Torakoabdominalt aortaaneurisme uden ruptur

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Ja. Helgenomsekventering (WGS) skal kun tilbydes patienter med aorta-sygdom (som udgangspunkt non-syndromal aorta sygdom) uden sikker kendt molekylærgenetisk disposition påvist hos hverken pt eller afficeret slægtning og hvor der ikke er en anden kendt ikke-genetisk ætiologi (såsom traumer, mangeårig arteriel hypertension, betydende aortal aterosklerose, infektion eller autoimmun sygdom).

Skal der være familær disposition?

Nej, ikke såfremt debut er <50 år.

Ved debut over 50 år skal der være mindst ét yderligere tilfælde af TAAD hos en 1. gradsslægtning til patienten, eller både et tilfælde hos en 2. gradsslægtning og yderligere et eller flere tilfælde i familien.

Er der særlige alderskriterier?

Nej

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Nej, da aortasygdom overvejende er asymptomatisk medmindre der opstår dissektion, ruptur, eller betydende aortaklapinsufficiens.

De kliniske fund skal være:

- Torakal aortadilatation $>2,2$ cm/m² Body Surface Area, rumperet torakalt aorta-aneurisme eller torakal aortadissektion eller
- Ingen symptomer, men hos både en forælder og en efterkommer torakal aortadilatation $>2,5$ SD, rumperet torakalt aortaaneurisme eller torakal aortadissektion hos (obligat bærer).

<p>Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.</p>	<p>Ovenstående kliniske manifestationer skal være påvist ved billeddiagnostik, ved operation eller obduktion.</p>
<p>Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?</p>	<p>Nej</p>
<p>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</p>	<p>Nej</p>
<p>Er der særlige krav til forudgående behandling?</p>	<p>Nej</p>
<p>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)</p>	<p>MDT (kardiolog, klinisk genetiker, klinisk akademiker/molekylær biolog) anbefales ved trioanalyser og hvor der ikke findes andre tilfælde i familien.</p> <p>Desuden tilrådes MDT, såfremt patienten ikke er vurderet af kardiolog ved klinik for arvelige hjertesygdomme, se nærmere nedenfor.</p>
<p>Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)</p>	<p>Patienten skal være vurderet af læger med klinisk og genetisk ekspertise indenfor arvelige aortasygdomme, f.eks. speciallæge i klinisk genetik eller speciallæge i kardiologi med specialistfunktion i arvelige hjertesygdomme.</p>
<p>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</p>	<p>Ja, der er krav til grundig genetisk rådgivning forud for WGS omfattende de mulige udfald af udredningen, herunder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • at der kan påvises varianter af betydning for sygdom i andre organsystemer. • at der er risiko for inkonklusivt svar grundet påvisning af variant af ukendt betydning og at der kan være indikation for yderligere analyse af varianten, herunder inddragelse af familiemedlemmer.

Samtykkeerklæring til WGS udfyldes i forbindelse med informationssamtalen.

Andet?

Patient eller værge skal kunne tale dansk eller engelsk eller der skal kunne rekvireres en tolk, der taler patientens modersmål, for at patienten kan formodes at forstå den omfattende information, der ligger forud for WGS.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

Cirka 100 nyhenviste patienter per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: I alt ca. 200 patienter.

Ja. Størrelsen er vanskelig at anslå, men formentlig omkring 200 tidligere henviste patienter i alt nationalt, som ønskes udredt med helgenomsekventering.

De tidligere henviste patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering inden for en periode af tre år.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år

2 år

3 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Det anbefales, at de nuværende NGS gen-paneler, der anvendes i den genetiske udredning for indikationen, erstattes af helgenomsekventering.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?	Umiddelbart udføres analysen kun på probanden, men hvis der i familien er to afficerede slægtninge, der er fjernt relateret, kan det overvejes at udføre WGS på begge simulat for at bedre tolkningen af data.
	Såfremt der påvises en sygdomsfremkaldende variant, tilbydes genetisk rådgivning og prædiktiv gentest til relevante familiemedlemmer.
Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)	Ja, trio tilsigtes for personer med debut <40 år og hvor begge forældre er i live og ved scanning fundet klinisk raske. Det vil formentlig kun være omkring 20 tilfælde om året.
Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient	<p>Andet prøvemateriale end blod <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>For patienter uden familieanamnese og uden fund i DNA fra blod skal der foretages analyse på væv fra evt. aortaresektat. Det vil være <10 årligt.</p> <p>Analyse af somatiske varianter <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Analyse af mosaicisme <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>For patienter uden familieanamnese skal der analyseres obs mosaicisme.</p> <p>Behov for anden dækning af genomet <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Gentagne analyser under et patientforløb <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Andre behov <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1,4.</p>
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.	Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 140 per år.

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 65 per år hen over en periode på 3 år (i alt ca. 200 tidligere henviste patienter).

I alt forventes således 205 helgenomsekventeringer per år for indikationen inden for de første 3 år og herefter 140 per år.

Diagnostisk udbytte og merværdi

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

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

Der er et stort behov for omfattende genetiske analyser i denne patientgruppe, idet kun et fåtal af patienter får stillet en genetisk diagnose med anvendelse af relevante genpaneler.

For familier, der opfylder kravene for hereditær torakal aortasygdom er dette tal 17%-25%.

Reference 1 (se nederst i dokumentet).

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

På baggrund af andre studier der har undersøgt diagnostisk udbytte af WGS efter genpanel med normalt eller inkonklusivt svar, vil vi forvente at finde den genetiske baggrund for sygdom i ca. 20% i gruppen af tidligere henviste patienter og ca. 40% i gruppen af nyhenviste.

Reference 2 (se nederst i dokumentet).

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Der er ikke foretaget studier vedr. diagnostisk udbytte af WGS for patienter med arvelig aortasygdom, men studier af andre sygdomme har vist direkte klinisk konsekvens af WGS hos >20% af patienter som følge af mere målrettede forebyggende medicinske og kirurgiske tiltag. Vi forventer samme effekt i denne gruppe.

Reference 3 (se nederst i dokumentet).

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

WGS vil give muligheden for at stille en genetisk diagnose i en markant større del af familier i forhold til i dag.

F.eks. ved at:

Påvisning af den genetiske diagnose giver mulighed for at tilbyde individualiseret kontrolprogram til bærere af den pågældende variant, som vi allerede kender fra i dag sygdomsfremkaldende varianter i MYLK-genet, idet MYLK-associeret aortasygdom er kendt for

<ul style="list-style-type: none"> • give hurtigere diagnose • forbedre prognose • ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb • tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning • ændre valg af behandling 	<p>høj risiko for dissektion og derfor tilbud om forebyggende operation ved lavere aortadiameter end vanligt.</p> <p>En genetisk diagnose vil 'frikende' en del af familiemedlemmerne, der kan stoppe unødvendige, belastende og ressourcetunge kontroller.</p> <p>Dertil giver en genetisk diagnose mulighed for at træffe informerede beslutninger vedr. familiedannelse.</p>
<p>I forhold til det ovenfor angivne, hvordan kan der da følges op på diagnostik og merværdi. Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.</p>	<p>Patienter registreres i Progeny (stamtræ-database).</p> <p>Patienter som får påvist en monogen disposition registreres i den kliniske kvalitetsdatabase Raredis – registrering foregår ved klinisk genetiske afdelinger og centre for sjældne sygdomme.</p>
<p>Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og om endvidere er der generelt tilbud til patientgruppen, eller som led i forskningsprojekter.</p>	<p>Der tilbydes pt. ikke helgenomsekventering i Danmark.</p>
<p>Beskriv om der i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er der generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.</p>	<p>Ikke kendskab til national helgenomsekventering i andre skandinaviske/europæiske lande til generel klinisk brug.</p> <p>I Holland og Belgien er der store forskningskohorter som løbende genomsekventeres.</p>

Referencer:

1. Arslan-Kirchner M et al, Eur J Hum Genet. 2016 Jan;24(1) samt egne data AUH/RH.
2. Bagnall RD et al, J Am Coll Cardiol. 2018 Jul 24;72(4):419-429. Lionel AC et al, Genet Med. 2018 Apr;20(4):435-443.
3. Lee H et al, Dev Med Child Neurol. 2021 Aug;63(8):934-938.

Indikation 2: Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

2. Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) er en hjertemuskel sygdom som defineres ved forekomst af et fortykket myokardium i fravær af betydende hypertension og hjerteklap-sygdom.

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

- DI421: Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati
- DI422: Hypertrofisk non-obstruktiv kardiomyopati

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Patienten skal opfylde diagnostiske kriterier for HCM i henhold til retningslinjerne udarbejdet af DCS og ESC.

Skal der være familiær disposition?

Som hovedregel skal der være konstateret HCM hos mindst et familiemedlem ud over index-patienten. Der vil også kunne foretages WGS i tilfælde, hvor index-patienten ikke kender sit biologiske ophav eller hvor der mistænkes "de novo" mutation – se trioanalyser.

Er der særlige alderskriterier?

Nej

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Såfremt patienten opfylder diagnostiske kriterier for HCM kan der foretages helgenomsekventering uafhængigt af symptomer.

Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.

Ingen paraklinik nødvendig.

Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	HCM er defineret ved forekomst af et fortykket myokardium i fravær af betydende hypertension og hjerteklap-sygdom, hvilket forudsætter at disse tilstande er udelukkede før helgenomsekventering.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	<p>Drøftelse ved MDT med deltagelse af kardiolog, klinisk genetiker, klinisk biokemiker/molekylærbiolog anbefales ved trio-analyser og tilfælde hvor index-patientens biologiske ophav er ukendt.</p> <p>Desuden tilrådes MDT, såfremt patienten ikke er vurderet af kardiolog ved klinik for arvelige hjertesygdomme, se nærmere nedenfor.</p>
Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)	Forud for helgenomsekventering skal patienten altid vurderes/drøftes med speciallæge i kardiologi/pædiatri/ klinisk genetik med ekspertviden/subspecialisering inden for arvelige hjertesygdomme. Det tilrådes, at dette foregår ved MDT, såfremt patienten ikke er vurderet af kardiolog med "subspecialisering" inden for området vurderet af kardiolog ved klinik for arvelige hjertesygdomme (regional specialefunktion jf. specialevejledning for kardiologi).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Informeret samtykke skal indhentes i overensstemmelse med retningslinjerne fra Nationalt Genom Center samt til- og framelingsblanket til Vævsanvendelsesregister angående genetiske analyser i Nationalt Genom Center.
Andet?	Nej

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

Antallet af nyhenviste patienter forventes at være 300 per år estimeret på baggrund af den erfaring og registrering vi har i DK fra de sidste 2 år.

Sygdommens prævalens er 1:500, hvilket betyder, at der cirka er 10.000 afficerede individer i Danmark.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja Nej

Ja, der er patienter som opfylder HCM diagnostiske kriterier med familiær forekomst, hvor der ikke er fundet sygdomsassocierede varianter i de aktuelt anvendte NGS hjertepaneller. På landsplan skønnes der at være cirka 300 index-patienter som ønskes undersøgt med helgenomsekventering, hvilket forventes at være foretaget inden for de første tre år i undersøgelsesperioden.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år

2 år

3 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Det anbefales, at de nuværende NGS gen-paneller, der anvendes i den genetiske udredning for indikationen, erstattes af helgenomsekventering.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Helgenomsekventering foretages primært på probander/index-patienter. Dog kan helgenomsekventering foretages på slægtning med HCM, hvis index-patient er død.

I tilfælde, hvor helgenomsekventering af index-patienten er negativ, kan der tilbydes helgenomsekventering af yderligere 2 individer fra samme familie, som opfylder diagnostiske kriterier for HCM efter forudgående MDT konference. Dette med henblik på at identificere nye patogene sekvensvarianter og sygdomsgener.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

Generelt vil trioanalyserne være reserveret undersøgelse for "de novo" mutationer efter forudgående MDT. Patienter som ønskes helgenomsekventeret på mistanke om "de novo" mutation skal være diagnosticeret i ung alder (som hovedregel < 20 år) med betydelig fortykkelse af myokardiet. Begge forældre skal være raske. Antallet forventes at udgøre 10 patienter og 20 forældre om året.

I tilfælde, hvor helgenomsekventering af index-patienten er negativ, kan der tilbydes helgenomsekventering af yderligere 2 individer fra samme familie som opfylder diagnostiske kriterier for HCM efter forudgående MDT konference. Der forventes at være 20 afficerede slægtninge med behov for helgenomsekventering om året.

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

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

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

Nej Ja (beskriv behov)

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 340 per år.

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 100 per år hen over en periode på 3 år (i alt ca. 300 tidligere henviste patienter).

I alt forventes således 440 helgenomsekventeringer per år for indikationen inden for de første 3 år og herefter 340 per år.

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

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

På baggrund af den nuværende diagnostik med anvendelse af genpaneler specifikke for HCM diagnosticeres cirka 40-50%. Udbyttet er erfaringsmæssigt lidt højere i de tilfælde, hvor HCM er sikkert familiært optrædende, mens det er tilsvarende lavere, hvis der alene er konstateret sygdom hos index-patienten.

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

I løbet af få år forventes det, at andelen med en genetisk diagnose vil stige i takt med at de landsdækkende resultater af helgenomsekventering tilvejebringes. Antallet af nyttilkomne genotype positive patienter forventes at være størst blandt index-patienter med afficerede slægtninge og at ville kunne øges med 10-20%.

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

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. Endvidere er det sandsynligt at der vil blive afdækket flere founder mutationer blandt danske HCM patienter, som forventes at kunne være associerede med bestemte fænotyper. Dette vil kunne give anledning til at en større del af HCM populationen vil kunne modtage en mere individualiseret behandling og rådgivning på baggrund af de genetiske fund.

I takt med at nye behandlingsmetoder med brug af gen-terapi udvikles, bliver kendskabet til den enkelte patients genotype en nødvendig forudsætning for behandlingen.

På denne baggrund forventes det at 10-20% af patienterne med tiden vil kunne modtage en mere specifik behandling.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

F.eks. ved at:

Som nævnt i det ovenstående vil flere patienter få en genetisk diagnose som forventes med hjælp af nye behandlingsmetoder at kunne forbedre prognosen. I takt med at der findes flere sygdomsgener og mutationer vil det kliniske kaskadescreeningsprogram for arvelige hjertesygdomme i et større omfang kunne erstattes af genetisk kaskadescreening hvor halvdelen af slægtninge med negativt

- **give hurtigere diagnose** gen-svar kan frikendes og afsluttes. Dette vil forbedre såvel håndtering og rådgivning af de sygdomsramte familier.
- **forbedre prognose**
- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**
- **ændre valg af behandling**

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan kan der da følges op på diagnostik og merværdi. Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.

Patienter registreres i Progeny (stamtræ-database).

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og om endvidere er er generelt tilbud til patientgruppen, eller som led i forskningsprojekter.

Der tilbydes pt. ikke helgenomsekventering i Danmark.

Beskriv om der i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er er generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.

Ikke kendskab til national helgenomsekventering i andre skandinaviske/europæiske lande.

Indikation 3: Langt QT Syndrom (LQTS)

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

3. Langt QT Syndrom (LQTS)

Langt QT Syndrom (LQTS) – autosomal dominant (Romano-Ward)
Langt QT Syndrom (LQTS) – autosomal recessiv (Jervell og Lange-Nielsen)

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Kongenit langt QT syndrom (LQTS) er en arvelig hjertesygdom karakteriseret ved forlængelse af den ventrikulære repolarisationsvarighed (QT intervallet) og øget forekomst af livstruende ventrikulær takyarytmi, der kan manifestere sig ved hjertebanken, svimmelhed, nærsynkope, synkope eller pludselig død. Symptomerne kan udløses af anstrengelse, emotionelt stress, lyd eller forekomme i hvile. Arvegangen er hovedsagelig autosomal dominant med enkelte undtagelser (Jervell og Lange-Nielsen, der arves autosomt recessivt og optræder kombineret med medfødt døvhed).

(Klaringsrapport: Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) vejledning 2013).

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

DI45.81 Langt QT Syndrom (LQTS)

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Patienten skal opfylde de diagnostiske kriterier for LQTS i henhold til DCS og ESC guidelines (Klaringsrapport: DCS vejledning 2013).

Skal der være familiær disposition?

Ja, som hovedregel mindst et familiemedlem med LQTS udover indeks patienten. Men i visse situationer må dette fraviges med baggrund i (1) probandens fænotype er meget alvorlig (synkope, dokumenteret ventrikelflimren eller overlevet hjertestop) uden andre afficerede i familien og (2) såfremt man ikke kender sit biologiske ophav.

Er der særlige alderskriterier?

Nej

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Nej, hvis kriterier for LQTS er tilstede kan helgenomsekventering tilbydes.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Erhvervet forlænget QT-interval skal være udelukket (bl.a. QT forlængende lægemidler (se www.qtdrugs.org) og elektrolytforstyrrelser), før helgenomsekventering kan tilbydes. Herudover er der ingen særlige parakliniske fund der skal være opfyldt.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Erhvervet forlænget QT-interval som anført ovenfor. Kan være forårsaget af elektrolytforstyrrelser, strukturel hjertesygdom og lægemidler (se www.qtdrugs.org). Disse forhold udelukkes før genetisk undersøgelser iværksættes.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Drøftelse ved MDT (kardiolog, klinisk genetiker, klinisk biokemiker/molekylær biolog) anbefales ved trioanalyser eller hvor der ikke findes andre tilfælde i familien. Desuden tilrådes MDT, såfremt patienten ikke er vurderet af kardiolog ved klinik for arvelige hjertesygdomme, se nærmere nedenfor.
Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)	Forud for helgenomsekventering skal patienten altid vurderes/drøftes med speciallæge i kardiologi/pædiatri/ klinisk genetik med ekspertviden/subspecialisering inden for arvelige hjertesygdomme. Det tilrådes, at dette foregår ved MDT, såfremt patienten ikke er vurderet af kardiolog med "subspecialisering" inden for området vurderet af kardiolog ved klinik for arvelige hjertesygdomme (regional specialefunktion jf. specialevejledning for kardiologi).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ikke udover sædvanlig information iht. NGC's samtykkeerklæring samt til- og frameldingsblanket til Vævsanvendelsesregister angående genetiske analyser i National Genom Center.

Andet?

Nej

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

90 nyhenviste patienter per år estimeret ud fra den erfaring og registrering vi har i DK fra de sidste 2 år.

Prævalens 1:2.500- 1:5.000 – dvs. ca. 2000 LQTS patienter i DK. LQTS er formentlig underdiagnosticeret.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 30 tidligere henviste patienter

Ja, der er patienter, der opfylder LQTS kriterierne, men hvor der ikke er påvist sygdomsassocierede varianter i aktuelle NGS hjerte-paneler.

Det skønnes, at der er 30 patienter på landsplan (ca. 6 indekspatienter per region), der opfylder LQTS diagnosen med svær fænotype eller højrisiko familie, hvor der ikke er identificeret genetisk årsag tidligere og som derfor ønskes undersøgt med helgenomsekventering. Disse 30 indekspatienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første tre år efter opstart for patientgruppen.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år

2 år

3 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Det anbefales, at de nuværende NGS gen-paneler, der anvendes i den genetiske udredning for indikationen, erstattes af helgenomsekventering.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?	Ja, helgenomsekventering foretages primært på probander/indexpatienter. Dog kan helgenomsekventering foretages på slægtning med LQTS hvis index-patient er død.
Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)	Ja, trioanalyse hvis der mistænkes "de novo" variant eller compound heterozygoti som forklaring på LQTS. Specielle krav skal være opfyldt som debut i ung alder og med to raske forældre som ved fx sjælden autosomal recessiv LQTS (Jerwell og Lange-Nielsen syndrom). Det skønnes at omfatte ca. 5 patienter årligt og dermed 10 forældre årligt.
Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient	<p>Andet prøvemateriale end blod <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja (beskriv behov). Ved pludselig uventet død hvor der mistænkes LQTS og hvor der ikke er gemt blod kan andet biologisk materiale anvendes til DNA ekstraktion</p> <p>Analyse af somatiske varianter <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Analyse af mosaicisme <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Behov for anden dækning af genomet <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Gentagne analyser under et patientforløb <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Andre behov <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p>
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.	<p>Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 110 per år.</p> <p>Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 10 per år hen over en periode på 3 år, idet der skønnes at være i alt 30 tidligere henviste patienter.</p>

I alt forventes således 120 helgenomsekventeringer per år for indikationen LQTS inden for de første 3 år og herefter 110 per år.

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

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

Hos indeks-patienter påvises ved anvendelse af NGS LQTS gen-paneler en sygdomsassocieret variant hos 60%. Ved efterfølgende prædiktiv genetisk testning påvises varianten hos 50%.

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

Efter overgang til helgenomsekventering forventes et diagnostisk udbytte på 70%. Dette forudsætter dog en udvidet bioinformatisk kapacitet udover sædvanlig NGS hjerte-gen panel analyse som kender i dag. Antallet af nye LQTS patienter med påvist sygdomsassocieret variant forventes med denne forudsætning således at kunne øges fra 60 til 70% i forhold til nuværende NGS LQTS gen-panel analyse og størst blandt indekspatienter hvor der i familien også er påvist LQTS med alvorlige symptomer (synkope, ventrikel-flimren, overlevet hjertestop). Endvidere vil vi få mulighed for at lave nye analyser af helgenomsekvensdata over tid.

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

På nuværende tidspunkt er den primære behandling med betablokkere (medicin) samt evt. ICD ("hjertestøder") hos højrisiko patienter og patienter der har overlevet hjertestop. Vigtigt er også at undgå QT-forlængende lægemidler og elektrolytforstyrrelser.

Jo større viden der opnås om ion-kanal sygdommen LQTS jo større er chancerne for at der udvikles nye behandlingsformer herunder evt. gen-terapi. For at dette bliver muligt er det vigtigt at opnå så stort kendskab som muligt til de genetiske varianter der findes i den danske befolkning.

Dette med håb om en mere individualiseret behandling og rådgivning hos den enkelte patient (personlig medicin).

I fremtiden forventes baseret på et skøn at ca. 10% af patienterne vil kunne modtage en mere specifik behandling på baggrund af genetisk diagnose.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

F.eks. ved at:

- **give hurtigere diagnose**
- **forbedre prognose**
- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**
- **ændre valg af behandling**

Som anført ovenfor forventes det at flere patienter får en specifik genetisk diagnose, som på sigt kan medføre nye behandlingsformer og forhåbentlig en forbedret prognose. Ved efterfølgende prædiktiv genetisk testning påvises varianten hos 50% af 1. gradsslægtinge.

Udredningsforløb i familien gøres lettere, hvis sygdomsassocieret variant påvises, idet halvdelen af slægtinge med negativt gensvar kan frikendes og afsluttes. Hermed kan fokus rettes mod slægtinge med positivt gensvar. Dette vil forbedre rådgivningen. Patienter og slægtinge vil få vished og tryghed for det fremtidige behandlings- og kontrolforløb.

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan kan der da følges op på diagnostik og merværdi. Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.

Patienter registreres i Progeny (stamtræ-database).

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og om endvidere er er generelt tilbud til patientgruppen, eller som led i forskningsprojekter.

Der tilbydes pt. ikke helgenomsekventering i Danmark.

Beskriv om der i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er er generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.

Ikke kendskab til national helgenomsekventering i andre skandinaviske/europæiske lande.

Indikation 4: Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT)

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

4. Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT)

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

CPVT er en arvelig arytmisygdom, som viser sig ved anstrengelses- eller emotionelt stress-induceret ventrikulær takykardi (VT), synkope eller pludselig uventet død hos en patient med strukturelt normalt hjerte. Sygdommen rammer oftest børn og teenagere, men kan vise sig i alle aldre. Sygdommen blev initialt defineret ved forekomst af en karakteristisk bidirektionel VT, som kan triggere ved fysisk arbejde. Nyere undersøgelser har imidlertid godtgjort, at EKG fund kan være mere diskrete f.eks. blot en fremkomst af ventrikulære ekstrasystoler (VES) i forbindelse med en arbejdstest. Ryanodin-receptoren (RyR2) og calsequestrin (CASQ2), som begge er centrale proteiner for kardiomyocytens calcium-homeostase, spiller en central rolle i udviklingen af CPVT. Varianter i de gener, der koder for de to proteiner, fremkalder excessiv calcium-frigørelse fra det sarcoplasmatiske reticulum, specielt i diastolen, hvilket fremkalder intracellulært calcium-overload. Dette medfører repolarisationsabnormiteter i form af sene efterdepolarisationer og dermed risiko for udvikling af ventrikulære arytmier.

CPVT findes således i en autosomal dominant form betinget af varianter i RyR2 og sjældent Calmodulin 1 (CALM1) samt i en meget sjælden autosomal recessiv form betinget af varianter i CASQ2.

(Klaringsrapport: DCS vejledning, 2013).

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

Der er ingen specifik ICD-10 kode for CPVT

- D147.2 Ventrikulær takykardi
- D1472B Ventrikulær takykardi uden påviselig strukturel hjertesygdom
- D147.2H Polymorf ventrikulær takykardi uden langt QT-interval

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?	Patienten skal opfylde de diagnostiske kriterier for CPVT i henhold til DCS og ESC guidelines. (Klaringsrapport: DCS vejledning 2013).
Skal der være familær disposition?	Ja, som hovedregel mindst et familiemedlem med CPVT udover indeks patienten. Men i nogle situationer må dette fraviges med baggrund i (1) probandens fænotype er meget alvorlig (synkope, dokumenteret ventrikelflimren eller overlevet hjertestop) uden andre afficerede i familien og (2) såfremt man ikke kender sit biologiske ophav. Det skal dog bemærkes at hos ca. 25% af CPVT patienter er årsagen en "de novo" variant.
Er der særlige alderskriterier?	Nej
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Nej, hvis kriterier for CPVT er tilstede kan helgenomsekventering tilbydes.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Bidirektionel VT kan ses ved digoxinintoksikation, hvorfor der ved mistanke skal måles s-digoxin. Herudover er der ingen særlige parakliniske fund der skal være opfyldt før helgenomsekventering.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Ved pludseligt uventet dødsfald kategoriseres arytmi ofte som idiopatisk VF, hvilket man skal være opmærksom på.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Drøftelse ved MDT (kardiolog, klinisk genetiker, klinisk biokemiker/molekylær biolog) anbefales ved trioanalyser eller hvor der ikke findes andre tilfælde i familien.

	Desuden tilrådes MDT, såfremt patienten ikke er vurderet af kardiolog ved klinik for arvelige hjertesygdomme, se nærmere neden for.
Er der særlige krav til kompetence niveau fx specialisering/subspecialisering ved ordination af helgenomsekventering (Under forud sætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt).	Forud for helgenomsekventering skal patienten altid vurderes/drøftes med speciallæge i kardiologi/pædiatri/ klinisk genetik med ekspertviden/subspecialisering inden for arvelige hjertesygdomme. Det tilrådes, at dette foregår ved MDT, såfremt patienten ikke er vurderet af kardiolog med "subspecialisering" inden for området, vurderet af kardiolog ved klinik for arvelige hjertesygdomme (regional specialefunktion jf. specialevejledning for kardiologi).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ikke udover sædvanlig information iht. NGC's samtykkeerklæring samt til- og frameldingsblanket til Vævsanvendelsesregister angående genetiske analyser i National Genom Center.
Andet?	Nej

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	50 nyhenviste patienter per år estimeret ud fra den erfaring og registrering vi har i DK fra de sidste 2 år. Prævalens 1: 10.000 – dvs. ca. 500 CPVT patienter i DK. CPVT er formentlig underdiagnosticeret.
Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Angiv forventet samlet antal: i alt 30 tidligere henviste patienter. Ja, der er patienter, der opfylder CPVT kriterierne, men hvor der ikke er påvist sygdomsassocierede varianter i aktuelle NGS hjertepaneller. Det skønnes, at der er 30 patienter på landsplan (ca. 6 indekspatienter per region), der opfylder CPVT diagnosen med svær fænotype eller højrisiko familie, hvor der ikke er identificeret genetisk årsag tidligere, og som derfor ønskes undersøgt med helgenomsekvente-

ring. Disse 30 indekspatienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første tre år efter opstart for patientgruppen.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år

2 år

3 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Det anbefales, at de nuværende NGS gen-paneler, der anvendes i den genetiske udredning for indikationen, erstattes af helgenomsekventering.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Ja, helgenomsekventering foretages primært på probander/indexpatienter. Dog kan helgenomsekventering foretages på slægtning med LQTS hvis index-patient er død.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

Ja, trioanalyse hvis der mistænkes "de novo" variant eller compound heterozygoti som forklaring på CPVT. Specielle krav skal være opfyldt som debut i ung alder og med to raske forældre. Det skønnes at omfatte ca. 5 patienter årligt og dermed 10 forældre årligt. Det bemærkes at "de novo" variant i RyR2 genet optræder hos ca. 25% af CPVT patienter.

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

Andet prøvemateriale end blod behov)

Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter behov)

Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme behov)

Nej Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet behov)

Nej Ja (beskriv behov)

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

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventeringer per år for indikationen.	<p>Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 60 per år.</p> <p>Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 10 per år hen over en periode på 3 år (i alt ca. 30 tidligere henviste patienter).</p> <p>I alt forventes således 70 helgenomsekventeringer per år for indikationen inden for de første 3 år og herefter 60 per år.</p>
---	---

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

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?	Hos indekspatienter påvises ved anvendelse af NGS CPVT gen-paneler en sygdomsassocieret variant hos ca. 60%. Ved efterfølgende prædiktiv genetisk testning påvises varianten hos 50%.
---	---

Hvor mange procent af patienterne forventes af få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?	Efter overgang til helgenomsekventering forventes et diagnostisk udbytte på 70%. Dette forudsætter dog en udvidet bioinformatisk kapacitet udover sædvanlig NGS hjerte-gen panel analyse som vi kender i dag. Antallet af nye CPVT patienter med påvist sygdomsassocieret variant forventes med denne forudsætning således at kunne øges fra 60 til 70% i forhold til nuværende NGS CPVT gen- panel analyse og størst blandt indekspatienter, hvor der i familien også er påvist CPVT med alvorlige symptomer (synkope, ventrikel- flimren, overlevet hjertestop). Endvidere vil vi få mulighed for at lave nye analyser af helgenomsekvensdata over tid.
---	---

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?	På nuværende tidspunkt er den primære behandling medicinsk med betablokker evt. kombineret med flecainid. Hos højrisiko patienter og patienter der har overlevet hjertestop planlægges ICD ("hjertestøder").
--	--

Jo større viden der opnås om ion-kanal sygdommen CPVT, jo større er chancerne for at der udvikles nye behandlingsformer herunder evt. gen-terapi. For at dette bliver muligt er det vigtigt at opnå så stort kendskab som muligt til de genetiske varianter der findes i den danske befolkning.

Dette med håb om en mere individualiseret behandling og rådgivning hos den enkelte patient (personlig medicin).

I fremtiden forventes baseret på skøn at ca. 10% af patienterne vil kunne modtage en mere specifik behandling på baggrund af genetisk diagnose.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik? F.eks. ved at:

- **give hurtigere diagnose**
- **forbedre prognose**
- **ændre udredningsog/ eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**
- **ændre valg af behandling**

Som anført ovenfor forventes det at flere patienter får en specifik genetisk diagnose, som på sigt kan medføre nye behandlingsformer og forhåbentlig en forbedret prognose. Ved efterfølgende prædiktiv genetisk testning påvises varianten hos 50% af 1. gradsslægtninge. Udredningsforløb i familien gøres lettere, hvis sygdomsassocieret variant påvises, idet halvdelen af slægtninge med negativt gen-svar kan frikendes og afsluttes. Hermed kan fokus rettes mod slægtninge med positivt gensvar. Dette vil forbedre rådgivningen. Patienter og slægtninge vil få vished og tryghed for det fremtidige behandlings- og kontrolforløb.

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan kan der da følges op på diagnostik og merværdi. Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.

Patienter registreres i Progeny (stamtræ-database).

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og om endvidere er er generelt tilbud til patientgruppen, eller som led i forskningsprojekter.

Der tilbydes pt. ikke helgenomsekventering i Danmark.

Beskriv om der i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.

Ikke kendskab til national helgenomsekventering i andre skandinaviske/europæiske lande.

Indikation 5: Dilateret kardiomyopati (DCM)

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

5. Dilateret kardiomyopati (DCM)

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Dilateret kardiomyopati (DCM) er en hjertemuskelsygdom karakteriseret ved dilatation og nedsat systolisk funktion af især venstre ventrikel. Tilstanden er en udelukkelsesdiagnose, som kræver, at der ikke er tale om nedsat venstre ventrikelfunktion som følge af eksempelvis hypertension, hjerteklapsygdom eller koronarsygdom. DCM er arvelig i op mod 50% af tilfældene og kan skyldes patogene varianter i mere end 100 forskellige sygdomsgener.

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

DI420: Dilateret kardiomyopati.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Patienten skal opfylde diagnostiske kriterier for sygdommen i henhold til retningslinjerne udarbejdet af DCS og ESC.

Desuden bør WGS ikke udføres hos patienter, hvor hjertesvigt kan associeres med nuværende eller tidligere betydende overvægt (BMI >30).

Skal der være familiær disposition?	<p>Som hovedregel skal der være konstateret DCM hos mindst et familiemedlem ud over index-patienten. Hyppigheden af genetisk betinget DCM er sjældent forekommende i familier med ét enkeltstående tilfælde med DCM.</p> <p>Der vil også kunne foretages WGS i tilfælde, hvor index-patienten ikke kender sit biologiske ophav eller hvor der mistænkes "de novo" mutation – se trioanalyser.</p>
Er der er særlige alderskriterier?	<p>Sygdomsdebut hos index-patienten < 60 år eller et andet familiemedlem da hyppigheden af familiært forekommende DCM aftager med alderen.</p>
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	<p>Såfremt patienten opfylder diagnostiske kriterier for DCM kan der foretages WGS uafhængigt af symptomer.</p>
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	<p>DCM er en eksklusionsdiagnose og det er derfor nødvendigt først at udelukke en række sygdomme som kan føre til udvikling af hjertesvigt:</p> <p>Anamnese med oplysninger om alkohol og narkotikamisbrug, tidligere behandling med kemoterapi, iskæmisk hjertesygdom, hypertensivt hjertesvigt, inflammatoriske myokardiesygdomme og amyloidose.</p> <p>Endvidere bør der foretages biokemisk screening med thyroideatal, gammaglutamyltransferase, plasmagluose og HbA1c, creatininkinase, og ferritin.</p>
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	<p>Under forudsætning af at der diagnosticeres to familiemedlemmer med DCM er der ikke krav om varighed.</p> <p>Overvejes der trioanalyser bør respons på antikongestiv behandling afventes i > 6 måneder, da en normalisering af venstre ventrikelfunktion kan ses og sjældent er associeret med genetisk betinget DCM. WGS bør således i denne sammenhæng reserveres patienter med persisterende nedsat funktion af venstre ventrikel.</p>
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	<p>DCM er en udelukkelsesdiagnose, som kræver, at der ikke er tale om sekundær nedsat venstre ventrikelfunktion som følge af f.eks. hypertension, klapsygdom, koronarsygdom, kongenitte hjertesygdomme, myokarditis, aflejringsygdom, toksisk påvirkning i form af</p>

	kemoterapi, stof misbrug eller alkoholisme, og takykardi (længerevarende hurtig atrieflimren).
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Ja, jf. ovenstående under varighed.
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	MDT med deltagelse af kardiolog, klinisk genetiker, klinisk biokemiker/molekylærbiolog anbefales ved trio analyser og i tilfælde hvor index-patientens biologiske ophav er ukendt. Desuden tilrådes MDT, såfremt patienten ikke er vurderet af kardiolog ved klinik for arvelige hjertesygdomme, se nærmere nedenfor.
Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)	Forud for helgenomsekventering skal patienten altid vurderes/drøftes med speciallæge i kardiologi/pædiatri/ klinisk genetik med ekspertviden/subspecialisering inden for arvelige hjertesygdomme. Det tilrådes, at dette foregår ved MDT, såfremt patienten ikke er vurderet af kardiolog med "subspecialisering" inden for området vurderet af kardiolog ved klinik for arvelige hjertesygdomme (regional specialefunktion jf. specialevejledning for kardiologi).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Informeret samtykke skal indhentes i overensstemmelse med retningslinjerne fra NGC samt til- og frameldingsblanket til Vævsanvendelsesregister angående genetiske analyser i Nationalt Genom Center.
Andet?	Nej

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

Antallet af nyhenviste patienter forventes at være 300 per år estimeret på baggrund af den erfaring og registrering vi har i DK fra de sidste 2 år.

Sygdommens prævalens estimeres at være 1:250, hvilket betyder, der er cirka 20.000 afficerede individer i Danmark.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 300 tidligere henviste patienter

Ja, der er patienter som opfylder DCM diagnostiske kriterier med familiær forekomst, hvor der ikke er fundet sygdomsassocierede varianter i de aktuelt anvendte NGS hjertepaneller. På landsplan skønnes der at være cirka 300 index-patienter som ønskes undersøgt med helgenomsekventering, hvilket forventes at være foretaget inden for de første tre år i undersøgelsesperioden.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år

2 år

3 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Der anbefales, at de nuværende NGS gen-paneler, der anvendes i den genetiske udredning for indikationen, erstattes af helgenomsekventering.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Helgenomsekventering foretages primært på probander/index-patienter. Dog kan helgenomsekventering foretages på slægtning med DCM, hvis index-patient er død.

I tilfælde hvor helgenomsekventering af index-patienten er negativ kan der tilbydes helgenomsekventering af yderligere 2 individer fra samme familie som opfylder diagnostiske kriterier for DCM efter forudgående MDT konference. Dette med henblik på at identificere nye patogene sekvensvarianter og sygdomsgener.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

Generelt vil trioanalyserne være reserveret undersøgelse for "de novo" mutationer efter forudgående MDT. Patienter som ønskes helgenomsekventeret på mistanke om "de novo" mutation skal være diagnosticeret i ung alder (som hovedregel < 20 år). Begge forældre skal være raske. Antallet forventes at udgøre 10 patienter og 20 forældre om året.

I tilfælde hvor helgenomsekventering af index-patienten er negativ kan der tilbydes helgenomsekventering af yderligere 2 individer fra samme familie som opfylder diagnostiske kriterier for DCM efter forudgående MDT konference. Der forventes at være 20 afficerede slægtninge med behov for helgenomsekventering om året.

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

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

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

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 340 per år.

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 100 per år hen over en periode på 3 år (i alt ca. 300 tidligere henviste patienter).

I alt forventes således 440 helgenomsekventeringer per år for indikationen inden for de første 3 år og herefter 340 per år.

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

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

På baggrund af det foreslåede kriterie med mindst 2 afficerede familiemedlemmer og anvendelse af gen-paneler specifikke for DCM diagnosticeres cirka 40-50%. I tilfælde hvor der alene er konstateret DCM hos index-patienten er udbyttet < 5%.

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

I løbet af få år forventes det, at andelen med en genetisk diagnose vil stige i takt med at de landsdækkende resultater af helgenomsekventering tilvejebringes. Antallet af nyttilkomne genotype positive patienter forventes at være størst blandt index-patienter med afficerede slægtnings og at vil kunne øges med 10-20%.

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

DCM er en heterogen sygdomsgruppe med betydelig variation i sygdomsudtrykket således, at nogle familier alene har hjertesvigt, mens andre tillige har en betydende risiko for at dø pludseligt. Sidstnævnte gælder især for familier med patogene varianter i gener som koder for LMNA, RBM20, FLNC og desmosomale gener. Det er således allerede nu en klar sammenhæng mellem prognose og genotype, hvilket har betydning for valg af behandling.

I takt med at nye behandlingsmetoder med brug af gen-terapi udvikles, bliver kendskabet til den enkelte patients genotype en nødvendig forudsætning for denne behandling.

På denne baggrund forventes det at 10-20% af patienterne med tiden vil kunne modtage en mere specifik behandling.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

F.eks. ved at:

- **give hurtigere diagnose**
- **forbedre prognose**
- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**
- **ændre valg af behandling**

Som nævnt i det ovenstående vil flere patienter få en genetisk diagnose som forventes med hjælp af nye behandlingsmetoder at kunne forbedre prognosen. I takt med at der findes flere sygdomsgener og mutationer vil det kliniske kaskadescreeningsprogram for arvelige hjertesygdomme i et større omfang kunne erstattes af genetisk kaskadescreening, hvor halvdelen af slægtninge med negativt gen-svar kan frikendes og afsluttes. Dette vil forbedre såvel håndtering og rådgivning af de sygdomsramte familier.

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan kan der da følges op på diagnostik og merværdi. Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.

Patienter registreres i Progeny (stamtræ-database).

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og om endvidere er er generelt tilbud til patientgruppen, eller som led i forskningsprojekter.

Der tilbydes pt. ikke helgenomsekventering i Danmark.

Beskriv om der i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er er generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.

Ikke kendskab til national helgenomsekventering i andre skandinaviske/europæiske lande.

Indikation 6: Arytmogen kardiomyopati (AC)

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

6. Arytmogen kardiomyopati (AC)

- Arytmogen højre ventrikel kardiomyopati (ARVC) (desmosom gener og TMM43)
- Arytmogen kardiomyopati forårsaget af andre gen varianter (LMNA, RBM20, FLNC, TTN og evt. andre gener)

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

I det følgende er det primært klassisk ARVC/AC (desmosom gener og TMM43) der er beskrevet. AC forårsaget af andre gener (se ovenfor) har ofte også en komponent af dilateret kardiomyopati (DCM) hvorfor inkluderet under "Klinisk afgrænsning af patientgruppen med DCM".

ARVC/AC er en progressiv hjertemuskelsygdom kendetegnet ved ventrikulære takyarytmier, højre og/eller venstre ventrikel-involvement og myokardieinfiltrationer med fedt og/eller fibrose. ARVC kan medføre pludselig uventet hjertedød. (Klaringsrapport – Arvelige Hjertesygdomme: DCS vejledning, 2013).

Diagnostiske kriterier for ARVC fremgår af tabel 4 i ovenstående DCS vejledning. Kriterierne regnes som opfyldte ved tilstedeværelse af minimum 2 major, 1 major og 2 minor eller 4 minor kriterier fra forskellige kategorier (strukturelle/funktionelle abnormiteter i højre ventrikel, vævskaraktistika, repolariseringsabnormiteter, arytmier, familieanamnese).

ARVC arves almindeligvis autosomt dominant, men kan også forekomme med recessiv arvegang. Der er varierende penetrans og ekspressivitet.

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

DI47.08 Arytmogen højre ventrikel-takykardi (ARVC)

DI47.0C Ventrikulær takykardi med anden strukturel hjertesygdom

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Patienten skal opfylde de diagnostiske kriterier for AC i henhold til DCS og ESC guidelines. Se ovenfor. (Klaringsrapport – Arvelige Hjertesygdomme: DCS vejledning, 2013).

<p>Skal der være familiær disposition?</p>	<p>Ja, som hovedregel mindst et familiemedlem med AC udover indekspatienten. Men i visse situationer må dette fraviges med baggrund i (1) probandens fænotype er meget alvorlig (synkope, dokumenteret ventrikelflimren/ventrikeltakykardi eller overlevet hjertestop) uden andre afficerede i familien og (2) såfremt man ikke kender sit biologiske ophav.</p>
<p>Er der særlige alderskriterier?</p>	<p>Nej</p>
<p>Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?</p>	<p>Nej, hvis ovenstående kriterier for AC er tilstede kan helgenomsekventering tilbydes.</p>
<p>Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.</p>	<p>ARVC er en syndrom-diagnose, dvs. der anvendes en række diagnostiske kriterier for at stille diagnosen (se ovenfor). Den typiske udredninger omfatter: EKG-12, ekkokardiografi, holter monitorering, MR-scanning af hjertet og signal-midlet EKG. Arbejdstest kan overvejes med anstrengelsesrelaterede symptomer. Invasiv undersøgelse/udredning (myokardiebiopsi og elektrofysiologisk undersøgelse) foretages kun sjældent i dag. Ved mistanke om iskæmisk hjertesygdom eller kongenit koronar anomali udføres CT-koronararteriografi.</p> <p>Herudover er der ingen særlige parakliniske fund der skal være opfyldt før helgenomsekventering.</p>
<p>Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?</p>	<p>Nej</p>
<p>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</p>	<p>Se ovenfor under evt. særlige parakliniske fund.</p>
<p>Er der særlige krav til forudgåendebehandling?</p>	<p>Nej</p>
<p>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)</p>	<p>Drøftelse ved MDT (kardiolog, klinisk genetiker, klinisk biokemiker/molekylær biolog) anbefales ved trio analyser og hvor der ikke findes andre tilfælde med AC i familien.</p> <p>Desuden tilrådes MDT, såfremt patienten ikke er vurderet af kardiolog ved klinik for arvelige hjertesygdomme, se nærmere nedenfor.</p>

Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)	Forud for helgenomsekventering skal patienten altid vurderes/drøftes med speciallæge i kardiologi/pædiatri/ klinisk genetik med ekspertviden/subspecialisering inden for arvelige hjertesygdomme. Det tilrådes, at dette foregår ved MDT, såfremt patienten ikke er vurderet af kardiolog med "subspecialisering" indenfor området vurderet af kardiolog ved klinik for arvelige hjertesygdomme (regional specialefunktion jf. specialevejledning for kardiologi).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ikke udover sædvanlig information iht. Nationalt Genom Centers samtykkeerklæring samt til- og frameldingsblanket til Vævsanvendelsesregister angående genetiske analyser i National Genom Center.
Andet?	Nej

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	80 patienter per år estimeret ud fra den erfaring og registrering vi har i DK fra de sidste 2 år. Prævalens 1:5000 – dvs. i alt ca. 1000 ARVC patienter i DK.						
Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 50 tidligere henviste patienter. Ja, patienter der opfylder AC kriterierne, men hvor der ikke er påvist sygdomsassocierede varianter i aktuelle NGS hjertepaneller Det skønnes, at der er 50 patienter på landsplan (ca. 10 indekspatienter per region), der opfylder AC diagnosen med svær fænotype eller højrisiko familie, hvor der ikke er identificeret genetisk årsag tidligere og som derfor ønskes undersøgt med helgenomsekventering. Disse 50 indekspatienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart for patientgruppen. Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor <table style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>1 år</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>2 år</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>3 år</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </table>	1 år	<input type="checkbox"/>	2 år	<input type="checkbox"/>	3 år	<input checked="" type="checkbox"/>
1 år	<input type="checkbox"/>						
2 år	<input type="checkbox"/>						
3 år	<input checked="" type="checkbox"/>						

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

<p>Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik. Beskriv.</p>	<p>Det anbefales, at de nuværende NGS gen-paneler, der anvendes i den genetiske udredning for indikationen, erstattes af helgenomsekventering.</p>
<p>Foretages analysen kun på proband/indexpatient?</p>	<p>Ja, helgenomsekventering foretages primært på probander/indexpatienter. Dog kan helgenomsekventering foretages på slægtning med AC hvis index-patient er død.</p>
<p>Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)</p>	<p>Ja, trioanalyse hvis der mistænkes "de novo" variant som forklaring på AC. Specielle krav skal være opfyldt som debut i ung alder og med to raske forældre. Det skønnes at omfatte ca. 5 patienter årligt og dermed 10 forældre årligt.</p>
<p>Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient</p>	<p>Andet prøvemateriale end blod behov) <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Analyse af somatiske varianter <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Analyse af mosaicisme <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Behov for anden dækning af genomet <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Gentagne analyser under et patientforløb <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Andre behov <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p>
<p>Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.</p>	<p>Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 90 per år.</p> <p>Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 15 per år hen over en periode på 3 år (i alt ca. 50 tidligere henviste patienter).</p> <p>I alt forventes således 105 helgenomsekventeringer per år for indikationen inden for de første 3 år og herefter 90 per år.</p>

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

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

Hos indekspatienter påvises ved anvendelse af NGS AC gen-paneler en sygdomsassocieret variant hos 25% ud fra den erfaring og interne registrering vi har i DK gennem de seneste 5 år.

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

Efter overgang til helgenomsekventering forventes et diagnostisk udbytte på 35%. Dette forudsætter dog en udvidet bioinformatisk kapacitet udover sædvanlig NGS hjerte-gen panel analyse som vi kender i dag. Antallet af nye AC patienter med påvist sygdomsassocieret variant forventes med denne forudsætning således at kunne øges med fra 25% til 35% i forhold til nuværende NGS AC gen-panel analyse og størst blandt indeks patienter hvor der i familien også er påvist AC med alvorlige symptomer (synkope, ventrikeltakyarytmi, overlevet hjertestop). Endvidere vil vi få mulighed for at lave nye analyser af helgenomsekvensdata over tid.

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

På nuværende tidspunkt findes der ingen kausal behandling af AC. Primær behandling anses at være implantation af ICD ("hjertestøder") hos højrisikopatienter og patienter med ventrikulær takyarytmi eller har overlevet hjertestop. Denne behandling forbedrer overlevelsen. Behandling med ICD suppleres ofte med medicinsk antiarytmisk behandling eller kateter-baseret radiofrekvens ablation. Ved nedsat venstre ventrikelfunktion gives medicinsk hjerte- svigtbehandling. I meget sjældne tilfælde kan hjertetransplantation blive relevant. Vigtigt er også at undgå konkurrencesport og anden ekstensiv træning da dette kan medvirke til forværring af tilstanden.

Jo større viden der opnås om sygdommen AC jo større er chancerne for at der udvikles nye behandlingsformer herunder evt. gen-terapi. For at dette bliver muligt er det vigtigt at opnå så stort kendskab som muligt til de genetiske varianter der findes i den danske befolkning.

Dette med håb om en mere individualiseret behandling og rådgivning hos den enkelte patient (personlig medicin).

I fremtiden forventes baseret på et skøn at ca. 10% af patienterne vil kunne modtage en mere specifik behandling på baggrund af en genetisk diagnose.

Hvad er den forventede merværdi helgenomsekventering i for nuværende diagnostik?

F.eks. ved at:

- **give hurtigere diagnose**
- **forbedre prognose**
- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familie-udredning og genetisk rådgivning**
- **ændre valg af behandling**

Som anført ovenfor forventes det at flere patienter får en specifik genetisk diagnose som på sigt kan medføre nye behandlingsformer og forhåbentlig en forbedret prognose. Ved efterfølgende prædikativ genetisk testning påvises varianten hos 50% af 1. gradsslægtninge. Udredningsforløb i familien gøres lettere hvis sygdomsassocieret variant påvises, idet halvdelen af slægtninge med negativt gen-svar kan frikendes og afsluttes. Hermed kan fokus rettes mod dem med positivt gensvar. Dette vil forbedre rådgivningen. Patienten og slægtninge vil få vished og tryghed for det fremtidige behandlings- og kontrolforløb.

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan kan der da følges op på diagnostik og merværdi. Findes der fx nationale databaser for patient-gruppen mv.

Patienter registreres i Progeny (stamtræ-database).

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og om endvidere er der generelt tilbud til patientgruppen, eller som led i forskningsprojekter.

Der tilbydes pt. ikke helgenomsekventering i Danmark.

Beskriv om der i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.

Ikke kendskab til national helgenomsekventering i andre skandinaviske/europæiske lande.

Indikation 7: Brugada Syndrom (BrS)

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.	7. Brugada Syndrom (BrS)
Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)	BrS er karakteriseret ved de klassiske EKG-forandringer ("coved type" ST elevation (>2mm (0,2mV) efterfulgt af en negativ T-tak i mindst én af de højresidige (V1-V3) forvægsafledninger spontant eller efter indgift af Na-kanal-blokker), strukturelt normal hjerte og association med en høj forekomst af pludselig uventet død (Klarringsrapport: Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) vejledning, 2013).
Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)	<ul style="list-style-type: none">• DI47.2M Brugada Syndrom• DI47.2LA Brugada-mønster type 1 (= Brugada Syndrom)

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?	Patienten skal opfylde de diagnostiske kriterier for BrS i henhold til DCS og ESC guidelines. Se ovenfor.
Skal der være familiær disposition?	Ja, som hovedregel mindst et familiemedlem med BrS ud over indexpatienten. Men i visse situationer må dette fraviges med baggrund i (1) probandens fænotype er meget alvorlig (synkope, dokumenteret ventrikelflimren eller overlevet hjertestop) uden andre afficerede i familien og (2) såfremt man ikke kender sit biologiske ophav.
Er der særlige alderskriterier?	Nej
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Nej, hvis ovenstående kriterier for BrS er tilstede kan helgenomsekventering tilbydes. Men kliniske symptomer i form af synkope, dokumenteret ventrikelflimren eller overlevet hjertestop vil være ønskværdig.

<p>Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.</p>	<p>Ved Brugada-mønster type 2 og 3 vil der i de fleste tilfælde blive udført en provokationstest med lægemidlerne flecainid eller ajmalin mhp. om der kan fremkaldes et type 1 BrS EKG mønster. Der vil kun blive tale om helgenomsekventering ved fremprovokering af type 1 BrS EKG mønster og dermed diagnosen BrS.</p> <p>Herudover er der ingen særlige parakliniske fund der skal være opfyldt før helgenomsekventering. Dog skal man være opmærksom på evt. pågående farmakologisk behandling som mulig årsag til BrS, men også med mulighed for at demaskere latent BrS.</p> <p>Der skal således ikke foreligge resultater fra gen-panel undersøgelser, da helgenomsekventering erstatter den nuværende genetiske diagnostik.</p>
<p>Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?</p>	<p>Nej</p>
<p>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</p>	<p>Der findes i sjældne tilfælde patienter som både opfylder EKG kriterier for BrS og diagnostiske kriterier for arytmoden højre ventrikel kardiomyopati. Endvidere er der en række andre tilstande med mulighed for fejltolkning af ST elevationsmønstre som BrS forandringer: atypisk og inkomplet RBBB, LV hypertrofi, tidlig repolarisering, perikarditis, akut koronar syndrom, lungeemboli, muskeldystrofi (Duchenne), thiaminmangel, hyperkaliami, hypercalcæmi, pectus excavatum, hypotermi, indtagelse af lægemidler som antiarytmika, antipsykotika, alkohol og kokain – se www.brugadadrugs.org. Disse forhold udelukkes før genetisk undersøgelse iværksættes.</p>
<p>Er der særlige krav til forudgående behandling?</p>	<p>Nej</p>
<p>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)</p>	<p>MDT (kardiolog, klinisk genetiker, klinisk akademiker/molekylær biolog) anbefales ved trioanalyser og hos patienter med BrS uden symptomer på sygdommen eller hvor der ikke findes andre tilfælde i familien.</p> <p>Desuden tilrådes MDT, såfremt patienten ikke er vurderet af kardiolog ved klinik for arvelige hjertesygdomme, se nærmere nedenfor.</p>

<p>Er der særlige krav til kompetence niveau fx specialisering/subspecialisering ved ordination af helgenomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt).</p>	<p>Forud for helgenomsekventering skal patienten altid vurderes/drøftes med speciallæge i kardiologi/pædiatri/ klinisk genetik med ekspertviden/subspecialisering inden for arvelige hjertesygdomme. Det tilrådes, at dette foregår ved MDT, såfremt patienten ikke er vurderet af kardiolog med "subspecialisering" inden for området vurderet af kardiolog ved klinik for arvelige hjertesygdomme (regional specialefunktion jf. specialevejledning for kardiologi).</p>
<p>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</p>	<p>Ikke udover sædvanlig information iht. NGC's samtykkeerklæring samt til- og frameldingsblanket til Vævsanvendelsesregister angående genetiske analyser i National Genom Center.</p>
<p>Andet?</p>	<p>Nej</p>

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

<p>Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.</p>	<p>50 nyhenviste patienter per år estimeret ud fra den erfaring og registrering vi har i DK fra de sidste 2 år.</p> <p>Prævalens 1:5000 – dvs. i alt ca. 1000 BrS patienter i DK.</p>
<p>Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej</p> <p>Angiv forventet samlet antal: 30 patienter.</p> <p>Ja, der er patienter, der opfylder BrS kriterierne, men hvor der ikke er påvist sygdomsassocierede varianter i aktuelle NGS hjertepaneller</p> <p>Det skønnes, at der er 30 patienter på landsplan (ca. 6 indekspatienter per region), der opfylder BrS diagnosen med svær fænotype eller højrisiko familie, hvor der ikke er identificeret genetisk årsag tidligere og som derfor ønskes undersøgt med helgenomsekventering. Disse 30 indekspatienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første tre år efter opstart for patientgruppen.</p> <p>Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor</p> <p style="text-align: right;"> <input type="checkbox"/> 1. år <input type="checkbox"/> 2. år <input checked="" type="checkbox"/> 3. år </p>

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Det anbefales, at de nuværende NGS gen-paneler, der anvendes i den genetiske udredning for indikationen, erstattes af kventering.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Ja, helgenomsekventering foretages primært på probander/indexpatienter. Dog kan helgenomsekventering foretages på slægtning med BrS, hvis index-patient er død.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

Ja, trioanalyse hvis der mistænkes "de novo" variant som forklaring på AC. Specielle krav skal være opfyldt som debut i ung alder og med to raske forældre. Det skønnes at omfatte ca. 5 patienter årligt og dermed 10 forældre årligt.

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

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

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

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventeringer per år for indikationen.

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 60.

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 10 per år hen over en periode på 3 år, idet der skønnes at være i alt 30 tidligere henviste patienter.

I alt forventes således 70 helgenomsekventeringer per år for indikationen inden for de første 3 år og herefter 60 helgenomsekventeringer per år.

Diagnostisk udbytte og merværdi

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

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

Hos indeks patienter påvises ved anvendelse af NGS BrS gen-paneler en sygdomsassocieret variant hos 25% ud fra den erfaring vi har i DK gennem de seneste 5 år.

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

Efter overgang fra gen-paneler til helgenomsekventering forventes et diagnostisk udbytte på 35%. Dette forudsætter dog en udvidet bioinformatisk kapacitet udover sædvanlig NGS hjerte-gen panel analyse som vi kender i dag. Antallet af nye BrS patienter med påvist sygdomsassocieret variant forventes med denne forudsætning således at kunne øges fra 25 til 35% i forhold til nuværende NGS BrS gen-panel analyse og størst blandt indekspatienter hvor der i familien også er påvist BrS med alvorlige symptomer (synkope, ventrikelflimren, overlevet hjertestop). Endvidere vil vi få mulighed for at lave nye analyser af helgenomsekvensdata over tid.

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

På nuværende tidspunkt er den eneste effektive behandling implantation af ICD ("hjertestøder") hos højrisiko patienter og patienter der har overlevet hjertestop. Vigtigt er også at undgå lægemidler der kan fremprovokere type 1 BrS EKG mønster og elektrolytforstyrrelser.

Jo større viden der opnås om ion-kanal sygdommen BrS jo større er chancerne for at der udvikles nye behandlingsformer herunder evt. gen-terapi. For at dette bliver muligt er det vigtigt at opnå så stort kendskab som muligt til de genetiske varianter der findes i den danske befolkning.

Dette med håb om en mere individualiseret behandling og rådgivning hos den enkelte patient (personlig medicin).

I fremtiden forventes baseret på et skøn at ca. 10% af patienterne vil kunne modtage en mere specifik behandling på baggrund af en genetisk diagnose.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik? F.eks. ved at:

- **give hurtigere diagnose**
- **forbedre prognose**
- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familie- udredning og genetisk rådgivning**
- **ændre valg af behandling**

Som anført ovenfor forventes det at flere patienter får en specifik genetisk diagnose, som på sigt kan medføre nye behandlingsformer og forhåbentlig en forbedret prognose.

Ved efterfølgende prædiktiv genetisk testning påvises varianten hos 50% af 1. gradsslægtninge. Udredningsforløb i familien gøres lettere, hvis sygdomsassocieret variant påvises, idet halvdelen af slægtninge med negativt gen-svar kan frikendes og afsluttes.

Hermed kan fokus rettes mod slægtninge med positivt gensvar. Dette vil forbedre rådgivningen. Patienter og slægtninge vil få vished og tryghed for det fremtidige behandlings- og kontrolforløb

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan kan der da følges op på diagnostik og merværdi. Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.

Patienter registreres i Progeny (stamtræ-database).

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og om endvidere er er generelt tilbud til patientgruppen, eller som led i forskningsprojekter.

Der tilbydes pt. ikke helgenomsekventering i Danmark.

Beskriv om der i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er er generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.

Ikke kendskab til national helgenomsekventering i andre skandinaviske/europæiske lande.



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

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