



NATIONALT  
GENOM CENTER

# Statusrapport Erfaringer med national implemen- tering af helgenomsekventering

Patientgruppen  
*Audiogenetik*



## Indholdsfortegnelse

<b>Formål og grundlag for statusrapporten .....</b>	<b>1</b>
<b>Specialistnetværk for patientgruppen <i>audiogenetik</i>.....</b>	<b>1</b>
<b>Patientgruppen <i>audiogenetik</i> .....</b>	<b>3</b>
<b>Ledelsesresumé.....</b>	<b>4</b>
Resumé af patientcases.....	4
Resumé af klinikerinterview .....	5
Resumé af litteraturgennemgang.....	6
Resumé af internationale erfaringer .....	6
<b>Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen <i>audiogenetik</i>..</b>	<b>7</b>
<b>Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver .....</b>	<b>7</b>
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering .....	9
Klinikerperspektiv .....	12
Litteraturgennemgang .....	15
Internationale erfaringer .....	22
<b>Referenceliste .....</b>	<b>24</b>
<b>Ordforklaring .....</b>	<b>25</b>
<b>Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data.....</b>	<b>1</b>
<b>Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang .....</b>	<b>3</b>
<b>Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang .....</b>	<b>11</b>
Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) .....	11
Samlet resultat af litteraturgennemgang .....	18
Resumé af syv artikler inkluderet til evidenssyntese .....	19
Referencer til evidenssyntesen .....	32
Referencer angivet af specialistnetværket.....	33

## 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 *audiogenetik*, 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 *audiogenetik*

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

### Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Peter Johansen ( <i>formand</i> )
Region Sjælland	Øre-, næse-, halssygdomme	Janko Moritz
Region Syddanmark	Klinisk genetik	Pernille Tørring
Region Hovedstaden	Øre-, næse-, halskirurgi og audiologi	Michael Bille
Region Midtjylland	Øre-, næse-, halssygdomme	Bjarke Edholm
Region Nordjylland	Klinisk genetik	Allan Thomas Højland ( <i>næstformand</i> )
LVS*	Klinisk genetik	Nanna Dahl Rendtorff
LVS	Klinisk genetik	Mette Bertelsen
LVS	Øre-, næse-, halskirurgi og audiologi	Jesper Borchorst Yde
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram		<i>Ingen udpeget</i>
Danske Patienter		<i>Ingen udpeget</i>

\*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

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

Møde 2 den 27. november 2023: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview forud for møde 2, og godkendte statusrapporten på møde 2.

Møde 3 den 18. april 2024: Specialistnetværket drøftede opdatering af statusrapporten, herunder evt. nye væsentlige erfaringer, evt. supplerende patientcases samt opdateret driftsstatistik.

Referater kan findes på [ngc.dk](http://ngc.dk).

## Patientgruppen *audiogenetik*

### Resumé af specialistnetværkets anbefalinger fra 2022 (med kommentar tilføjet 2024)

De faglige anbefalinger for patientgruppen audiogenetik ([link](#)), som udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center, blev godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin den 7. juli 2022. Herunder følger et kort resumé af specialistnetværkets beskrivelse af den forventede effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

#### Indikationer

Patientgruppen *audiogenetik*, indeholder følgende to indikationer:

Mistanke om en genetisk årsag til:

- Non-syndromisk hørenedsættelse
- Syndromisk hørenedsættelse

#### Diagnostisk udbytte

*Non-syndromisk hørenedsættelse:*

For patienter med mistanke om genetisk betinget non-syndromisk hørenedsættelse estimeres det, at helgenomsekventering vil øge det diagnostiske udbytte med 10-20 procentpoint såfremt henvisningsmønsteret ikke ændres. Der er dog en vis usikkerhed ved dette estimat, idet der ikke er kendskab til studier vedrørende non-syndromisk hørenedsættelse, der sammenligner det diagnostiske udbytte af exomsekventering/targeterede genpanels sekventering med helgenomsekventering.

*Syndromisk hørenedsættelse:*

Det skønnes, at op mod 35-55% af patienter med syndromisk hørenedsættelse vil få en genetisk diagnose baseret på erfaringerne af pilot-studie fra "The U.K. 100.000 Genomes Project". Det bemærkes at der for indikationen "Syndromisk hørenedsættelse" vil være overlap til beskrevne indikationer i anbefalinger for patientgruppen "Sjældne sygdomme hos børn og voksne".

#### Forventet klinisk effekt

Helgenomsekventering forventes at kunne medføre:

- hurtigere og mere effektiv identificering af en genetisk diagnose (eller fravær af en genetisk diagnose)
- højere diagnostisk udbytte bl.a. pga. mulighed for en bredere analyse
- forbedret prognostisering ved fund i visse gener
- øget mulighed for en mere præcis genetisk rådgivning til patienten/familien
- mere målrettet behandling og opfølgning, og udvikling på sigt af nye behandlingsformer herunder genterapier
- mulighed for fund af nye sygdomsgener og sygdomsmekanismer.

Medlemmer af specialistnetværket har i april 2024 tilføjet:

- Ved fund i visse mitokondrie-gener, der disponerer til aminoglycosid-induceret hørenedsættelse, kan det bl.a. medføre at aminoglycosid-induceret hørenedsættelse kan forhindres i slægtninge.

## Ledelsesresumé

Denne statusrapport belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *audiogenetik* ud fra fire perspektiver samt følger op på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen. I regi af NGC har patientgruppen *audiogenetik* fået tilbud om helgenomsekventering siden august 2022, og den første prøve er sekventeret i oktober 2022.

Der er sekventeret i alt 531 prøver i patientgruppen *audiogenetik*. Over de seneste 6 måneder (1/10 2023-1/4 2024) er der i gennemsnit modtaget 49% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter.

Specialistnetværket har noteret, at det indmeldte estimerede antal af prøver til helgenomsekventering fra tidligere henviste patienter, med uafklaret årsag til hørenedsættelse baseret på tidligere anvendte metoder, har været for højt. Det skyldes især, at der er en begrænsning derved, at man ikke umiddelbart må kontakte patienterne, hvis deres forløb på de Genetiske/Audiologiske afdelinger er afsluttet. Antallet af nyhenviste patienter var muligvis også estimeret for højt. Specialistnetværket peger på flere mulige årsager til, at der pt. er rekvireret færre prøver end forventet, og at der er stor variation i, hvor mange patienter der henvises per måned.

Specialistnetværket fremhævede på et møde i april 2024, at der ud fra driftsstatistikken ses en stigning i antal prøver, og det er også specialistnetværkets forventning, at der fortsat vil være en løbende stigning, i takt med at viden om genetisk udredning til patientgruppen udbredes. Tidligere henviste patienter vil få tilbuddet løbende i takt med de kommer til kontrol i ambulatoriet. Patientgruppen har kun været i drift i 1 ½ år, og for nogle regioner kortere, da implementering og organisering har taget længere tid, end man havde håbet, og specialistnetværket ønsker derfor at fortsætte arbejdet med at undersøge effekten af helgenomsekventering. Udredningsstrategien har også ændret sig siden opstarten, så helgenomsekventering nu oftere er førstevalg og i langt de fleste tilfælde også eneste analyse. Samlet fremhævede specialistnetværket ønske om at tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen fortsætter samt at der fremadrettet kan tilbydes RNA-sekventering til enkelte udvalgte patienter.

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 *audiogenetik* har indsendt tre patientcases.

Én case viser hvordan en helgenomsekventering blev anvendt til at diagnosticere en patient der har været kendt i mange år med hørenedsættelse og neurologisk formodet genetisk sygdom. En tidligere genetisk udredning fandt ikke en årsag til den neurologiske lidelse. Med helgenomsekventering fandt man imidlertid, at årsagen til patientens hørenedsættelse var at finde i mitokondriegenomet der koder for mitokondrier, som betegnes som cellens kraftværker. Mitokondriegenomet var ikke blevet analyseret ved tidligere genetiske undersøgelser af patienten. Diagnosen gav patienten en forklaring på høretabet og – væsentligt – afklarede at patienten ikke har risiko for at udvikle andre symptomer end hørenedsættelse, hvilket ellers kan ses ved andre mitokondriesygdomme. Diagnosen giver desuden mulighed for genetisk udredning af patientens børn, ligesom bærere af familiens mitokondrie-variant anbefales at undgå behandling med specifikke medikamenter (med mindre det er strengt nødvendigt), da denne type behandling kan medføre høretab.

En anden case viser hvordan helgenomsekventering blev anvendt til at stille en genetisk diagnose hos et barn med progredierende hørenedsættelse og forandringer i det indre øre. De sygdomsdisponerende genetiske varianter identificeret ved helgenomsekventering kunne ikke påvises med tidligere anvendte metoder, herunder exomsekventering, da varianterne ligger uden for de kodende områder. Familien har på baggrund

af helgenomsekventering fået en forklaring på barnets hørenedsættelse. Det pågældende genetiske syndrom kan desuden kan være forbundet med problemer med stofskiftet, hvorfor barnet fremadrettet vil få tilbud om kontrol af heraf. Forældrene kan endvidere tilbydes prænatal diagnostik eller ægsortering hvis de ønsker flere børn.

En tredje case omhandler en patient med medfødt hørenedsættelse, hvor flere tidligere genetiske undersøgelser ikke havde kunnet stille en sikker genetisk diagnose. Helgenomsekventering påviste en genetisk variant som forklarede patientens hørenedsættelse. Patienten får dermed stillet en genetisk diagnose, og dermed en sikker forklaring på hørenedsættelsen, som medfører at der kan laves et tilpasset kontrolforløb. Derudover kan familien tilbydes en mere præcis genetisk rådgivning, og der er mulighed for familieudredning, hvorved evt. risikopersoner i familien kan identificeres og tilbydes genetisk rådgivning. Casen viser, ligesom case 2, at helgenomsekventering kan afslutte ellers langvarige udredningsforløb ved at finde sygdomsdisponerende genetiske varianter, som ikke kunne identificeres med tidligere anvendte metoder. Under klinikerinterviewet blev det fremhævet, at man hos personer med hørenedsættelse ofte kun finder én af to varianter i et recessivt sygdoms-gen, og her kan helgenomsekventering bidrage til at påvise evt. varianter udenfor det kodende område i det pågældende gen, og derved afklare diagnosen.

### Resumé af klinikerinterview

Interview med klinikere kaster lys over to overordnede emner:

#### *Erfaringer med implementering af helgenomsekventering i patientgruppen*

Der er kommet mere fokus på at søge genetisk forklaring på især børns hørenedsættelse i takt med at flere klinikere på nationalt plan har fået genetik på horisonten, og tilbuddet er blevet mere ensrettet nationalt. Tilbuddet (særligt trioanalyser) bidrager til, at patienterne hurtigere får en præcis diagnose, så de kan komme hurtigere til relevant klinisk opfølgning og behandling, og hvor relevant kan der tilbydes familieudredning. Vurderingen er, at ca. 50% af patienterne får stillet en genetisk diagnose med fund i mange forskellige gener associeret med hørenedsættelse. Ratioen er kendt fra litteraturen, og det ser foreløbigt ud til at holde i klinisk setting.

Det fulde potentiale ved indførelsen af helgenomsekventering ligger ude i fremtiden, i takt med at data fra flere patienter analyseres, og der fx opnås større forståelse for, hvordan nye gener og områder uden for proteinkodende regioner kan bidrage til hørenedsættelse hos patienter. Data fra helgenomsekventering kan blive re-analyseret i fremtiden i takt med der er kommet ny viden indenfor genetiske årsager til hørenedsættelse. Fundamentet for at realisere potentialet, når der opnås mere viden om områder uden for exons/kodende regioner, vurderes at være etableret gennem den nationale implementering af helgenomsekventering.

#### *Erfaringer med national implementering*

Arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer har affødt et mere udbygget og formaliseret nationalt samarbejde blandt de Klinisk Genetiske afdelinger med bl.a. mulighed for sparring omkring gener og klassificering af varianter. Der er opnået konsensus om minimumspaneler, og der pågår en løbende erfaringsudveksling også på de tekniske områder. Specialistnetværket forventer at de i implementeringsperioden har længere svartider på analyserne, som dog forventes at blive nedbragt.

Indførelsen af det nationale tilbud om helgenomsekventering har ligeledes styrket og formaliseret samarbejdet mellem audiologer og genetikere, og læringen går begge veje.

Specialistnetværket anførte på et møde i april 2024 at den længere svartid set i implementeringsperioden nu i nogle regioner er kortere end i overgangsfasen, og på niveau med svartider fra før helgenomsekventering blev et tilbud.

### Resumé af litteraturgennemgang

Ved litteraturgennemgangen blev identificeret i alt syv artikler (fire sekundærartikler og tre primærartikler), som vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser hos patienter der mistænkes for genetisk betinget hørenedsættelse. Artiklerne vurderes at være repræsentative for patientgruppen *audiogenetik*, samt at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Medfødt hørenedsættelse er den hyppigste fødselsdefekt i udviklede lande, hvoraf 50-60% er genetisk betinget. Medfødt hørenedsættelse beskrives som særdeles genetisk heterogent, med >120 gener involveret i non-syndromisk hørenedsættelse, og kan yderligere forekomme i syndromiske former med >400 gener involveret. Desuden findes non-syndromiske og syndromiske former for hørenedsættelse, der ikke eller kun vanskeligt kan skelnes fra hinanden klinisk, særligt tidligt i forløbet. Nogle studier rapporterer fund af syndromisk hørenedsættelse, fx de såkaldte non-syndromic mimics hos 7,5-21% af patienter med medfødt tilsyneladende isoleret hørenedsættelse, hvilket kan have betydelige behandlingsmæssige konsekvenser. Ydermere vurderes det, at den nuværende (fysiologiske) hørescreening af nyfødte ikke fanger 25-50% af tilfælde med genetisk betinget hørenedsættelse. På denne baggrund understreger artiklerne betydningen af (omfattende) genetisk diagnostik ift. Diagnostisk afklaring af patienterne.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som at opnå præcis diagnostisk afklaring på meget heterogene sygdomme, herunder at skelne imellem stabile og progressive former, og syndromiske og ikke-syndromisk hørenedsættelse. Dette vil samtidig sikre at unødige andre undersøgelser kan undgås. En tidlig genetisk diagnose kan bidrage til at tilrettelægge optimalt sprogudviklingsforløb, mht. at sikre/bevare sprog og mulighed for mundtlig kommunikation, eksempelvis i form af cochlear implant. Ligeledes sikres målrettet opfølgning og behandling, hvilket kan have afgørende betydning særligt ved de syndromale former som fx Usher syndrom (kombination af medfødt hørenedsættelse og progredierende synstap). En genetisk diagnose giver desuden mulighed for forbedret rådgivning samt familieudredning, herunder præcis identificering af risikoindivider i familien, og således præcisere for hvem opfølgning er relevant. Endvidere vil der kunne rådgives mere præcist om bl.a. arvegang og gentagelsesrisiko samt kunne tilbydes præimplantations genetisk testning og prænatal diagnostik til dem, hvor det kunne være relevant. Vigtigheden af en præcis diagnose fremhæves særligt ift. Afklaring af adgang til et stigende antal kliniske forsøg med fx genterapi til patientgruppen.

### Resumé af internationale erfaringer

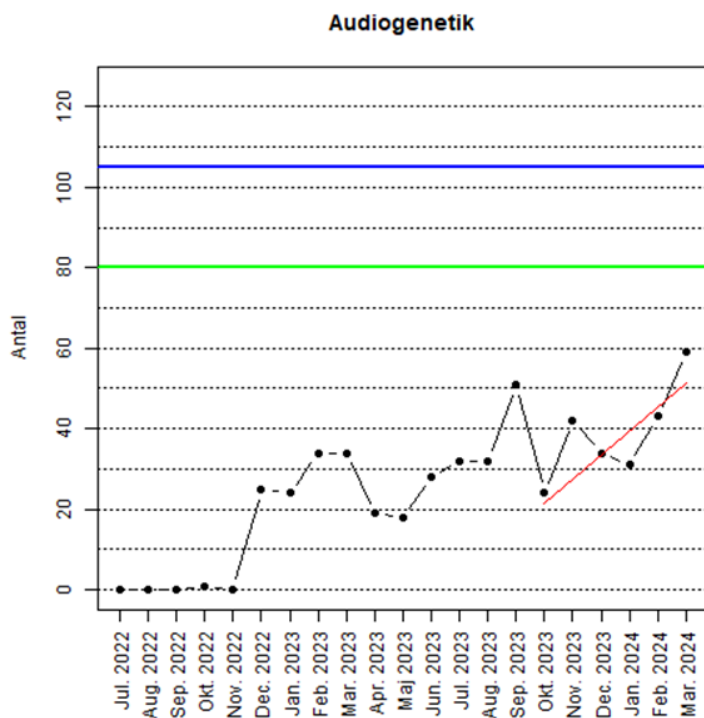
Ved sammenligning med hvilke indikationer, man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering på i England, Frankrig og til dels Sverige, ses stort set fuldt overlap med de udvalgte danske indikationer, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer.



## Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen *audiogenetik*

I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen blev det estimeret, at der skal anvendes ca. 960 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer nyhenviste og forældre prøver, såkaldt familie (trio) analyser. Det blev derudover estimeret, at ca. 470 tidligere henviste patienter, med uafklaret årsag til hørenedsættelse, kan have gavn af helgenomsekventering. Dette vil svare til ca. 915 helgenomsekventeringer over 3 år, da ikke alle vil få foretaget familie (trio) analyser.

Der er sekventeret i alt 531 prøver i patientgruppen *audiogenetik* med start november 2022. Over de seneste 6 måneder (1/10 2023-1/4 2024) er der observeret en stigende tendens i prøveantallet og der i gennemsnit modtaget 49% (233 prøver i alt) af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter på 80 prøver per måned. Specialistnetværket fremhævede på et møde i april 2024, at det forventes, at der fortsat vil være en løbende stigning. Tidligere henviste patienter vil få tilbuddet løbende i takt med de kommer til kontrol i ambulatoriet. Patientgruppen har kun været i drift i 1 ½ år, og for nogle regioner kortere, da implementering og organisering har taget længere tid, end man havde håbet. Dette har haft betydning for det samlede antal.



Grafen viser udvikling i genom-ækvivalenter for patientgruppen audiogenetik. Den blå linje repræsenterer det månedlige antal indmeldt fra specialistnetværket inkl. Tidl. Henviste patienter. Den grønne linje repræsenterer det månedlige antal nyhenviste patienter indmeldt fra specialistnetværket. Den røde linje er tendenslinje for de seneste seks måneder.

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

Region/sted	Okt. 2023	Nov. 2023	Dec. 2023	Jan. 2024	Feb. 2024	Mar. 2024	Total
Hovedstaden	10	20	16	13	9	36	104
Midtjylland	9	5	5	8	11	10	48
Nordjylland	2	2	6	2	14	7	33
Sjælland	0	0	1	0	0	3	4
Syddanmark	3	15	6	8	9	3	44
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>42</b>	<b>34</b>	<b>31</b>	<b>43</b>	<b>59</b>	<b>233</b>

Specialistnetværket har bemærket, at det estimerede antal tidligere henviste patienter er for højt. Det skyldes især, at der er en begrænsning derved, at man ikke umiddelbart må kontakte tidligere henviste patienter, hvis de er afsluttet på de genetiske/audiologiske afdelinger, og en ny analyse kræver en forudgående samtale og udfyldt NGC samtykke.

Antallet af nyhenviste patienter er muligvis også estimeret for højt, dog i mindre grad end for de tidligere henviste. Specialistnetværket peger på flere mulige årsager til, at der pt. er rekvireret færre prøver end forventet, og ser desuden at der er stor variation i, hvor mange patienter der henvises per måned. Specialistnetværket formoder, at nogle af patienterne med indikation tilhørende patientgruppen kommer ind via patientgruppen sjældne sygdomme hos børn og voksne. Desuden bemærkede specialistnetværket, at der indtil nu i implementeringsperioden – i nogen udstrækning – er blevet lavet sekventering af udvalgte gener før helgenomsekventering, og at det også kan være en del af baggrunden for et lavere antal rekvirerede helgenomanalyser i startfasen. Dette forventes at ændre sig i takt med de enkelte klinikere bliver mere opmærksomme på genetisk udredning for patientgruppen. Udredningsstrategien har også ændret sig fra at det i starten kun var udvalgte prøver som blev sendt til helgenomsekventering i stedet for exombaserede paneler til nu at gå direkte til helgenomsekventering som første valg og i langt de fleste tilfælde også eneste analyse.

## 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 2). For uddybning af metode henvises til bilag 1.

#### Patientcase 1

##### **Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering**

Patient er kendt gennem mange år med hørenedsættelse og fik cochlear implants som voksen. Hun har tidligere været til genetisk udredning, da hun udover hørenedsættelse også har en neurologisk formodet genetisk sygdom, hvor hørenedsættelse også kan ses som et symptom. Ved en tidligere genetisk udredning med et genpanel for den neurologiske lidelse blev der ikke påvist en årsag til denne. Patientens ældste barn har samme neurologiske sygdom som sin mor og er født med unilateral (ensidig) hørenedsættelse. Patientens yngste barn mistænkes for at have den neurologiske lidelse, men har indtil videre normal hørelse.

##### **Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient**

Denne patient ville før tilbud om helgenomsekventering være tilbudt undersøgelse med et targetteret MPS genpanel for non-syndromisk (isoleret) og syndromisk hørenedsættelse (hørenedsættelse kombineret med symptomer fra andre organsystemer). I dette genpanel, der var exombaseret, var alle kendte gener, der disponerer til syndromisk og non-syndromisk hørenedsættelse, inkluderet. Efter Audiogenetik blev en sygdomsgruppe under NGC, er disse paneler overført til helgenomsekventering.

##### **Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient**

Hos denne patient påviste vi den hyppigste forekommende mitochondrie-variant relateret til hørenedsættelse (mitochondrier kaldes også "cellens kraftværker" og har deres eget, særlige arvemateriale (mitochondrie-DNA)). Denne variant er relateret til aminoglycosid (en type antibiotika)-relateret hørenedsættelse, men i nogle patienter er der også rapporteret hørenedsættelse trods ingen behandling med aminoglycosid. Denne variant var ikke blevet påvist med ved brug af det exombaserede panel, der tidligere blev anvendt til patientgruppen, da denne analyse ikke involverede analyse af mitochondrie-varianter. Vi havde nok valgt at supplere med analyse af mitochondrier hos denne patient på et tidspunkt, da hendes neurologiske sygdom også kunne mistænkes at være forårsaget af mitochondrie-varianter. Den hos patienten påviste variant var påvist i høj heteroplasmigrad (høj andel af muteret mitokondrie-DNA) og er IKKE relateret til andre symptomer (dvs. at patienten og hendes børn udover hørenedsættelse ikke er i risiko for at udvikle symptomer fra andre organsystemer på grund af denne variant, hvilket ellers kan ses ved andre mitokondriesygdomme).

Nu er der mulighed for at undersøge patientens børn for denne variant, som de vil bære, da mitochondrier nedarves igennem moderen, men børnene vil ikke nødvendigvis have samme høje heteroplasmigrad. Derudover vil vi anbefale at patientens børn ikke behandles med aminoglycosid eller andre ototoksiske stoffer ("lægemidler der kan påvirke hørelsen") med mindre, det er strengt nødvendigt og der ikke er alternative lægemidler, der kan anvendes. Ved opslag i det ældste barns journal viste det sig at vedkommende var behandlet med aminoglycosid i tidlig barnealder, hvilket forklarer dennes hørenedsættelse.

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

Patienten har fået en forklaring på hørenedsættelsen i familien og der er nu noget medicin hun med fordel ikke skal have, da det potentielt kan forværre hendes hørenedsættelse.

#### Patientcase 2

##### **Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering**

Casen omhandler et barn med prælingual bilateral progredierende perceptiv non-syndromisk hørenedsættelse (dvs. fremadskridende dobbeltsidig hørenedsættelse der er debuteret før sprogdudvikling). Ved skanning af det indre øre blev der påvist bilateral EVA ("forstørret vestibulær akvædukt", der er en karakteristisk misdannelse af det indre øre). Patienten har i ventetiden på svar på helgenomsekventering fået bilateral cochlear implants.

##### **Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient**

Denne patient ville før tilbud om helgenomsekventering være tilbudt undersøgelse med et targetteret MPS genpanel for non-syndromisk (isoleret) hørenedsættelse. I dette genpanel, der var exombaseret, var inkluderet alle kendte gener, der disponerer til non-syndromisk hørenedsættelse og non-syndromisk mimi-c-gener (undertype af syndromisk hørenedsættelse, med hørenedsættelse kombineret med symptomer fra andre organsystemer, men som på debuttidspunktet ligner isoleret (non-syndromisk) hørenedsættelse). Efter Audiogenetik blev en sygdomsgruppe under NGC, er disse paneler overført til helgenomsekventering.

##### **Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient**

Hos denne patient påviste vi en kendt patogen variant i et gen, der var foreneligt med patientens fænotype. Trio-analyse af patienten plus forældre viste, at den patogene variant var nedarvet fra den ene forælder og en særlig haplotype (samling af genvarianter, der nedarves sammen) var nedarvet fra den anden forælder. Der er forskning, inklusiv forskning på danske patienter, der indikerer, at hvis man har denne særlige haplotype siddende i trans med (på den anden kopi af genet) en kendt patogen variant, som hos denne patient, vil man udvikle enten non-syndromisk hørenedsættelse med EVA eller Pendred Syndrom (non-syndromisk hørenedsættelse med EVA + problemer med thyroideastofskiftet/thyroidea i teenagealderen). Vi ville ikke kunne identificere den særlige haplotype med det exombaserede panel, da alle varianter i denne haplotype ligger udenfor exomet. Således ville denne patient ikke kunne få diagnosen og ville muligvis ikke blive tilbudt kontrol af thyroideastofskiftet i den relevante alder. Ligeledes ville der ikke være tilbud om prænatal diagnostik eller PGT (ægsortering), hvis forældrene skulle have endnu et barn.

Vi ville formodentligt på et tidspunkt have lavet et set-up til at identificere den særlige haplotype hos dem, der var heterozygote for en patogen variant i det pågældende gen.

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

Patienten har fået en forklaring på hørenedsættelsen i familien og patienten vil nu få adgang til tilbud om kontrol af thyroideastofskiftet.

#### Patientcase 3

##### **Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering**

Patienten har medfødt hørenedsættelse. For 6 år siden er der lavet genetisk undersøgelse med sanger sekventering og MLPA (undersøgelse for bl.a. kopiantalsvarianter) i to udvalgte gener med fund af en enkelt variant af usikker klinisk betydning (VUS) i et gen (ud af mange) associeret med recessiv nedarvet hørenedsættelse. Dernæst er der foretaget genpanel analyse med større genpanel af gener associeret med hørenedsættelse, men forsat uden fund af varianter der kunne give en sikker forklaring på patientens hørenedsættelse. Efterfølgende er der foretaget en supplerende undersøgelse med såkaldt haplotype analyse ("analyse af nedarvningsmønster af et sæt varianter på et enkelt kromosom") i ovenfor nævnte gen

samt inkluderende analyse af forældreprøver. Denne analyse understøttede at varianten af usikker klinisk betydning til sammen med specifik haplotype kunne være en mulig forklaring på hørenedsættelse hos patienten. Imidlertid viste supplerende audiologiske kliniske undersøgelser sig ikke at være fuldt ud forenelig med fund i det ovenfor nævnte gen, og det besluttes af udføre helgenomsekventering via NGC. Dette idet det er besluttet at patienter i sygdomskategori "Audiogenetik" kan tilbydes helgenomsekventering i NGC regi, såfremt der findes indikation for gentest.

**Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient**

Helgenomsekventering i NGC regi blev vurderet relevant, da der ikke var påvist en sikker genetisk forklaring på patientens hørenedsættelse. Den tidligere mistænke diagnose var usikker både i forhold til genetiske og objektive kliniske fund. Helgenomanalyse ville desuden være en mere fyldestgørende genetisk analyse inklusiv analysen for større deletioner og duplikationer i forhold til tidligere foretaget analyser.

**Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient**

Ved analyse af NGC helgenomsekventeringsdata finder man homozygoti for en sandsynligt patogen variant i et gen associeret med autosomal recessiv nedarvet hørenedsættelse foreneligt med fænotypen hos patienten. Varianten er en 28 bp duplikation som formodes at forårsage skift tidligt i læserammen og præmaturt stop 2689 aminosyrer tidligere i forhold til i vildtype protein (dvs. at varianten ødelægger genes funktion). Varianten er os bekendt ikke tidligere beskrevet i litteraturen og findes ikke blandt raske kontrolindivider i gnomAD databasen (<http://gnomAD.broadinstitute.org>). Grundet duplikationens lokalisering i exon og størrelse (28 bp) var denne duplikation ikke blevet identificeret i den tidligere genpanel analyse. Patienten har nu fået påvist en sikker forklaring på sin hørenedsættelse og kontrol forløb i forhold til tidligere VUS/haplotype fund kan tages op til genovervejelse. Rådgivningen af familien kan endvidere tilpasses og optimeres i henhold til fund af den genetiske årsag.

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

Patienthistorien illustrerer, hvordan der på grund af mistanke om genetisk betinget hørenedsættelse blev gennemført en række forskellige genetiske undersøgelser, uden at man fandt forklaring på patientens hørenedsættelse. Udredningsforløbet ville have været langt kortere, hvis patienten havde fået tilbud om en helgenomsekventering fra begyndelsen.

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

Patienten har nu fået påvist en sikker forklaring på sin hørenedsættelse, og det fremadrettede kontrolforløb kan tilpasses til det genetisk fund. Den genetiske rådgivning kan endvidere optimeres i forhold til den genetiske diagnose, der giver viden om arvegang og type af hørenedsættelse. Desuden vil familien kunne tilbydes præsymptomatisk test af relevante familiemedlemmer og i forbindelse med familiestiftelse kan der tilbydes præimplantations genetisk test (PGT) og prænatal diagnostik.

## Klinikerperspektiv

Specialistnetværket havde på møde i april 2024 følgende tilføjelser til det tidligere afholdte interview: Flere medlemmer fremhævede ønske om, at tilbuddet om helgenomsekventering af patientgruppen fortsætter og der ønskes også mulighed for funktionelle studier med RNA-sekventering for udvalgte patienter. Specialistnetværket ønskede endvidere at fortsætte arbejdet med at undersøge effekten af helgenomsekventering. Der er forsat data fra patientgruppen som ikke er færdiganalyseret og dermed forventer man fremadrettet resultater, der kan understrege effekten af helgenomsekventering i patientgruppen yderligere. I Region Midtjylland og Nordjylland blev det nævnt, at man er begyndt at se på CEVA haplotype hos børn med forstørret aquadukt, hvor man ikke har fundet en fuld genetisk forklaring, fx hvor der kun er fundet en variant på den ene allel af Pendrin-genet. Det er noget nyt, at man i disse regioner kan undersøge for denne type af forandringer i analysen (dvs. ved WGS). Tidligere kørte man i vest-Danmark panel og exomsekventering, hvor man ikke kunne se denne haplotype, så det er en gevinst for patienter i vest-Danmark, at man nu også begynder at kunne diagnosticere dette. Specialistnetværket anførte supplerende, at længere svartid var en negativ konsekvens i overgangsfasen fra andre analysestrategier til helgenomsekventering, men at denne nu nogle regioner er kortere end i overgangsfasen og på niveau med tidligere svartider baseret på fx genpanel analyser (alt afhængigt af fortolkningsressourcer i de forskellige regioner).

Det semistrukturerede fokusgruppeinterview med sundhedsfagligt personale blev afholdt den 1. september 2023 efter patientgruppen havde været i drift i ca. 1 år. Der deltog i alt 9 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?*

Betydningen af adgang til helgenomsekventeringsdata har en stor og vigtig positiv effekt for patientgruppen, men det er svært at måle på efter ca. et år, da en del af potentialet ved den nationale indførelse af helgenomsekventering for patientgruppen primært ligger ude i fremtiden, i takt med at data fra flere patienter analyseres, og der fx opnås større forståelse for, hvordan områder uden for kodende regioner kan bidrage til hørenedsættelse hos patienter. Det forventes, at yderligere hørenedsættelsesgener (der findes i dag > 120 kendte gener for non-syndromisk hørenedsættelse) og mekanismer f.eks. i ikke-kodende regioner vil blive identificeret i fremtiden, og allerede genererede data kan blive re-analyseret for patogene varianter i disse gener og regioner (re-analyse af data). Det er derfor væsentligt, at data bliver opbevaret mhp. mulighed for senere revurdering. Herudover er det på nuværende tidspunkt begrænset, hvor mange af de indsendte prøver der er analyseret/givet svar på, idet flow af audiogenetikprøver i NGC-regi, for visse regioner, er påbegyndt indenfor seneste halvår.

Overordnet er der allerede flere positive aspekter af helgenomsekventering for patientgruppen. For at patienter skal få gavn af tilbud om genetik, er det en forudsætning, at de enkelte klinikere har genetik på horisonten. Det har flere fået nu i takt med at tilbuddet gives systematisk nationalt ud fra specialistnetværkets anbefalinger, og der er kommet mere fokus på at søge genetisk forklaring på især børns høretab. Der er desuden kommet en national ensretning ift., hvem der tilbydes genetisk udredning, hvor tilbuddet tidligere kunne variere afhængigt af fx vurdering af den behandlingsmæssige konsekvens. Endvidere er der, via nationalt samarbejde på tværs af landets klinisk genetiske afdelinger, foretaget en grundig gennemgang af de gen-paneler, der anvendes til at analysere data, og der er opnået enighed om et minimums-panel af gener, som bør tilbydes. Dette bidrager også til et mere ensartet udredningstilbud for hele landet.

Tilbuddet om trioanalyser ses også allerede at have en positiv effekt for patienterne, fx ved at bidrage til hurtigere afklaring af betydningen af genetiske varianter af usikker klinisk betydning (VUS), ved segregationsanalyse og hurtig afklaring af eventuel *de novo* forekomst, og derved spares familier/patienter for unødigt bekymring/ventetid i forhold til udmeldte VUS'er i genetiske svar. Hertil kommer, at patienterne hurtigere får en præcis diagnose, så de kan komme hurtigere til relevant klinisk opfølgning og behandling. Andre familiemedlemmer kan også tilbydes hurtigere afklaring med evt. genetisk analyse og opfølgning, hvor det vurderes at være relevant.

#### *Hvordan stemmer effekterne med jeres forventninger?*

Klinikernes forventning til projektet var bl.a. at blive klogere på den lange bane, i takt med at man finder nye sygdomsgener. For nuværende kigges der på ca. samme paneler, som før indførelse af det systematiske tilbud om helgenomsekventering, men forventningen er, at der løbende kan tilføjes flere gener til panelerne.

Vurderingen er, at ca. 50% får stillet en genetisk diagnose med fund i forskellige gener, og det overgår nogle af klinikernes forventninger. Ratioen er kendt fra litteraturen, og det ser foreløbigt ud til at holde i klinisk setting. Det vurderes naturligvis positivt, men potentialet ligger især også i at få mere viden om koblingen mellem geno- og fænotype, hvilket har konkret betydning for den kliniske håndtering fx hos et barn med høretab. Mulighed for at gå tilbage til data er vigtig, også i den forbindelse.

#### *Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for jeres arbejde?*

Arbejdsgange og administration har for en periode været tungere end før. Der er kommet nye arbejdsdelinger mellem kliniske specialer og processerne i laboratorierne er ved at falde på plads. Fundamentet for at realisere potentialet, når der opnås mere viden om områder uden for exons/kodende regioner, vurderes at være etableret. Derudover har anvendelse af trio-analyser haft betydning for, at betydningen af fundne varianter hos patienter kan afklares hurtigere, som nævnt ovenfor.

#### *Hvad er alternativet til helgenomsekventering?*

Alternativet kan være exom-analyser, men forventningen blandt klinikerne er, at der fortsættes med helgenomanalyser.

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

Det blev fremhævet, at man hos nogle personer med hørenedsættelse kun finder én af to varianter i et recessivt sygdomsgen, og her kan helgenomsekventering bidrage til at påvise evt. varianter udenfor det kodende område i det pågældende gen, og derved afklare diagnosen. Det forventes, at deletioner, duplikationer, eller translokationer eller andre komplekse re-arrangementer ikke fundet ved tidligere genetiske undersøgelser, vil blive fundet ved anvendelse af helgenomsekventering i patientgruppen.

#### *Er der eksempler på cases med negative konsekvenser?*

Længere svartid er en negativ konsekvens pt.

### **Brede perspektiver på national implementering**

#### *Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet?*

Klinikerne fremhæver, at arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer har været en god proces, der har affødt et mere udbygget og formaliseret nationalt samarbejde. Der er, som nævnt ovenfor,

opnået konsensus om minimumspaneler, og der pågår en løbende erfaringsudveksling også på de tekniske områder.

Indførelsen af det nationale tilbud om helgenomsekventering har for nogle klinikere været en kærkommen mulighed for at genopfriske deres viden om genetik, og det har styrket og formaliseret samarbejdet mellem audiologer og genetikere. Det blev understreget, at det øgede samarbejde mellem audiologer og genetikere styrker diagnostikken, og at læringen går begge veje.

Klinikerne fremhæver også, at det er positivt for patienterne, at de nu får et mere ensrettet tilbud på tværs af landet end tidligere.



### Litteraturgennemgang

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

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

Patientgruppen *audiogenetik* omfatter indikationerne non-syndromisk og syndromisk hørenedsættelse. Litteraturgennemgangen søgte som udgangspunkt at belyse effekt af helgenomsekventering for patientgruppen som helhed.

Søgning i PubMed databasen blev 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 med få (færre end 10-15) patienter og/eller snævert fokus på specifikke gener/sygdomme blev ekskluderet for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

Ved screeningen blev identificeret i alt syv artikler, der udgør evidensgrundlag for litteraturgennemgangen, herunder fire sekundærartikler (Gooch et al. 2021; Jouret et al. 2019; Mitchell & Morton 2021; Nisenbaum et al. 2021) og tre primærartikler (Bahena et al. 2022; Reurink et al. 2023; Smedley et al. 2021).

### De udvalgte artikler relateret til patientgruppen *audiogenetik*

De syv inkluderede artikler vedrører (primært) børn (Mitchell & Morton 2021; Nisenbaum et al. 2021) eller børn og voksne (Bahena et al. 2022; Gooch et al. 2021; Jouret et al. 2019; Reurink et al. 2023; Smedley et al. 2021). Ingen artikler vedrører alene voksne sv.t. afgrænsningen af patientgruppen. Seks artikler vedrører internationale populationer fra primært vestlige lande, mens ét studie vedrører patienter fra Iran og Mexico (Bahena et al. 2022).

Blandt de syv artikler vedrører tre artikler genetisk betinget hørenedsættelse i bred forstand (Mitchell & Morton 2021; Nisenbaum et al. 2021; Smedley et al. 2021). Fire artikler vedrører syndromisk hørenedsættelse, herunder tre artikler vedrørende Usher syndrom, hvor medfødt hørenedsættelse forekommer kombineret med progredierende synstap pga. nethindesygdom (Bahena et al. 2022; Jouret et al. 2019; Reurink et al. 2023), mens én artikel vedrører de såkaldte non-syndromic mimics, der omfatter en række syndromiske former for hørenedsættelse (inkl. Usher syndrom), hvor medfødt hørenedsættelse fremstår tilsyneladende isoleret, fordi hørenedsættelsen indsætter tidligere end andre (syndromiske) manifestationer (Gooch et al. 2021). De inkluderede studier vurderes samlet set at være repræsentative for patientgruppen *audiogenetik*. De syv artikler vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser, herunder WGS (n=2) (Reurink et al. 2023; Smedley et al. 2021), WES (n=3) (Bahena et al. 2022; Jouret et al. 2019; Nisenbaum et al. 2021) eller generelt om omfattende genetisk/genomisk testning (n=2) (Gooch et al. 2021; Mitchell & Morton 2021), og vurderes overordnet at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Medfødt hørenedsættelse beskrives som den hyppigste fødselsdefekt i udviklede lande, med op mod 3-4 afficerede børn per 1000 i skolealderen, hvoraf 50-60% er genetisk betinget. Flere artikler fremhæver, at

medfødt hørenedsættelse er særdeles genetisk heterogent, med >1000 gener hvori patogene varianter kan forårsage hørenedsættelse, og yderligere kan være progredierende eller stabilt, og forekomme i både non-syndromiske og syndromiske former, der ikke eller kun vanskeligt kan skelnes fra hinanden klinisk, særligt tidligt i forløbet. Nogle artikler rapporterer fund af syndromisk hørenedsættelse, fx de såkaldte non-syndromic mimics som fx Usher syndrom, hos 7,5-21% af patienter genetisk udredt for medfødt, tilsyneladende isoleret hørenedsættelse, hvilket kan have betydelige behandlingsmæssige og rådgivningsmæssige konsekvenser. Ydermere vurderes det, at den nuværende (fysiologiske) hørescreening af nyfødte ikke fanger 25-50% af tilfælde med genetisk betinget hørenedsættelse. På denne baggrund understreger artiklerne betydningen af (omfattende) genetisk diagnostik ift. diagnostisk afklaring af patienterne.

Diagnostisk udbytte ved (omfattende) genetisk diagnostik hos personer med medfødt hørenedsættelse beskrives overordnet at være omkring 50%, stigende fra 39% de seneste år pga. den teknologiske og videnskabelige udvikling på området. Der rapporteres dog betydelige forskelle i diagnostisk udbytte i de syv artikler, hvor variationen relateres til bl.a. forskelle i den anvendte metode, diagnostiske strategi og undersøgte population (fx rapporteres højere udbytte ved selekterede kohorter med klinisk genkendelig fænotype som fx Usher syndrom og ved konsanguine populationer).

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som at opnå diagnostisk afklaring på meget heterogene sygdomme, herunder at skelne imellem stabile og progressive former, og syndromiske og ikke-syndromiske tilstande, og samtidig sikre at unødige andre undersøgelser kan undgås. En tidlig genetisk diagnose kan bidrage til skræddersyet sprogudviklingsforløb for at sikre/bevare sprog og mulighed for mundtlig kommunikation, eksempelvis i form af cochlear implant, samt sikre målrettet opfølgning og behandling, hvilket kan have afgørende betydning særligt ved de syndromale former. En genetisk diagnose giver desuden mulighed for forbedret rådgivning for prognose for forventet forløb i livsperspektiv samt familieudredning. Vigtigheden af en præcis diagnose fremhæves særligt ift. afklaring af adgang til et stigende antal kliniske forsøg med fx genterapi til patientgruppen.

Nogle artikler nævner begrænsninger i form af forskelle i studiepopulationer og diagnostisk strategi som årsag til forskelle i diagnostisk udbytte. Nogle studier nævner generelle begrænsninger ved bl.a. genpaneler og WES ift. identifikation af fx strukturelle varianter og varianter i ikke-kodende områder, som til dels kan overkommes ved WGS, om end der fortsat er begrænset kapacitet til fortolkning af varianter udenfor exomet. Desuden nævnes behov for yderligere studier mhp. at øge viden om genotype-fænotype sammenhænge, fx ift. outcome ved cochlear implant, samt udvikling af nye behandlingsformer.

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

### Evidenssyntese

De syv inkluderede artikler omfatter:

Tre artikler vedrørende genetisk betinget hørenedsættelse i bred forstand:

To sekundærartikler:

1. Review (ikke-systematisk) af Mitchell & Morton om genetisk betinget hørenedsættelse hos børn, herunder brug af genomisk sekventering hos børn med medfødt hørenedsættelse (Mitchell & Morton 2021).

2. Review (ikke-systematisk) af Nisenbaum et al. om genetisk diagnostik inkl. WES hos personer med medfødt hørenedsættelse, med fokus på betydning af genetisk diagnostik for det funktionelle outcome af cochlear implant (CI) (Nisenbaum et al. 2021).

Én primærartikel:

3. Kohortestudie af Smedley et al. om de foreløbige erfaringer fra The UK 100,000 Genomes Project, med brug af WGS hos 4660 patienter (2183 familier) med et bredt spektrum af sjældne sygdomme, inkl. patienter med hørenedsættelse (Smedley et al. 2021).

Fire artikler vedrørende syndromisk hørenedsættelse, herunder:

Tre artikler specifikt om Usher syndrom (én sekundærartikel og to primærartikler):

4. Systematisk review og meta-analyse af Jouret et al. om brug af genetisk diagnostik inkl. WES hos børn og voksne med Usher syndrom eller tilsyneladende isoleret hørenedsættelse (Jouret et al. 2019).
5. Kohortestudie af Bahena et al. med 59 børn og voksne fra Iran og Mexico udredt med WES for Usher syndrom pba. kombineret hørenedsættelse og synsnedsettelset pga. nethindesygdome (Bahena et al. 2022).
6. Kohortestudie af Reurink et al. med genetisk udredning med WGS i kohorte på 100 børn og voksne mistænkt for USH2A-associeret sygdom (Reurink et al. 2023).

Én sekundærartikel om de såkaldte non-syndromic mimics, en underform af syndromisk hørenedsættelse der bl.a. omfatter Usher syndrom:

7. Review (ikke-systematisk) af Gooch et al. vedrørende brug af (omfattende) genetisk diagnostik hos børn og voksne med syndromisk hørenedsættelse i form af de såkaldte non-syndromic mimics (inkl. Usher syndrom), hvor medfødt hørenedsættelse fremstår tilsyneladende isoleret fordi hørenedsættelsen er den første manifestation (Gooch et al. 2021).

*Tre artikler vedrørende genetisk betinget hørenedsættelse i bred forstand:*

Ad. 1: I et ikke-systematisk review af litteraturen giver Mitchell & Morton overblik over årsager til genetisk betinget hørenedsættelse hos børn, og beskriver fordele ved at kombinere hørescreening af nyfødte (NBHS) med genomisk sekventering (Mitchell & Morton 2021). Hørenedsættelse beskrives som den hyppigste fødselsdefekt i udviklede lande, og rammer 1,6 pr. 1000 nyfødte stigende til 3-4 børn pr. 1000 i skolealderen. Medfødt hørenedsættelse er genetisk betinget hos 50-60%, og er ekstremt genetisk heterogent med >1000 gener involveret i hørelsen. Patogene varianter i *GJB2* (connexin 26-genet) forklarer op mod 50% af tilfælde med svær/profund recessivt nedarvet høretab, men i de seneste år har udvikling på området øget det generelle diagnostiske udbytte ved medfødt hørenedsættelse fra 39% til 50%, hvoraf større deletioner og duplikationer (CNV'er) vurderes at være (medvirkende) årsag hos 15%. Ydermere vurderes det, at den nuværende (fysiologiske) hørescreening af nyfødte ikke fanger 25-50% af tilfælde med genetisk betinget hørenedsættelse. Flere studier har vist, at omfattende hørescreening af nyfødte med en kombination af hørescreening, test for kongenit CMV-virus samt genomisk sekventering giver øget diagnostisk udbytte, mulighed for tidligere intervention og derved optimeret behandling af og outcome for børn med medfødt hørenedsættelse. På denne baggrund anbefaler forfatterne implementering af omfattende hørescreening af nyfødte inkl. genetisk diagnostik.

*Klinisk effekt*

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som:

- Bidrage med ætiologisk information til familier og klinikere inkl. sandsynlighed for familiær gentagelse.

- Prognostisk information, herunder, for nogle gener, forudsigelse resultat af cochlear implant og derved forbedret klinisk håndtering.
- En undersøgelse af omkostningseffektivitet har vist, at genetisk diagnostik bidrager til at forhindre yderligere undersøgelser samt sikre rettidig og mere effektiv håndtering.

Forfatterne beskriver, at omfattende hørescreening af nyfødte med hørescreening, test for kongenit CMV samt genetisk diagnostik er implementeret i bl.a. Australien, Kina, Taiwan, England og Canada, hvor det har forbedret diagnostisk udbytte og optimeret behandling af børn med medfødt hørenedsættelse. Forfatterne konkluderer, at eksisterende viden understøtter at eksisterende hørescreening af nyfødte kombineres med genomisk diagnostik mhp. at sikre rettidig, optimal behandling af børn med (eller i risiko for) medfødt hørenedsættelse.

Ad. 2: I et ikke-systematisk review gennemgår Nisenbaum et al. engelsksproget litteratur fra 2000-2019 om brug af genetisk diagnostik inkl. WES hos (primært) børn med medfødt hørenedsættelse, med fokus på betydning af genetisk diagnostik for det funktionelle outcome af cochlear implant (CI). Desuden præsenteres en sekventiel screeningsalgoritme som en del af standard udredning før CI-placering, med det formål at forbedre genetisk screening for patienter med medfødt hørenedsættelse (Nisenbaum et al. 2021). Medfødt sensorineural hørenedsættelse beskrives som genetisk heterogent med >200 kendte gener, hvoraf GJB2 forklarer op mod 50% af svær/profund ikke-syndromisk hørenedsættelse hos kaukasere. Et studie med bl.a. WES hos 342 GJB2-negative døde probander fandt sygdomsdisponerende varianter hos 7-25%, varierende fra 0% til 57% afhængigt af etnisk baggrund. Forfatterne beskriver, at omfattende genetisk diagnostik har højere diagnostisk udbytte end tidligere standardudredning med enkeltgen-analyse, og understøttes af International Pediatric Otolaryngology Group og American College of Medical Genetics and Genomics, men at tilgængeligheden kan være begrænset pga. fx manglende forsikring eller en opfattet mangel på medicinsk nødvendighed.

#### *Klinisk effekt*

CI er en effektiv rehabiliteringsmulighed for patienter med svær/profund sensorineural hørenedsættelse. Genetiske faktorer er beskrevet at have betydning for forskelle i funktionelt outcome af CI, særligt for udvalgte genetiske varianter. Forbedret genetisk diagnostik forud for CI-placering bidrager til bedre præoperativ rådgivning om forventede høreresultater, og kan potentielt over tid muliggøre postoperativ programmering eller design af CI baseret på genotype-fænotype sammenhænge. Desuden kan det bidrage til identifikation af nye terapeutiske mål og tilgange såsom genterapi og regenerering af hårceller. Forfatterne konkluderer, at integration af omfattende genetisk udredning som en del af standard udredning før CI-placering, vil bidrage til en mere effektiv patientrådgivning og kan åbne døren for udvikling af mutationspecifikke behandlingsstrategier. Studiet beskriver begrænsninger ift. at genpaneler kan give hurtigere, mere omkostningseffektiv analyse med færre tilfældighedsfund end omfattende genetisk undersøgelse, men at genpaneler er begrænset til et udvalgt antal kendte gener, og skal udvides og revalideres hyppigt i det hastigt udviklende felt.

Ad. 3: Smedley et al. beskriver foreløbige erfaringer fra The UK 100,000 Genomes Project, med brug af WGS hos 4660 patienter (2183 familier) med et bredt spektrum af sjældne sygdomme, herunder 35 patienter med hørenedsættelse. Diagnostisk udbytte på tværs af alle indikationer var 25%, højest ved trio-analyser og ved sygdomme med formodet monogenetisk ætiologi (35%) frem for sygdomme med formodet kompleks ætiologi (11%). Diagnostisk udbytte var højest ved indikationerne syns- og hørenedsættelse (50-55%) samt intellektuelt handicap (40%). I alt blev 14% af diagnoserne stillet ved supplerende forskningsbaserede undersøgelser, der strakte sig ud over den rutinemæssige diagnostiske pipeline. Studiet beskriver generelle

begrænsninger ved short-read WGS-data ift. identifikation af fx strukturelle varianter og varianter i områder med dårlig dækning eller epigenetiske varianter. Klinisk effekt beskrives som afslutning på langvarig diagnostisk odysse, der i gennemsnit varede 75 måneder, med i gennemsnit 68 hospitalsbesøg. Hos 25% havde den genetiske diagnose direkte behandlingsmæssig konsekvens, fx ændret medicinsk behandling, ændret opfølgning, adgang til kliniske forsøg eller/eller reproduktive muligheder. Forfatterne konkluderer, at studiet viser øget diagnostisk udbytte ved WGS tilbudt igennem det offentlige sundhedsvæsen for en række sjældne sygdomme (Smedley et al. 2021).

*Fire artikler vedrørende syndromisk hørenedsættelse, herunder:*

*Tre artikler specifikt om Usher syndrom (én sekundærartikel og to primærartikler):*

Ad. 4: Systematisk review og meta-analyse af Jouret et al. (Jouret et al. 2019) omfatter brug af genetisk diagnostik inkl. WES hos børn og voksne med (mulig) Usher syndrom, herunder:

- a) 11 studier af patienter med både nedsat syn og hørelse, dvs. klinisk Usher syndrom.
- b) 21 studier af patienter med tilsyneladende isoleret hørenedsættelse.
- c) Statistisk sammenligning af de to grupper.

#### *Diagnostisk udbytte*

Diagnostisk udbytte var 91% på tværs af 11 studier af patienter med klinisk Usher syndrom. Blandt de 21 studier af patienter med tilsyneladende isoleret hørenedsættelse havde 7,5% sygdomsdisponerende varianter i gener relateret til Usher syndrom, og dermed høj risiko for at udvikle nedsat syn på grund af nethindesyndrom. Forfatterne fremhæver, at forandringer i Usher-gener dermed er den anden-hyppigste årsag til arvelig hørenedsættelse efter connexin 26 (*GJB2*-genet) dysfunktion, men at de 7,5% kan være underestimeret pga. manglende systematisk analyse af Usher-gener og manglende klinisk opfølgning af patienterne.

#### *Klinisk effekt*

Usher syndrom er karakteriseret medfødt hørenedsættelse kombineret med progredierende synstab pga. nethindesyndrom. Forfatterne understreger vigtigheden af en tidlig genetisk diagnose hos patienter med tilsyneladende isoleret hørenedsættelse mhp. at identificere patienter med hørenedsættelse som led i Usher syndrom, der har høj risiko for progredierende synstab over tid. En tidlig diagnose kan bidrage til at sikre/bevare sprog og mulighed for mundtlig kommunikation – eksempelvis i form af cochlear implant, samt sikre målrettet opfølgning. Yderligere kan tidlig diagnose hos børn med Usher type 1 sikre rettidig rehabilitering ift. de motoriske/balancemæssige udfordringer forbundet med syndromet, samtidig med at andre unødige udredninger undgås. Endelig fremhæves tidlig genetisk diagnose som vigtigt ift. det tiltagende antal kliniske forsøg inkl. genterapi.

Forfatterne konkluderer, at resultaterne understreger vigtigheden af tidlig genetisk diagnostik hos særligt børn med tilsyneladende isoleret hørenedsættelse mhp. at identificere de minimum 7,5% med patogene varianter i Usher-gener, der har høj risiko for at udvikle synstab over tid. Desuden konkluderes at der er behov for yderligere studier med prospektiv langsigtet opfølgning mhp. at øge viden om tilstandene.

Ad. 5: Bahena et al. anvender WES i en kohorte med 59 primært konsanguine familier fra Iran og Mexico mistænkt for Usher syndrom pba. kombineret hørenedsættelse og synsnedsættelse (Bahena et al. 2022). Diagnostisk udbytte var 92%, hvoraf 75% havde varianter i Usher-relaterede gener, og 15% havde dobbelt sansetab (døvblindhed) pga. andre genetiske syndromer. Studiet beskriver begrænsninger ved WES ift. detektion af CNV'er, strukturelle varianter, og varianter i ikke-kodende sekvenser, som til dels kan overkommes ved WGS, om end der fortsat er begrænset kapacitet til fortolkning af varianter udenfor exomet. Klinisk effekt af en (tidlig) genetisk diagnose beskrives som: vigtig ift. at guide behandlingsvalg, fx skræddersyede

uddannelsesprogrammer, cochlear implantat, rettidig øjenundersøgelse, eller forebyggende og/eller terapeutiske tiltag fx ift. nethindesygd. En genetisk diagnose bidrager med prognostisk information ved heterogene tilstande, fx skelne imellem progressive eller stabile tilstande, og isolerede (ikke-syndromisk) eller syndromiske former, så relevante forebyggende tiltag kan iværksættes, og muliggør familieudredning. Endelig er en genetisk diagnose nødvendig for stratificering af patienter til et stigende antal kliniske forsøg. Forfatterne konkluderer, at studiet understreger den enorme genetiske heterogenitet ved kombineret syns- og hørenedsættelse, og derved behovet for analyse af et større antal gener end de kendte Usher-gener. Endvidere bidrager en genetisk diagnose til rådgivning, prognostisk afklaring, guide behandlingsvalg samt udvikling af behandlingsmuligheder fremadrettet.

Ad. 6: Reurink et al. benyttede WGS i kohorte på 100 tidligere udiagnosticerede børn og voksne med klinisk mistanke om USH2A-associeret sygdom på baggrund af nethindesygd og/eller hørenedsættelse (Reurink et al. 2023). Studiet fandt diagnostisk udbytte på 49% med varianter i Usher-relaterede gener, herunder flere varianter, fx dybe intron varianter og strukturelle varianter, der ikke (let) kan detekteres med andre metoder. Supplerende *in silico* og *in vitro* undersøgelser af udvalgte intron varianter viste ændret splicing, der i studiet kunne korrigeres med antisense oligonucleotides (AONs), hvorfor forfatterne vurderer at resultaterne potentielt kan bane vej for nye behandlingsmuligheder i fremtiden. Yderligere havde 14 patienter varianter i USH2A exon 13, hvor der er igangværende fase 2/3 klinisk forsøg som patienterne potentielt kan være kandidater til. Forfatterne konkluderer, at omfattende genetisk diagnostik med WGS, kombineret med bioinformatiske og funktionelle analyser, er essentielt for at øge diagnostisk udbytte hos tidligere udiagnosticerede patienter, og er essentielt for udvikling af ny personlig medicin og for at patienterne er berettigede til sådanne behandlinger.

*En sekundærartikel om de såkaldte non-syndromic mimics, en underform af syndromisk hørenedsættelse der bl.a. omfatter Usher syndrom:*

Ad. 7: I et ikke-systematisk review beskriver Gooch et al. brug af (omfattende) genetisk diagnostik hos børn og voksne med syndromisk hørenedsættelse i form af de såkaldte non-syndromic mimics (NSMs) (der bl.a. omfatter Usher syndrom), hvor medfødt hørenedsættelse fremstår tilsyneladende isoleret fordi hørenedsættelsen er den første manifestation. Artiklen beskriver hyppige former for NSMs, klinisk effekt af genetisk diagnostik, og anbefalinger til genetisk rådgivning (Gooch et al. 2021). Medfødt hørenedsættelse beskrives som særdeles genetisk heterogent, med >300 syndromiske og >120 ikke-syndromiske former. Dette vanskeliggør diagnostikken særligt ved de syndromale former med NSMs, hvor hørenedsættelsen opstår før andre (syndromiske) manifestationer. I ét studie med omfattende genetisk diagnostik inkl. analyse for seks hyppige NSMs (Usher, Pendred, Deafness Infertility Syndrome, BOR, Waardenburg, Stickler), udgjorde NSMs 21,39% af de genetiske fund, hvilket indikerer, at en betydelig andel af tilsyneladende isoleret medfødt hørenedsættelse er NSMs.

#### *Klinisk effekt*

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som:

- Tidlig diagnose af NSMs er essentielt, da der kan være betydelig morbiditet og mortalitet forbundet med syndromal hørenedsættelse.
- Vigtig prognostisk betydning ift. afklaring af evt. progression af høretab, overvågning af associerede (syndromiske) manifestationer, og vurdering af gentagelsesrisiko for familier.

Klinisk effekt ved udvalgte NSMs beskrives som:

Usher-syndrom er karakteriseret ved medfødt høretab efterfulgt af progressivt synstab flere år senere, hvor tidlig genetisk diagnostik kan forhindre diagnostisk forsinkelse. Børn med Usher syndrom har typisk god effekt af cochlear implant, og bør ikke undervises i tegnsprog som eneste kommunikationsmiddel på grund af progressivt synstab. Desuden er der igangværende kliniske forsøg med Usher, hvilket kræver genetisk diagnose.

Wolfram Syndrom er karakteriseret ved medfødt hørenedsættelse efterfulgt af diabetes mellitus og optisk atrofi ved 15 års alderen, hvor tidlig diagnose er afgørende for optimal forebyggelse og behandling.

Jervell og Lange-Nielsen Syndrom (JLNS) er karakteriseret ved medfødt svær hørenedsættelse og lang QT-syndrom. Da omkring halvdelen af børn med JLNS vil have en arytmirelateret hændelse før 3 års alderen, er tidlig diagnose og behandling essentielt. Faktisk vil flertallet af personer med JLNS ikke leve over 20 år uden kardiologisk behandling.

Forfatterne konkluderer, at genetisk udredning af essentielt ift. at skelne mellem syndromiske og ikke-syndromiske former for hørenedsættelse, særligt NSMs, der ikke kan diagnosticeres alene ud fra klinikken, og at genetisk diagnostik bør tilbydes så tidligt i livet som muligt, da diagnosen har betydelige behandlingsmæssige og rådgivningsmæssige implikationer.

#### **Bemærkning vedr. evidens**

Litteraturgennemgangen omfatter fire sekundærartikler, heraf ét systematisk review og meta-analyse, der generelt vurderes at repræsentere en højere grad af evidens, samt tre primærstudier, der generelt vurderes at have en lav grad af evidens. På trods af variationer imellem de syv artikler beskrives overlappende fund vedr. diagnostisk udbytte og klinisk effekt, og studierne skønnes overordnet set 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 *audiogenetik*.

### Danmark

For patientgruppen *audiogenetik* omfatter tilbuddet om helgenomsekventering følgende indikationer:

1. Non-syndromisk hørenedsættelse
2. Syndromisk hørenedsættelse

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 specialt audiologi, men tilbyder andre typer af genetiske undersøgelser som helgenomsekventering (WES) og forskellige størrelser genpaneler til indikationen monogent høretab.

### Frankrig

The 2025 French Genomic Medicine Initiative ([PFMG 2025](#)) og the French National Health Authority (HAS) tilbyder helgenomsekventering til følgende indikation indenfor audiologi:

- Tidligt debuterende døvhed, herunder isoleret bilateral døvhed hos børn (<15 år) og syndromisk døvhed

### 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 *audiogenetik* i sammenlignelige lande

Ved sammenligning med, hvilke indikationer, man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering på i Frankrig og til dels Sverige og England, ses stort set fuldt overlap med de udvalgte danske indikationer, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer.

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



### Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

I anbefalingerne for patientgruppen audiogenetik beskrives følgende:

Helgenomsekventering for hørenedsættelse er initieret gennem "100,000 Genome Project" (forskning) i England og gennem "SEQuencing a Baby for an Optimal Outcome trail" i USA (forskning). Derudover tilbyder NHS Genomic Medicine Service (England) et virtuelt genpanel baseret på exom- eller genomsekventering til patientgruppen generelt.

Mere end 14 lande tilbyder helgenomsekventeringsprojekter (Stark et al. 2019, Mitchell and Morton, 2021). Den beskrevne sygdomsgruppe vil i flere lande ligge ind under "rare-disease" projekter.

### Overlappende indikationer i sammenlignelige lande for patientgruppen *audiogenetik* (udgangspunktet er de danske indikationer)

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

Danmark: Indikationer for patientgruppen <i>audiogenetik</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
Non-syndromisk hørenedsættelse		Tidligt debuterende døvhed, herunder isoleret bilateral døvhed hos børn (<15 år) og syndromisk døvhed.	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.  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 targeted gene panel, OMIM morbid gene panel, hvori der kan være audiogenetiske sygdomme.
Syndromisk hørenedsættelse	Kan potentielt være omfattet af tilbud om WGS igennem NHS-indikationen 'Ultra rare and atypical monogenic disorders'.	Tidligt debuterende døvhed, herunder isoleret bilateral døvhed hos børn (<15 år) og syndromisk døvhed.	

### 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

- Bahena P, Daftarian N, Maroofian R, Linares P, Villalobos D, et al. 2022. Unraveling the genetic complexities of combined retinal dystrophy and hearing impairment. *Hum Genet.* 141(3–4):785–803
- 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
- Gooch C, Rudy N, Smith RJ, Robin NH. 2021. Genetic testing hearing loss: The challenge of non syndromic mimics. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 150:
- 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):
- Jouret G, Poirsier C, Spodenkiewicz M, Jaquin C, Gouy E, et al. 2019. Genetics of Usher Syndrome: New Insights from a Meta-analysis. *Otology and Neurotology.* 40(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
- Mitchell CO, Morton CC. 2021. Genetics of Childhood Hearing Loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 54(6):1081–92
- Nisenbaum E, Prentiss S, Yan D, Nourbakhsh A, Smeal M, et al. 2021. Screening Strategies for Deafness Genes and Functional Outcomes in Cochlear Implant Patients. *Otol Neurotol.* 42(1):180–87
- 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
- Reurink J, Weisschuh N, Garanto A, Dockery A, van den Born LI, et al. 2023. Whole genome sequencing for USH2A-associated disease reveals several pathogenic deep-intronic variants that are amenable to splice correction. *Human Genetics and Genomics Advances.* 4(2):
- 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:
- Smedley D, Smith KR, Martin A, Thomas EA, McDonagh EM, et al. 2021. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 385(20):1868–80
- 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

<b>CNV kopiantals-variation</b>	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.
<b>Diagnostisk udbytte ved genetisk undersøgelse</b>	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.
<b>French Genomic Medicine Initiative 2025 (PFMG2025)</b>	National strategi til udvikling af personlig medicin i Frankrig og implementering af helgenomsekventering til udvalgte indikationer i det offentlige sundhedsvæsen.
<b>Fænotype</b>	Det kliniske billede en genforandring forårsager.
<b>Genome-wide sekventering</b>	Samlet betegnelse for analyser, hvor man undersøger store dele af arvemassen på én gang. Se også omfattende genetisk undersøgelse, WES og WGS.
<b>Genomic Medicine Sweden (GMS)</b>	Nationalt forskningsbaseret initiativ der koordinerer implementering af personlig medicin i Sverige.
<b>Genomics England (GE)</b>	Organisation under National Health Service i England, der implementerer og koordinerer det nationale initiativ for genomisk medicin herunder implementering i det offentlige sundhedsvæsen.
<b>Genpanel</b>	Molekylærgenetisk metode til samtidig sekventering af et afgrænset antal gener.
<b>GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)</b>	Værktøj til graduering af kvalitet af evidens til brug ved kliniske retningslinjer.
<b>Heterogenitet</b>	Uensartet eller forskellig. Bruges fx til at beskrive stor forskellighed indenfor en gruppe.
<b>Klinisk effekt</b>	Bruges typisk om effekt af sundhedsfaglige tiltag eller behandlinger, vurderet som fx nye eller ændrede muligheder for behandling eller opfølgning.
<b>Kromosomal mikroarray</b>	Metode til screening af hele arvemassen (alle kromosomerne) for ubalancerede kromosomafvigelse (deletioner/duplikationer) af en vis størrelse. Metoden kan bl.a. påvise de kendte mikrodeletions- og mikroduplikationssyndromer.
<b>Metaanalyse</b>	En kvantitativ analyse, der samler og analyserer data fra forskellige uafhængige studier, der alle har undersøgt det samme.
<b>NGC</b>	Nationalt Genom Center. Styrelse under Indenrigs- og Sundhedsministeriet, der har til opgave at udvikle og drive Danmarks nationale infrastruktur for personlig medicin.
<b>Omfattende genetisk undersøgelse</b>	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.
<b>PICO</b>	Akronym for Population, Intervention, Comparator og Outcomes. Model til fokusering af klinisk spørgsmål ved systematisk litteraturgennemgang.
<b>Primærlitteratur</b>	Publikation af originale forskningsresultater.
<b>Procestid</b>	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.
<b>RKKP-databaser</b>	Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram: landsdækkende kliniske kvalitetsdatabaser.
<b>Sekundærlitteratur</b>	Publikation, der indeholder bearbejdet data fra allerede publicerede studier.
<b>Sekundære fund/tilfældighedsfund</b>	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.
<b>Sjældne sygdomme</b>	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 <a href="#">National strategi for sjældne sygdomme (sst.dk)</a> .
<b>VUS</b> (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).
<b>WES</b> (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.
<b>WGS</b> (genomsekventering, helgenomsekventering)	Analysemetode, som læser (sekventerer) alle genomets DNA-sekvenser både den proteinkodende og den ikke-proteinkodende del af arvemassen. Efterfølgende kan relevante gener analyseres nærmere. Oftest vil det dreje sig om kendte sygdomsdisponerende gener, som er bredt associeret med patientens fænotype.

# Bilag til statusrapport



## Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data

### Status på implementering af helgenomsekventering

#### Antal helgenomsekventering per patientgruppe

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

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

#### Procestid

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

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

### Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

#### Litteraturgennemgang

Effekt af helgenomsekventering i patientgruppen belyses ud fra gennemgang af forskningsbaseret litteratur på området. Litteraturgennemgang i 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.

#### Internationale erfaringer

Internationale erfaringer består af to dele:

##### a) Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen i sammenlignelige lande

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

##### b) Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

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

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

Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser er belyst med op til 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.

### **Klinikerperspektiv**

Der er gennemført et semistruktureret fokusgruppeinterview med klinikere i forbindelse med specialistnetværkets første møde om udarbejdelse af statusrapport for 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 dermed 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)

<b>Baggrund</b>	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> ]).
<b>Søgetermer</b>	Søgestrategi baseres på kontrollerede emneord (medical subject headings (MeSH)) og fritekst 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.
<b>Inklusionskriterier</b>	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.

<b>Eksklusionskriterier</b>	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 fritekst søgeord der inddrages mhp. at indfange de nyeste publikationer, som endnu ikke er indekseret.

### **Screening, selektion og behandling af data**

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

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

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

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

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

Ved screening på artikelniveau inddeles publikationer i følgende tre kategorier:

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

- 1B: Opfylder kriterier beskrevet i PIC men ikke O, dvs. rapporterer ikke en form for (eller kun meget overordnet) klinisk effekt som outcome. Indgår i referencelisten til litteraturgennemgangen, for at belyse omfanget/kvaliteten af litteratur på området, men inkluderes ikke i evidenssynthesen.
- 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.

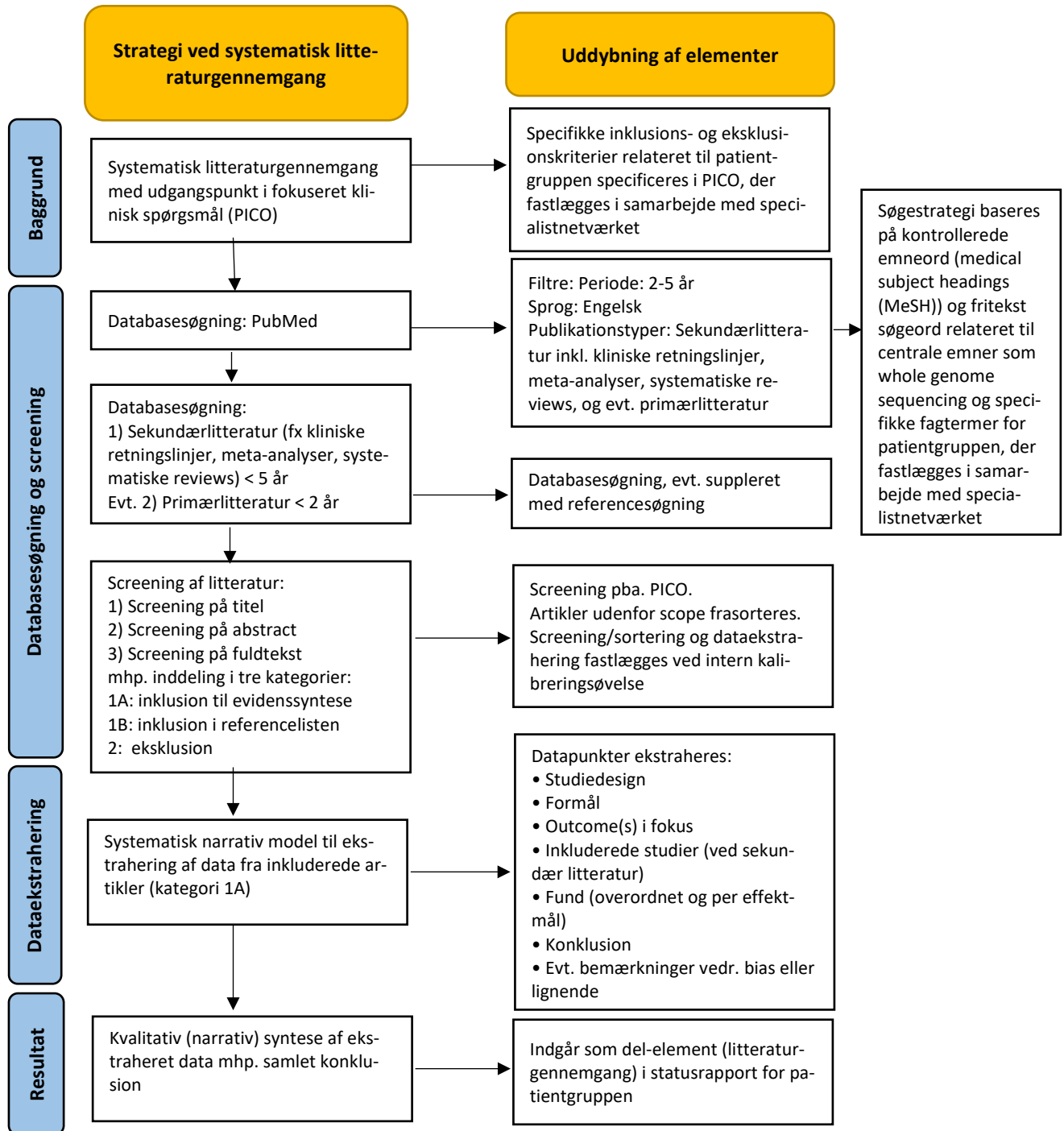
I de tilfælde, hvor Silvi.ai bidrager som reviewere, vil Silvi.ai vurdere kvalitet af evidens ud fra [Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence \(March 2009\)](#). Vurdering af evidenskvalitet fra Silvi.ai inddrages da i den samlede vurdering af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen.

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 *audiogenetik* ud fra PICO modellen til brug for den systematiske litteraturgennemgang i patientgruppen og
2. resultater for den systematiske litteraturgennemgang præsenteres.

#### Baggrund

Omfattende genetiske analyser, som helexomsekventering (WES) og helgenomsekventering (WGS), benyttes i stigende grad som led i diagnostisk afklaring ved mistanke om hørenedsættelse med (mono)genetisk ætiologi. 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 *audiogenetik*, med det formål at besvare følgende fokuserede kliniske spørgsmål (PICO):

#### Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

Hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering (WGS) hos personer, hvor der er mistanke om hørenedsættelse med (mono)genetisk ætiologi, herunder non-syndromisk eller syndromisk hørenedsættelse som defineret i patientgruppen *audiogenetik*?

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

#### Inklusionskriterier

##### Population (P)

- Børn og voksne hvor der er mistanke om hørenedsættelse med (mono)genetisk ætiologi, herunder non-syndromisk eller syndromisk hørenedsættelse som defineret i patientgruppen *audiogenetik*.
- Tilstanden kan være opstået/dokumenteret/diagnosticeret både i barndommen og voksenalderen, men sandsynlighed for monogen ætiologi er større ved tidlig debut (i barnealderen). Studier der omfatter både børn og voksne kan derfor indgå. Se dog alderskriterier nedenfor.

##### Intervention (I)

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

##### Comparison (sammenligning (C))

- Ikke udført WES/WGS.

##### Outcomes (O) (effekt mål)

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

- Primære helbredsmæssige effektmål (fx morbiditet/helbredsmæssig status, funktionsniveau, eller mortalitet) for patienten.
- Kortsigtet aktiv klinisk håndtering (fx ændring i medicin, diæt, procedurer og/eller behandling) for patienten.
- Langsigtet opfølgning (fx diagnostiske undersøgelser, kontrolprogram, henvisning til specialist, deltagelse i klinisk forsøg, sociale services eller livsstilsændringer) for patienten.
- Tid til diagnose og/eller behandling for patienten.
- Håndtering af patientens familiemedlemmer (fx kaskadescreening, henvisning til specialist og/eller ændret klinisk håndtering af familiemedlemmer).



- Reproduktive muligheder for patienten/familien (fx at opnå graviditet, afbryde graviditet, benytte assisteret reproduktion, ægsortering (preimplantations genetisk test), sæd-/ægdonation eller prænatal genetisk diagnostik ifa. moderkageprøve/fostervandsbiopsi).
- Studier der ud over diagnostisk udbytte også belyser klinisk effekt (fx tid til diagnose eller andre helbredsmæssige effekter) kan indgå.

## Eksklusionskriterier

### Population

- Patienter/familier hvor den genetiske årsag til hørenedsættelsen er kendt forud for WES/WGS.
- Studier der *alene* vedrører voksne, der har fået konstateret hørenedsættelse efter ca. 35 års-alderen, baseret på afgrænsning af patientgruppen.
- WES/WGS hvor fokus som udgangspunkt *ikke* er mistanke om hørenedsættelse med (mono)genetisk ætiologi, men i stedet mere almindeligt forekommende hørenedsættelse eksempelvis relateret til infektion (fx CVM-infektion), traume, medicin, eksposition for støj eller aldersbetingede forandringer.
- WES/WGS foretaget alene som led i prænatal genetisk diagnostik.

Begrundelse for afgrænsning:

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

### Intervention

- 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 *audiogenetik* omfatter indikationerne non-syndromisk og syndromisk hørenedsættelse. 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 for patientgruppen som helhed.

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 WES/WGS, og hvor der ikke blev rapporteret en form for klinisk effekt. Desuden blev artikler der vedrører få patienter (fx færre end 10-15 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	19/9-2023

#### Søgekriterier

Sprog	Engelsk
Periode	Sekundærlitteratur: 2018 – 19/9 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: "hearing loss/congenital"[MeSH Terms] OR "hearing loss/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hearing loss/genetics"[MeSH Terms] OR "deafness/congenital"[MeSH Terms] OR "deafness/diagnosis"[MeSH Terms] OR "deafness/genetics"[MeSH Terms] OR "hearing loss, sensorineural/congenital"[MeSH Terms] OR "hearing loss, sensorineural/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hearing loss, sensorineural/genetics"[MeSH Terms] OR "Hereditary hearing loss*" [text word] OR "Hereditary hearing impairment*" [text word] OR "genetic hearing loss*" [text word] OR "genetic hearing impairment*" [text word] OR "congenital hearing loss*" [text word] OR "genetic deafness" [text word] OR "congenital deafness" [text word] OR "Hereditary deafness" [text word] OR "non-syndromic deafness" [text word] OR "syndromic deafness" [text word] OR "Sensorineural hearing loss*" [text word] OR "SNHL" [text word] OR "Non-syndromic mimic*" [text word] OR "Usher syndrome*" [text word] OR "Waardenburg Syndrome*" [text word] OR "Pendred Syndrome*" [text word] OR "Alport Syndrome*" [text word] Sort by: Most Recent	<a href="#">42,426</a>

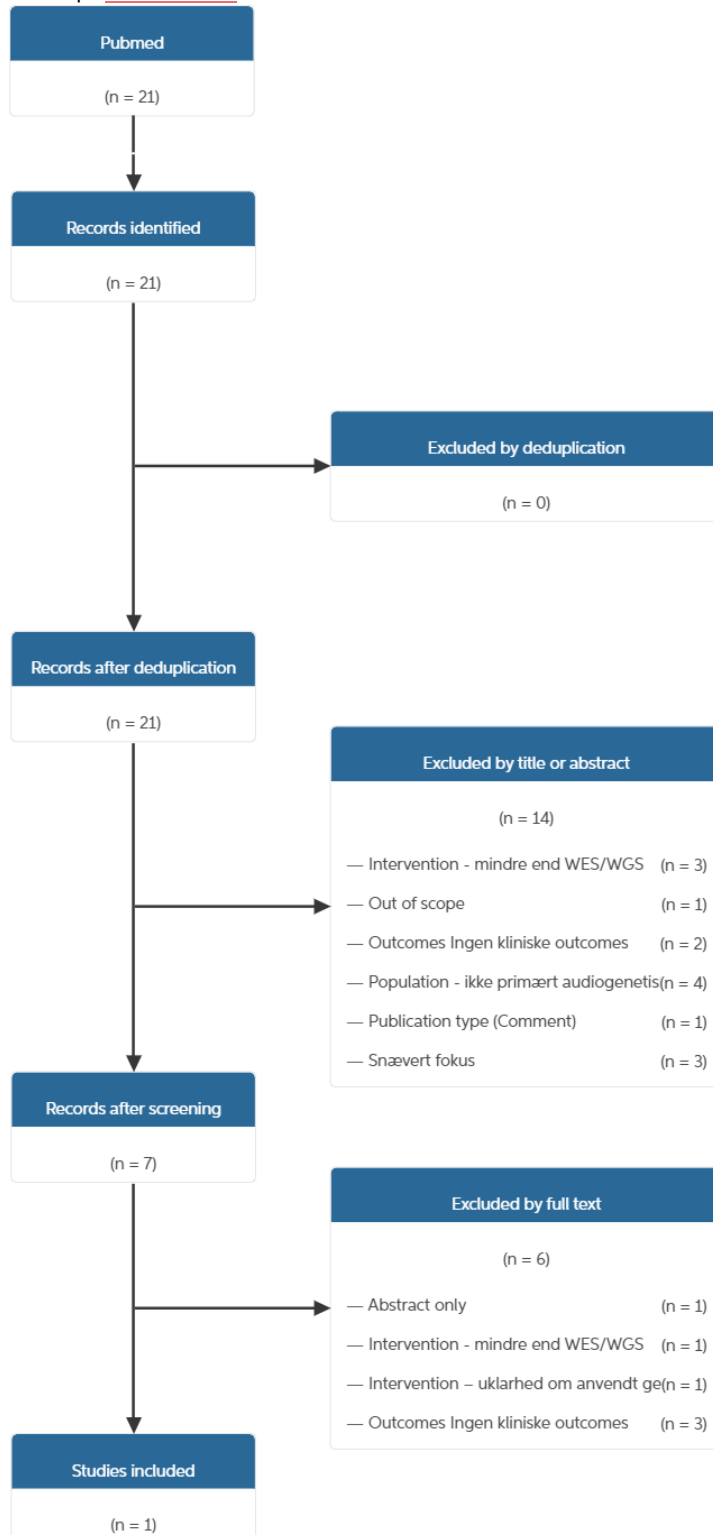
Search	Query	Results
#2	<p>Search: (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word]) OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*" [text word] OR "Exome sequencing"[text word] OR "Genome sequencing"[text word]) AND ("hearing loss/congenital"[MeSH Terms] OR "hearing loss/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hearing loss/genetics"[MeSH Terms] OR "deafness/congenital"[MeSH Terms] OR "deafness/diagnosis"[MeSH Terms] OR "deafness/genetics"[MeSH Terms] OR "hearing loss, sensorineural/congenital"[MeSH Terms] OR "hearing loss, sensorineural/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hearing loss, sensorineural/genetics"[MeSH Terms] OR "Hereditary hearing loss*" [text word] OR "Hereditary hearing impairment*" [text word] OR "genetic hearing loss*" [text word] OR "genetic hearing impairment*" [text word] OR "congenital hearing loss*" [text word] OR "genetic deafness" [text word] OR "congenital deafness" [text word] OR "Hereditary deafness" [text word] OR "non-syndromic deafness" [text word] OR "syndromic deafness" [text word] OR "Sensorineural hearing loss*" [text word] OR "SNHL" [text word] OR "Non-syndromic mimic*" [text word] OR "Usher syndrome*" [text word] OR "Waardenburg Syndrome*" [text word] OR "Pendred Syndrome*" [text word] OR "Alport Syndrome*" [text word]) Sort by: Most Recent</p>	<p><a href="#">2,764</a></p>
#3	<p>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 ("hearing loss/congenital"[MeSH Terms] OR "hearing loss/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hearing loss/genetics"[MeSH Terms] OR "deafness/congenital"[MeSH Terms] OR "deafness/diagnosis"[MeSH Terms] OR "deafness/genetics"[MeSH Terms] OR "hearing loss, sensorineural/congenital"[MeSH Terms] OR "hearing loss, sensorineural/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hearing loss, sensorineural/genetics"[MeSH Terms] OR "Hereditary hearing loss*" [text word] OR "Hereditary hearing impairment*" [text word] OR "genetic hearing loss*" [text word] OR "genetic hearing impairment*" [text word] OR "congenital hearing loss*" [text word] OR "genetic deafness" [text word] OR "congenital deafness" [text word] OR "Hereditary deafness" [text word] OR "non-syndromic deafness" [text word] OR "syndromic deafness" [text word] OR "Sensorineural hearing loss*" [text word] OR "SNHL" [text word] OR "Non-syndromic mimic*" [text word] OR "Usher syndrome*" [text word] OR "Waardenburg Syndrome*" [text word] OR "Pendred Syndrome*" [text word] OR "Alport Syndrome*" [text word])) Sort by: Most Recent</p>	<p><a href="#">29</a></p>
#4	<p>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</p>	<p><a href="#">21</a></p>

Search	Query	Results
	<p>"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 ("hearing loss/congenital"[MeSH Terms] OR "hearing loss/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hearing loss/genetics"[MeSH Terms] OR "deafness/congenital"[MeSH Terms] OR "deafness/diagnosis"[MeSH Terms] OR "deafness/genetics"[MeSH Terms] OR "hearing loss, sensorineural/congenital"[MeSH Terms] OR "hearing loss, sensorineural/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hearing loss, sensorineural/genetics"[MeSH Terms] OR "Hereditary hearing loss*"[text word] OR "Hereditary hearing impairment*"[text word] OR "genetic hearing loss*"[text word] OR "genetic hearing impairment*"[text word] OR "congenital hearing loss*"[text word] OR "genetic deafness"[text word] OR "congenital deafness"[text word] OR "Hereditary deafness"[text word] OR "non-syndromic deafness"[text word] OR "syndromic deafness"[text word] OR "Sensorineural hearing loss*"[text word] OR "SNHL"[text word] OR "Non-syndromic mimic*"[text word] OR "Usher syndrome*"[text word] OR "Waardenburg Syndrome*"[text word] OR "Pendred Syndrome*"[text word] OR "Alport Syndrome*"[text word]))) Sort by: Most Recent</p>	
#5	<p>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 ("hearing loss/congenital"[MeSH Terms] OR "hearing loss/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hearing loss/genetics"[MeSH Terms] OR "deafness/congenital"[MeSH Terms] OR "deafness/diagnosis"[MeSH Terms] OR "deafness/genetics"[MeSH Terms] OR "hearing loss, sensorineural/congenital"[MeSH Terms] OR "hearing loss, sensorineural/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hearing loss, sensorineural/genetics"[MeSH Terms] OR "Hereditary hearing loss*"[text word] OR "Hereditary hearing impairment*"[text word] OR "genetic hearing loss*"[text word] OR "genetic hearing impairment*"[text word] OR "congenital hearing loss*"[text word] OR "genetic deafness"[text word] OR "congenital deafness"[text word] OR "Hereditary deafness"[text word] OR "non-syndromic deafness"[text word] OR "syndromic deafness"[text word] OR "Sensorineural hearing loss*"[text word] OR "SNHL"[text word] OR "Non-syndromic mimic*"[text word] OR "Usher syndrome*"[text word] OR "Waardenburg Syndrome*"[text word] OR "Pendred Syndrome*"[text word] OR "Alport Syndrome*"[text word]))) Sort by: Most Recent</p>	<a href="#">21</a>

## 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 én sekundærartikel (Jouret et al. 2019).

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 (Gooch et al. 2021; Mitchell & Morton 2021; Nisenbaum et al. 2021) og tre primærartikler (Bahena et al. 2022; Reurink et al. 2023; Smedley et al. 2021). Vurdering af alle referencer fra specialistnetværket fremgår af oversigt sidst i dokumentet.

I alt danner syv artikler dermed grundlag for evidenssyntesen. De inkluderede artikler fremgår af referencelisten (Referencer til evidenssyntesen) nedenfor.

## Resumé af syv artikler inkluderet til evidenssyntese

### Forklaring til tabeller med resumé:

For hver publikationstype (hvh. sekundærlitteratur og primærlitteratur) findes én tabel med *baggrundsinformation* og én tabel med *resultater*.

Tabellerne indeholder resumé af de artikler, der er inkluderet i litteraturgennemgangen, baseret på data ekstraheret via Silvi.ai samt manuel gennemgang af artiklerne. Resuméet er på publikationssproget (primært engelsk). For uddybende information henvises til artiklerne.

### Sekundærlitteratur

**Tablet: Baggrundsinformation for sekundærlitteratur vedr. audiogenetik**

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations
Gooch et al. 2021	Genetic Testing Hearing Loss: The Challenge of Non Syndromic Mimics	Patients with congenital sensorineural hearing loss (SNHL), specifically non-syndromic mimics (NSMs) (syndromic hearing loss masquerading as non-syndromic because initial presentation is hearing loss).	International	Children and adults, with focus on children	Review (non-systematic)	Non-systematic review on genetic testing in hearing loss. Focus on non-syndromic mimics (NSMs), including frequent forms of NSMs, clinical utility of genetic testing, and recommendations for genetic counseling. Methods not elaborated further.	Genetic testing with next-generation sequencing (NGS), including gene panels and comprehensive genetic testing.	NA
Jouret et al. 2018	Genetics of Usher Syndrome: New Insights From	Patients with visual and hearing impairments suggesting	International	Children and adults	Systematic review and meta-analysis	Systematic review and meta-analysis based on Cochrane and PRISMA guidelines. We performed	Genetic testing with next-generation sequencing (NGS),	The 7,5% of patients with seemingly isolated hearing loss may be underestimated as Usher genes were not systematically



	a Meta-analysis	Usher syndrome, and patients with seemingly isolated deafness.				1) meta-analysis of 11 next-generation sequencing (NGS) studies in 684 patients with Usher syndrome; 2) meta-analysis of 21 NGS studies in 2,476 patients with seemingly isolated deafness, to assess the involvement of Usher genes, and thus patients at high risk of subsequent retinitis pigmentosa (RP); 3) statistical analysis of differences between parts 1) and 2).	including studies using gene panels, targeted exome sequencing and whole exome sequencing (WES).	analyzed in all included studies and structural variants and deep intron variants were not analyzed. Absence of follow-up data limits knowledge on patients with seemingly isolated deafness who actually had Usher syndrome. Limited access to NGS in certain ethnic populations may limit generalizability.
Mitchell & Morton 2021	Genetics of Childhood Hearing Loss	Children with hearing loss	International	Children	Review (non-systematic)	Non-systematic review of literature on genetic causes of childhood hearing loss, including genetic testing used in combination with physiologic newborn hearing screening (NBHS). Methods not elaborated further.	Genetic testing for childhood hearing loss including description of next-generation sequencing (NGS) and genomic sequencing (GS).	NA
Nisenbaum et al. 2021	Screening Strategies for Deafness Genes and Functional Outcomes in	Patients, mainly children, with congenital sensorineural	International	Not specified, but focus on children	Review (non-systematic)	Descriptive review of English literature from 2000 to 2019 regarding the influence of specific mutations on Cochlear Implant	Genetic testing for SNHL including description of a sequential screening strategy using a	Targeted sequencing allows for faster, more cost-effective analysis with fewer chance findings, but is limited to a selected number of

	Cochlear Implant Patients	hearing loss (SNHL)				(CI) outcomes and the use of next-generation sequencing (NGS) for genetic screening of CI patients. We also present our institution's clinical genetic screening algorithm for congenital SNHL patients before CI placement.	combination of direct sequencing, population-specific mutation arrays, targeted NGS of 235 known deafness genes and whole exome sequencing (WES).	known genes, and panels need to be expanded and revalidated frequently in the rapidly evolving field. Preoperative cochlear implant counseling is necessarily limited as only few factors have been correlated to postoperative performance, including duration of deafness, patient age, anatomy, and previous hearing aid use. Comprehensive genetic testing is not routinely performed for all congenital SNHL patients before CI placement, due in part to limitations existing in the clinical setting. Also, outside a handful of common hearing loss genes there is limited genotype-phenotype data related to CI outcomes.
--	---------------------------	---------------------	--	--	--	--	---	--

**Tabel: Resultater for sekundærlitteratur vedr. audiogenetik**

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Gooch et al. 2021	Overview of genetic testing in congenital hearing loss, particu-	SNHL exhibits remarkable genetic heterogeneity, with 300 syndromic forms of SNHL, and > 120 genes as-	Hearing impairment is the most common sensory disorder, affecting 1 in 500 infants. Early diagnosis of	Table 1: Syndromic Forms of Deafness identified Through	The genetics of NSHL is complex, with hundreds of genes and every inheritance pattern. While the differentiation between syndromic and non-syndromic forms is often evident based on clinical

	<p>larly non-syndromic mimics that are difficult to diagnose through clinical findings. The article highlights the significance of NGS for early diagnosis of non-syndromic mimics, which has significant medical and genetic counseling implications.</p>	<p>sociated with non-syndromic SNHL, making diagnosis challenging. GJB2 (Connexin 26) mutations accounts for 30% to 55% of severe-to-profound NSSNHL. The University of Iowa's OToSCOPE panel includes six NSMs (Usher, Pendred, Deafness Infertility Syndrome, BOR, Waardenburg and Stickler), which make up 21.39% of positive OToSCOPE results, suggesting that significant portions of genetic SNHL cases are non-syndromic mimics.</p>	<p>NSMs is imperative as patients may suffer significant morbidity and mortality from complications from their hearing loss syndrome. Identifying a genetic etiology is valuable for prognostication of hearing loss progression, monitoring for associated (syndromic) health features, and providing recurrence estimates for families. Clinical utility of an early genetic diagnosis for selected NSMs include:  Usher Syndrome characterized by congenital hearing loss followed by progressive visual loss several years later, where prompt genetic testing can prevent diagnostic delay. Children with Usher are excellent cochlear implant candidates, and should not be taught sign language as only means of communication due to progressive visual loss. Furthermore, clinical trials for Usher are ongoing, which require molecular confirmation.  Wolfram Syndrome presents with pediatric SNHL, followed by diabetes mellitus and optic atrophy by age 15, where early diagnosis is essential to</p>	<p>NextGen Sequencing.</p>	<p>exam, some syndromic forms become evident only as the person ages and additional findings emerge. Early diagnosis of these NSMs was typically not possible prior to advanced genetic testing. Genetic testing should be done as early in life as possible. However, while early identification has medical management benefits to the patient and family, it also carries significant potential psychosocial ramifications, reinforcing the need for pre- and posttest genetic counseling.</p>
--	--	---	--	----------------------------	---

			<p>provide the best preventative care.</p> <p>Jervell and Lange-Nielsen Syndrome (JLNS) presents with congenital profound hearing loss and long-QT syndrome. As about half of children with JLNS will have an arrhythmia-related event before age 3, early diagnosis and treatment are important. Indeed, the majority of people with JLNS will not live past age 20 without cardiac treatment.</p>		
Jouret et al. 2018	<p>The aim is to perform a systematic study and meta-analysis of Usher syndrome genetics, to describe the genetic and phenotypic spectrum of Usher syndrome, and propose an up-to-date classification of Usher genes.</p>	<p>In patients with both visual and hearing impairments, a molecular diagnosis was found in 91%. The biallelic disease-causing mutation rate was assessed for each Usher gene to propose a classification by frequency, the most frequent being USH2A: 50% (341/684) of patients, MYO7A: 21% (144/684), and CDH23: 6% (39/684). In patients with seemingly isolated sensorineural deafness, 7.5% had disease-causing mutations in Usher genes, and are therefore at high risk of developing RP. These new findings provide evidence that usherome dysfunction</p>	<p>Usher syndrome is characterized by hearing loss, accompanied after several years by progressive visual loss by retinitis pigmentosa (RP). Deafness occurs before visual impairment with important implications for management, because progressive visual loss makes the acquisition of oral language essential for preserving communication. The risk of future RP can indicate early cochlear implant to preserve hearing and oral communication. A molecular diagnosis at the stage of seemingly isolated deafness is important to orient auditory management, and organize visual screening and</p>	<p>Table 1: Studies included in meta-analysis (NGS studies of Usher genes in patients with clinical Usher syndrome). Table 3: Studies included in meta-analysis (NGS studies of Usher genes in patients seemingly isolated deafness).</p>	<p>These results promote generalization of early molecular screening for Usher syndrome in deaf children. This work is the first meta-analysis of NGS-data in Usher syndrome, highlighting that at least 7,5% of patients with seemingly isolated SNHL have mutations in Usher genes, and therefore at high risk for developing RP; indicating usherome dysfunction is the second cause of SNHL after connexin dysfunction. Future studies on genotype-phenotype correlations in association with prospective longitudinal clinical and paraclinical screening and follow-up will allow to conclude on the predictability of phenotypes.</p>

		is the second cause of genetic sensorineural hearing loss after connexin dysfunction.	follow-up. Also, the motor delay observed in Usher type 1 children leads to extensive etiologic tests, whereas an early (explanatory) molecular diagnosis arguments for early rehabilitation and training programs. The greatest benefit of early molecular diagnosis lies in the future treatments to delay RP, including current clinical trials with gene therapy.		
Mitchell & Morton 2021	To give an overview of genetics of childhood hearing loss, and highlight the benefit of combining newborn hearing screening (NBHS) with genomic sequencing to improve diagnostic yields and thereby optimize treatment and outcomes for infants and children with congenital hearing loss.	Hearing loss is the most common birth defect in developed countries, affecting 1.6 per 1000 newborns, increasing to 3 to 4 children per 1000 by school age. Between 50% and 60% of congenital and childhood hearing loss has a genetic origin, with > 1000 genes involved in hearing. GJB2 is the most prominent cause, accounting for up to 50% of severe-to-profound AR hearing loss. In recent years, advances in gene discovery and analysis increased the diagnostic yield range from 39% to 50%. CNVs are causal or contributory for an etiologic diagnosis in 15% of childhood and congenital hearing loss.	Given the extreme heterogeneity of hearing loss, current NBHS is ineffective in as many as 25% to 50% of positive genetic cases because they pass contemporary (physiologic) NBHS. Testing for a limited number of genetic variants as part of newborn screening for all children can identify 50% of children expected to have delayed onset of hearing loss. Studies have shown, that comprehensive NBHS with NBHS combined with genomic sequencing (GS) and cCMV testing, leads to improved diagnostic yields, earlier intervention and better outcomes for children with or at risk for hearing loss.	Fig. 1 Landscape of causes of DHH at birth and in childhood.	Recent compelling data in support of genetic diagnoses in newborns with or at risk for hearing loss are well recognized for timely optimal developmental outcomes. A comprehensive NBHS program including genomic sequencing and cCMV testing in addition to physiologic screening is technically feasible, and has been implemented in Australia, China, Taiwan, England, and Canada, leading to improved diagnostic yields and improved treatment and outcomes for infants and children with congenital hearing loss.

			<p>Also, it has potential to decrease significantly the number of children lost to follow-up from NBHS and identify newborns with genetic hearing loss who pass NBHS due to non-penetrance at birth. Clinical utility of a genetic diagnosis includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beneficial etiologic information to families and clinicians, and information on chance of familial reoccurrence.</li> <li>• Prognostic information including, for some genes, prediction of cochlear implant outcomes, leading to better clinical management.</li> <li>• Cost-effectiveness analysis in one study found that genetic testing is valuable at preventing further investigation and creating more efficient and timely clinical management.</li> </ul>		
Nisenbaum et al. 2021	To review the current state of knowledge about the influence of specific genetic mutations causing sensorineural hearing loss	Over 200 genes have been involved in congenital SNHL. GJB2 mutations are the most common cause, representing 15-20% of all cases, and 50% of nonsyndromic SNHL in Caucasians. One study found causative	Genetic factors have been implicated as a cause of variance in CI outcomes. The authors present an ethnic-based sequential screening strategy, using a combination of direct sequencing, population-specific mutation arrays,	FIG. 1. Population-based genetic workflow for mutational analysis for clinical nonsyndromic SNHL profiling. Table	CI is an effective habilitation option for patients with severe-profound congenital SNHL. However, it is well known that CI outcomes show substantial inter-patient variation. Recent advances in genetic studies have improved our understanding of genotype-phenotype relationships

	<p>(SNHL) on cochlear implant (CI) functional outcomes, and potential integration into clinical practice. A multistep and sequential genetic algorithm suitable for the identification of congenital SNHL mutations before CI placement is also examined.</p>	<p>variants in 25% multiplex and 7% simplex families using a 235-gene panel in a cohort of 342 GJB2 mutation-negative deaf probands. However, detection rate varied significantly from 0% to 57% depending on the ethnic group of interest. Comprehensive genetic testing with NGS has higher diagnostic rate than single gene testing alone, and is considered standard of care for patients with congenital SNHL. Though the International Pediatric Otolaryngology Group and American College of Medical Genetics and Genomics both support stepwise comprehensive genetic testing for bilateral SNHL, availability may be limited i.e. due to lack of insurance and/or a perceived lack of medical necessity.</p>	<p>and NGS to improve genetic screening as part of standard pre-CI evaluations. This will allow for better preoperative counseling about expected hearing outcomes, and potentially over time allow for postoperative programming or design of CI based on genotype-phenotype relationships. Furthermore, it may facilitate identification of new therapeutic targets and approaches such as gene therapy and hair cell regeneration.</p>	<p>1. Causative mutation versus CI outcome.</p>	<p>for many mutations underlying congenital SNHL, and explored how these may account for some of the variance seen in CI performance outcomes. A sequential genetic screening strategy utilizing next-generation sequencing-based population-specific gene panels may allow for more efficient mutation identification before CI placement. Understanding the relationships between specific mutations and CI outcomes along with integrating routine comprehensive genetic testing into pre-CI evaluations will allow for more effective patient counseling and open the door for the development of mutation-specific treatment strategies.</p>
--	---	---	---	---	---

## Primærlitteratur

**Table: Baggrundsinformation for primærlitteratur vedr. audiogenetik**

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations
Bahena et al. 2022	Unraveling the genetic complexities of combined retinal dystrophy and hearing impairment	59 unrelated probands with combined hearing impairment (HI) and retinal degeneration resulting in reduced vision and nyctalopia.	Iran, Mexico (collaborative study)	Children and adults	Cohort study	Collaborative study between Germany, Iran and Mexico. We performed whole exome analysis of 59 unrelated, mainly consanguineous families with at least one proband clinically diagnosed with combined HI and retinal degeneration (without intellectual disability), including 7 Mexican and 52 Iranian probands. Clinical assessment involved ophthalmological examination and hearing loss questionnaire.	First, a targeted analysis of the following USH-associated genes was performed. In a second step, the whole exome was analyzed in patients without molecular USH diagnoses.	Limitations include: Comprehensive CNV analysis was not performed in all probands, but we can exclude a major contribution of CNVs to deaf-blindness in our cohort. Despite diagnostic yields over 90%, some remain without molecular diagnosis, i.e. due to not yet discovered genes, structural variants or variants in non-coding sequences. Indeed, two of three unsolved patients displayed single pathogenic variants in USH genes, indicating potential missed mutation in the second allele. Although WGS and improved diagnostic algorithms may overcome some of these problems, our



								capacity for interpretation variants outside the exome is still limited.
Reurink et al. 2023	Whole genome sequencing for USH2A-associated disease reveals several pathogenic deep-intronic variants that are amenable to splice correction	100 patients with suspected USH2A-associated disease.	International	Children and adults	Cohort study	Subjects were included if they were clinically diagnosed with arRP (n=47), USH2 (n=49), or autosomal recessive hearing impairment (DFNB, n=3) in those who were still in the first or second decade of life. Subjects were screened using WGS. A particular focus was put on assessing splice-affecting properties of variants, both in silico and in vitro. For variants resulting in pseudoexon inclusion, we designed and evaluated antisense oligonucleotides (AONs) using minigene splice assays and patient-derived photoreceptor precursor cells.	Whole genome sequencing (WGS) was used to identify causative variants in USH2A or other USH/arRP-associated genes.	We were unable to provide a solid diagnosis to 51 of 100 probands. In most cases, one (likely) pathogenic USH2A variant is present, and therefore, another USH2A variant in trans may not be seen due to technical limitations, or may be caused by variants in other IRD genes. Improved knowledge on USH2A regulatory elements or modifiers, or potential digenic inheritance patterns will result in more precise classification in the future.
Smedley et al. and The 100,000 Genomes Project Pilot Investigators, 2021	100,000 Genomes Pilot on Rare Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report	Participants from The UK 100,000 Genomes Project with a broad spectrum of rare diseases, including n=35 probands with hearing disorders.	United Kingdom	Children (26%) and adult probands (74%)	Cohort study	Pilot study from the UK 100,000 Genomes Project involving 4660 participants (2183 families), with a broad spectrum of rare diseases who were undiagnosed after usual care before inclusion. We col-	Whole-genome sequencing (WGS)	Our approach is limited to diagnoses that are readily made by means of short-read WGS. Fully phased, long-read sequencing better detects structural variation and de-

		Neurologic, ophthalmologic, and tumor syndromes were commonly represented.				lected clinical features using Human Phenotype Ontology terms, undertook WGS with automated variant prioritization based on virtual gene panels/phenotypes, and identified novel pathogenic variants through research analysis.		livers sequence information from parts of the genome that are poorly captured by short-read sequencing.
--	--	--	--	--	--	---	--	---

**Table: Resultater for primærlitteratur vedr. audiogenetik**

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Bahena et al. 2022	Neuro-sensory deficits are among the most prevalent congenital disorders, and can negatively affect communication abilities, cognitive functions, and social competencies. Children with dual sensory impairments have specific educational needs, requiring an interdisciplinary team of medical specialists and teachers. We	Using whole exome analysis, we found genetic variants associated with combined HI and VI in 54/59 (92%). As expected, most (44 of 59; 75%) of our deaf-blind patients were diagnosed with USH. Nine of 59 (15%) probands displayed other genetic entities with dual sensory impairment, including Alström syndrome (3 patients), cone-rod dystrophy and hearing loss 1 (2 probands), and Heimler syndrome (1 patient). Unexpected findings included one proband each with Scheie syndrome, coenzyme Q10 deficiency, and pseudoxanthoma elasticum.	Usher syndrome, the most prevalent cause of combined hereditary vision and hearing impairment, is clinically and genetically heterogeneous, and further overlaps with other conditions, making diagnosis challenging. In many cases, the molecular diagnosis is important to guide genetic counseling, support prognostic outcomes and treatment-decisions. Clinical utility of an early molecular diagnosis is described as: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Important for management and treatment (i.e. tailoring education programs, cochlear implant, timely eye examinations, or thera-</li> </ul>	Fig. 1: Diagnostic yield and mutational spectrum in 59 probands with combined vision and hearing impairment	We performed whole exome analysis of 59 unrelated, families with at least one proband clinically diagnosed with combined hearing impairment (HI) and visual impairment (VI). Our study highlights the enormous molecular genetic heterogeneity of combined HI and VI and the need to analyze larger gene panels (for both diseases of the auditory and visual system) in addition to known or suspected USH genes. In many cases, the molecular diagnosis is important to guide genetic counseling, support prognostic outcomes and decisions with currently available and evolving treatment modalities.

	performed whole exome analysis of 59 families with at least one proband with combined hearing impairment (HI) and visual impairment (VI).		<p>peutic measures to improve vision or slow the progression of retinal degeneration).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prognostic information (i.e. progressive or stable condition, or isolated (non-syndromic) or syndromic form).</li> <li>• Family planning.</li> <li>• Pre-symptomatic diagnosis of syndromic forms enables patients to consult relevant specialists before symptoms manifest.</li> <li>• Crucial to stratify patients for a growing number of successful ongoing clinical trials e.g. with gene therapy, which represents a notable advancement to other inherited disorders.</li> </ul>		
Reurink et al. 2023	We aimed to identify missing variants in USH2A in a cohort of 100 largely mono-allelic arRP and USH2 subjects through WGS, followed by an improved pipeline for variant interpretation to	Through our study, 49 out of 100 (49%) previously unsolved arRP and (suspected) USH individuals received a (possibly) conclusive genetic diagnosis through identification of biallelic variants in USH2A or arRP/USH-associated genes. We identified several variants that are not (easily) detected by WES or targeted sequencing, including pathogenic	We identified variants and splicing defects in USH2A exon 13. Currently a phase II/III clinical trial to induce exon 13 skipping is ongoing. Therefore, this information is very valuable for patients, as they might be eligible to receive future treatments. The impact of Milasen, an AON customized for a single subject suffering from Batten	Table 1: An overview of all samples including identified potentially pathogenic USH2A variants	In conclusion, we confirmed that our strategy, with elaborate WGS screening, thorough variant interpretation and assessment of splice defects, is effective to significantly improve diagnostic rates. As a result, we (possibly) solved 49 of 100 (49%) of genetically unexplained probands with suspected USH2A-associated disease. Fourteen subjects, who received a definite genetic diagnosis with (likely) pathogenic variants in USH2A exon 13, are now considered eligible for receiving Ultevorsen/QR-421a-mediated exon 13

	provide a conclusive diagnosis. Also, we aimed to assess an effect on splicing of detected single nucleotide variants (SNVs), and to develop an AON-based splice correction strategy for specific deep-intronic variants.	deep-intronic variants or structural variants. Thirteen variants were shown to affect USH2A pre-mRNA splicing, including four deep-intronic USH2A variants resulting in pseudoexon inclusion, which could be corrected upon AON treatment. Our analysis confirmed that WGS is a powerful method for solving cases that remained genetically unsolved by prior testing using WES or targeted sequencing.	disease, has led to (inter)national initiatives to develop treatments for those ultra-rare cases with no commercial interest. Highlighting once again the importance of having a concise genetic diagnosis in order to become eligible for future therapeutic genetic interventions		skipping therapy when available. Moreover, we identified three novel pathogenic deep-intronic variants that result in pseudoexon inclusion, and we were able to develop effective AONs that redirected aberrant pre-mRNA splicing. Collectively, our experimental approach has been effective in the identification of novel, potentially treatable, disease-causing variants in USH2A and can be applied to the diagnostic pipelines for all inherited disorders known so far.
Smedley et al. 2021	To assess the effect of WGS on genetic diagnosis of rare diseases in the National Health Service (NHS), we carried out a pilot study in which we enrolled families and undertook detailed clinical phenotyping of the proband	Diagnostic yields varied among family structures and were highest in trios and families with larger pedigrees. Diagnostic yields were much higher for disorders likely to have a monogenic cause (35%) than for disorders likely to have a complex cause (11%). We made genetic diagnoses in 25% of the probands, with highest diagnostic yields in intellectual disability (40%), hearing- and vision disorders (50-55%). A total of 14% of the diagnoses were made through genome-wide, phenotype-agnostic research analysis that investigated beyond SNVs, indels, coding regions, and disease genes in the applied panels.	Clinical utility included: <ul style="list-style-type: none"> <li>• The findings ended long diagnostic odysseys for some participants and their families (median duration of odyssey was 75 months and median number of hospital visits was 68).</li> <li>• 25% of the genetic diagnoses had immediate ramifications for clinical decision making for the patients or their relatives, including (with case-examples): change in medication (n=4), suggested additional surveillance (n=26), clinical trial eligibility (n=13), informed future reproductive choices (n=59), and other benefits (n=32).</li> </ul>	Fig. 1. Overview of the Diagnostic and Research Pipeline and Source of Diagnoses. Table 2: Disease categories among the probands in the 100.000 Genomes project pilot study.	Our pilot study of genome sequencing in a national health care system showed an increase in diagnostic yield across a range of rare diseases, and genome sequencing in the diagnosis of certain specific rare diseases in the new NHS National Genomic Test Directory. In patients with specific disorders, such as intellectual disability, genome sequencing is now the first-line test in the NHS. We hope that our findings will assist other health systems in considering the role of genome sequencing in the care of patients with rare diseases.

## Referencer

### Referencer til evidenssyntesen

- Bahena P, Daftarian N, Maroofian R, Linares P, Villalobos D, et al. 2022. Unraveling the genetic complexities of combined retinal dystrophy and hearing impairment. *Hum Genet.* 141(3–4):785–803
- Gooch C, Rudy N, Smith RJ, Robin NH. 2021. Genetic testing hearing loss: The challenge of non syndromic mimics. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 150:
- Jouret G, Poirsier C, Spodenkiewicz M, Jaquin C, Gouy E, et al. 2019. Genetics of Usher Syndrome: New Insights from a Meta-analysis. *Otology and Neurotology.* 40(1):
- Mitchell CO, Morton CC. 2021. Genetics of Childhood Hearing Loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 54(6):1081–92
- Nisenbaum E, Prentiss S, Yan D, Nourbakhsh A, Smeal M, et al. 2021. Screening Strategies for Deafness Genes and Functional Outcomes in Cochlear Implant Patients. *Otol Neurotol.* 42(1):180–87
- Reurink J, Weisschuh N, Garanto A, Dockery A, van den Born LJ, et al. 2023. Whole genome sequencing for USH2A-associated disease reveals several pathogenic deep-intronic variants that are amenable to splice correction. *Human Genetics and Genomics Advances.* 4(2):
- Smedley D, Smith KR, Martin A, Thomas EA, McDonagh EM, et al. 2021. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 385(20):1868–80

### Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

Referencer angivet af specialistnetværket	Vurdering efter screening	Baggrund for vurdering
<b>Sekundærlitteratur</b>		
Gettelfinger JD and Dahl JP. Syndromic Hearing Loss: A Brief Review of Common Presentations and Genetics. <i>J Pediatr Genet.</i> 2018. 7:1-8.	Ekskluderet	Intervention – Ikke fokus på omfattende genetisk diagnostik inkl. WES/WGS og Outcomes – ingen kliniske outcomes
Koffler T, Ushakov K, Avraham KB. Genetics of Hearing Loss: Syndromic. <i>Otolaryngol Clin North Am.</i> 2015. 48:1041-61.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2018
Mitchell CO, Morton CC. Otolaryngol Genetics of Childhood Hearing Loss. <i>Clin North Am.</i> 2021 54:1081-1092.	Inkluderet	
Nisenbaum E, Prentiss S, Yan D, Nourbakhsh A, Smeal M, Holcomb M, Cejas I, Telischi F, Liu XZ. Screening Strategies for Deafness Genes and Functional Outcome in Cochlear Implant Patients. <i>Otol Neurool.</i> 2021 Jan;42(1):180-187.	Inkluderet	
Stark Z, Dolman L, Manolio TA, Ozenberger B, Hill SL, Caulfield MJ, Levy Y, Glazer D, Wilson J, et al. Integrating Genomics into Healthcare: A Global Responsibility. <i>Am J Hum Genet.</i> 2019. 104:13-20	Ekskluderet	Publication type (Commentary)
Gooch C, Ruby N, Smith R. JH, Robin NH. Genetic testing hearing loss: The challenge of non syndromic mimics. 2021. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> Epub 2021 Aug 16	inkluderet	
<b>Primærlitteratur</b>		
Bahena P, Daftarian N, Maroofina R, Linares P et al. Unraveling the genetic complexities of combined retinal dystrophy and hearing impairment. <i>Hum Genet.</i> 2021. Online ahead of print.	Inkluderet	
Bergant G, Maver A, Peterlin B. Whole-Genome Sequencing in Diagnostics of Selected Slovenian Undiagnosed Patients with Rare Disorders. <i>Life (Basel).</i> 2021 Mar 5;11(3):205	Ekskluderet	Population - Ikke primært hørenedsættelse
Bertani-Torres W, Serey-Gaut M, de Oliveira J, Bole C, Parisot M, Nistschké P, Maurin ML, Lapierre JM, Loundon N, Belhous K, Bondurand N, Marlin S,	Ekskluderet	Snævert fokus (case report)

Pingault V. A 22q13.1 duplication in mosaicism including SOX10. Am J Med Genet A. 2023 Aug 2. PMID: 37533297.		
Gu X, Guo L, Ji H et al: Genetic testing for sporadic hearing loss using targeted massively parallel sequencing identifies 10 novel mutations. Clin Genet 2015; 87: 588-593.	Ekkluderet	Ældre end 1/1 2021
Højland AT, et al. Diagnostic yield and causative genes in a Danish cohort of hearing loss patients and review of the literature. In prep.	Ekkluderet	Ikke tilgængelig i PubMed
Rendtorff ND et al. Diagnostic yield of targeted Next-Generation Sequencing (NGS) gene panel testing for primary non-syndromic hearing impairment in 400 Danish probands. In prep.	Ekkluderet	Ikke tilgængelig i PubMed
Rendtorff ND, Karstensen HG, Hindbæk L, Tranebjærg L, et al. Analysis of 25 Index Patients with Syndromic Loss using Whole Exome Sequencing (WES) discovers pathogenic Variants in Rare or Recently Identified Causative Genes. In prep.	Ekkluderet	Ikke tilgængelig i PubMed
Reurink J, Weisschuh N, Garanto A, Dockery A, van den Born LI, Fajardy I, Haer-Wigman L, Kohl S, Wisinger B, et al. Whole genome sequencing for USH2A-associated disease reveals several pathogenic deep-intronic variants that are amenable to splice correction. HGG Adv. 2023 Jan 18;4(2):100181. PMID: 36785559	Inkluderet	
Schlüter A, Rodríguez-Palmero A, Verdura E, Vélez-Santamaría V, et al. Diagnosis of Genetic White Matter Disorders by Singleton Whole-Exome and Genome Sequencing Using Interactome-Driven Prioritization. Neurology. 2022 Jan 10;10.1212	Ekkluderet	Population - Ikke primært hørenedsættelse
Short A, Morton, C. SEQuencing a Baby for an Optimal Outcome (SEQaBOO). Bethesda, MA: National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. (2015).	Ekkluderet	Ældre end 1/1 2021
Sloan-Heggen CM, Babanejad M, Beheshtian M et al: Characterising the spectrum of autosomal recessive hereditary hearing loss in Iran. J Med Genet 2015; 52: 823-829.	Ekkluderet	Ældre end 1/1 2021
Smedley D, et al. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care - Preliminary Report. N Engl J Med. 2021. 385:1868-1880	Inkluderet	
Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage. <a href="https://hereditaryhearingloss.org">https://hereditaryhearingloss.org</a> . Januar	Ekkluderet	Publication type (Hjemmeside)

