

Statusrapport *Erfaringer med national implemen-* *tering af helgenomsekventering*

Patientgruppen
Føtal medicin



Indholdsfortegnelse

Formål og grundlag for statusrapporten	1
Specialistnetværk for patientgruppen <i>føtal medicin</i>	1
Patientgruppen <i>føtal medicin</i>	3
Ledelsesresumé	5
Resumé af patientcases	5
Resumé af klinikerinterview	6
Resumé af litteraturgennemgang	7
Resumé af internationale erfaringer	8
Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen <i>føtal medicin</i> ..	9
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	9
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering	11
Klinikerperspektiv	17
Litteraturgennemgang	20
Internationale erfaringer	30
Referenceliste	33
Ordforklaring	34
 Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data	 1
Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang	3
Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang	11
Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)	11
Samlet resultat af litteraturgennemgang	18
Resumé af otte artikler inkluderet til evidenssyntese	19
Referencer til evidenssyntesen	36
Referencer angivet af specialistnetværket	37

Formål og grundlag for statusrapporten

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

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

1. **Status på implementering af helgenomsekventering**
 - a. Antal helgenomsekventering per region/patientgruppe
 - b. Procestid
2. **Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver**
 - c. Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser – belyst ved patientcases
 - d. Klinikerperspektiv
 - e. Litteraturgennemgang
 - f. Internationale erfaringer

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

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

Specialistnetværk for patientgruppen *føtal medicin*

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

Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Peter Johansen (<i>formand</i>)
Region Sjælland	Gynækologi og obstetrik	Sidsel Barken
Region Syddanmark	Gynækologi og obstetrik	Lene Sperling
Region Hovedstaden	Gynækologi og obstetrik	Olav Bjørn Petersen (<i>næstformand</i>)
Region Midtjylland	Klinisk genetik	Naja Helene Becher
Region Nordjylland	Gynækologi og obstetrik	Eva Hoseth
LVS*	Klinisk genetik	Tina Duelund Hjortshøj
LVS	Klinisk genetik	Pernille Tørring
LVS	Patologisk anatomi	Lisa Leth Maroun
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram	Styregruppen for FØTO	Tina Duelund Hjortshøj
Danske Patienter		<i>Ingen udpeget</i>

*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

Møde 1 den 31. august 2023: Specialistnetværket godkendte det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) for patientgruppen, godkendte afsnit om internationale erfaringer og deltog i interview.

Møde 2 den 23. november 2023: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview forud for møde 2, og godkendte statusrapporten på møde 2.

Referater kan findes på ngc.dk.

Patientgruppen *føtal medicin*

Resumé af specialistnetværkets anbefalinger fra 2022

De faglige anbefalinger for patientgruppen ([link](#)), som udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center, blev godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin den 28. september 2022. Herunder følger et kort resumé af specialistnetværkets beskrivelse af den forventede effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Indikationer

Patientgruppen *føtal medicin*, indeholder i anbefalingerne fra 2022 følgende indikationer:

1. Gravid, hvor der hos fosteret i 1. trimester/tidlig 2. trimester er påvist nakkefold på ≥ 4 mm.
2. Gravid, hvor der hos fosteret er påvist svær væksthæmning før uge 32.
3. Dødt foster/barn (intrauterin/perinatal død eller pga. spontan- eller provokeret abort), og hvor der er fundet misdannelse/anomali, eller andre fund der giver mistanke om genetisk betinget sygdom (registreret på moderens cpr.nr.).

Diagnostisk udbytte

Den diagnostiske gevinst for den fraktion af gravide der har normal CMA (84%) øges betydeligt ved at tilbyde føtal trio-genomsekventering ved fostre med multiple misdannelser eller med organspecifikke misdannelser, som ud fra en klinisk-genetisk og føtalmedicinsk ekspertvurdering sandsynligvis skyldes monogen sygdom. Den diagnostiske gevinst afhænger af indikationen for at udføre analysen.

Ved anvendelse af helgenomsekventering ved fund af multiple UL-anomalier hos fosteret er den diagnostiske gevinst efter normal CMA-undersøgelse angivet til 15-19%.

Ved anvendelse af helgenomsekventering ved fund af UL-anomalier i nedenstående organsystemer hos fosteret er det formodede diagnostiske udbytte ved WGS, hvor forudgående CMA-analyse er normal:

1. Ansigtsmisdannelser: 3 %
2. Nakkefold $\geq 4,0$ mm: 3- 12 %
3. CNS misdannelser: 3-22 %
4. Hjerter misdannelser: 5-11 %
5. Thorax/lungemisdannelser: 10-20 %
6. Abdominale/Gastrointestinale misdannelser: 2 %
7. Nyre/urinvejsmisdannelser: 16 %
8. Skelet og spinale misdannelser: 15 – 24 %
9. Andre/multiple misdannelser: 5-19 %
10. Non immun hydrops fotalis: 25 %
11. Skønnet fostervægt ≤ -33 %: 10 %.

Forventet klinisk effekt

Helgenomsekventering forventes at kunne medføre:

- øget diagnostisk udbytte
- hurtigere og mere korrekt diagnose
- optimeret neonatal behandling
- mulighed for genetisk rådgivning til familien

- en mere sikker genetisk diagnose eller fravær af genetisk diagnose, hvilket har afgørende betydning for barnets forældre
- forbedret diagnostik af genetisk sygdom, som er af afgørende betydning for reproduktive valg, både i aktuelle graviditet og i alle fremtidige graviditeter – herunder evt. tilbud om assisteret reproduktion.

Ledelsesresumé

Denne statusrapport belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *føtal medicin* ud fra fire perspektiver samt følger op på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen. I regi af NGC har patientgruppen *føtal medicin* fået tilbud om helgenomsekventering siden november 2022. Den første prøve er sekventeret i oktober 2022, som en del af en opstartsfasen.

Mellem den 01.10.2022 og den 01.11.2023 er der sekventeret i alt 449 prøver i patientgruppen *føtal medicin*. I 2023 er der i gennemsnit modtaget 35% af det samlede forventede/indmeldte antal på 120 prøver per måned for nyhenviste patienter. Opgørelsen har fundet sted i perioden ultimo august til november 2023, og er således gennemført på et tidspunkt, hvor patientgruppen har været i drift i ca. 12 måneder. Man må således forvente, at implementeringen endnu ikke er fuldt realiseret.

Specialistnetværket bemærker følgende barrierer for en fuld implementering for patientgruppen:

- Der ikke er tilstrækkeligt personaleresourcer (fortolkere) til, at der kan håndteres det antal akutte prøver, som der er behov for.
- Svartiden er for lang for udvalgte gravide til, at prøverne kan køres via NGC, hvorfor prøverne køres akut i regionalt regi.

Med de aftalte ændringer i indikationerne for prøver rekvireret via NGC, er der nu overensstemmelse mellem de indikationer man har tilbudt sekventering i regionalt regi og dem, der kan tilbydes i regi af NGC. Antallet sekventeret i regi af NGC forventes derfor at stige.

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

Resumé af patientcases

Specialistnetværk for *føtal medicin* har leveret fem patientcases.

Case et illustrerer, hvordan et normalt svar på helgenomsekventering beroliger forældrene og i dette tilfælde medfører, at parret vælger at gennemføre graviditeten, da risiko for genetisk sygdom vejer tungt i overvejelserne om en evt. afbrydelse af graviditet.

I case to påvises en genetisk forandring, der forklarer overtallige fingre/tæer hos fosteret – en tilstand der potentielt kan være associeret med alvorlig sygdom (syndrom), men hvor den fundne gen-forandring hos fosteret vides at være forbundet med en god prognose (isoleret tilstand med overtallige fingre/tæer, men ikke andre symptomer). I begge cases var svaret på helgenomsekventeringen afgørende for, at parrene valgte af fortsætte graviditeten.

Case tre og fire illustrerer, hvordan helgenomsekventering bidrager til afklaring af årsag til føtale misdannelser, herunder et tilfælde (case fire), hvor tidligere omfattende genetisk undersøgelse med exomsekventering ikke havde fundet en forklaring.

I case tre, afklares, efter en sen-abort, tilgrundliggende genetisk sygdom, der forklarer fostrets alvorlige misdannelser. Parret har en høj gentagelsesrisiko, og den genetiske diagnose gør det muligt at tilbyde prænatal diagnostik tidligt i den følgende graviditet, som viste at det ventede foster var raskt. Parret kunne dermed hurtigt få en afklaring, og undgå bekymringer, som de ellers ville have haft, hvis årsagen til misdannelser hos det mistede barn ikke var afklaret.

I case fire bidrog helgenomsekventering til diagnostisk afklaring i en familie, efter et længere sygdoms- og udredningsforløb hos parrets datter, samt en senabort af et foster med misdannelser. Afklaring af den ældste datters genetisk betingede immundefekt betyder, at hun kan få en bedre og mere målrettet behandling,

som betyder et bedre og længere liv for hende. Derudover har parret nu mulighed for at få tilbudt ægsortering eller tidlig fosterdiagnostik for de specifikke genetiske varianter ved evt. fremtidige graviditeter.

Case fem illustrerer, at der ved helgenomsekventering påvises en sygdomsfremkaldende genændring, som forklarer misdannelser i hjernen hos et foster. Genet er først beskrevet for nyligt at være forbundet med hjernemisdannelser og udviklingsforstyrrelser, og resultatet bidrager derved til ny viden om alvorlige, sjældne tilstande. Det betød meget for parret at kende årsagen til sygdom hos fostret, og det var afgørende ift. deres beslutning om at afbryde graviditeten.

Under klinikerinterviewet blev fremhævet en case, hvor et par havde måttet afbryde en graviditet pga. hydrocephalus hos fostret. Forløbet gentog sig i en efterfølgende graviditet. I denne forbindelse fandt man den genetiske årsag til sygdom hos fostrene og fandt, at der er anlægssbærere i familien. Den genetiske diagnose betød, at parret blev henvist til ægsortering, og dermed kan undgå risikoen for at skulle igennem en senabort for 3. gang. Det betød også meget for familien, at andre familiemedlemmer også kunne få den viden.

De beskrevne cases illustrerer, at et normalt resultat eller vished om en specifik diagnose ved helgenomsekventering er vigtigt for, at parrene kan opnå tryk og træffe de beslutninger om graviditeten, der er rigtige for dem.

Resumé af klinikerinterview

Interview med klinikerne kaster lys over to overordnede emner:

Erfaringer med implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Klinikerne understreger, at muligheden for at kunne tilbyde omfattende genetiske undersøgelser betyder rigtig meget for denne patientgruppe, fordi det har livsoplæggende betydning for parrene, at deres kommende barn tidligt får eller frikendes for en diagnose. Herved får de muligheden for at fravælge et meget sygt barn, eller få specifik og tilrettet behandling for det syge barn omkring og efter fødslen, hvilket kan have afgørende betydning for barnets morbiditet eller mortalitet. Diagnostisk afklaring (og derved diagnostisk udbytte) er således ekstremt vigtigt i denne patientgruppe.

Klinikerne anfører, at der er behov for at justere i de indikationer, der blev besluttet ifm. specialistnetværkets afgrænsning af patientgruppen. Med de nye kortere procestider, understøttet af ny forskningsbaseret viden ses, at andre grupper end de aktuelt beskrevne vil få et større udbytte af en helgenomsekventering.

Klinikerne udtrykker begejstring over det diagnostiske udbytte ved helgenomsekventering – fx et diagnostisk udbytte på 30-50% for nogle grupper og melder samstemmende, at det vil være fuldstændigt utænkeligt at stoppe tilbud om helgenomsekventering i denne patientgruppe. Der er ingen vej tilbage - ud fra et hensyn til værdi for patienten. Forlænget ventetid pga. mange analyser og knappe ressourcer i de kliniske miljøer er dog generelt en udfordring.

Erfaringer med national implementering

Tilbud om helgenomsekventering i regi af NGC har medført et øget nationalt samarbejde, hvor faglige eksperter i langt højere grad end tidligere mødes på tværs nationalt og drøfter indikationer mv., hvilket klinikerne italesætter som meget værdifuldt for alle parter. Det har betydet en langt større ensretning på området og større lighed i tilbuddet nationalt.

Klinikerne oplever det vanskeligt, at få denne patientgruppe prioriteret i tilstrækkelig grad hos beslutningstagere i sammenligning med eksempelvis kardiologien eller cancer-området og giver udtryk for et ønske om en mere ligelig politisk prioritering af de forskellige patientgrupper.

Klinikerne fremhæver følgende behov:

- Helgenomsekventering skal fortsætte i denne patientgruppe, og der skal ses på indikationerne, så tilbudet rammer en bredere patientgruppe end de nuværende indikationer.
- Svar på helgenomsekventering skal gå hurtigere.
- Administrative arbejdsgange, herunder juridiske arbejdsgange og krav skal reduceres og tilpasses, så det fungerer i en travl hverdag i praksis.

Resumé af litteraturgennemgang

Ved litteraturgennemgangen blev identificeret i alt otte sekundærartikler, herunder seks systematiske reviews, som vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser hos fostre med misdannelser/anomalier. Artiklerne vurderes at være repræsentative for patientgruppen *føtal medicin*, samt at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Omfattende genomisk diagnostik hos fostre med misdannelser/anomalier beskrives som komplekst, med behov for multidisciplinær involvering af fagpersoner med relevant ekspertise, da resultatet kan have betydning for graviditetsforløbet, og beslutninger ofte skal træffes indenfor en snæver tidsramme. Hertil kommer at den føtale fænotype vurderes indirekte, og ikke nødvendigvis kan beskrives fuldt ud fx med ultralyd, ligesom klinisk- og genetisk heterogenitet gør det vanskeligt (evt. umuligt) at skelne imellem fx isolerede/godartede og syndromale/alvorlige tilstande. Foreneligt hermed anbefaler tre expert opinions/klinisk retningslinje fra hhv. Danmark, England og USA at der tilbydes omfattende genetisk udredning med fx helexom - og/eller helgenomsekventering hos fostre med (alvorlige) misdannelser hvor standard udredning med kromosomal mikroarray og/eller kromosomanalyse ikke har givet en forklaring.

Opgørelse af diagnostisk udbytte, herunder optimering af diagnostisk udbytte, beskrives som vigtigt, da formålet med prænatal diagnostik er at give parret/den gravide svar, der kan have konsekvenser for graviditeten. Diagnostisk merværdi ved omfattende genetisk diagnostik hos fostre med misdannelser/anomalier og normale kromosomer beskrives overordnet at være omkring 30% (dvs. diagnostisk udbytte *ud over* og signifikant højere end standardudredning med kromosomal mikroarray).

En prænatal genetisk diagnose beskrives at kunne have (afgørende) betydning for kommende forældres reproduktive autonomi og reproduktive valg, fx ved at bidrage med diagnostisk afklaring ved klinisk heterogene tilstande, herunder syndromale tilstande hvor den fulde fænotype ikke nødvendigvis kan beskrives prænatalt med ultralyd (fx intellektuelt handicap eller medfødte stofskiftesygdomme). Klinisk effekt af en prænatal genetisk diagnose beskrives som at bidrage til parrets reproduktive beslutninger (fx om at afbryde graviditet); mere målrettet prænatal og tidlig postnatal klinisk håndtering (fx in utero behandling eller planlægning af fødsel og neonatal behandling), herunder undgå unødigt langvarig diagnostisk odysse efter fødslen. Desuden bidrager det til rådgivning om gentagelsesrisiko og fremtidige reproduktive muligheder (fx prænatal diagnostik, præimplantations genetisk test eller evt. gamet-donation). Ét studie fandt at en prænatal diagnose havde betydning for klinisk håndtering hos 26%-79%, men at også negative (ikke-diagnostiske) resultater havde betydning for forældrenes og klinikernes beslutningsproces.

Flere af de systematiske reviews finder at de tilgrundliggende studier er af høj kvalitet. Der beskrives dog begrænsninger ifa. bl.a. heterogenitet blandt studiepopulationer og -størrelse, sekventerings- og analysetilgang, og hvorvidt fortolkning inkluderede information om postnatal/postmortem fænotype, hvilket relateres til forskelle i diagnostisk udbytte. Desuden nævnes behov for yderligere studier mhp. øget viden om genotype-fænotype sammenhænge indenfor det prænatale område, samt mere viden om indikation for og effekt af omfattende genetisk diagnostik inkl. helgenomsekventering for patientgruppen.

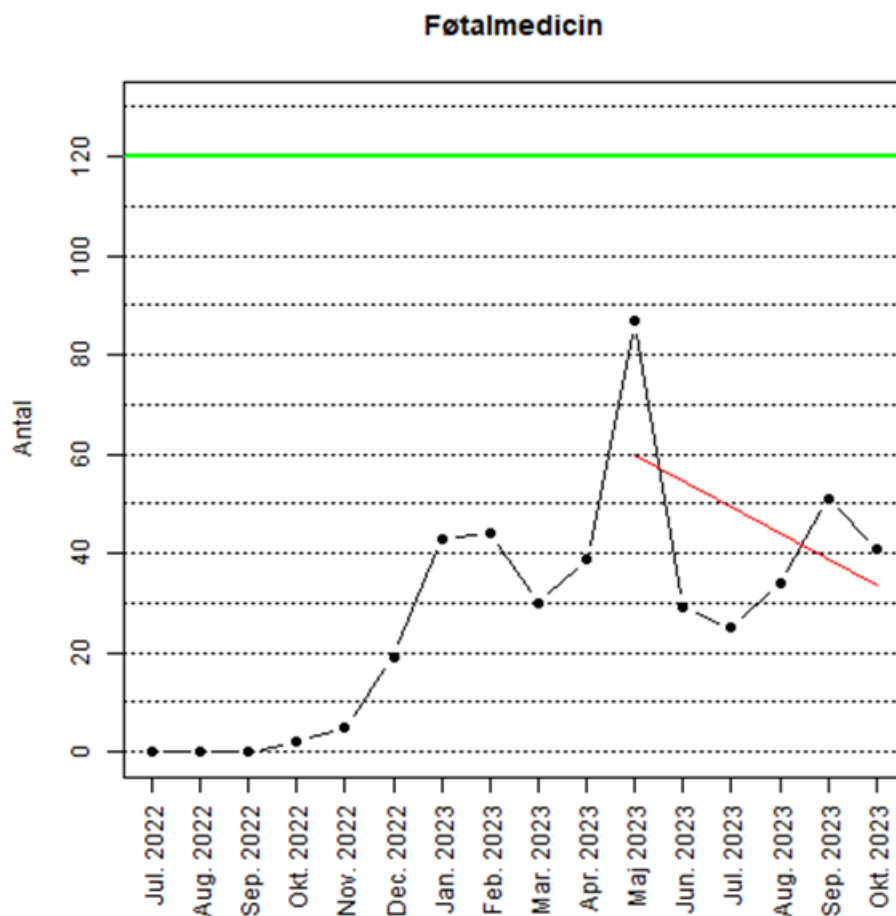
Resumé af internationale erfaringer

Der tilbydes helgenomsekventering til enkelte føtale indikationer på nationalt plan i Frankrig, og til dels i Sverige, mens der i England bl.a. tilbydes heleksomsekventering til en række prænatale indikationer. Klinikerne anfører, at Danmark er meget langt fremme indenfor fosterdiagnostik. Det er ret unikt, at vi i Danmark har implementeret et nationalt tilbud om helgenomsekventering og drøfter tilbuddet på nationalt plan.

Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen *føtal medicin*

I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen i 2022 blev det estimeret, at der skal anvendes ca. 1440 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter samt trioanalyser.

Mellem den 01.10.2022 og den 01.11.2023 er der sekventeret i alt 449 prøver med stabil tendens de sidste seks måneder. I 2023 er der i gennemsnit modtaget 35% af det forventede/indmeldte antal på 120 prøver per måned for nyhenviste patienter. Den samlede procestid for oktober 2023 for patientgruppen føtal medicins tre indikationer var 12 dage for 90% af prøverne. Procestiden indeholder samlet data for to akutte indikationer og én ikke akut. Samlet procestid for alle prøver opgøres månedligt og kan findes på ngc.dk.



Grafen viser udvikling i genomækvivalenter for patientgruppen føtalmedicin. Den grønne linje repræsenterer det månedlige antal nyhenviste patienter indmeldt fra specialistnetværket. Den røde linje er tendenslinjen for de seneste seks måneder.

Over de seneste seks måneder fordeler de indsendte prøver sig på følgende regioner/steder for patientgruppen føtalmedicin

Region/sted	Maj 2023	Jun. 2023	Jul. 2023	Aug. 2023	Sep. 2023	Okt. 2023
Hovedstaden	42	17	9	22	34	18
Midtjylland	23	8	6	7	7	12
Nordjylland	11	2	0	0	4	5
Sjælland	2	1	2	0	2	3
Syddanmark	9	1	8	5	4	3
Total	87	29	25	34	51	41

Specialistnetværket har peget på følgende barrierer, som mulige årsager til, at antal helgenomsekventeringer ikke er helt oppe på det forventede antal før opstart:

- Der opleves udfordringer bemandingsmæssigt, da der ikke er tilstrækkeligt personaleressourcer (fortolkere) til, at der kan håndteres det antal akutte prøver, som der er behov for. Nogle afdelinger/regioner beretter derfor om lokale restriktioner/prioriteringer.
- Der rekvireres en del prøver udenom NGC: dels afdøde, som ikke må sekventeres via NGC, dels andre prænatale indikationer, som ikke er omfattet af det eksisterende tilbud under NGC. Desuden er svartiden for lang for udvalgte gravide til, at prøverne kan køres via NGC, hvorfor prøverne køres akut i regionalt regi. Med de aftalte ændringer i indikationerne for prøver rekvireret via NGC, er der nu overensstemmelse mellem de indikationer man har tilbudt sekventering i regionalt regi og dem, der kan tilbydes i regi af NGC. Antallet sekventeret i regi af NGC forventes derfor at stige. Dog løser dette ikke udfordringen med personalemangel (eller behovet for super-akut analyse i udvalgte tilfælde).
- Region Sjælland ligger relativt lavt i antal rekvirerede helgenomsekventeringer, fordi mange prøver sendes til genetisk rådgivning til hhv. Rigshospitalet eller Region Syddanmark, hvorfra prøverne så rekvireres efter genetisk rådgivning.

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering

Patientcases er udarbejdet af specialistnetværket og præsenteres herunder. Patientcases skal bidrage med at belyse merværdien ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser. Det skal tilføjes, at der er indhentet samtykke til offentliggørelse i patientcases, der ikke er anonymiserede (her case 1, 2, 4 og 5). For uddybning af metode henvises til bilag 1.

Patientcase 1

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

Ved 1. trimester ultralydskanningen uge 12, der tilbydes alle gravide, kunne ductus venosus ikke fremstilles, tydende på ductus venosis agenesi (DVA = manglende udvikling af et blodkar tæt på hjertet). Ved opfølgende skanning uge 14 blev ductus venosus agenesi bekræftet, i form af en shunt, der leder navlesnorsblodet uden om leveren direkte til hjertets højre forkammer (kaldet USS). Da dette er en risikofaktor for kromosomanomalier, samt genetiske syndromer, blev den gravide tilbudt moderkageprøve med kromosomanalyse (microarray/CMA) - denne var normal. Ved tidlig misdannelsesskanning i uge 16 blev USS med drænage af navlesnorsblodet direkte til hjertets højre forkammer bekræftet. Men da man ikke kunne fremstille vena portae systemet - et vigtigt karsystem i leveren, kunne dette betyde, at vena porta karsystemet måske var underudviklet, eller helt manglede (vena portae agenesi). Denne tilstand kan ses samtidigt med USS, og skyldes ofte genetiske syndromer, der ikke kan diagnosticeres med den allerede foretagne kromosomundersøgelse (CMA), herunder Noonan syndrom (en medfødt sygdom med særlige ansigtstræk, væksthæmning, hjertefejl og hyppigt besvær med indlæring). Den gravide blev derfor tilbudt udvidet genomisk undersøgelse.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Da DVA og USS er associeret med genetiske syndromer, der ikke kan diagnosticeres med CMA, herunder syndromer med livslange konsekvenser for det fødte barn, vurderes det sammen med parret af stor vigtighed at få be- eller afkræftet evt. associeret genetisk syndrom. Helgenomsekventerings-undersøgelsen var normal.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Afkræftelse af samtidigt genetisk syndrom var af hel afgørende betydning for parret, både hvad angår tryk ved at fortsætte graviditeten ved normalt svar, og som grundlag for information og rådgivning om mulige konsekvenser for det fødte barn i tilfælde af påvisning af alvorlig genetisk sygdom - herunder afklaring af behandlingsmuligheder. Samt som en del af grundlaget for parrets reproduktive valg.

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

Ved afklaring af både korttids- og langtidskonsekvenser af en mulig ultralyds-anomali eller misdannelse hos et foster er be- eller afkræftelse af evt. samtidig alvorlig genetisk sygdom helt afgørende, både for mulige behandlingsmuligheder, og for prognosen. Og bidrager med afgørende viden til grundlaget for parrets eventuelle reproduktive valg.

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

Skrevet af barnets forældre

Når man finder ud af, at man skal være forældre for første gang, så oplever de fleste mennesker formentlig en vis nervøsitet og ærefrygt ved tanken om det ansvar, man får givet sammen med det barn, man venter. Sådan havde vi det i hvert fald, men da vi fik besked om, at vores foster har DVA, oplevede vi, at ansvaret for vores barn starter allerede *under* graviditeten.

Diagnosen betød nemlig, at vi skulle træffe et valg om enten at afbryde graviditeten eller sætte et barn i verden, der havde stor risiko for at blive født med alvorlige handicap og misdannelser, selvom vi ellers lige havde set en livlig søn på scanningerne, som havde gjort ham så virkelig.

Tilbuddet om en udvidet genomisk undersøgelse tidligt i forløbet, gav lægerne mulighed for at planlægge et eventuelt behandlingsforløb ud fra resultaterne, og det gav også os mulighed for at forberede os på, hvad det ville sige og kræve at få et barn med et eventuelt handicap.

Havde genundersøgelsesresultaterne vist, at vores dreng ville få et alvorligt handicap, som ville medføre, at hans liv blev kort og smertefuldt, så havde det været en enormt sørgelig, men - for os - rigtig beslutning at afbryde graviditeten. Særligt for moderens vedkommende havde det gjort det nemmere at stå igennem selve abortfødslen.

I sidste ende betød tilbuddet om en udvidet genomisk undersøgelse tidligt i forløbet, at vi fik mulighed for at træffe et *oplyst* valg om at fortsætte graviditeten eller at senabortere.

Uden den udvidede genomiske undersøgelse, var det nok endt med en senabort under alle omstændigheder. Det står vi gerne ved.

Vi har læst den nyeste forskning om DVA, og prognosen er ikke god for fostre som vores med ekstrahepatisk forløb. Forskningen er ganske vist sparsom, og datagrundlaget er meget usikkert, men det føltes stadigvæk som alt for stor en satsning med vores søns liv, hvis vi havde valgt at få ham uden en forudgående udvidet genomisk undersøgelse.

En yderligere konsekvens ville have været, at vi også ville have været usikre på om vores arveanlæg kunne have været skyld i diagnosen, og om der dermed var øget risiko for at havne i samme situation igen, hvis vi forsøgte at blive gravide igen efter en senabort.

Heldigvis gik det ikke sådan. Resultaterne af den udvidede genomiske undersøgelse viste, at der ingen tegn er på, at vores dreng vil blive født med handicap. Der er heller intet, der tyder på, at noget i vores gener er skyld i hans diagnose. Det er bare et uheld. Det er det, der sker, men vi behøver hverken frygte for, at det sker igen i fremtiden eller frygt for, at vores dreng får et urimeligt svært liv.

NGCs testresultater i kombination med de mange grundige misdannelsesscanninger, foretaget af hospitalets fosterlæger, betyder, at vi har turde vælge at gennemføre graviditeten. I dag er vi i uge 22, vores barn har det godt, og vi er endelig bare helt normalt nervøse for at skulle blive forældre og tage ansvar for et lille nyt menneske.

Endelig vil vi gerne tilføje, at det er vigtigt for os ikke bare at kunne bidrage til denne evaluering, men også at data om vores forløb og vores drengs videre udvikling, kan bidrage til ny forskning i DVA.

Den eksisterende forskning på området er som nævnt sparsom, og datagrundlaget er usikkert. Det skyldes, at man først for nyligt er begyndt systematisk at screene for DVA, hvormed man ikke har sikre tal for, hvor stor andel af fostre, der har tilstanden. En afledt konsekvens heraf har været, at man ofte først har opdaget og stillet diagnosen DVA *efter* man har opdaget misdannelser og/eller handicap ved fostret. Dermed er datagrundlaget for den eksisterende forskning, noget kun usikker. Systematisk screening og et tilbud om udvidet genomisk undersøgelse, når DVA konstateres, gør, at man som forældre tør tage ansvar, fortsætte graviditeten og dermed bidrage til et bedre datagrundlag og forskning.

Patientcase 2

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

29-årig førstegangsgavid. Ved misdannelsesscanningen i graviditetsuge 20 konstateredes, at fostret havde 6 fingre/tæer på begge hænder og fødder. Dette rejste en bekymring om, at fostret led af et syndrom, hvor de ekstra fingre/tæer (polydactyli) var en del af et større symptombillede.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Polydactyli er et symptom, der kan ses som en del af adskillige forskellige syndromer, og bekymringen er større, jo flere hænder/fødder der har forandringen. Det er derfor relevant at undersøge et meget stort antal gener, som praktisk talt kun kan lade sig gøre med hel-exom eller hel genomsekventering, hvis svaret skal foreligge hurtigt, som i dette tilfælde.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Hos patientens foster blev der fundet en meget sjælden genændring i genet GLI1. Denne forandring blev IKKE fundet ved "standard" undersøgelsen af fostervandsprøven (array CGH). GLI1 er forbundet med isoleret polydactyli, dvs. ekstra fingre/tæer, men ikke andre symptomer. Da analysen blev kørt sammen med begge forældre, kunne man konstatere, at ændringen var nedarvet fra barnefar, der er fuldstændig rask og ikke har ekstra fingre/tæer. Det er dog beskrevet flere gange, at ikke alle med genændringer i GLI1 udvikler polydactyli (nedsat penetrans). Parret, der havde været meget bekymrede, kunne nu informeres om, at vi ville forvente, at deres barn, fraset polydactyli, var helt raskt. De blev meget beroligede, fortsatte graviditeten, og har fået en rask dreng. Endvidere er de forberedte, hvis noget tilsvarende skulle ske i kommende graviditet.

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

- Vi havde ikke kunnet stille denne diagnose uden den screening af alle gener, som helgenomsekventering bygger på.
- Udredningsforløbet vurderes at være kortere, end hvis patienten ikke havde fået tilbud om en helgenomsekventering, ikke mindst fordi der var etableret en arbejdsplan/flow, der gjorde hurtig analyse inkl. forældreanalyse mulig.
- Parret kunne beroliges og have en god sidste del af graviditeten, og barnefars familie kunne informeres og tilbydes test, inden næste par i familien stod i en lignende situation.

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

Fra at være meget bekymrede og overvejede afbrydelse af graviditeten pga. risiko for genetiske syndromer, fik parret på grund af muligheden for prænatal helgenomsekventering en eksakt diagnose med god prognose. Værdien af dette er svært at overvurdere. Derudover, fik de også information om, at varianten var nedarvet, og dermed forberedte og beroligede ved evt. samme fund i en fremtidig graviditet.

Patientcase 3

Kvinde henvist med partner til genetisk rådgivning, idet parret tidligere har haft en senabort grundet alvorlige misdannelser hos fosteret. Misdannelserne blev påvist ved 2. trimester misdannelsesscanning.

Ved skanningen så man et foster med en nyre, klumpfødde og alvorlig hjertefejl. Der var desuden muligvis abnorm udvikling af hjernen.

På baggrund af flere forskellige misdannelser, var der mistanke om genetisk sygdom hos det aborterede foster, men ikke sådan, at man kunne udpege specifikt genetisk syndrom.

Omfattende genetisk udredning med helgenomsekventering (WGS-trioanalyse) var derfor et relevant tilbud til parret. Ved helgenomsekventering analyseres alle kendte sygdomsgener, og uden mistanke om specifik diagnose som hos dette foster, vil helgenomsekventering som diagnostisk værktøj være den bedste udredningsstrategi.

I ventetiden på svar på WGS-analysen blev kvinden gravid. Svaret blev fremskyndet. I løbet af tre uger kom svaret, som viste, at det aborterede fosters misdannelser skyldtes genetisk sygdom med høj gentelsesrisiko (autosomal recessiv sygdom). Parret fik svaret, da kvinden var i 10. graviditetsuge, hvilket betød, at vi kunne tilbyde en moderkageprøve med undersøgelse for den specifikke sygdom. Hun fik moderkagebiopsien taget, da hun var 11 uger henne – og fik svar på undersøgelserne for den genetiske sygdom en uge efter. Dette foster viste sig heldigvis ikke at have sygdommen.

Helgenomsekventering har for dette par haft en afgørende betydning. De fik afklaring af, hvad deres barn fejlede og fik også mulighed for prænatal diagnostik i fremtidige graviditeter. Parret kan nu i denne graviditet glæde sig og ikke være bekymrede, som de ellers ville have været, hvis årsagen til misdannelserne hos det mistede barn var uafklaret. Var diagnosen ikke fundet, ville parret skulle afvente resultatet af ultralyds-skanningen i 2. trimester.

Patientcase 4

En kvinde blev i første graviditet fulgt pga. svær væksthæmning, ca. -44%, hos fosteret. Barnet, en pige, blev grundet dette forløst før termin, allerede i 35. graviditetsuge. Pigen trivedes dårligt og var indlagt talrige gange pga. infektion, hvilket gav mistanke om immundefekt hos hende. Seks måneder gammel blev der iværksat genetisk udredning i håbet om at kunne bekræfte en eventuel immundefekt hos hende. Der blev foretaget en omfattende genetisk sekventering (exomsekventering, WES), hvor man dog ikke fandt en sikker genetisk årsag til immundefekt hos pigen. Pigen blev forsat fulgt hos børnelægerne, ikke kun på grund af infektionstendensen, men også på grund af forsinket udvikling og lille vækst. Da pigen havde flere forskellige symptomer, var mistanken om genetisk sygdom høj, og man gentog derfor den genetiske analyse. Men igen uden at finde en genetisk forklaring på hendes symptomer. Hele udredningsforløbet, usikkerheden omkring diagnosen og de mange hospitalsbesøg har tæret hårdt på familien.

Kvinden bliver så gravid igen. Der foretages en moderkageprøve, der viser et foster med normale kromosomer. Grundet det tidligere forløb følges kvinden tæt. Ved gennemskanningen i 21. graviditetsuge findes små biometrier (lille vækst) hos fostret og muligvis også defekt af både hjernebjælken og lillehjernen. Parret kommer til genetisk rådgivning, hvor det besluttet, at en omfattende genetisk analyse af fosteret er relevant. Der iværksættes helgenomsekventering (WGS) via NGC. Man vil forsøge at sammenligne data fra fosteret med parrets pige, da aktuelle graviditetsforløb ligner det tidligere graviditetsforløbet med

den syge pige. Inden der kommer svar på de genetiske analyser, vælger parret - efter tilladelse fra Abort-samrådet - at afbryde graviditeten.

Analyse af data fra WGS viser efterfølgende to sygdomsfremkaldende ændringer i genet *RNU4ATAC*, både hos foster og hos parrets pige. Dette kan forklare symptomerne hos begge og er foreneligt med Roifman syndrom, en autosomal recessivt nedarvet sygdom.

Da det syge foster havde samme symptombillede som parrets syge datter, var det relevant at gentage de genetiske analyser med helgenomsekventering med undersøgelse af både datter og det aborterede foster. I denne situation gav det god mening at gentage den omfattende genetiske analyse idet, der ved helgenomsekventering (WGS) er en kendt højere detektionsrate end ved exomsekventering (WES).

Den diagnostiske afklaring betyder, at det nu er muligt at tilbyde prænatal diagnostik i parrets fremtidige graviditeter. Både ægsortering og tidlig invasiv diagnostik er muligt. Helgenomsekventering har desuden betydet, at parret har fået en forklaring på deres datters sygdom, hvilket betyder, at hun kan få en mere målrettet behandling.

Dette eksempel viser, at det giver mening at gentage en omfattende genetisk analyse, hvis der tidligere er undersøgt med exomsekventering (WES) grundet højere detektionsrate ved helgenomsekventering (WGS) end ved WES. I dette tilfælde har det været afgørende. Ved helgenomsekventering (WGS) blev der påvist varianter i den ikke-kodende del af genomet. Ved helgenomsekventering (WES) undersøges kun den kodende del (ca. 2% af genomet), hvilket er årsagen til, at sygdommen ikke blev påvist tidligere.

Bedre mulighed for at tilbyde helgenomsekventering til gravide og par, der har aborteret et sygt foster, giver mere viden til føtalmedicinerne, som dermed kan yde bedre rådgivning og information til andre par, som kan stå i samme situation. Det samarbejde, der er foregået med at få udstukket kriterierne for helgenomsekventering i NGC-regi, har været lærende og informativt og gør, at man i føtalmedicinsk regi er mere opmærksom på, om det kan være relevant at tilbyde andre undersøgelser end kromosom mikroarrayanalyse, som er standardtilbuddet i fosterdiagnostik.

Det tværfaglige samarbejde, der foregår mellem føtalmedicinske afdelinger og klinisk genetiske afdelinger, er uvurderligt til rådgivning af par, som er i lignende situationer. Det øger udbredelsen af den viden, man får, til at forbedre rådgivning og information til gravide par.

Set fra patientens perspektiv har svaret på helgenomsekventeringen kunnet give dem en forklaring, hvilket fremover i en ny graviditet kan lette dem for det psykiske pres, det er ikke at vide, om barnet vil blive raskt eller sygt. Med tidlig fosterdiagnostik, kan de få en afklaring tidligt i graviditeten.

Beskrevet med patientens egne ord:

Vores første datter har fået en omfattende genetisk udredning - den sidste var i 2022 – hvilket ikke har givet os svar på hendes symptomer. At vi fik lov til at lave en helgenomsekventering på vores anden datter, har været nøglen til at finde årsagen på begge vores døtres sygdom.

Diagnosen vil nu muliggøre, at børnelæger kan tilbyde vores første datter en bedre og mere målrettet behandling, hvilket i sidste ende vil betyde både et bedre og længere liv for hende. For eksempel, kan hun nu få behandling for hendes genetisk betingede immundefekt (hun har indtil videre ikke været i behandling for dette). Derudover får vi nu mulighed for at få et barn uden sygdomme enten via PGT (ægsortering) eller normal opnået graviditet med invasiv fosterdiagnostik.

Patientcase 5

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

Gravid. Ved første ultralydsundersøgelse i første trimester var alt normalt.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Med misdannelsesscanning blev der fundet en lillehjerne, der var signifikant mindre end normalt. De bliver tilbudt fostervandsundersøgelse med chromosomal microarray, og da den er normal laves efterfølgende triogenom.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Ved helgenomsekventering trio-analysen blev påvist en sygdomsfremkaldende variant i DLL1. Genet DLL1 er for første gang i 2019 beskrevet som et neurokognitivt misdannelsessyndrom. Ingen af os, der var involverede kendte syndromet eller havde forud hørt om dette gen. Parret ønsker nu at afbryde graviditeten. Parret er siden blevet gravide på ny og har fået foretaget moderkageprøve, som har vist at kommende barn i nuværende graviditet er raskt.

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

Fx:

- Vi havde aldrig stillet denne diagnose uden den screening af alle gener, som helgenomsekventering bygger på.
- Udredningsforløbet vurderes at være kortere, end hvis patienten ikke havde fået tilbud om en helgenomsekventering.
- Vi lærer om nye sygdomme i fosterlivet.
- Parret fik et reproduktivt valg.

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

Det havde stor værdi for patienten af flere grunde:

Det var afgørende for dem, ift. at tage beslutningen om abort.

Det var rart for patienten at få en konkret grund til, hvorfor barnet var sygt.

Det var trygt for patienten at få at vide, at samme sygdom ikke var garanteret ved ny graviditet.

Det var trygt for patienten at få at vide, at man ville kunne tjekke for samme genfejl i en fremtidig graviditet.

Klinikerperspektiv

Det semistrukturerede fokusgruppeinterview med sundhedsfagligt personale blev afholdt den 31. august 2023. Der deltog i alt ti personer i interviewet. Sammenfatningen af interviewet har været forelagt og er godkendt af deltagerne. Interviewet afspejlede nedenstående perspektiver.

Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for patientgruppen?

Helgenomsekventering har overordnet set været et meget stort skridt fremad. Klinikerne fremhævede vigtigheden af at (omfattende) genetisk udredning kan bidrage til diagnostisk afklaring, og dermed minimere usikkerheden, når et ultralydsfund giver anledning til en mistanke om sygdom hos fosteret.

Afklaringen betyder enormt meget ift. parrets valg om enten at fortsætte eller afbryde graviditeten. Klinikerne understregede, at muligheden for at kunne tilbyde omfattende genetiske undersøgelser betyder rigtig meget for denne patientgruppe, fordi det har livsomlæggende betydning for parrene, at deres kommende barn tidligt får eller frikendes for en diagnose. Herved får de muligheden for at fravælge et meget sygt barn, eller få specifik og tilrettet behandling for det syge barn omkring og efter fødslen, hvilket kan have afgørende betydning for barnets morbiditet eller mortalitet. Diagnostisk afklaring (og derved diagnostisk udbytte) er således ekstremt vigtigt i denne patientgruppe.

Som eksempel blev fremhævet en patientcase, hvor der på ultralydsscanning blev fundet misdannelser, der kan være forbundet med en række forskellige tilstande/syndromer. Helgenomsekventering viste en genetisk diagnose forbundet med et specifikt syndrom, hvor der er gode behandlingsmuligheder. Parret var lettet over afklaringen og valgte at fortsætte graviditeten.

I patientgruppen *føtal medicin* var man, også før NGC blev oprettet som styrelse, godt i gang med genetisk diagnostik, herunder med omfattende genetiske analyser, men tilbuddet i regi af NGC har medført et øget nationalt samarbejde, hvor de faglige eksperter i langt højere grad end tidligere mødes på tværs nationalt og drøfter indikationer mv., hvilket klinikerne italesætter som meget værdifuldt for alle parter.

Klinikerne anførte, at der er behov for at justere i de indikationer, der blev besluttet ifm. specialistnetværkets afgrænsning af patientgruppen. Ud fra ny forskningsbaseret viden ses, at andre grupper end de aktuelt beskrevne vil få et større udbytte af en helgenomsekventering.

Hvordan stemmer effekterne med jeres forventninger?

Nogle forventninger er helt sikkert indfriet, men der er også udfordringer. Klinikerne gav udtryk for begejstring over det diagnostiske udbytte ved helgenomsekventering, der til tider overgår forventningerne – fx et diagnostisk udbytte på 30-50% for nogle grupper.

Hvad er alternativet til helgenomsekventering?

Klinikerne melder samstemmende, at det vil være fuldstændigt utænkeligt at stoppe tilbud om helgenomsekventering i denne patientgruppe. Der er ingen vej tilbage - ud fra et hensyn til værdi for patienten.

Fra klinikerens perspektiv ville det også være meget svært, at sidde over for et par og kende til et diagnostisk værktøj, som kunne give afklaring, men som man ikke ville kunne tilbyde.

Hvad er de(n) bedste patientcase(s) I kan fortælle, hvor helgenomsekventering har haft afgørende betydning?

Klinikerne fremhæver, at der er utrolig mange gode cases om betydningen af genetisk diagnostik til patientgruppen. En case blev fremhævet, hvor et par havde måttet afbryde en graviditet pga. hydrocephalus hos

fostret. Forløbet gentog sig i en efterfølgende graviditet. I denne forbindelse fandt man den genetiske årsag til sygdom hos fostrene og fandt, at der er anlægssbærere i familien. Den genetiske diagnose betød, at parret blev henvist til PGT (ægsortering), og dermed kan undgå risikoen for at skulle igennem en senabort for 3. gang. Det betød også meget for familien, at andre familiemedlemmer også kunne få den viden.

Der er også cases, hvor visheden om den specifikke diagnose betyder, at parret vælger at fortsætte graviditeten, fordi de helt konkret ved, hvilken specifik lidelse barnet har og hvilke behandlingsmuligheder der er. Der er også mange par, hvor der er anomalier/ultralydsfund, der ligger i gråzonen, og hvor helgenomsekventering viser et normalt resultat, og dermed bidrager til at betrygge parrene. Den afklaring er fantastisk for såvel klinikere som patienter.

Endelig er der i denne patientgruppe mange par, hvor der er stillet en genetisk diagnose ifm. en tidligere graviditet, og hvor diagnosen betyder, at man kan tilbyde prænatal diagnostik (moderkageprøve) i den aktuelle graviditet. Det har meget stor betydning for parrene derved at kunne få en afklaring ift. valg om at fortsætte eller afbryde graviditet.

Er der eksempler på cases med negative konsekvenser?

Forlænget ventetid pga. mange analyser og knappe ressourcer i de kliniske miljøer er generelt en udfordring. For parrene er ventetiden også svær at skulle igennem, særligt når tiden med uvished bliver længere eller i få tilfælde strækker sig udover abort-grænsen.

En anden udfordring, kan være, hvis et par har fået et normalt svar på en helgenomsekventering og så føder et barn, som alligevel fejler noget. Der er ikke 100% garanti for, at man finder noget ved helgenomsekventering, hvilket også er vigtigt at informere forældre om.

Risiko for sekundære fund er en negativ konsekvens, men som i praksis ikke fylder så meget.

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

Klinikerne anførte, at vi i Danmark er meget langt fremme indenfor fosterdiagnostik. Det er ret unikt, at vi i Danmark har implementeret et nationalt tilbud om helgenomsekventering og drøfter tilbuddet på nationalt plan.

Giver jeres erfaringer fra litteraturen anledning til, at vi skal tænke anderledes og i givet fald hvordan?

Klinikerne oplever det vanskeligt, at få denne patientgruppe prioriteret i tilstrækkelig grad hos beslutningstagere i sammenligning med eksempelvis kardiologien eller cancer-området og gav udtryk for et ønske om en mere ligelig politisk prioritering af de forskellige patientgrupper.

Brede perspektiver på national implementering

Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet?

Arbejdet fx i regi af de nationale specialistnetværk har også i nogle tilfælde givet udvalgte fagpersoner en adgang til politiske indsigter, som ikke alle har haft kendskab til. Indenfor det føtal-medicinske område har man en god og lang tradition for vidensdeling og for at drøfte faglige emner med hinanden, og den nationale implementering har yderligere styrket samarbejdet. Der er desuden opstået nye samarbejdsfora som styrker området.

Er der fx opnået en øget lighed for patienterne ifm. det nationale tilbud om helgenomsekventering?

Tilbuddet om helgenomsekventering har haft en meget stor betydning for samarbejdet nationalt. Arbejdet med afgrænsning af indikationerne har igangsat mange gode drøftelser, og har foranlediget udarbejdelse af

nye guidelines i regi af DFMS i foråret 2023. Det har betydet en langt større ensretning på området og større lighed i tilbuddet nationalt.

Klinikerne anførte omvendt, at de oplever en udfordring i lovgivningen, hvor der aktuelt ikke er mulighed for at tilbyde indgifte par behandling med PGT (ægssortering), hvilket giver ulighed i sundhed ift. andre borgere

Er der andet vi skal tænke på, når vi evaluerer patientgruppen?

Klinikerne anførte, at helgenomsekventering kommer til at overtage mange af de andre analyser, som tilbydes i dag, så volumen af opgaven bliver enorm.

Klinikerne fremhævede, at noget helt særligt i netop denne patientgruppe er, at nogle af de konsekvenser af en genetisk diagnose, der kan komme i spil, er muligheden for at afbryde en graviditet.

Klinikerne anførte videre, at det er ærgerligt, at der som tidligere nævnt, er en oplevelse af, at området underprioriteres politisk sammenlignet med andre patientgrupper. Klinikerne nævnte, at det måske kan skyldes fordomme eller uvidenhed på området, som bliver en barriere for, at det føtalmedicinske område tages mere alvorligt hos beslutningstagere.

Hvis I skal pege på 3 parametre, som den vigtigste værdi for patientgruppen ved indførelse af helgenomsekventering, hvad er så det?

Klinikerne anførte følgende behov:

- Helgenomsekventering **skal** fortsætte i denne patientgruppe, og der skal ses på indikationerne, så tilbuddet rammer en bredere patientgruppe end de nuværende indikationer.
- Svar på helgenomsekventering skal gå hurtigere.
- Administrative arbejdsgange, herunder juridiske arbejdsgange og krav skal reduceres og tilpasses, så det fungerer i en travl hverdag i praksis.

Litteraturgennemgang

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

Litteraturgennemgangen er gennemført med det formål at besvare det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) – ”hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *føtal medicin*?”. Spørgsmålet er godkendt af specialistnetværket. I den forbindelse skal det bemærkes, at specialistnetværket pointerer, at selv om fokus for litteraturgennemgangen jf. PICO er klinisk effekt, så er diagnostisk udbytte særlig vigtigt for patientgruppen. Det skyldes, at formålet med prænatal diagnostik er at give parret/den gravide svar, der kan have konsekvenser for graviditeten, hvorfor diagnostisk udbytte ofte er et væsentligt og evt. eneste mål for effekt i hovedparten af artikler vedr. anvendelse af WES/WGS til patientgruppen *føtal medicin*.

Patientgruppen *føtal medicin* indeholder i anbefalingerne fra 2022 indikationerne:

- Gravid hvor der hos fosteret i 1. trimester/tidlig 2. trimester er påvist nakkefold på ≥ 4 mm.
- Gravid hvor der hos fosteret er påvist svær væksthæmning før uge 32.
- Dødt foster/barn (intrauterin/perinatal død eller pga. spontan- eller provokeret abort), og hvor der er fundet misdannelse/anomali, eller andre fund der giver mistanke om genetisk betinget sygdom.

Litteraturgennemgangen søgte som udgangspunkt at belyse effekt af helgenomsekventering for patientgruppen som helhed.

Søgning PubMed databasen udført i september 2023 efter sekundærlitteratur publiceret indenfor de seneste 5 år. Artikler identificeret ved databasesøgning, samt referencer angivet af specialistnetværket, blev screenet ud fra inklusionskriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Kun studier der benyttede heleksom- og/eller helgenomsekventering (WES/WGS), og som opgjorde en form for klinisk effekt som outcome, blev inkluderet. Studier der vedrører få patienter og/eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme blev ekskluderet, for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

Ved screeningen blev identificeret i alt otte sekundærartikler, der udgør evidensgrundlag for litteraturnemgangen (DFMS arbejdsgruppe 2023 et al. 2023; Harding et al. 2020; Mellis et al. 2022; Monaghan et al. 2020; Mone et al. 2021a,b; Pauta et al. 2022; Shreeve et al. 2023). Det skal bemærkes at screeningen, som forventet af specialistnetværket, resulterede i eksklusion af en række artikler, fordi de ikke rapporterede en form for klinisk effekt, men alene rapporterede diagnostisk udbytte som outcome.

De udvalgte artikler relateret til patientgruppen *føtal medicin*

Blandt de otte inkluderede artikler vedrører syv artikler prænatal diagnostik hos fostre med et bredt spektrum af misdannelser/anomalier, herunder ét studie, der vedrører en undergruppe af føtale misdannelser/anomalier med non-immun føtal hydrops (NIHF) (Mone et al. 2021a), og ét studie der vedrører prænatal og tidlig postnatal diagnostik af medfødte misdannelser der blev eller kunne have været identificeret under graviditeten (Shreeve et al. 2023). Det sidste af de otte studier vedrører erfaringer hos kommende forældre i forbindelse med prænatal genetisk diagnostik (Harding et al. 2020). De otte artikler vedrører internationale populationer fra vestligt lande inkl. Danmark, og vurderes samlet at være repræsentative for patientgruppen *føtal medicin*.

De otte artikler vedrører klinisk anvendelse af omfattende genetiske undersøgelser, herunder WES og WGS (n=5) (DFMS arbejdsgruppe 2023 et al. 2023; Mellis et al. 2022; Monaghan et al. 2020; Mone et al. 2021b;

Shreeve et al. 2023), eller WES (n=3) (Harding et al. 2020; Mone et al. 2021a; Pauta et al. 2022). Artiklerne vurderes overordnet at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Omfattende genomisk diagnostik hos fostre med misdannelser/anomalier beskrives som komplekst, med behov for multidisciplinær involvering af fagpersoner med relevant ekspertise, da resultatet kan have betydning for graviditetsforløbet, og beslutninger ofte skal træffes indenfor en snæver tidsramme. Hertil kommer at den føtale fænotype vurderes indirekte, og ikke nødvendigvis kan beskrives fuldt ud fx med ultralyd, ligesom klinisk- og genetisk heterogenitet gør det vanskeligt (evt. umuligt) at skelne imellem fx isolerede/godartede og syndromale/alvorlige tilstande. Foreneligt hermed anbefaler tre expert opinions/klinisk retningslinje fra hhv. Danmark, England og USA at der tilbydes omfattende genetisk udredning med WES/WGS hos fostre med (alvorlige) misdannelser hvor standard udredning med kromosomal mikroarray (CMA) og/eller kromosomanalyse ikke har givet en forklaring (DFMS arbejdsgruppe 2023 et al. 2023; Monaghan et al. 2020; Mone et al. 2021b).

Diagnostisk udbytte ved omfattende prænatal genetisk diagnostik hos fostre med misdannelser/anomalier og normale kromosomer/CMA beskrives overordnet at være omkring 30% (dvs. diagnostisk merværdi *ud over* og signifikant højere end standardudredning med CMA). Diagnostisk udbytte varierer betydeligt afhængigt af bl.a. studiepopulation, inklusionskriterier, anvendt metode/diagnostisk strategi mm (fx varierende udbytte fra 5% til 89% ved meta-analyse af 72 studier (Mellis et al. 2022)), og er generelt højest ved multiple anomalier og selektion for sandsynlig monogen ætiologi.

En prænatal genetisk diagnose beskrives at kunne have (afgørende) betydning for kommende forældres reproduktive autonomi og reproduktive valg, fx ved at bidrage med diagnostisk afklaring ved klinisk heterogene tilstande, herunder syndromale tilstande hvor den fulde fænotype ikke nødvendigvis kan beskrives prænatalt med ultralyd (fx intellektuelt handicap eller medfødte stofskiftesygdomme). Klinisk effekt af en prænatal genetisk diagnose beskrives som at bidrage til parrets reproduktive beslutninger (fx om at afbryde graviditet); mere målrettet prænatal og tidlig postnatal klinisk håndtering (fx in utero behandling eller planlægning af fødsel og neonatal behandling), herunder undgå unødigt langvarig diagnostisk odysse efter fødslen. Desuden bidrager det til rådgivning om gentagelsesrisiko og fremtidige reproduktive muligheder (fx prænatal diagnostik, præimplantations genetisk test eller evt. gamet-donation). Ét studie fandt at en prænatal diagnose havde betydning for klinisk håndtering hos 26%-79%, men at også negative (ikke-diagnostiske) resultater havde betydning for forældrenes og klinikernes beslutningsproces.

De otte sekundærartikler omfatter seks systematiske reviews, hvoraf flere finder at de tilgrundliggende studier er af høj kvalitet. Der beskrives dog begrænsninger ifa. bl.a. heterogenitet blandt studiepopulationer og -størrelse, sekventerings- og analysetilgang, og hvorvidt fortolkning inkluderede information om postnatal/postmortem fænotype, hvilket relateres til forskelle i diagnostisk udbytte. Desuden nævnes behov for yderligere studier mhp. øget viden om genotype-fænotype sammenhænge indenfor det prænatale område, samt mere viden om indikation for og effekt af omfattende genetisk diagnostik inkl. helgenomsekventering for patientgruppen.

Herunder findes opsummering af konklusioner og perspektiver fra de inkluderede artikler. Resumé af artiklerne findes i bilag 3.

Evidenssyntese

De otte inkluderede sekundærartikler omfatter syv artikler vedrørende prænatal diagnostik hos fostre med misdannelser/anomalier, samt én artikel der belyser erfaringer hos kommende forældre i forbindelse med

prænatal diagnostik. De syv artikler vedrørende prænatal diagnostik beskrives kronologisk (nyeste først) med det formål at anskueliggøre udviklingen på et område i hastig udvikling.

Syv artikler vedrørende prænatal diagnostik hos fostre med misdannelser/anomalier:

1. National klinisk retningslinje fra Dansk Føtalmedicinsk Selskab (DFMS) om anvendelse af WES og WGS i prænatal diagnostik hos fostre med misdannelser/anomalier mistænkt for monogen ætiologi, og normal kromosomal mikroarray (CMA) (DFMS arbejdsgruppe 2023 et al. 2023).
2. Systematisk review og meta-analyse af Shreeve et al. om merværdi ved WGS sammenlignet med CMA og exom sekventering til præ- og postnatal diagnostik af medfødte misdannelser der blev eller kunne have været identificeret under graviditeten, og hvor CMA var normal (Shreeve et al. 2023).
3. Systematisk review og meta-analyse af Mellis et al. om prænatal genetisk diagnostik inkl. WES og WGS hos fostre med misdannelser og normal karyotype/CMA (Mellis et al. 2022).
4. Systematisk review og meta-analyse af Pauta et al. om prænatal genetisk diagnostik med WES hos fostre med multisystem-misdannelser og normal karyotype/CMA (Pauta et al. 2022).
5. Prospektivt kohortestudie kombineret med systematisk review og meta-analyse om prænatal genetisk diagnostik inkl. WES hos fostre med non-immun føtal hydrops (NIHF), evt. kombineret med misdannelser, og normal karyotype/CMA (Mone et al. 2021a).
6. Expert opinion af Mone et al. (2021b) fra the Fetal Genomics Steering Group of the British Society for Genetic Medicine, på vegne af the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Vedrører prænatal diagnostik med WES/WGS hos fostre med misdannelser/anomalier (Mone et al. 2021b).
7. Expert position statement af Monaghan et al. på vegne af the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), om brug af WGS og (primært) WES ved prænatal diagnostik hos fostre med misdannelser (Monaghan et al. 2020).

Én artikel vedrørende erfaringer hos kommende forældre i forbindelse med prænatal diagnostik:

8. Mixed-methods systematisk review af Harding et al. om erfaringer hos kommende forældre i forbindelse med prænatal genetisk diagnostik med CMA eller WES på baggrund af forskellige indikationer som fx misdannelser/anomalier på UL-scanning, forhøjet risiko ved 1. trimester screening eller familieanamnese mm. (Harding et al. 2020).

Syv artikler vedrørende prænatal diagnostik hos fostre med misdannelser/anomalier:

Ad. 1: Den danske kliniske retningslinje er udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Føtalmedicinsk Selskab (DFMS). Den indeholder evidensgraderede kliniske anbefalinger for prænatal diagnostik med WES/WGS hos fostre med misdannelser/anomalier, mistænkt for monogen ætiologi og normal kromosomal mikroarray (CMA), patientinformation, samtykke og svarafgivelse, baseret på systematisk litteraturgennemgang og tværfaglige drøftelser samt høringsproces (DFMS arbejdsgruppe 2023 et al. 2023).

Anbefalinger:

- WES/WGS bør som hovedregel tilbydes ved abnorme føtale ultralydsfund, hvor CMA ikke har påvist en diagnose, ved NGC-indikationerne (stor nakkefold, små biometrier eller dødt foster/nyfødt/ab pro),

samt øvrige tilstande med misdannelser beskrevet under diagnostisk udbytte (nedenfor). Der henvises til retningslinjen for detaljer.

- Der bør i særlig grad overvejes WES/WGS ved indgifte par med ultralydsfund.
- Planlægning af forløbet inkl. hvilke undersøgelser der er relevante bør foregå som et samarbejde mellem eksperter i hhv. klinisk genetik, genomsekventering og føtalmedicin.
- Informations- og rådgivningsopgaven er central, og bør omfatte både prætest og posttest information/rådgivning.

Diagnostisk udbytte

Diagnostisk udbytte ved prænatal WES/WGS ved fund af UL-anomalier efter normal CMA:

Tilstande, hvor der jf. NGC-anbefaling som hovedregel er indikation for WGS/WES:

- 1.trim nakkefold (>3,5 mm) hvor der ved tidlig gennemskanning er nakkeødem eller andre UL-anomalier, eller 1. trim nakkefold (>6,0 mm): 32,4%-44,7%.
- Abnormt små biometrier før uge 32: 11-15% (isoleret), 29-67% (ikke isoleret, inkl. skelet dysplasi).
- Intrauterin/perinatal død eller ab pro: Ved misdannelser svarende til disse. Ved død, hvor udredning ikke har givet forklaring: 6-12%.

Øvrige tilstande, hvor der som hovedregel er indikation for WGS/WES:

- Skeletanomalier 42%-63%; Neuromuskulære/(FADS) 20%-54%; Non-immun hydrops fetalis (NIHF) 22%-37%; CNS-misdannelser 12%-22%; Diafragma hernie 10-20%; Multiple anomalier 29%-33%.

Klinisk effekt

En prænatal genetisk diagnose beskrives at kunne have betydning for parrets reproduktive autonomi og reproduktive valg, herunder fx afbrydelse af graviditeten, og give information ift. postnatale forløb og behandling. Hertil kommer rådgivning om betydningen af evt. genetiske fund for parrets gentagelsesrisiko samt tilbud i kommende graviditet. Den kliniske retningslinje nævner tekniske begrænsninger ved (prænatal) WES/WGS, hvorfor et normalt resultat reducerer, men ikke eliminerer risiko for genetisk sygdom hos et foster med misdannelser. Den aktuelle evidens er heterogen, men der er hastig udvikling i teknologi, muligheder og udfordringer på området, hvorfor den kliniske retningslinje bør opdateres regelmæssigt.

Ad. 2: Det systematisk review og meta-analyse af Shreeve et al. belyser merværdi ved WGS sammenlignet med exom sekventering (ES) og kromosomal mikroarray (CMA) ved både prænatal og postnatal diagnostik af medfødte misdannelser der blev eller kunne have været identificeret under graviditeten, og hvor CMA var normal. Reviewet omfatter n=18 studier, hvoraf n=8 var prænatale kohorter og n=10 var postnatale kohorter, herunder analyser postmortem (postnatal), neonatalt eller hos børn <12 mdr. med medfødte misdannelser, der kunne være blevet identificeret ved prænatal ultralyd (Shreeve et al. 2023).

Diagnostisk udbytte

Samlet diagnostisk udbytte ved WGS over CMA i de 18 studier var 26% (95% CI 18-36%), fordelt på hhv. 16% (95% CI 9-24%) og 39% (95% CI 27-51%) for den prænatale og postnatale kohorte. Udbyttet var højest hvor sekventering blev udført sv.t. NHS Englands prænatale ES R21 kriterier, hvilket understøtter dette som et robust udvælgelseskriterie. I tre studier, der sammenlignede WGS vs. ES (både præ- og postnatalt), var samlet udbytte ved WGS over ES ikke-signifikant på 1% (95% CI 0%-4%).

Klinisk effekt

Elleve af de 18 studier lavede WGS på forskningsbasis, 4 på klinisk basis, og resten usikker/ikke specificeret. Hvor dokumenteret var samlet svartid (turnaround time (TAT)) for WGS 18 dage (interval 1-912 dage). Kun

ét studie rapporterede TAT for CMA og ES på 31 ± 8 dage, hvorfor sammenligning ikke var mulig. Den nødvendige mængde DNA til WGS vs. CMA og ES var hhv. 100 ng (± 0) og 350 ng (± 50) ($p=0,03$).

Ifølge forfatterne skal prænatal diagnostik skal varetages med forsigtighed, da resultatet kan have betydning for graviditetsforløbet, og den fulde fænotype ikke nødvendigvis kan beskrives fuldt ud med ultralyd. Forfatterne beskriver, at mens der er evidens for øget klinisk effekt af WGS til postnatal diagnostik af sjældne sygdomme, særligt hos børn, så er effekten i forhold til ES i prænatal setting endnu ikke fuldt belyst. Pba. metaanalysen findes signifikant øget udbytte på 26% af WGS over CMA ved medfødte misdannelser. Forfatterne bemærker, at udbytte ved WGS i en "ikke-screenet population" sandsynligvis er højere end fundet i dette review, da fx fund af aneuploidi, CNV'er og ubalancerede strukturelle varianter ville øge udbyttet yderligere over ES. Forfatterne konkluderer, at der i øjeblikket er utilstrækkeligt evidens til at anbefale brugen af WGS over CMA kombineret med ES (enten prænalt eller postnalt), da det samlede udbytte er lille og statistisk ikke-signifikant, men at udbyttet sandsynligvis vil stige over tid, efterhånden som der opnås øget viden om fx ikke-kodende- og komplekse strukturelle varianter. Set fra et laboratoriemæssigt perspektiv kræver WGS mindre føtal DNA end trinvis analyse med QF-PCR/karyotype, CMA og ES, og har potentielt kortere svartid, hvilket kan bidrage til at lette beslutningsprocessen. Forfatterne nævner begrænsninger ifa. få inkluderede studier og betydelig heterogenitet mellem studierne, samt at de fleste studier udførte WGS på forskningsbasis, hvorfor den opgjorte svartid (TAT) kan være længere end i en klinisk setting, hvorfor der er behov for yderligere studier der sammenligner prænatal WGS og ES.

Ad. 3: Det systematiske review og meta-analyse af Mellis et al. vedrører prænatal diagnostik inkl. WES og WGS hos fostre med misdannelser og normal karyotype/kromosomal mikroarray (CMA), baseret på 72 rapporter fra 66 studier, herunder $n=3$ studier med WGS (Mellis et al. 2022).

Diagnostisk udbytte

Samlet diagnostisk udbytte af exom sekventering efter normal CMA/karyotype var 31% (95% CI 26%–36%), og signifikant højere ved selektion for sandsynlig monogen ætiologi vs. ikke-selekterede tilfælde (42% vs. 15%). Diagnostisk udbytte varierede signifikant afhængigt af fænotypen, fra 53% (95% CI 42%–63%) for isolerede skeletanomalier til 2% (95% CI 0%–5%) for isoleret stor nakkefold. Det diagnostiske udbytte blandt de inkluderede studier varierede fra 5% til 89%. Gennemsnitlig svartid var 20 dage (interval 4-141).

Klinisk effekt

Syv rapporter opgjorde eksplicit betydning af prænatal ES på den kliniske håndtering, og fandt at resultat af ES påvirkede mindst én af følgende hos 26%-79% af graviditeterne:

- (i) beslutning om afbrydelse af graviditet
- (ii) præ- eller perinatal behandling
- (iii) fremtidig reproduktiv planlægning
- (iv) rådgivning om gentagelsesrisiko.
- Tre studier fandt at såvel negative som diagnostiske resultater påvirkede forældrenes og klinikernes beslutningstagning, hvilket indikerer, at betydningen af prænatal ES bør evalueres ud fra flere parametre end diagnostisk udbytte alene.

Forfatterne konkluderer, at prænatal ES er et effektivt værktøj, og giver en diagnose hos yderligere 31% af fostre med misdannelser, når CMA/karyotype er ikke-diagnostisk. Diagnostisk udbytte afhænger af det/de berørte organsystemer og kan optimeres ved multidisciplinær udvælgelse ift. sandsynlig monogen årsag. Prænatal ES kan have betydning for klinisk håndtering (angivet hos 26%-79%), fx afbrydelse af graviditet eller prænatal behandling, hvorfor resultaterne skal foreligge hurtigt. Studierne var generelt af høj kvalitet

med standardiseret rapportering hvilket muliggjorde sammenligning. Forfatterne nævner behov for yderligere studier af klinisk effekt af prænatal ES, herunder hvilke graviditeter der har størst gavn, så fordele for familier og sundhedssystemerne optimeres. Forfatterne nævner begrænsninger ifa. betydelig heterogenitet blandt inkluderede studier ift. population, prøvestørrelse, sekventerings- og analysetilgang, variantfortolkning, og hvorvidt fortolkning inkluderede information om postnatal/post-mortem fænotype, som alle sandsynligvis påvirker det diagnostiske udbytte.

Ad. 4: Det systematiske review og meta-analyse af Pauta et al. vedrører prænatal genetisk diagnostik hos fostre med multisystem-misdannelser og normal karyotype/kromosomal mikroarray (CMA), baseret på 17 studier med WES (ingen inkluderede studier anvendte WGS) (Pauta et al. 2022).

Diagnostisk udbytte

Samlet diagnostisk udbytte af prænatal ES (pES) hos fostre med multisystem-misdannelser og normale kromosomer var 33% (95% CI, 27 – 40%), med ensartet udbytte ved solo vs. trio analyse (30% vs. 35%). Diagnostisk udbytte blandt de 17 studier varierede fra 15% til 71%, med udbytte på 15% og 38% i to studier med >100 cases.

Klinisk effekt

Klinisk effekt af en rettidig prænatal genetisk diagnose omfatter:

- Muliggør genetisk rådgivning.
- Har betydelig værdi for prænatal og perinatal medicinsk behandling.
- Giver par mulighed for at træffe fremtidige reproduktive beslutninger.
- Det øgede diagnostiske udbytte ved pES hos fostre med multisystemanomalier forventes at bidrage yderligere til forældres beslutningstagning ved at tilføje information om fx intellektuelle/neuromuskulære udfordringer til de observerede strukturelle misdannelser.

Forfatterne konkluderer, at diagnostisk udbytte var 33% hos fostre med multisystem-misdannelser, når CMA eller karyotypering ikke havde givet en diagnose, hvorfor det vurderes relevant at tilbyde pES i sådanne tilfælde. Kvaliteten af de inkluderede studier var høj. Forfatterne nævner begrænsninger ifa. heterogene studiepopulationer, variation i inklusionskriterier, anvendt metode og fortolkningsstrategi. Hertil kommer generelle udfordringer ift. forskellig præsentation af hhv. prænatal og postnatal fænotype for samme syndrom, om end ES løbende øger viden om prænatal præsentation af forskellige sygdomme. Der er behov for yderligere studier om betydningen af genomsekventering hos fostre med multisystem-misdannelser mhp. at øge det diagnostiske udbytte.

Ad. 5: Mone et al. (2021a) beskriver prænatal genetisk diagnostik hos fostre med non-immun føtal hydrops (NIHF) og normal karyotype/kromosomal mikroarray (CMA). Artiklen er baseret på et prospektivt kohortestudie af trio-ES hos n=28 fostre med NIHF ud af 850 fostre med misdannelser og normal CMA/karyotype fra PAGE-studiet, kombineret med systematisk review og meta-analyse af 21 inkluderede studier med WES (ingen inkluderede studier anvendte WGS) (Mone et al. 2021a).

Diagnostisk udbytte

Diagnostisk udbytte ved pES blandt n=28 fostre med NIHF fra PAGE-studiet var 25%, efter standard udredning med CMA/karyotype var negativ. Meta-analyse af 21 studier fandt samlet diagnostisk udbytte ved pES på 29% (95% CI 24-34 %) ved NIHF, fordelt på hhv. 24% (95% CI 16-33%) og 38% (95% CI 28%-48%) ved hhv.

isoleret NIHF og NIHF med yderligere anomalier. Forfatterne beskriver, at en igangværende re-analyse i PAGE-kohorten kan øge det diagnostiske udbytte.

Klinisk effekt

Klinisk effekt af en prænatal genetisk diagnose omfatter:

- Væsentligt bidrag til beslutningstagen for forældre og klinikere, herunder fx ift. at afbryde graviditeten eller planlægning af neonatal pleje.
- Rådgivning om gentagelsesrisiko, herunder reproduktive muligheder fx præimplantations genetisk test.

Forfatterne beskriver, at NIHF er præget af betydelig heterogenitet, og yderligere er >170 gener associeret med NIHF, herunder en række syndromer forbundet med betydelig risiko for perinatal død eller neuromuskulære forstyrrelser. På denne baggrund konkluderer forfatterne, at en WES- eller WGS baseret tilgang kan bidrage til at optimere diagnostisk udbytte, frem for målrettet eller trinvis genpaneltest. Forfatterne nævner generelle udfordringer/begrænsninger ift. at prænatal diagnostik for NIHF er baseret på et øjebliksbillede, der kan udvikle sig eller forsvinde (fx nakkeødem), hvorfor der er behov for yderligere studier. I takt med øget viden om sygdomsgener og den prænatale fænotype vil diagnostisk udbytte ved NGS sandsynligvis forbedres. Forfatterne nævner begrænsninger ved det systematiske review ift. relativt få studier, som dog vurderedes relativt homogene. Sammenligning af ES og WGS var begrænset da ingen studier benyttede WGS. Forfatterne formoder at dette ændrer sig i de kommende år, og potentielt kan vise at WGS er mere effektiv på grund af dets alt-i-én-evne til at opdage de fleste kromosomale og genetiske forandringer.

Ad. 6: Expert opinion af Mone et al. (2021b) udgivet af the Fetal Genomics Steering Group of the British Society for Genetic Medicine på vegne af the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Artiklen beskriver evidens for og anvisninger til klinisk anvendelse af WGS og (særligt) WES hos fostre med misdannelser baseret på ikke-systematisk litteraturgennemgang (Mone et al. 2021b).

Anbefalinger (opinion points)

- Prænatal ES kræver multidisciplinær input fra specialister uddannet i genomisk medicin mhp. evidensbaseret, afbalanceret beslutningstagning.
- Prænatal fænotypering/billeddannelse udført af specialister er afgørende.
- Trio-analyse anbefales for hurtigere svar.
- Detaljeret præ- og posttest rådgivning skal gives af fagfolk med relevant ekspertise.
- Svartid skal reduceres ved klinisk pES (ideelt 2-3 uger), evt. ved at køre CMA og ES parallelt.
- Analyse af gener med kendt prænatal fænotype kan begrænse sekundære fund og VUS.

Diagnostisk udbytte

Hos ikke-selekterede fostre med misdannelser er diagnostisk udbytte ved pES 8,5-10,3% ud over standard prænatal genetisk/kromosomal testning, stigende til 15,4-18,9% hos fostre med multisystemanomalier. Diagnostisk udbytte kan øges ved omhyggelig selektion for sandsynlig monogen ætiologi, og forventes at stige efterhånden som der opnås ny viden. Dette indikerer behov for kuratering af det føtale genom, fx igennem internationale genomiske databaser som DECIPHER.

Klinisk effekt

Klinisk effekt af en præcis prænatal genetisk diagnose beskrives som:

- Bidrager til mere præcis rådgivning og beslutningstagning, så forældre kan træffe informerede beslutninger om deres graviditet.

- Bidrager til mere målrettet og effektiv prænatal og tidlig postnatal klinisk håndtering.
- Undgår langvarig 'diagnostisk odysse' som mange spædbørn med monogene sygdomme gennemgår.
- Muliggør rådgivning af forældrene om gentagelsesrisiko i kommende graviditeter, inkl. reproduktive muligheder herunder invasiv/ikke-invasiv prænatal test eller præimplantations genetisk test.

Forfatterne konkluderer, at når erfaringer med prænatal ES udbygges vil optimal anvendelse og begrænsninger blive tydeligere, hvilket – kombineret med øget viden om sundhedsmæssige og etiske aspekter – vil danne grundlag for nationale retningslinjer. Desuden vil teknologiske fremskridt som NIPT og potentielt prænatal helgenomsekventering, med mulighed for en alt-i-en test, udvide de fremtidige anvendelsesmuligheder. Forfatterne nævner begrænsninger/forbehold ift. at prænatal ES giver information om fosterets genom – ud over påvisning af fænotype-associerede varianter - med potentielle (etiske) implikationer for fosteret/barnet, forældrene og den bredere familie, fx mulighed for tilfældigheds-/sekundærfund, fund af non-paternitet eller slægtskab. Dette kræver tværfagligt input fra fagfolk med relevant ekspertise samt detaljeret præ- og posttest rådgivning. Forfatterne beskriver, at målrettet analyse af gener med kendt prænatal fænotype kan begrænse sekundære fund og VUS, men vil samtidig begrænse muligheden for at opdage nye sygdomsgener.

Ad. 7: Expert position statement af Monaghan et al. på vegne af the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), om brug af WGS og (især) WES ved prænatal diagnostik hos fostre med misdannelser, baseret på ikke-systematisk litteraturgennemgang (Monaghan et al. 2020).

Anbefalinger (position points):

- Targeteret analyse (enkeltgen/gen panel) anbefales som førstevalg ved mistanke om specifik diagnose.
- Exom sekventering kan overvejes hos foster med misdannelser hvor CMA/karyotype er uden fund. Trio-analyse anbefales.
- Præ- og posttest rådgivning af sundhedsprofessionelle med relevant ekspertise anbefales.
- Vedrørende føtale tilfældighedsfund: Det anbefales at rapportere højpenetrante patogene varianter påvist i gener uden kendt føtal fænotype, men kendt associeret med moderat til svær sygdom barndommen, da mange af disse ikke kan påvises ved føtal billeddiagnostik, fx ikke-syndromisk intellektuelt handicap eller metaboliske tilstande.

Diagnostisk udbytte

To nyere større prospektive studier har vist øget diagnostisk udbytte på 8-10% ved prænatal ES efter normal karyotype/CMA hos fostre med misdannelser, og udbyttet er stærkt korreleret med antal føtale misdannelser (udbytte 15%-19% hos fostre med mere end én anomali).

Klinisk effekt

Klinisk effekt af en prænatal genetisk diagnose beskrives at bidrage med:

- Prognostisk information om fosteret og betydning for prænatal håndtering, herunder reproduktive beslutninger, in utero terapi, planlægning af fødsel og neonatal behandling, hvilket potentielt kan bidrage til reduceret morbiditet og dødelighed.
- Forbedret vurdering af gentagelsesrisiko, herunder genetisk rådgivning om fremtidige reproduktive muligheder, fx præimplantations genetisk test, prænatal diagnostik eller evt. gamet-donation.
- Muliggør bærertest hos risikopersoner og muligvis for fremtidige graviditeter.

Overvejelse ift. økonomi omfatter:

- Omkostningseffektivitet af prænatal ES er ikke kendt og vanskelig at belyse. Ved sammenligning af ES med standardudredning for pædiatriske neuro-udviklingsforstyrrelser skønnes ES omkostningseffektivt.
- Prænatal ES kan potentielt være omkostningseffektivt hvis det eliminerer behov for enkeltgen/genpanel analyse, fx hvis den prænatale fænotype ikke entydigt peger mod en specifik diagnose.
- Prænatal ES kan desuden potentielt være omkostningseffektivt hvis det bidrager til forbedret planlægning af graviditet/fødsel, mulig in utero behandling eller undgå en neonatal metabolisk krise; eller anbefaling af palliativ behandling ved en fatal prognose.

Forfatterne konkluderer, at prænatal ES kan overvejes hos et foster med en/flere betydelige misdannelser, når rutinediagnostik er uden fund. Prænatal ES kan bidrage til øget viden om sygdomsspektret for kendte og nye sjældne sygdomme, herunder om lethale tilstande hvor den fulde fænotype måske endnu ikke er kendt. Forfatterne beskriver generelle begrænsninger ifa. afklaring af føtale anomalier, da den føtale fænotype vurderes indirekte og afhænger af bl.a. fosterets alder, position, og det billeddiagnostiske udstyr, samt at der er behov for yderligere forskning til at belyse området.

En artikel vedrørende erfaringer hos kommende forældre i forbindelse med prænatal diagnostik:

Ad. 8: I et mixed-methods systematisk review beskriver Harding et al. erfaringer hos kommende forældre ifm. prænatal genetisk diagnostik med kromosomal mikroarray (CMA) eller WES på baggrund af forskellige indikationer som fx misdannelser/anomalier på UL-scanning, forhøjet risiko ved 1. trimester screening eller familieanamnese mm. (Harding et al. 2020).

Klinisk effekt/erfaringer fra kommende forældre

Det systematiske review af 14 studier (10 kvalitative og 4 kvantitative) omfattede 914 deltagere, hvoraf 236 (26%) var partnere. Seks studier fokuserede på erfaringer efter testresultaterne forelå, mens otte studier også belyste forældrenes erfaringer mens de ventede på resultaterne. Tolv studier belyste erfaringer med CMA mens to belyste erfaringer med WES, herunder muligheden for at få et resultat af usikker eller ukendt betydning som fx VUS, 'susceptibility loci' eller tilfældighedsfund, ligesom betydningen af kendt sygdomsdisponerende varianter kan være vanskelig at forudsige fx pga. variabel ekspressivitet og nedsat penetrans. Endvidere kan et normalt resultat også medføre usikkerhed, fx hvis undersøgelsen blev lavet pba. et abnormt ultralydsfund.

Studiet fandt tre overordnede kilder til usikkerhed hos forældrene, relateret til hhv. testproceduren; selve resultaterne inkl. diagnose og prognose for det ventede barn; og sundhedsprofessionelles egen usikkerhed eller manglende viden. Studiet fandt to overordnede effekter af usikkerheden, herunder (a) klinisk betydning og (b) følelsesmæssig betydning: (a) Den kliniske betydning omfattede forældre der kæmpede for at træffe kliniske beslutninger med den tilgængelige information inden for en begrænset tidsramme, særligt om de skulle fortsætte eller afslutte graviditeten, fx baseret på usikre testresultater, ved usikkerhed om prognosen og/eller begrænset viden om fremtidsperspektiver. (b) Den følelsesmæssige påvirkning omfattede chok, bekymring, følelse af overvældelse og manglende kontrol over den usikre situation, samt fortrydelse af beslutning om testen, og kunne påvirke relationer samt påvirke forældrene også efter barnets fødsel. Studiet fandt endvidere, at forældrene håndterede usikkerheden ved at søge støtte fra sundhedspersonale, venner, familie, internettet og andre forældre, ligesom de forblev håbefulde.

Forfatterne konkluderer, at kommende forældre oplever en række forskellige usikkerheder ifm. prænatal diagnostik, som kan have klinisk eller følelsesmæssig betydning, og som skal håndteres nænsomt. Forfatterne konkluderer, at mens mange af usikkerhederne relaterer sig til (begrænsninger i) vores nuværende viden og forståelse, kan nogle usikkerheder håndteres ved præ- og posttest rådgivning, fx information om at

testen kan resultere i usikre fund. Forfatterne præsenterer anbefalinger ifm. rådgivning om prænatal diagnostik, som de vurderer kan reducere disse problemer, men anfører behov for yderligere forskning om optimale måder at håndtere usikkerhed indenfor det prænatale område. Forfatterne beskriver, at de inkluderede studier generelt var af høj kvalitet, men nævner begrænsninger ifa. at de overvejende vedrører CMA (frem for ES); belyser de gravides perspektiv (frem for partnernes); og omfatter hvide, uddannede deltagere, hvorfor perspektiver fra etniske minoritetsgrupper og personer med lavere uddannelsesbaggrund mangler.

Bemærkninger vedr. evidens

Litteraturgennemgangen omfatter otte sekundærartikler, heraf seks systematiske reviews, og i alt tre expert opinions/klinisk retningslinje fra hhv. Danmark, England og USA (DFMS arbejdsgruppe 2023 et al. 2023; Monaghan et al. 2020; Mone et al. 2021b), der generelt vurderes at repræsentere den højeste grad af evidens. Flere af de systematiske reviews finder, at de tilgrundliggende studier er af høj kvalitet, om end der beskrives begrænsninger ifa. bl.a. heterogenitet blandt studiepopulationer, -størrelse, sekventerings- og analyse-tilgang, og hvorvidt fortolkning inkluderede information om postnatal/postmortem fænotype. På trods af variationer imellem de otte artikler beskrives overlappende fund vedr. diagnostisk udbytte og klinisk effekt, og studierne skønnes at være repræsentative ift. patientgruppen.

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

Internationale erfaringer

Blandt de europæiske lande, som har strategier for personlig medicin, er der overordnet to forskellige tilgange. Nogle tilbyder helgenomsekventering på nationalt plan til udvalgte patientgrupper/indikationer, baseret på konkrete faglige anbefalinger, mhp. ensartet tilbud til patienterne (fx England og Frankrig), mens andre lande har regionale initiativer som på sigt kan komme til at dække nationalt (fx Sverige) (Stenzinger et al. 2023). Andre lande som fx Holland, Island og USA har længe været anerkendt for deres førende position indenfor genomisk forskning og biotech, men uden national strategi for implementering i klinikken, hvorfor erfaringerne herfra ikke vurderes direkte sammenlignelige med det danske initiativ.

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

Danmark

For patientgruppen *føtal medicin* omfatter tilbuddet om helgenomsekventering følgende indikationer:

1. Gravid, hvor der hos fosteret i 1. trimester/tidlig 2. trimester er påvist nakkefold på ≥ 4 mm.
2. Gravid, hvor der hos fosteret er påvist svær væksthæmning før uge 32.
3. Dødt foster/barn (intrauterin/perinatal død eller pga. spontan- eller provokeret abort), og hvor der er fundet misdannelse/anomali, eller andre fund der giver mistanke om genetisk betinget sygdom.

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

England

Genomics England ([GE](#)) og [National Health Service \(NHS\)](#) tilbyder ikke helgenomsekventering til indikationer indenfor specialet *føtal medicin*, men tilbyder andre typer af genetiske undersøgelser som helgenomsekventering (WES), mikroarray og forskellige størrelser genpaneler til indikationen føtale anomalier (Fetal anomalies with a likely genetic cause).

Frankrig

The 2025 French Genomic Medicine Initiative ([PFMG 2025](#)) og the French National Health Authority (HAS) tilbyder helgenomsekventering til visse tilstande hos fostre med misdannelser/syndromstigmata, eller ved misdannelser af hjernen, bl.a. ved indikationerne:

- Syndromer med medfødte misdannelser uden intellektuelt handicap (foster, barn eller voksen med mindst to misdannelser/udviklingsanomalier)
- Dysrafisme (neuralrørsdefekt hos børn, voksne eller fostre)
- Cerebrale misdannelser (hos fostre, børn eller voksne)

Sverige

I Sverige er Genomic Medicine Sweden ([GMS](#)) organiseret som et bottom-up initiativ med udgangspunkt i forskningsmiljøerne. Der foreligger ikke beskrivelse af patientgrupper eller indikationer, der tilbydes helgenomsekventering på nationalt plan. Helgenomsekventering benyttes flere steder som førstevalg ved mistanke om sjældne sygdomme. GMS har et dedikeret mål om at implementere helgenomsekventering for flere patientgrupper, herunder kræft nationalt.

Opsummering af tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen *føtal medicin* i sammenlignelige lande

Der tilbydes WGS til enkelte føtale indikationer på nationalt plan i Frankrig, og til dels i Sverige, mens der i England bl.a. tilbydes WES til en række prænatale indikationer.

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

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

I anbefalingerne for patientgruppen *føtal medicin* beskrives følgende:

I et Joint Position Statement fra 2018 diskuteres holdningen til brug af omfattende genomisk sekventering i prænatal diagnostik. Statement er udarbejdet af tre større internationale faglige føtalmedicinske selskaber (ISPD, SMFM og PQF). I et ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) statement fra 2020 diskuteres igen brugen af prænatal WES/WGS, og her er man i store træk enige med Joint Position Statement fra ISPD i 2018. Den danske guideline fra DFMS omkring brug af WES/WGS i prænatal diagnostik er meget i tråd med disse statements. I 2018 blev de fleste WGS (WES)-analyser primært foretaget i forskningsregi. Sidenhen er erfaringen med analyserne og tilgængeligheden til analyserne blevet større, hvorfor analyserne nu i flere lande foretages i klinisk, bl.a. i England og Holland, som er lande vi sammenligner os med.

Overlappende indikationer i sammenlignelige lande for patientgruppen *føtal medicin* (udgangspunktet er de danske indikationer)

Bemærk at sammenligningen ikke nødvendigvis er udtømmende. Dette skyldes, at patientgruppen er meget heterogen, og kan have mange forskelligartede manifestationer, og som bl.a. derfor potentielt kan høre under flere forskellige indikationer.

Danmark: Indikationer for patientgruppen <i>føtal medicin</i> , der tilbydes WGS i regi af NGC	England: Indikationer der tilbydes WGS i regi af NHS	Frankrig: Indikationer der tilbydes WGS i regi af PFMG 2025	Sverige: Indikationer der tilbydes WGS som førstevalg i regi af GMS på udvalgte hospitaler
Gravid, hvor der hos fosteret i 1. trimester/ tidlig 2. trimester er påvist nakkefold på ≥ 4 mm.			På tre universitetshospitaler tilbydes WGS som førstevalg ved mistanke om sjældne sygdomme. Yderligere regioner/universitetshospitaler er under implementering, med dedikeret mål om national implementering på sigt.
Gravid, hvor der hos fosteret er påvist svær væksthæmning før uge 32.			I forskningsartikel af Stranneheim et al. (Stranneheim et al., 2021) beskrives erfaringer med klinisk helgenomsekventering ved sjældne sygdomme fra universitetshospitalet i Stockholm i perioden 2015 til 2019. Vurderet ud fra de rekvirerede analyser, blev helgenomsekventering tilbudt til indikationerne føtal hydrops samt targeted gene panel, OMIM morbid gene panel, hvori der kan være føtal medicinske indikationer.
Dødt foster/barn (intrauterin/perinatal død eller pga. spontan- eller provokeret abort), og hvor der er fundet misdannelse/anomali, eller andre fund der giver mistanke om genetisk betinget sygdom.		WGS tilbydes til fostre i disse indikationer: Syndromer med medfødte misdannelser uden intellektuelt handicap Dysrafisme (neuralrørsdefekt) Cerebrale misdannelser	

Referencer

Stenzinger A, Moltzen EK, Winkler E, Molnar-Gabor F, Malek N, et al. 2023. Implementation of precision medicine in healthcare—A European perspective. J Intern Med

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

Referenceliste

- Callahan KP, Mueller R, Flibotte J, Largent EA, Feudtner C. 2022. Measures of Utility Among Studies of Genomic Medicine for Critically Ill Infants: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 5(8):e2225980
- DFMS arbejdsgruppe 2023, Balslev-Harder M, Becher N, Hjortshøj TD, Hoseth E, et al. 2023. DFMS guideline / DFMS arbejdsgruppe 2023: Anvendelse af exom-sekventering (WES) og helgenom-sekventering (WGS) i prænatal diagnostik
- Harding E, Hammond J, Chitty LS, Hill M, Lewis C. 2020. Couples experiences of receiving uncertain results following prenatal microarray or exome sequencing: A mixed-methods systematic review. *Prenat Diagn*. 40(8):1028–39
- Hayeems RZ, Dimmock D, Bick D, Belmont JW, Green RC, et al. 2020. Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genom Med*. 5(1):
- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, et al. 2020. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med*. 22(6):986–1004
- Mellis R, Oprych K, Scotchman E, Hill M, Chitty LS. 2022. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*. 42(6):662–85
- Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, Prasad P, Rose NC. 2020. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* 2020 22:4. 22(4):675–80
- Mone F, Eberhardt RY, Hurles ME, McMullan DJ, Maher ER, et al. 2021a. Fetal hydrops and the Incremental yield of Next-generation sequencing over standard prenatal Diagnostic testing (FIND) study: prospective cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 58(4):509–18
- Mone F, McMullan DJ, Williams D, Chitty LS, Maher ER, Kilby MD. 2021b. Evidence to Support the Clinical Utility of Prenatal Exome Sequencing in Evaluation of the Fetus with Congenital Anomalies. *BJOG*. 128(9):e39–50
- Ontario Health (Quality), Willcocks D, Soulodre C, Zierler A, Cowan K, et al. 2020. Ontario Health (Quality). Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 20(11):1
- Pauta M, Martinez-Portilla RJ, Borrell A. 2022. Diagnostic yield of exome sequencing in fetuses with multi-system malformations: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 59(6):715–22
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghera D, Liberati A, et al. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 350:
- Shreeve N, Sproule C, Choy KW, Dong Z, Gajewska-Knapik K, et al. 2023. Incremental yield of whole genome sequencing over chromosome microarray and exome sequencing for congenital anomalies in prenatal period and infancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*
- Stenzinger A, Moltzen EK, Winkler E, Molnar-Gabor F, Malek N, et al. 2023. Implementation of precision medicine in healthcare—A European perspective. *J Intern Med*

Ordforklaring

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

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

Bilag til statusrapport



Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data

Status på implementering af helgenomsekventering

A. Antal helgenomsekventering per patientgruppe

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

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

B. Procestid

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

Der afrapporteres én samlet procestid for de to WGS-sekventeringsenheder, som vil repræsentere procestid for 90% af prøverne (90% kvantilen).

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

C. Litteraturgennemgang

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

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

For uddybet metodebeskrivelse for litteraturgennemgang - se bilag 2.

D. Internationale erfaringer

Internationale erfaringer består af to dele:

a) Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen i sammenlignelige lande

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

b) Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

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

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

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

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

Det er forventet, at patientcases kan blive brugt offentligt, idet de offentliggøres i rapporten. Derfor er der i hvert enkelt tilfælde taget stilling til, om der skulle indhentes samtykke. Det er den læge, der har udarbejdet patienthistorien, der har vurderet behov for samt indhentet evt. samtykke.

F. Klinikerperspektiv

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

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

Interviewet har taget udgangspunkt i en retningsgivende spørgeguide. Informanter er sundhedsfagligt personale. Informanterne er som udgangspunkt medlemmer af specialistnetværket, men der er suppleret med personer uden for netværket inviteret af regionale kontaktpersoner for personlig medicin.

Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang

Baggrund

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

Litteraturgennemgangen indeholder følgende elementer:

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

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

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

Systematisk litteraturgennemgang, PICO modellen

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

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

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

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

Søgeprotokol for systematisk litteraturgennemgang

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

Administrative Bibliotek og SST har og vil bidrage med faglig sparring i forhold til udvikling af søgestrategi for de konkrete patientgrupper, valg af metoder/værktøjer, fastlæggelse af søgetermer mm. NGC er overordnet ansvarlig for litteraturgennemgangen.

Litteraturgennemgangen er udført i samarbejde med [Silvi.ai](#), der er involveret med det formål at afprøve om brugen af kunstig intelligens kan reducere tidsforbruget ved systematisk litteraturgennemgang og generere samme høje kvalitet. Silvi.ai bruger kunstig intelligens til at indsamle og analysere data til systematisk litteraturgennemgang eller meta-analyse på en transparent og systematisk måde (for uddybende information se [her](#)).

NGC har udarbejdet søgestrategi, søgestreng og specifikke parametre for screening og dataekstrahering mm, som beskrevet i denne metodebeskrivelse. I udvalgte tilfælde vil Silvi.ai bidrage med strukturering og gennemførelse af konkrete litteratursøgninger, samt med blindet dobbelt-review i hhv. screenings- og dataekstraktionsfasen, på baggrund af udførlige vejledninger fra NGC. Kvalitet af outcome sikres ved stikprøvekontroller for alle indikationer/patientgrupper, samt løbende drøftelser og kalibreringsøvelser. Såfremt silvi.ai anvendes vil NGC fungere som 'resolver' i tilfælde af uenighed blandt de to Silvi-reviewere. NGC vil godkende det endelige resultat af hhv. screening og dataekstrahering. Silvi.ai har ikke indflydelse på valg af metode, søgestrategi, databehandling eller resultat af litteraturgennemgangen, der i øvrigt gennemføres som beskrevet i metoden herunder.

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

Inklusions- og eksklusionskriterier

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

Overordnede inklusions- og eksklusionskriterier (kort)

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

Eksklusionskriterier	Sprog: Ikke-engelsksproget litteratur.
	Periode: Publikationer ældre end 5 år.
	Art: Andre end human
	Publikationstyper: Notes, letter, editorial, conference abstract, kommentarer. Uafsluttede studier. Abstract only. Grundforskning (fx studier der kun omhandler dyr eller cellestudier).

Informationskilder

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

Søgestrategi

Databasesøgning

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

Publikationstyper

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

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

Informationskilder

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

Referencesøgning

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

Sprog og periode

Litteratursøgningen afgrænses til engelsksprogede artikler og artikler vedr. mennesker. Dansksprogede artikler fx fremkommet ved referencesøgning kan inddrages efter konkret vurdering. For at fokusere på den

nyeste litteratur på området vil litteratursøgningen periodemæssigt blive afgrænset til de sidste 5 år for sekundærlitteratur. For primærlitteratur afgrænses til de sidste 2 år, evt. længere efter konkret vurdering. Filtrering for sprog, art (human) og periode vil ske via søgestrengene i PubMed og ved efterfølgende manuel sortering.

Søgetermer

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

Screening, selektion og behandling af data

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

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

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

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

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

Ved screening på artikelniveau inddeles publikationer i følgende tre kategorier:

- 1A: Opfylder kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Inkluderes til evidenssyntesen, dvs. resume mhp. ekstraktion af konklusion til evalueringsrapporten.

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

Dataekstrahering

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

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

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

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

Kvalitetsvurdering/vurdering af risiko for bias

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

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

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

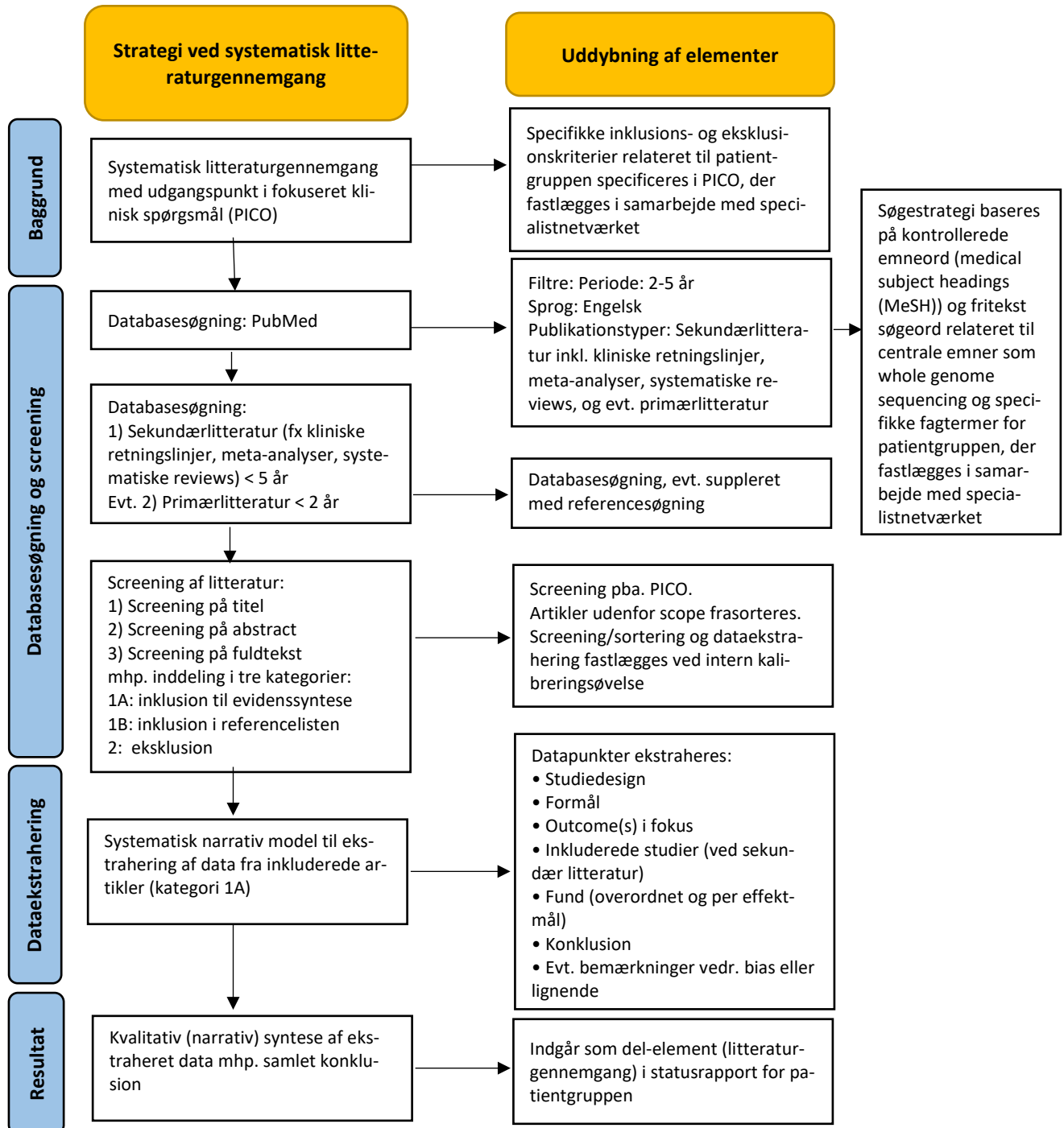
I de tilfælde, hvor Silvi.ai bidrager som reviewere, vil Silvi.ai vurdere kvalitet af evidens ud fra [Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence \(March 2009\)](#). Vurdering af evidenskvalitet fra Silvi.ai inddrages da i den samlede vurdering af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen.

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

Beskrivelse af resultaterne

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

Flowdiagram over strategi ved systematisk litteraturgennemgang



Referencer

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

Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang

I dette notat:

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

Baggrund

Omfattende genetiske analyser, som helexomsekventering (WES) og helgenomsekventering (WGS), benyttes i stigende grad som led i diagnostisk afklaring i tilfælde, hvor der er mistanke om monogenetisk betinget sygdom hos et foster. Der er tiltagende evidens for brug af omfattende genetiske analyser som diagnostisk værktøj, mens konkret klinisk effekt af WES/WGS er mindre velbelyst (se eks. Hayeems et al. 2020 vedr. manglende etablerede metoder til måling/vurdering af klinisk effekt af WES/WGS (Hayeems et al. 2020)). Vi planlægger en systematisk litteraturgennemgang vedr. kvalitativ evidens for klinisk effekt af WES/WGS i patientgruppen *føtal medicin*, med det formål at besvare følgende fokuserede kliniske spørgsmål (PICO):

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

Hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering (WGS) i tilfælde, hvor der er mistanke om monogenetisk betinget sygdom hos et foster/dødt foster/barn, som afgrænset i patientgruppen *føtal medicin*, herunder:

- gravid hvor der hos fosteret i 1. trimester/tidlig 2. trimester er påvist nakkefold på ≥ 4 mm,
- gravid hvor der hos fosteret er påvist svær væksthæmning før uge 32, eller
- dødt foster/barn (intrauterin/perinatal død eller pga. spontan- eller provokeret abort), og hvor der er fundet misdannelse/anomali, eller andre fund der giver mistanke om genetisk betinget sygdom.

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

Inklusionskriterier

Population (P)

- Gravide kvinder og deres fostre, samt perinatalt døde børn*, hvor der er mistanke om monogenetisk betinget sygdom hos fosteret fx pga. føtale anomalier som eksempelvis (persisterende) fortykket nakkefold, svær væksthæmning og/eller misdannelser/andre anomalier, som beskrevet for patientgruppen *føtal medicin*, og hvor der ved primær udredning (eks. ultralydsundersøgelse, kromosomal mikroarray (CMA) eller andre kliniske/parakliniske undersøgelser (fx tegn på intrauterin infektion)) ikke er fundet en plausibel årsag hertil.

*Bemærk: NGC må ikke sekventere prøver fra afdøde, og patientgruppen *føtal medicin* er derfor afgrænset så der kun kan indsendes prøver registreret i moders CPR-nummer. Af praktiske årsager medtages dette specifikke forhold ikke i afgrænsning af populationen, der er målrettet gennemgang af international faglitteratur.

Intervention (I)

- Prænatal genetisk diagnostik med helgenomsekventering (WGS) eller helexomsekventering (WES).

Comparison (sammenligning (C))

- Ikke udført WES/WGS.

Outcomes (O) (effekt mål)

Rapportering af målbar ændring i/opgørelse af klinisk effekt af WES/WGS, herunder eksempelvis (men ikke afgrænset til):

- Behandlingsmæssige konsekvenser og valg i aktuelle graviditet, fx behandlingsmæssige konsekvenser for den gravide og/eller fosteret, reproduktive valg (fx fortsætte eller afbryde graviditet), eller betydning for optimeret neonatal behandling.
- Tid til diagnose og/eller til evt. behandlingsmæssige konsekvenser i den aktuelle graviditet.
- Reproduktive muligheder og valg i evt. efterfølgende graviditeter for patienten, herunder fx at opnå graviditet, benytte assisteret reproduktion, ægsortering (preimplantations genetisk test), sæd-/ægdonation eller prænatal diagnostik ifa. moderkageprøve/fostervandsbiopsi.
- Betydning for familiemedlemmer, fx familieudredning, ændret klinisk håndtering og/eller reproduktive muligheder.
- Evt. (hvor relevant) ændret klinisk håndtering på kort- eller lang sigt for den gravide/patienten og/eller familiemedlemmer.
- Studier der ud over diagnostisk udbytte også belyser en form for klinisk effekt (fx tid til diagnose eller behandlingsmæssige konsekvenser) kan indgå.
- Studier der opgør mere kvalitative parametre, herunder hvilken betydning det har for parret at få en diagnose, kan indgå.

Eksklusionskriterier

Population

- Gravide kvinder og deres fostre, samt perinatalt døde børn, hvor der som udgangspunkt er mistanke om sygdom på baggrund af en i familien *allerede kendt* genetisk diagnose.
- Gravide kvinder og deres fostre, samt perinatalt døde børn hvor der som udgangspunkt *ikke* er mistanke om (mono)genetisk betinget sygdom, men snarere ikke-genetisk betingede årsager (eks. for tidlig vandafgang (PPROM) eller intrauterin infektion ved hydrops fœtalis/andre tegn på fœtal infektion fx TORCH (Toxoplasma, Parvovirus, Rubella, CMV, Herpes)).
- Studier der alene omfatter postnatal genetisk udredning, fx hos fødte børn.

Begrundelse for afgrænsning:

Patientgruppen *fœtal medicin* er yderst heterogen, og vanskelig at beskrive og afgrænse fyldestgørende, hvorfor der er valgt en bred fænotypisk afgrænsning af populationen.

Intervention

- Analyser på mindre end WES niveau, fx targeteret/panel analyse, ikke-genom-niveau sekventering fx Sanger.
- Ingen genetiske analyser udført.
- WES/WGS alene på tumurvæv/somatisk analyse.

Begrundelse for afgrænsning:

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

Outcome

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

Begrundelse for afgrænsning:

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

Reference

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

Resultat af litteraturgennemgang

Søgestrategi og procedure for udvælgelse af studier

Søgestrategi - databasesøgning

Patientgruppen *føtal medicin* indeholder i anbefalingerne fra 2022 indikationerne:

1. Gravid hvor der hos fosteret i 1. trimester/tidlig 2. trimester er påvist nakkefold på ≥ 4 mm.
2. Gravid hvor der hos fosteret er påvist svær væksthæmning før uge 32.
3. Dødt foster/barn (intrauterin/perinatal død eller pga. spontan- eller provokeret abort), og hvor der er fundet misdannelse/anomali, eller andre fund der giver mistanke om genetisk betinget sygdom.

I samarbejde med specialistnetværket blev besluttet en søgestrategi, hvor der søges efter sekundærlitteratur, herunder kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews, til belysning af effekt af helgenomsekventering som helhed. I den forbindelse skal det bemærkes, at specialistnetværket pointerer, at selv om fokus for litteraturgennemgangen jf. PICO er klinisk effekt, så er diagnostisk udbytte særlig vigtigt for patientgruppen. Det skyldes, at formålet med prænatal diagnostik er at give parret/den gravide svar, der kan have konsekvenser for graviditeten, hvorfor diagnostisk udbytte ofte er et væsentligt og evt. eneste mål for effekt i hovedparten af artikler vedr. anvendelse af WES/WGS til patientgruppen *føtal medicin*.

Søgning efter sekundærlitteratur blev udført i september 2023 i PubMed databasen med en kombination af MeSH-termer og fritekst søgeord relateret til patientgruppen. Kun artikler publiceret på engelsk indenfor de sidste 5 år (perioden 2018 til september 2023) blev inkluderet. Fremsøgte artikler blev først screenet på titel og abstract, og herefter evt. på fuldttekst ud fra dels de generelle kriterier for inklusion/eksklusion, fx publikationstype, periode og sprog, dels ud fra kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Vi ekskluderede artikler, der ikke vedrører patientgruppen, brug af WES/WGS, og hvor der ikke blev rapporteret en form for klinisk effekt. Desuden blev artikler der vedrører få patienter og/eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme ekskluderet, for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

Den anvendte søgeprotokol og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur fra databasesøgningen, og det samlede resultat af litteraturgennemgangen er beskrevet nedenfor.

Søgeprotokol og udvælgelsesproces

Databasesøgning	Database	Dato for søgning
Sekundærlitteratur	PubMed	20/9-2023

Søgekriterier

Sprog	Engelsk
Periode	Sekundærlitteratur: 2018 – 20/9 2023
Publikationstyper	Sekundærlitteratur herunder practice guideline, meta-analyse, systematisk review, Health Technology Assessment, validation study, comparative study, expert opinion, consensus statement, expert statement, joint position paper, scientific statement

Søgeprotokol – sekundærlitteratur

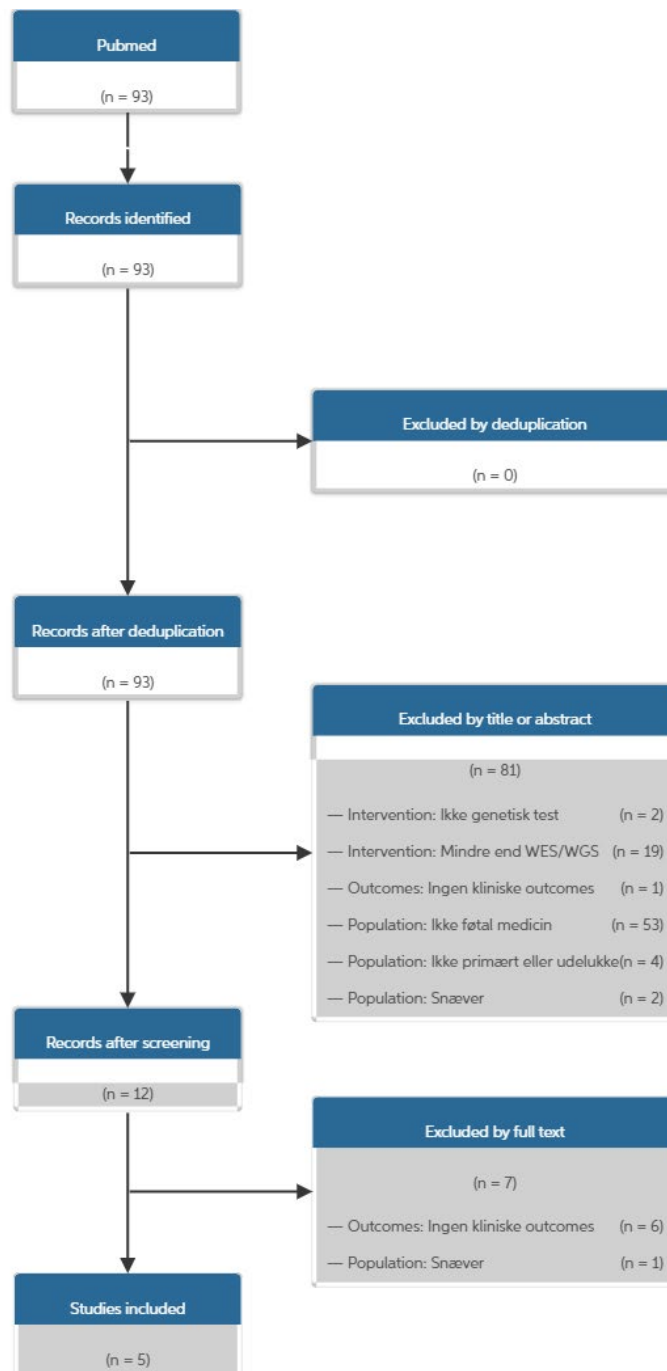
Search	Query	Results
#1	Search: "congenital abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/embryology"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/diagnosis"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/embryology"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/genetics"[MeSH Terms] OR "embryonic and fetal development/genetics"[MeSH Terms] OR "fetus/abnormalities"[MeSH Terms] OR "fetal growth retardation/diagnosis"[MeSH Terms] OR "fetal growth retardation/genetics"[MeSH Terms] OR "fetal anomal*" [text word] OR "congenital anomal*" [text word] OR "fetal malformation*" [text word] OR "congenital malformation*" [text word] OR "fetal structural anomal*" [text word] OR "fetal growth retardation" [text word] OR "intrauterine growth retardation" [text word] Sort by: Most Recent	365,277
#2	Search: (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word]) OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*" [text word] OR "Exome sequencing" [text word] OR "Genome sequencing" [text word]) AND ("congenital abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/embryology"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/diagnosis"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/embryology"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/genetics"[MeSH Terms] OR "embryonic and fetal development/genetics"[MeSH Terms] OR "fetus/abnormalities"[MeSH Terms] OR "fetal growth retardation/diagnosis"[MeSH Terms] OR "fetal growth retardation/genetics"[MeSH Terms] OR "fetal anomal*" [text word] OR "congenital anomal*" [text word] OR "fetal malformation*" [text word] OR "congenital malformation*" [text word] OR "fetal structural anomal*" [text word] OR "fetal growth retardation" [text word] OR "intrauterine growth retardation" [text word]) Sort by: Most Recent	15,473
#3	Search: (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter] OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*" [Title] OR "consensus statement*" [Title] OR "expert statement*" [Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "position statement"[Title] OR "scientific statement*" [Title]) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word]) OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*" [text word] OR "Exome sequencing" [text word] OR "Genome sequencing" [text word]) AND ("congenital abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/embryology"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/diagnosis"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/embryology"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/genetics"[MeSH Terms] OR "embryonic and fetal development/genetics"[MeSH Terms] OR "fetus/abnormalities"[MeSH Terms] OR "fetal growth retardation/diagnosis"[MeSH Terms] OR "fetal growth retardation/genetics"[MeSH Terms] OR "fetal anomal*" [text word] OR "congenital anomal*" [text word] OR "fetal malformation*" [text word] OR "congenital malformation*" [text word] OR "fetal structural anomal*" [text word] OR "fetal growth retardation" [text word] OR "intrauterine growth retardation" [text word])) Sort by: Most Recent	133
#4	Search: ("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter] OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*" [Title] OR "consensus statement*" [Title] OR "expert statement*" [Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "position statement"[Title] OR "scientific statement*" [Title]) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word]) OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*" [text word] OR "Exome sequencing" [text word] OR "Genome sequencing" [text word]) AND	94

Search	Query	Results
	("congenital abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/embryology"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/diagnosis"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/embryology"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/genetics"[MeSH Terms] OR "embryonic and fetal development/genetics"[MeSH Terms] OR "fetus/abnormalities"[MeSH Terms] OR "fetal growth retardation/diagnosis"[MeSH Terms] OR "fetal growth retardation/genetics"[MeSH Terms] OR "fetal anomal*" [text word] OR "congenital anomal*" [text word] OR "fetal malformation*" [text word] OR "congenital malformation*" [text word] OR "fetal structural anomal*" [text word] OR "fetal growth retardation" [text word] OR "intrauterine growth retardation" [text word])) Sort by: Most Recent	
#5	Search: ("english"[Language]) AND (("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*" [Title] OR "consensus statement*" [Title] OR "expert statement*" [Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "position statement"[Title] OR "scientific statement*" [Title])) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome" [Text Word] OR "whole genome" [Text Word]) AND "sequencing" [Text Word]) OR "WES" [Text Word] OR "WGS" [Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word]) OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing" [MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*" [text word] OR "Exome sequencing" [text word] OR "Genome sequencing" [text word]) AND ("congenital abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/embryology"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/diagnosis"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/embryology"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/genetics"[MeSH Terms] OR "embryonic and fetal development/genetics"[MeSH Terms] OR "fetus/abnormalities"[MeSH Terms] OR "fetal growth retardation/diagnosis"[MeSH Terms] OR "fetal growth retardation/genetics"[MeSH Terms] OR "fetal anomal*" [text word] OR "congenital anomal*" [text word] OR "fetal malformation*" [text word] OR "congenital malformation*" [text word] OR "fetal structural anomal*" [text word] OR "fetal growth retardation" [text word] OR "intrauterine growth retardation" [text word])))) Sort by: Most Recent	93

Resultat af litteratursøgning – sekundærlitteratur

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Samlet resultat af litteraturgennemgang

Databasesøgning og screening resulterede i inklusion af fem sekundærartikler (Harding et al. 2020; Mellis et al. 2022; Mone et al. 2021a; Pauta et al. 2022; Shreeve et al. 2023).

Referencer angivet af specialistnetværket blev screenet som beskrevet ovenfor, dvs. ud fra de samme kriterier som artikler fundet ved databasesøgning. Screeningen resulterede i inklusion af tre sekundærartikler (DFMS arbejdsgruppe 2023 et al. 2023; Monaghan et al. 2020; Mone et al. 2021b). Vurdering af alle referencer fra specialistnetværket fremgår af oversigt sidst i dokumentet.

Det skal bemærkes at screeningen, som forventet af specialistnetværket, resulterede i eksklusion af en række sekundærartikler vedrørende anvendelse af WES/WGS til patientgruppen fordi de ikke rapporterede en form for klinisk effekt, men alene rapporterede diagnostisk udbytte som outcome.

Samlet set danner otte sekundærartikler dermed grundlag for evidenssyntesen. De inkluderede artikler fremgår af referencelisten (Referencer til evidenssyntesen) nedenfor.

Resumé af otte artikler inkluderet til evidenssyntese

Forklaring til tabeller med resumé:

Tabellerne indeholder resumé af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen, præsenteret alfabetisk efter forfatter. Resuméet er baseret på data ekstraheret via Silvi.ai samt manuel gennemgang af artiklerne, og er på publikationssproget (primært engelsk). Der findes én tabel med *baggrundsinformation* og én tabel med *resultater*. For uddybende information henvises til artiklerne.

Tabel: Baggrundsinformation for sekundærlitteratur vedr. føtal medicin

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations
DFMS arbejdsgruppe 2023	DFMS guideline / DFMS arbejdsgruppe 2023: Anvendelse af exom-sekventering (WES) og helgenom-sekventering (WGS) i prænatal diagnostik	Prænatal diagnostik hos fostre med misdannelser/anomalier mistænkt for monogen ætiologi på baggrund af fx CNS-misdannelser, skeletdysplasier, non-immun hydrops eller multiple misdannelser, hvor kromosomal mikromikroarray er normal.	Danmark	Prænatal diagnostik (fostre)	National klinisk retningslinje baseret på systematisk litteraturgennemgang	National klinisk retningslinje fra Dansk Føtalmedicinsk Selskab (DFMS) fra DFMS arbejdsgruppen 'Anvendelse af exom-sekventering (WES) og helgenom-sekventering (WGS) i prænatal diagnostik'. Evidensgraderede kliniske anbefalinger for prænatal WES/WGS, patientinformation, samtykke og svarafgivelse, baseret på systematisk litteraturgennemgang og tværfaglige drøftelser samt høringsproces forud for godkendelse.	Anvendelse af exom-sekventering (WES) og helgenom-sekventering (WGS) i prænatal diagnostik.	Pga. tekniske begrænsninger for WES og til dels WGS er detektion af repeat-expansions, 1-2 exon-deletioner og SNV'er i dårligt dækkede regioner vanskelig, hvorfor normalt resultat af prænatal WES/WGS reducerer, men ikke eliminerer risiko for genetisk sygdom hos et foster med misdannelser. Pga. den tiltagende betydning af molekylærgenetiske undersøgelser i prænatal diagnostik, og hastig udvikling i teknologi, muligheder og udfordringer på området, er der behov for regelmæssig opdatering af den kliniske retningslinje. Den aktuelle evidens er heterogen hvad angår inddeling i

								undertyper af misdannelser, om misdannelsen er isoleret/ikke isoleret, og der kommer hele tiden ny evidens indenfor mange områder.
Harding et al. 2020	Couples experiences of receiving uncertain results following prenatal microarray or exome sequencing: A mixed-methods systematic review	The study explored experiences of prospective parents with prenatal diagnosis with ES or CMA due to multiple reasons including abnormal ultrasound, increased risk based on i.e. serum screen, family history etc.	International (eight included studies were from USA, three were from UK, two from the Netherlands, and one from Australia).	Fetuses and prospective parents.	Mixed-methods systematic review	Systematic search of three electronic databases. English-language studies were included if they were: 1. Investigating pregnant women and partners' experiences of uncertainty through the process of having CMA or ES; 2. Using qualitative, quantitative, cross-sectional or mixed-methods research. Studies were excluded if they were: 1. Investigating experiences of uncertainty not identified following CMA or ES, i.e. risk scores in Down syndrome screening, NIPT or karyotyping; 2. Investigating parents' experiences following postnatal CMA/ES. Results were synthesised following thematic analysis.	Prenatal diagnosis with chromosomal microarray analysis (CMA) or exome sequencing (ES).	Strengths include the systematic and rigorous approach to identify and appraise the studies, that all were high quality studies, and inclusion of results from qualitative and quantitative research providing rich data on parents' experiences. Limitations include studies predominantly comprised of white, educated participants, thus lack perspectives of minority ethnic groups and those from lower educational backgrounds. The experiences of partners are underrepresented, accounting for only 26%. Finally, only two studies investigated experiences of those undergoing ES, limiting comparisons between the experiences of parents' undergoing ES and CMA.

Mellis et al. 2022	Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and meta-analysis	Prenatal diagnosis of fetal structural anomalies where karyotype/chromosomal microarray (CMA) is normal.	International	Prenatal diagnosis (fetuses)	Systematic review and meta-analysis	Following searches of four databases, we included English-language studies with ≥ 10 structurally abnormal fetuses undergoing ES or WGS based on the prenatal phenotype. We identified 72 reports from 66 studies, representing 4350 fetuses. The incremental diagnostic yield of ES over CMA/karyotype was calculated and pooled in a meta-analysis, with sub-group analyses on effects of case selection and fetal phenotype on diagnostic yield. Quality of studies was assessed using a modified Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) checklist. Impact on management was extracted when available.	Prenatal diagnosis with exome sequencing (ES) or whole genome sequencing (WGS (used in n=3 studies)) where karyotype/chromosomal microarray (CMA) was negative or non-diagnostic.	The included studies were generally of high quality, with a standardized approach to reporting, allowing comparison of study characteristics, and meta-analyses overall and for a range of phenotypic groups. There are however possible publication bias, with a paucity of studies with small sample size and low diagnostic yield. The main limitation of our review was the high degree of heterogeneity between included studies/subgroups, limiting the precision of comparisons. Studies also varied in sample size, sequencing and analysis approach, variant interpretation, and whether interpretation considered postnatal/post-mortem phenotype in addition to prenatal phenotypes. All of these factors likely influence the diagnostic yield.
Monaghan et al. 2020	The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points	Prenatal diagnosis of fetuses with structural anomalies	USA	Prenatal diagnosis (fetuses)	Expert position statement	Position statement on use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis by the American College of	Prenatal genetic testing for fetal structural anomalies with focus on exome	Given that the assessment of the fetal phenotype is indirect, prenatal ES analysis could be limited to the reporting of

	to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)					Medical Genetics and Genomics (ACMG), based on non-systematic review of the literature. Methods not elaborated further.	sequencing (ES), but includes considerations and description of genome sequencing (GS).	variants in genes associated with the ultrasound findings. Accurate identification of fetal anomalies is dependent on the fetal imaging equipment, fetal position, gestational age, and experience of the healthcare team. Additional research is needed on patient perspectives of the consent process, effective and appropriate communication of uncertainty, return of results and reinterpretation, and health and economic outcomes.
Mone et al. 2021a	Fetal hydrops and the Incremental yield of Next-generation sequencing over standard prenatal Diagnostic testing (FIND) study: prospective cohort study and meta-analysis	Prenatally diagnosed non-immune hydrops fetalis (NIHF), including NIHF associated with additional structural anomalies, where karyotype/chromosomal microarray (CMA) is normal.	UK (prospective PAGE cohort) and international (systematic review and meta-analysis).	Prenatal diagnosis (fetuses)	Prospective cohort study and systematic review and meta-analysis	A prospective cohort study (from an extended group of the Prenatal Assessment of Genomes and Exomes (PAGE) study) of n=850 with prenatal structural anomaly and negative CMA/karyotype, of which n=28 met the definition for NIHF) was combined with a systematic review of the literature. Electronic search of four databases (January 2000 – October 2020)	Extended PAGE cohort: n=28 cases of prenatally diagnosed NIHF undergoing trio exome sequencing (ES) following a negative QFPCR and CMA/karyotype. Systematic review and meta-analysis: ES (or alternative sequencing such as gene panels)	Prenatal ES performed at the time of an isolated increased NT or pleural effusion may be the only snapshot to obtaining a prenatal diagnosis and is indicative of the nature of evolving and resolving NIHF phenotypes. There is a need for studies on the evolution of the phenotype and respective diagnostic yields with NGS. Knowledge of causative genes in NIHF is expanding, and yield with prenatal NGS will likely improve as more genes are

						was performed to include studies with: (i) $\geq n=2$ cases of NIHF undergoing sequencing; (ii) testing initiated based on prenatal ultrasound-based phenotype and; (iii) negative CMA/karyotype. PROSPERO CRD42020221427.	based on prenatal ultrasound-based phenotype and a negative CMA/karyotype. No included studies used a WGS approach.	discovered and with increased understanding of the prenatal phenotype. Limitations of this systematic review include: The relatively small number of cases (n=306) represents the largest reviews of prenatal NIHF cases and did not appear to impact upon heterogeneity. No included studies used WGS, hence difference in yield between WGS and ES could not be assessed. This is likely to change in the coming years and will likely prove more beneficial due to its all-in-one ability to detect most chromosomal and genetic differences.
Mone et al. 2021b	Evidence to Support the Clinical Utility of Prenatal Exome Sequencing in Evaluation of the Fetus with Congenital Anomalies	Prenatal diagnosis of fetuses with congenital anomalies	International (review includes two large studies from UK and USA)	Prenatal diagnosis (fetuses)	Expert opinion and (non-systematic) review of literature.	Expert opinion and (non-systematic) review of literature by the Fetal Genomics Steering Group of the British Society for Genetic Medicine, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Includes evidence to support the clinical utility of exome sequencing in	Includes description of and recommendations on prenatal genetic testing, including next-generation sequencing (NGS), WES and WGS.	ES is limited to assessing 85% of known disease-causing variants, which represent 1–2% of the genome. Using a targeted approach (i.e. clinical exome or whole ES analysing a panel of genes that present prenatally) could be considered, thus reducing the number of genes being tested to limiting secondary find-

						evaluation of the fetus with congenital anomalies, compared to current practice, and technical, and potential ethical implications, based on review of two large prospective studies, and other studies. Methods are not elaborated further.		ings and VUS, but this approach does limit the potential to detect target genes which may not have been identified yet.
Pauta et al. 2022	Diagnostic yield of exome sequencing in fetuses with multisystem malformations: systematic review and meta-analysis	Prenatal diagnosis in fetuses with multisystem structural anomalies and a negative CMA or karyotyping result.	International (among 17 included studies, 6 were conducted in USA, 4 in The Netherlands, 2 in UK, and one in each of: Switzerland, China, Israel, Denmark, and Spain).	Prenatal analysis (fetuses)	Systematic review and meta-analysis	Searching three databases, we identified studies describing ES, whole-genome and/or next-generation sequencing in fetuses with multisystem malformations. Included were observational studies involving $\geq$ five eligible fetuses with at least two major anomalies of different anatomical systems and a negative CMA or karyotype (treated as the reference standard). Quality of studies was assessed using a modified Standards for Reporting of	The systematic review included studies describing exome sequencing (ES), whole-genome sequencing (WGS) and/or next-generation sequencing (NGS); however, no studies using WGS were included.	One of the main drawbacks of prenatal ES is that prenatal phenotypes differ considerably from postnatal descriptions of the same syndrome, but, currently, ES is expanding the knowledge of prenatal presentations of various disorders. Other potential limitations lie in discrepancies in the eligibility criteria and phenotypes of the affected fetuses, although the inclusion criteria of our present review, 'at least two major anomalies from different anatomical systems' seems unlikely to be misconstrued. Also, the included studies were not reported series including only multisystem

						Diagnostic Accuracy (STARD) criteria.		multiple anomalies, which complicated data extraction. In addition, methods for ES and interpretation were not specified in some series.
Shreeve et al. 2023	Incremental yield of whole genome sequencing over chromosome microarray and exome sequencing for congenital anomalies in prenatal period and infancy: systematic review and meta-analysis	Fetuses, neonates and infants (up to one year of age) with congenital anomalies that were or would have been detectable prenatally, and where chromosomal microarray (CMA) was normal.	International	Fetuses, neonates and infants (up to one year of age).	Systematic review and meta-analysis	Five databases were searched (January 2010 to December 2022). Inclusion criteria were cohort studies including fetuses/infants with ≥ 3 cases of: (i) one or more congenital anomalies; (ii) an anomaly which was or would have been detectable on prenatal ultrasound and; (iii) a negative CMA finding. Pooled incremental yield was determined using a random-effects model and heterogeneity was assessed statistically. Sub-analyses were performed based on pre- or postnatal presentation, multi-system anomalies and classification based upon NHS England prenatal	Systematic review of studies using Whole Genome Sequencing (WGS) as well as Chromosome Microarray Assessment (CMA) and/or Exome Sequencing (ES).	Prenatal cases must be handled with greater caution as the implications of a pathogenic variant could alter the course of the pregnancy and the full extent of a phenotype may not be fully described by ultrasound. WGS offers theoretical, additional diagnostic capability due to its ability to capture i.e. intronic variants, repeat expansions, pathogenic CNVs with greater resolution than CMA and offers more uniform coverage, requiring overall lower quantities of DNA than a sequential CMA-ES approach. However, despite increasingly competitive costs, there remain economic concerns related to such testing and its' interpretational burden. The primary limitation of this study is the low number of cases which limits

						(R21) ES inclusion criteria. Quality of included studies was assessed using a modified Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) criteria. PROSPERO 2022 CRD42022380483.		stratification, and a high degree of heterogeneity, which is likely due to inclusion of postnatal cohorts and has been seen in similar systematic reviews, but mean results must be interpreted with caution. Also, most studies performed WGS on a research basis, hence TATs may have been more protracted than in a clinical setting. Further studies comparing prenatal WGS and ES are required to delineate an incremental yield if any, as well as studies where WGS serves as the one encompassing test and the feasibility of this. A cost evaluation of WGS versus CMA/ES is also required to demonstrate cost effectiveness if any.
--	--	--	--	--	--	---	--	---

Tabel: Resultater for sekundærlitteratur vedr. føtal medicin

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
DFMS arbejdsgruppe 2023	Dette er en opdatering af DFMS guideline fra 2021. Det er ikke	Diagnostisk udbytte ved prænatal WES/WGS ved fund af UL-anomalier efter normal CMA er angivet til:	En betydelig andel af danske par ønsker, ved normal CMA, opfølgende udredning med	NA	Klinisk anbefaling: WES/WGS bør – under forbehold for indledende forudsætninger - tilbydes

	en gennemgribende revision af hele området, men primært tilføjelse af indikationer for analyse i regi af NGC samt en opdatering af evidensen for diagnostisk gevinst.	Tilstande, hvor der jf. NGC-anbefaling som hovedregel er indikation for WGS/WES: • 1.trim nakkefold (>3,5 mm) hvor der ved tidlig gennemskanning er nakkeødem eller andre UL-anomalier, eller 1. trim nakkefold (>6,0 mm): 32,4%-44,7%. • Abnormt små biometrier < -3 SD/Z-score < -3 før uge 32: 11-15% (isoleret), 29-67% (ikke isoleret, inkl. skelet dysplasi). • Intrauterin/perinatal død eller ab pro: Ved misdannelser svarende til disse. Ved død, hvor udredning ikke har givet forklaring: 6-12%. • Øvrige tilstande, hvor der som hovedregel er indikation for WGS/WES: Skeletanomalier 53% [42%–63%]; Neuromuskulære /(FADS) 37% [20%–54%]; Non-immun hydrops fœtalis (NIHF) 22% - 37%; CNS-misdannelser 17% [12%–22%].; Diafragma hernie (CDH) 10-20%; Multiple anomalier 29% - 33%.	WES/WGS ved fund af alvorlig fœtal misdannelse. Posttest information bør tilbydes alle uanset om der gøres klinisk betydende genetiske fund, og bør indeholde vurdering af betydningen af evt. genetiske fund for parrets gentagelsesrisiko samt tilbud i kommende graviditet, og at denne information også findes skriftligt i den gravides sundhedsjournal.		ved abnorme fœtale ultralydsfund, hvor CMA ikke har påvist en diagnose. • Vedr. NCG-indikationer: Isoleret stor Nakkefold ≥ 4 tilbydes ikke direkte WGS. $\geq 3,5$ mm: Udredes primært med CMA og tidlig gennemskanning; ved tilkomst af UL-anomalier eller der er nakkeødem tilbydes WES/WGS. Ved NF ≥ 6.0 mm kan tilbydes WGS trio umiddelbart, såfremt parret ønsker at fortsætte graviditeten. Svær væksthæmning: Bør tilbydes WES/WGS. • Der bør i særlig grad overvejes WES/WGS ved indgifte par med ultralydsfund. • Planlægning af forløbet, herunder hvilke undersøgelser der er relevante, bør foregå som et samarbejde mellem eksperter i hhv. klinisk genetik, genomsekventering og fœtalmedicin. • Informations- og rådgivningsopgaven er central, og bør omfatte både prætest og posttest information/rådgivning.
--	--	--	--	--	---

Harding et al. 2020	Here, we describe a systematic review to synthesise the literature around the experiences of prospective parents of receiving uncertain results in pregnancy following CMA or ES, including the sources of uncertainty, clinical and emotional impact of uncertainty and how uncertainty is managed.	Fourteen included studies represented the views of 914 participants (678 women, 236 (26%) partners), including n=10 qualitative studies, and n=4 quantitative studies. Twelve studies investigated the experiences following CMA, and two studies investigated the experiences following ES. Six studies exclusively explored experiences after the test results were returned, while the remaining eight studies also investigated experiences whilst waiting for the results. The types of uncertain results participants received included uncertainty related to VUS, deletion/duplication syndromes, susceptibility loci, CNVs, and negative ES results.	Thematic analysis identified three overarching sources of uncertainty: The testing procedure, the results including the diagnosis and prognosis, and health professionals' own uncertainty. Some parents reported wanting to know as much information as possible despite the potential for receiving uncertain results, whilst other parents did not want to receive such information. Findings on impact of the uncertainty included (a) clinical impact and (b) emotional impact: (a) The clinical impact included parents struggling to make clinical decisions with the information available in a limited timeframe i.e. based on uncertain test results, particularly whether to continue or terminate the pregnancy. Also, having uncertainty surrounding the prognosis, as well as the general lack of information about the future, made it difficult for participants to make decisions. (b) The emotional impact included decisional-regret, shock, worry, feeling overwhelmed and lack control	Table 2. Themes relating to sources of uncertainty. Figure 3. Recommendations for pre-and post-test counselling about uncertainty.	Prospective parents experience a myriad of uncertainties in the prenatal setting, which must be handled sensitively. This review highlights the different types of uncertainties that prospective parents experience in the prenatal testing setting, and the implications of these uncertainties. Whilst many of the uncertainties relate to our current knowledge and understanding of genotype-phenotype correlation, there are some uncertainties that can be managed during pre or post-test counselling, for example, parents not aware that the test could reveal uncertain results. Moreover, we identified evidence of good-practice when managing uncertain results for example, additional support. In light of these findings, we have developed a set of recommendations for clinicians as a guide for best practice when offering prenatal testing. Whilst there are some guidelines on mitigating for these issues, further research should look to explore optimal ways of managing uncertainty in the prenatal setting to minimise potential harm.
---------------------	--	---	---	--	---

			over the uncertain situation following uncertain results. The emotional impact of uncertainty could affect relationships and could continue to affect parents after the child was born. To manage the uncertainty, parents sought support from healthcare professionals, friends, family, the internet and other parents as well as remaining hopeful.		
Mellis et al. 2022	In this systematic review and meta-analysis, we aim to address the question ‘what is the diagnostic yield of ES for prenatal diagnosis in pregnancies complicated by fetal structural anomalies where fetal karyotype/microarray is normal?’ We also explore the diagnostic yield in different phenotypic sub-groups.	The pooled incremental yield of ES was 31% (95% CI 26%–36%, $p<0.0001$), and significantly higher when pre-selected for likelihood of monogenic aetiology vs. unselected cases (42% vs. 15%, $p<0.0001$). Diagnostic yield differed significantly between phenotypic sub-groups, ranging from 53% (95% CI 42%–63%) for isolated skeletal abnormalities, to 2% (95% CI 0%–5%) for isolated increased nuchal translucency. The diagnostic yield of ES for fetal structural anomalies among the included studies ranged from 5% (95% CI –8 to 18%) to 89% (95% CI 72%–99%). The pooled incremental yield of ES over	Among 72 reports from 66 studies, only seven reports from six studies explicitly assessed the impact of prenatal ES on clinical management. These studies reported that ES results influenced at least one of (i) decisions about termination of pregnancy, (ii) pre-or perinatal management, (iii) future reproductive planning, or (iv) counselling on recurrence risk in 26%–79% of cases. Three studies found that negative as well as diagnostic results impacted upon parental and clinical decision-making, indicating that the efficacy of prenatal ES should be evaluated by more variables than diagnostic yield alone. This is	Table 1. Characteristics and results of 72 prenatal ES study reports included in the systematic review. Figure 3. Forest plot showing individual and pooled incremental yield of prenatal exome sequencing (ES) over karyotype/chromosomal microarray from all 66 studies included in this review. Table	Prenatal ES is a powerful tool to improve the diagnosis in fetuses with structural abnormalities, providing a diagnosis in an additional 31% of fetuses when CMA/karyotype is non-diagnostic. The expected diagnostic yield depends on the body system(s) affected and can be optimised by pre-selection of cases following multi-disciplinary review to determine that a monogenic cause is likely. However, it also presents challenges for interpreting variants in the face of incomplete and non-specific fetal phenotypes while also aiming to minimise VUS and incidental findings. In ongoing pregnancies, results must be returned quickly if they are to inform decisions on termination of pregnancy or prenatal management. The need to sequence fetus-parent trios in parallel to minimise turn-around times means that ES remains relatively costly, so in many health systems it may be necessary to triage cases to allocate finite

		CMA/karyotype from all studies was 31% (95% CI 26%–36%, $p < 0.0001$). Where stated (15 studies), the median turnaround time for ES was 20 days (range 4–141).	an area needing further research, including more studies exploring the perspectives of parents undergoing prenatal ES to investigate what personal utility they derive from it.	3. Pooled effect size for incremental diagnostic yield of ES over CMA in different phenotypic groups.	resources. Further research is needed on the clinical impact of prenatal ES, to better understand which pregnancies benefit most and how to prioritise potential cases in a way that maximises benefit to families, and is efficient for healthcare systems.
Monaghan et al. 2020	This document was developed to assist referring physicians and other medical professionals in understanding the complexity and implications of ES testing as its utilization is increasing in prenatal care. This document is also intended to guide clinical laboratories in the development of appropriate protocols and policies as related to prenatal ES.	Initial reviews reported a prenatal ES diagnostic yield of up to 50–80%; however, these estimates were biased by small cohorts and highly selected cases. Two recent large-scale prospective studies reported the outcome for ES on chromosomally normal fetuses with structural anomalies. Both studies demonstrate that ES increases the diagnostic yield in structurally abnormal fetuses by about 8–10% after normal karyotype/CMA, and the detection rate is strongly correlated with the number of fetal anomalies (yield 15%–19% in fetuses with more than one anomaly).	Clinical utility of a prenatal genetic diagnosis includes: • Assist in determining the fetal prognosis and inform prenatal care, including decisions on reproductive choice, in utero therapy, delivery planning, and neonatal management, potentially decreasing morbidity and mortality. • Refine the recurrence risk including informed genetic counseling on future reproductive options, i.e. preimplantation genetic testing, diagnostic prenatal testing, or consideration of donor gametes. • Enables carrier testing for at-risk family members and possibly for future pregnancies. Consideration of cost include: • The cost effectiveness of prenatal ES is not known	NA	As a new diagnostic test in fetal medicine, ES may be considered when a diagnosis cannot be obtained using routine prenatal methods in a fetus with one or more significant anomalies. Data from prenatal ES may provide new information regarding the spectrum of anomalies in rare disorders or for well-established genetic conditions without known prenatal characteristics. It may also contribute to defining the clinical spectrum for lethal disorders, where the full phenotype may not yet be understood. Position points include: • If a specific diagnosis is suspected, molecular testing for the suggested disorder (with single-gene test or gene panel) should be the initial test. • ES may be considered for a fetus with ultrasound anomalies when standard CMA and karyotype analysis have failed to yield a definitive diagnosis. • Trio analysis is preferred. • Pre- and post-test counseling by health professionals with relevant expertise is recommended.

			and is difficult to access accurately; estimates comparing ES with standard tests for pediatric neurodevelopmental delay project cost savings. • A potential financial benefit of prenatal diagnosis made by ES is eliminating the need for single-gene/ gene panel tests when a specific diagnosis indicating specific gene testing cannot be determined by prenatal phenotype. • Cost savings may also be incurred with improved management plans for delivery; possible in utero treatment, eliminating possible metabolic risk factors to avoid a neonatal metabolic crisis; or recommendation for palliative care for a fatal prognosis.		• Regarding fetal incidental findings: Highly penetrant pathogenic variants detected in genes unrelated to the fetal phenotype, but known to cause moderate to severe childhood onset disorders, are recommended to be reported. Many of these disorders, especially those associated with nonsyndromic intellectual disability/neurodevelopmental disorders and metabolic conditions, are not detectable with fetal imaging.
Mone et al. 2021a	The aims of this study were to evaluate the incremental diagnostic yield of prenatal exome sequencing (ES) (or an alternative sequencing technology) in; (i) all	Among n=28 cases in the PAGE cohort study, the additional diagnostic yield of ES was 25.0% for all NIHF, 21.4% for isolated NIHF and 28.6% for non-isolated NIHF. From the meta-analysis, the pooled incremental yields from n=21 studies (n=306 cases) were 29%	Over 170 genes have been associated with NIHF, including a range of syndromic diagnoses, with heterogeneity in prenatal phenotypes of NIHF. Single gene causes of NIHF are associated with significant risks of perinatal death or neurodevelopmental sequelae. Clinical utility of	Table 1. Characteristics of included studies.	Given the vastness of syndromic categories and heterogeneity in prenatal phenotypes of NIHF, a WES or WGS approach in combination with accurate prenatal phenotyping is likely a more appropriate tool than a targeted or stepwise gene panel testing in achieving an optimum diagnostic yield. The current definition of NIHF in assessing yield appears

	NIHF; (ii) isolated NIHF; (iii) NIHF associated with fetal structural anomalies (FSAs) and; (iv) NIHF according to severity (i.e., two cavities versus three or more cavities affected).	(95% CI 24-34%, $p<0.00001$) in all NIHF, 24% (95% CI 16-33%, $p<0.00001$) in isolated NIHF and; 38% (95% CI 28%-48%, $p<0.00001$) in NIHF associated with additional anomalies. Incremental yield did not differ significantly based upon hydrops severity. Re-analysis and potential re-classification of VUS is currently underway for the PAGE cohort which may increase the diagnostic yield.	a prenatal genetic diagnosis is described as: a vital step in facilitating informed decision making (for both parents and clinicians), considering options such as termination of pregnancy, planning neonatal care and addressing recurrence risks. The latter could be mitigated using novel technologies such as preimplantation genetic testing.		appropriate, although further studies assessing expansion of this definition are required to support this.
Mone et al. 2021b	Prenatal ES is an may improve diagnosis rates for structural differences, but has challenges, i.e. it may not find a genetic explanation, and results may be difficult to interpret i.e. if their significance for the pregnancy is unclear. Recently, two studies have shown added yield of pES of at least 10% in pregnancies with structural differences where	In the presence of congenital anomalies, prenatal ES provides an additional diagnostic yield of 8.5–10.3% over and above standard prenatal genetic/chromosomal testing in unselected fetuses, increasing to 15.4-18.9% in fetuses with multi-system anomalies. Diagnostic yield can be increased significantly through careful clinical review to identify cases most likely to have a monogenic aetiology. It is anticipated that interpretation of variants will improve with increased knowledge. This indicates a need to curate the fetal genome and ensure that for	Prenatal ES provides a significant amount of information about the fetal genome, with potential implications for the child, the future fetus, the parents, and the wider family, as well as data concerns, with potential ethical implications. Apart from detection of phenotype-associated variants, there is the potential for incidental or secondary findings, unveiled non-paternity, or consanguinity. This requires input of a skilled MDT trained in genomic medicine working in conjunction with the family, as well as detailed pre- and post-test counseling.	NA	As prenatal ES becomes more established, the best applications and limitations of the technique will become clearer. This, together with more information on the health-economic and ethical aspects of ES, will provide a basis for nationally agreed guidelines. Nevertheless, technological advances such as NIPT using free fetal DNA, and potentially prenatal whole genome sequencing, which holds the promise of an all-in-one test, will likely continue to expand the future options for prenatal diagnosis. Opinion points include: • Prenatal ES require input of a skilled MDT trained in genomic medicine to facilitate an evidence-based, balanced decision-making approach.

	standard chromosome testing is negative. This paper reviews these studies, along with earlier evidence on ES and provides clinicians with guidance for future practice.	prenatal sequencing, clinical and genetic data are added to international genomic databases, such as DECIPHER.	Clinical utility of a definitive prenatal molecular diagnosis includes: • Aids more accurate counselling and informed decision making, enabling parents to make informed autonomous decisions about their pregnancy. • Aids clinicians to direct antenatal and early postnatal care more effectively. • Avoids a prolonged 'diagnostic odyssey', which many babies with monogenic disorders endure. • Enables clinicians to counsel parents on recurrence risk in subsequent pregnancies, incl. prenatal test via invasive/non-invasive strategies or preimplantation genetic diagnosis.		• Accurate prenatal phenotyping/imaging by specialists is vital. • Trio testing is recommended for more rapid analysis. • Detailed pre- and post-test parental counselling must be provided by professionals experienced within the field. • Turnaround times must be reduced for clinical pES (i.e. to 2–3 weeks). 'Running' CMA and ES in parallel, may reduce turnaround times further. • Interpretation using a panel of genes with features that may present prenatally limits identification of secondary findings and VUS.
Pauta et al. 2022	In this study, we performed a systematic review of the literature and meta-analysis to assess the diagnostic yield of ES in fetuses with multisystem malformations and a negative result on	Seventeen studies on ES were included, encompassing 694 individuals with multisystem malformations. Overall incremental diagnostic yield of ES was 33% (95% CI, 27 – 40%). Diagnostic yield among the 17 included studies ranged from 15% to 71%, being 15% and 38% in the two studies with >100	Prenatally, ES has been shown to be a powerful diagnostic test, and is being applied increasingly in fetuses with structural anomalies and normal CMA. The clinical utility of a timely molecular diagnosis includes: • Enables genetic counseling. • Has significant value for prenatal and perinatal medical management.	Table 1. Characteristics of the 17 studies included in this systematic review and meta-analysis. Figure 3. Forest plot of the diagnostic yield of exome sequencing (ES) in 17	Our study provides the first systematic review and meta-analysis of evidence on the diagnostic yield of ES in fetuses with multisystem anomalies. It revealed that ES-analysis provides a 33% incremental yield in fetuses with multisystem malformations, when CMA or karyotyping had failed to provide a diagnosis. No differences were observed between the solo and trio approaches for ES in this study. Quality of the studies was found to be high after applying the modified STARD

	CMA or karyotyping.	cases. A stratified analysis showed similar diagnostic yields of ES using solo vs. trio approach (30% vs. 35%).	• Allows couples to make future family-planning decisions. • The increased diagnostic yield of ES in fetuses with multisystem anomalies should further aid the decision-making of parents of affected fetuses, adding relevant information about intellectual and neurodevelopmental expectations to the observed structural anomalies.	studies including 694 fetuses with multisystem structural anomalies.	criteria. Based on the findings, a policy of offering ES in such cases after normal CMA results seems reasonable. Further studies are needed to explore the role of genome sequencing in fetuses with these anomalies in order to further increase the diagnostic yield of NGS.
Shreeve et al. 2023	The role of WGS in a prenatal setting is promising but has yet to be fully elucidated. Hence, this systematic review and meta-analysis aims to determine the incremental yield of WGS over CMA and/or ES in fetuses and infants with a congenital anomaly that was or could have been detectable on ultrasound prenatally. Secondly, to evaluate	The overall incremental yield of WGS over CMA across prenatal and postnatal cohorts was 26% (95% CI 18-36%). Incremental yield for the prenatal- and postnatal cohort was 16% (95% CI 9-24%) and 39% (95% CI 27-51%). The incremental yields were highest (22%-42%) where sequencing was performed in line with NHS England prenatal ES R21 criteria, supporting this as a robust selection criteria. In three studies comparing yields of WGS versus ES, both pre- and postnatally, the incremental yield of WGS over ES was non-significant at 1%	Eighteen studies with n=1284 cases were included, of which n=8 (44.4%) with n=754 (58.7%) cases were prenatal cohorts, and the remainder representing post-mortem (postnatal evaluation), neonatal or infants with congenital structural anomalies. Of the 18 studies, n=11 (61.1%) performed WGS on a research basis, n=4 (22.2%) on a clinical basis, with the remainder uncertain or not specified. Where documented, the pooled median TAT for WGS was 18 days (range 1 to 912 days), with only one study reporting TAT for CMA and ES of 31 ± 8 days, meaning statistical	Figure 3: (A) Forest plot showing incremental yield of whole genome sequencing in all anomalous fetuses & infants over standard of care testing (SOC). Figure 4: Forest plot showing incremental yield of whole genome sequencing over exome sequencing in all cases of fetal anomaly. Table	While evidence demonstrates the increased clinical utility of WGS in (postnatal) diagnosis of rare genetic disease, primarily in pediatric cohort, its utility in a prenatal setting over ES has not been fully elucidated. This meta-analysis demonstrates a significant incremental yield with WGS over CMA in the genomic investigation of congenital anomaly, greatest in the post-natal investigation of infants and when limited to: a) multi-system anomalies, or b) those selected in line with NHS England R21 prenatal ES inclusion criteria. Presently, there is insufficient evidence to advocate the use of WGS over CMA and ES (either prenatally or postnatally), as the incremental yield is small and statistically, non-significant. However, the yield with WGS in an "un-screened population" is likely higher

	the turnaround time (TAT) and quantity of DNA required for testing using these pathways.	(95% CI 0%-4%). The yield with WGS in an “un-screened population” is likely higher than demonstrated by this review, meaning inclusion of diagnoses secondary to aneuploidy, unbalanced structural variants, loss of heterozygosity and CNVs >100kb as would also be detected via WGS would increase the yield further over ES.	comparison between groups was not feasible. The quantity of DNA required for WGS vs. CMA and ES was 100ng (± 0) and 350ng (± 50) p=0.03 respectively.	2: Incremental yield of whole genome sequencing versus chromosome microarray with a resolution of 50kb.	than found in this review, meaning inclusion of diagnoses secondary to aneuploidy, unbalanced structural variants, loss of heterozygosity and CNVs >100kb, and would increase the yield further over ES. In conclusion, while WGS holds great promise, its utility in a prenatal setting over ES has not been fully elucidated. The laboratory-based pathway of WGS over a stepwise QF-PCR/Karyotype, CMA and ES pathway utilizes less fetal DNA and has potential faster turn-around-times, providing results in a shorter timeframe to facilitate decision making, although it is associated with more VUS. As our interpretational knowledge of non-coding regions and complex structural variants advances, diagnostic yield will likely increase and VUS rate will fall, although presently there is inadequate evidence to endorse the application of WGS prenatally over and above ES.
--	---	---	--	--	---

Referencer

Referencer til evidenssyntesen

- DFMS arbejdsgruppe 2023, Balslev-Harder M, Becher N, Hjortshøj TD, Hoseth E, et al. 2023. DFMS guideline / DFMS arbejdsgruppe 2023: Anvendelse af exom-sekventering (WES) og helgenom-sekventering (WGS) i prænatal diagnostik
- Harding E, Hammond J, Chitty LS, Hill M, Lewis C. 2020. Couples experiences of receiving uncertain results following prenatal microarray or exome sequencing: A mixed-methods systematic review. *Prenat Diagn.* 40(8):1028–39
- Mellis R, Oprych K, Scotchman E, Hill M, Chitty LS. 2022. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 42(6):662–85
- Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, Prasad P, Rose NC. 2020. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* 22:4. 22(4):675–80
- Mone F, Eberhardt RY, Hurler ME, McMullan DJ, Maher ER, et al. 2021a. Fetal hydrops and the Incremental yield of Next-generation sequencing over standard prenatal Diagnostic testing (FIND) study: prospective cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 58(4):509–18
- Mone F, McMullan DJ, Williams D, Chitty LS, Maher ER, Kilby MD. 2021b. Evidence to Support the Clinical Utility of Prenatal Exome Sequencing in Evaluation of the Fetus with Congenital Anomalies. *BJOG.* 128(9):e39–50
- Pauta M, Martinez-Portilla RJ, Borrell A. 2022. Diagnostic yield of exome sequencing in fetuses with multi-system malformations: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 59(6):715–22
- Shreeve N, Sproule C, Choy KW, Dong Z, Gajewska-Knapik K, et al. 2023. Incremental yield of whole genome sequencing over chromosome microarray and exome sequencing for congenital anomalies in prenatal period and infancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

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

Referencer angivet af specialistnetværket	Vurdering efter screening	Baggrund for vurdering
Sekundærlitteratur		
DFMS guideline / DFMS arbejdsgruppe 2023: Anvendelse af exom-sekventering (WES) og helgenomsekventering (WGS) i prænatal diagnostik (link: Guidelines — DFMS)	Inkluderet	
Joint Position Statement from the International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD), the Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM), and the Perinatal Quality Foundation (PQF) on the use of genomewide sequencing for fetal diagnosis. (2018). Prenatal Diagnosis, 38(1), 6–9. <i>Bemærk:</i> En opdateret Joint Position Statement fra 2022 erstatter ovenstående version fra 2018. Reference til den opdaterede udgave: Van den Veyver IB et al. and ISPD Board of Directors. International Society for Prenatal Diagnosis Updated Position Statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis. Prenat Diagn. 2022 May;42(6):796-803. DOI: 10.1002/pd.6157 . PMID: 35583085.	Ekkluderet	Begge guidelines (fra 2018 og fra 2022) har fokus på diagnostisk udbytte og rapporterer ikke klinisk effekt. Begge guidelines er endvidere omfattet af ovenstående DFMS-guideline fra 2023, der relaterer til danske forhold.
Monaghan, K. G., Leach, N. T., Pekarek, D., Prasad, P., & Rose, N. C. (2020). The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in Medicine 2020 22:4, 22(4), 675–680.	Inkluderet	
Mone, F., McMullan, D. J., Williams, D., Chitty, L. S., Maher, E. R., & Kilby, M. D. (2021). Evidence to Support the Clinical Utility of Prenatal Exome Sequencing in Evaluation of the Fetus with Congenital Anomalies. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 128(9), e39–e50.	Inkluderet	

Primærlitteratur		
Firth, H. v., & Wright, C. F. (2011). The Deciphering Developmental Disorders (DDD) study. <i>Developmental Medicine & Child Neurology</i> , 53(8), 702–703. https://doi.org/10.1111/J.1469-8749.2011.04032.X	Ekskluderet	Publikationstidspunkt - Ældre end 1/1 2021
Longoni, M., High, F. A., Qi, H., Joy, M. P., Hila, R., Coletti, et al. (2017). Genome-wide enrichment of damaging de novo variants in patients with isolated and complex congenital diaphragmatic hernia. <i>Human Genetics</i> , 136(6), 679–691.	Ekskluderet	Publikationstidspunkt - Ældre end 1/1 2021
Lord, J., McMullan, D. J., Eberhardt, R. Y., Rinck, G., Hamilton, S. J. et al. (2019). Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. <i>Lancet (London, England)</i> , 393(10173), 747–757	Ekskluderet	Publikationstidspunkt - Ældre end 1/1 2021
Petrovski, S., Aggarwal, V., Giordano, J. L., Stosic, M., Wou, K., et al. (2019). Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. <i>The Lancet</i> , 393(10173), 758–767	Ekskluderet	Publikationstidspunkt - Ældre end 1/1 2021

