



**DSMG**  
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

# Guideline

# Anbefalinger vedrørende klinisk anvendelse af polygene risikoscorer

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)

Godkendt 28.10.22

Version 1

## Indholdsfortegnelse

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| Indledning/baggrund .....   | 2  |
| Kommissorium .....          | 4  |
| Definition af begreber..... | 5  |
| Guideline .....             | 6  |
| Referencer.....             | 11 |

### Dansk selskab for medicinsk genetik

Dorte Lildballe, Klinisk laboratoriegenetiker, ph.d., MOMA-AUH

Inge Søkilde Pedersen, Klinisk laboratoriegenetiker, professor, ph.d., KGA Aalborg

Lone Sunde, professor, overlæge, ph.d., KGA Aalborg

Mads Engel Hauberg, læge, ph.d., Regionshospitalet Horsens (tovholder)

Malene Djursby, læge, ph.d., KGA Rigshospitalet

Morten Krogh Herlin, læge, ph.d., KGA Aarhus

Stig E Bojesen, professor, overlæge, dr.med, KBA Herlev Gentofte Hospital

Søren Færgeman, læge, ph.d. KGA Aarhus

Thomas Folkmann Hansen, ph.d., Region Hovedstaden

Thorkild Terkelsen, læge, ph.d. in spe, KGA Aarhus

Mette Nyegaard, professor i personlig medicin, Aalborg Universitet

## Indledning/baggrund

Miljø, arv og tilfældige begivenheder bidrager alle til sygdom og helbred. For mange sygdomme er der en væsentlig arvelig komponent, og for sådanne sygdomme har man traditionelt skelnet mellem monogene sygdomme og sygdomme med polygen ætiologi. Ved monogen sygdom er der tale om varianter i ét gen som væsentligt påvirker risikoen for sygdom, såkaldte højpenetrante varianter. Ved sygdomme med polygen ætiologi bidrager mange genetiske varianter hver især lidt til at øge eller sænke risikoen for en sygdom. Genetik spiller således en rolle ved mange sygdomme, og for mange af disse findes både en eller flere monogene former og polygene former. For folkesygdomme, altså sygdomme som er hyppigt forekommende i befolkningen, er ætiologien oftest polygen<sup>1</sup>. Ved sygdomme med polygen ætiologi, har andre faktorer, som fx livsstilsfaktorer, ofte også betydning (multifaktoriel ætiologi).

Ved tilstande med polygen ætiologi, altså hvor mange genetiske varianter hver især bidrager lidt til at øge eller sænke risikoen for en sygdom, er det på individniveau muligt at konstruere en såkaldt polygen risikoscore (PRS). En sådan score udtaler sig om individets genetisk betingede risiko for den givne sygdom<sup>2</sup>.

En PRS beregnes ud fra tilstedeværelsen af en lang række af genetiske varianter, der er associeret med risikoen for den givne tilstand vægtet med, hvor stor en effekt hver enkelt variant bidrager til risikoen for sygdom. Dette inkluderer både varianter, som øger risikoen for tilstand og varianter, som beskytter mod en tilstand. En PRS er således et risikoestimat, der med visse begrænsninger giver information om en samlet genetisk risikoprofil.

Der findes forskellige metoder til at bestemme hvilke sygdomsassocierede genetiske varianter et individ bærer. Én metode er SNP-array. Her undersøges områder i genomet, hvor der i befolkningen hyppigt forekommer genetiske varianter. På den måde kortlægges hvilke af en lang række af hyppigt forekommende varianter, at patienten bærer. Sådanne varianter omfatter både sygdomsassocierede og ikke-sygdomsassocierede varianter. Alternativt kan der være tale om en mere målrettet undersøgelse, en såkaldt "targeteret undersøgelse". Her undersøges kun for genetiske varianter, som er associeret med den pågældende sygdom. En tredje mulighed er at bruge helgenomsekventering, whole genome sequencing (WGS), hvor sjældne såvel som hyppige genetiske varianter karakteriseres i hele arvemassen. Det vil som udgangspunkt kun være hyppigt forekommende genetiske varianter, der inddrages i en PRS.

SNP-array-undersøgelser og helgenomsekventering er som udgangspunkt ikke skræddersyede til en given tilstand. Anvendes disse metoder vil man ud fra én genetisk undersøgelse derfor kunne udtale sig bredt om individets risiko for forskellige sygdomme med polygen ætiologi, hvor der fra befolkningsstudier foreligger tilstrækkelig viden og tilgængelige data om den arvelige komponent. Ved at lave én genetisk undersøgelse af et individ, vil man således potentielt kunne udtale sig om individets genetisk betingede risiko for at udvikle så forskelligartede tilstande som brystkræft, forhøjet kolesteroltal eller sukkersyge.

Man kan forestille sig PRS anvendt klinisk i flere forskellige scenarier: Enkeltstående, i kombination med undersøgelser for højpenetrante genetiske varianter, i kombination med familieanamnese, i

kombination med viden om miljøfaktorer og/eller i kombination med viden om biomarkører. I forhold til eksempelvis risikoen for brystkræft er der således allerede publiceret et værktøj, som kombinerer alle disse elementer for at give et så nøjagtigt risikoestimat for individets brystkræftisiko, som muligt<sup>3</sup>.

En række begrænsninger og faldgruber knytter sig til anvendelsen af PRS. For tilstande, hvor ætiologien har en beskedent polygent arvelig komponent, vil en PRS ikke bidrage væsentligt til at estimere sygdomsrisikoen. Endvidere er der oftest et ufuldstændigt kendskab til hvilke genetiske varianter, der beskytter/disponerer til en given sygdom, da identifikation af sådanne varianter ofte kræver store befolkningsstudier med titusinder af individer<sup>4</sup>. Selvom en sygdom kan have en betydelig polygent arvelig komponent, kan anvendeligheden af en PRS derfor være begrænset af ufuldstændigt kendskab til denne arvelige komponent. Efterhånden som stadigt større befolkningsstudier udføres, vil man få større viden om den polygent arvelige komponent, og man vil kunne beregne PRS'er, der mere nøjagtigt forudsiger sygdom.

En anden begrænsning vedrører uoverensstemmelser mellem etniciteten af individet og deltagerne i det befolkningsstudie, der ligger til grund for viden om hvilke genetiske varianter der er sygdomsassocierede. Hvis man fx anvender data fra et befolkningsstudie af varianter association med brystkræft hos kvinder af kaukasiske oprindelse til at beregne risikoen for brystkræft hos en kvinde af asiatisk oprindelse uden at tage højde for dette, vil estimatet som udgangspunkt være vildledende<sup>5</sup>. For nuværende er der to måder at håndtere etnicitet. Den ene mulighed er at anvende et befolkningsstudie udført på mennesker af samme etnicitet som individet. Den anden mulighed er at anvende et befolkningsstudie baseret på en anden etnicitet end individets og så korrigere estimatet. Anvendes sidstnævnte tilgang, kan PRS'ens prædiktive værdi nedsættes, da et befolkningsstudie af en sygdom i én etnicitet ufuldstændigt identificerer risikofaktorer for samme sygdom i en anden etnicitet.

I den kliniske anvendelse af PRS er det væsentligt at være opmærksom på, at en PRS som udgangspunkt kun giver information om den risiko, som vedrører hyppigt forekommende genetiske varianter og ikke den risiko, som relaterer sig til sjældne, højpenetrante varianter. Et individ kan således have en lav PRS men en høj genetisk risiko for en given sygdom hvis pågældende bærer en højpenetrant genvariant. For mange sygdomme vil det derfor være relevant også at undersøge for højpenetrante genetiske varianter.

For nogle sygdomme kan kendskabet til sygdomsassocierede varianter være så begrænset, at en PRS ikke bidrager meningsfuldt til at estimere sygdomsrisiko. Et sådant begrænset kendskab kan skyldes, at der ikke er udført tilstrækkeligt store befolkningsstudier af sygdommens arvelige komponent. Når PRS'en ikke bidrager meningsfuldt kan det være mere retvisende i stedet at basere risikoestimer på empiriske gentagelsesrisici, som findes i tabeller over hvor stor risiko et individ har for en given sygdom. Gentagelsesrisikoen kan eksempelvis afhænge af hvor mange andre individer i familien, der har sygdommen og hvor nært beslægtede individet er med de afficerede slægtninge.

Generelt set kan PRS stå alene i en risikovurdering eller kan, for bedre at kunne forudsige sygdom, kombineres med andre faktorer, der har betydning for sygdomsrisiko. Sådanne faktorer inkluderer patientens egen anamnese, patientens familieranamnese, symptomer og biokemiske markører. En

sådan kombination kræver dog statistisk omhu for at opnå et validt risikoestimatet, da førnævnte faktorer ikke nødvendigvis er uafhængige af PRS'en eller af hinanden. Endvidere kan PRS også finde anvendelse til at forfine risikoestimerer hos bærere af højpenetrante genetiske varianter.

Man kan forestille sig PRS anvendt udelukkende hos risikoindivider eller til befolkningscreening, og der kan være tale om undersøgelser via de klinisk genetiske afdelinger eller en mere bred anvendelse.

Trods de begrænsninger og faldgruber, der knytter sig til PRS vurderer vi, at der et stort klinisk potentiale. Et ofte fremhævet eksempel er estimering af risiko for brystkræft<sup>6</sup>. Et andet eksempel er estimering af risiko for dyslipidæmi, hvor de 8% af befolkningen med den højeste PRS har en risiko for iskæmisk hjertesygdom sammenlignelig med risikoen ved familiær hyperkolesterolemie, som er en monogen tilstand<sup>7</sup>. Endvidere kan PRS hjælpe med at skelne type 1 og type 2 sukkersyge<sup>8</sup>. På samme vis er det sandsynligt, at PRS på sigt kan identificere undertyper af sygdomme, som ikke kan skelnes klinisk, men hvor behandling skræddersyet til de forskellige undertyper kan bedre prognosen, fx ved brug af statiner<sup>9</sup>. PRS kan derfor være et redskab til personlig medicin.

Det er Dansk Selskab for Medicinsk Genetik's overbevisning at PRS bør tages i betragtning på lige fod med andre kliniske og parakliniske undersøgelser, med henblik på fx risikoestimering, diagnostik og forebyggelse. Kriterier for hvor PRS bør anvendes kan bero på cost-benefit-analyser på tilsvarende vis som andre kliniske og parakliniske undersøgelser.

Det er ligeledes Dansk Selskab for Medicinsk Genetik's holdning at implementering af PRS bør ledsages af forskningsmæssige tiltag, såsom undersøgelser af i hvor høj grad den anslåede gevinst af PRS modsvarer den faktiske og undersøgelser af hvordan PRS-resultater modtages af individet.

## **Kommissorium**

Formålet er at udstikke overordnede retningslinjer for klinisk anvendelse af PRS i relation til både tekniske/analysemæssige forhold og rådgivningsmæssige forhold. Herunder ønsker vi bredt, på tværs af de sygdomme og scenarier, hvor PRS kan finde anvendelse, at belyse nytte og faldgruber i forbindelse med anvendelse af PRS.

Guidelinen er primært tiltænkt anvendelse af PRS i sundhedsvæsenet, men mange punkter i guidelinen vil tillige være meningsfulde i forbindelse med andre anvendelser af PRS.

Det er ikke denne guidelines formål at håndtere forhold, der vedrører specifikt til den enkelte sygdom eller det enkelte karaktertræk.

Det er heller ikke denne guidelines formål at forholde sig til en eventuel prænatal anvendelse af PRS, såsom i forbindelse med præimplantationsdiagnostik. Særlige tekniske og etiske forhold er knyttet hertil.

## Definition af begreber

### **Polygen risikoscore (PRS)**

Et udtryk for et individs samlede genetiske risikoscore for en given sygdom. Matematisk set vil scoren som udgangspunkt være beregnet ud fra et produkt af odds-ratioer for de sygdomsassocierede varianter, som individet bærer, herunder både beskyttende og disponerende varianter.

### **Monogen sygdom**

Sygdom som helt, eller langt overvejende, skyldes varianter i ét gen.

### **Multifaktoriel sygdom**

Sygdom som skyldes en kombination af miljøfaktorer, genetiske faktorer og tilfældigheder. Her skyldes den genetiske del af ætiologien en kombination af mange genetiske varianter, der hver især bidrager lidt til at øge eller sænke sygdomsrisikoen.

### **SNP-array (Single Nucleotide Polymorfism array)**

Metode til detektion af genotyper for varianter, som er hyppigt forekommende i befolkningen. Der undersøges typisk for hundredtusindvis af sådanne varianter på én array.

### **WGS (Whole Genome Sequencing)**

Sekventering af hele genomet uden selektion/targetering.

### **WES (Whole exome sequencing)**

Targeteret sekventering med fokus på kodende exons og flankerende regioner.

### **Targeteret undersøgelse**

Måltrettet sekventering typisk med fokus på regioner der er relevante for den patientgruppe, targeteringen er designet til, f.eks. cancergenetik.

### **Sekundære fund**

Ved genetiske undersøgelser, hvor der bredt undersøges for genvarianter, er der en risiko for, at der findes genvarianter, som ikke er relateret til den/de sygdomme, der foranledigede undersøgelsen, men som i stedet disponerer til en anden sygdom. Sådanne fund kaldes sekundære fund.

### **Højpenetrant variant**

En variant i ét gen, som påvirker risikoen for sygdom væsentligt.

### **Analyseinstans**

En instans der laver analyser på DNA fra patienter og/eller computeranalyser, som vedrører patienters DNA.

### **Sundhedsperson**

En person ansat i sygehus- eller sundhedssektoren såsom læger, sygeplejersker og genetiske vejledere. I denne guideline bruges begrebet udelukkende om sådant personale når det tillige har patientkontakt.

## Guideline

### Tekniske forhold

#### Relevans af PRS

- Forud for implementering af PRS for en given sygdom, bør man undersøge om den polygene risikoscore bidrager meningsfuldt til et risikoestimat for den givne sygdom, eller om det er mere meningsfuldt at basere risikoestimer blot på andre faktorer (såsom empiriske gentagelsesrisici, familieanamnese, anamnese, resultater af screening for sjældne varianter, og/eller biokemiske markører). Det kan i mange tilfælde også være meningsfuldt at kombinere PRS med andre faktorer, såsom de førnævnte.

#### Samtidig test for monogen sygdomsdisposition

- For sygdomme/-risici, som kan have monogen ætiologi (fx risikoen for brystkræft, der i visse tilfælde næsten udelukkende skyldes én variant i et *BRCA*-gen), bør analyseinstansen og sundhedspersonen overveje om man også skal tilbyde/anbefale undersøgelse for højpenetante varianter associeret med den givne sygdom. For mange arvelige sygdomme kan det således være relevant at betragte PRS som et tillæg til den etablerede best practice for risikoestimering.

#### Validering af PRS

- Analyseinstansen bør bidrage til at den anvendte PRS bibringer valide risikoestimer. Validering vil som udgangspunkt være specifik for den enkelte sygdom.
  - Man bør herunder specifikt bidrage til risikoestimatets validitet for den enkelte patient. Dette kan indbefatte at patientens etnicitet testes i forhold til etniciteten af den befolkningsgruppe, som PRS'en er baseret på.
  - Man bør, såfremt PRS implementeres med henblik på en specifik patientpopulation også bidrage til at sikre risikoestimatets validitet i denne population som helhed og forholde sig til eventuelle forskelle mellem en sådan patientpopulation og studiepopulationen hvorfra PRS-vægtene er beregnet. Dette inkluderer faktorer som prævalent vs. incident population.

#### Tilgængelighed for alle etniciteter

- Hvis en analyseinstans tilbyder at estimere risikoen for en given sygdom vha. PRS, bør analyseinstansen tilstræbe at tilbyde dette til personer af alle etniciteter, hvor der kan konstrueres en meningsfyldt PRS.
- For personer med en etnicitet, som betyder, at der ikke kan konstrueres en meningsfyldt PRS, bør der være udformet retningslinjer for hvordan risikoen estimeres, og hvordan denne patientgruppe håndteres klinisk, således at disse patienter så vidt muligt også modtager passende forebyggelse/behandling.

## Udformning af svarrapporter

- Faldgruber og potentielle fejlkilder ved undersøgelsen bør fremgå. Herunder bør det fremgå at PRS som udgangspunkt ikke giver information om monogen sygdom. Herunder bør det endvidere fremgå hvilke præmisser, der ligger til grund for et eventuelt risikoestimat.
- Det bør fremgå af svaret, at risikoestimerer kan ændres over tid.
- Svaret bør tillige indeholde en beskrivelse af relevansen af at inddrage andre faktorer for at opnå et mere nøjagtigt risikoestimat, i det omfang det omfang, at sådanne faktorer kendes.
- Risikoestimatet bør såfremt muligt præsenteres som en absolut risiko. Det vil ofte være relevant samtidigt at præsentere baggrundsbefolkningens risiko og/eller en relativ risiko. Både livstidsrisiko, kumuleret restrisiko og kumuleret intervalrisiko er eksempler på absolutte risici.
- I visse situationer kan det være relevant at patientens PRS-percentil eller lignende mål fremgår af svaret. Dette kan for eksempel være nødvendigt hvis en sådan PRS-percentil skal bruges som input til et risikoestimeringsværktøj.
- Såfremt PRS-percentilen eller lignende mål fremgår af svaret, bør det fremgå meget tydeligt, at denne ikke er et direkte mål for patientens risiko for sygdom. Vigtigheden af at understrege dette i svaret beror på, at en sammenblanding af en PRS-percentil og for eksempel en absolut risiko for sygdom vil føre til en, i udgangspunkt, helt forkert forståelse af den enkelte patients sygdomsrisiko.
- Selvom estimering af etnicitet med stor sandsynlighed vil indgå direkte eller indirekte som en del af kvalitetskontrollen bør analyseinstansen og sundhedspersonen være påpasselig med at lade dette estimat af patientens etnicitet fremgå direkte af analysesvaret. Dette er til dels begrundet i, at etnicitet estimeret på denne måde, ikke nødvendigvis er meningsfuld ift. den etnicitet, som patienten/personen kender til, ud fra historiske/kulturelle/socialt faktorer. Det er også begrundet i et ønske om at minimere risikoen for stigmatisering. Hvis patientens etnicitet vil komme til at fremgå af analysesvaret, bør patienten være informeret herom på forhånd.

## Rådgivningsmæssige forhold

### Inddragelse af andre faktorer

- Hvor det er validt og relevant, bør analyseinstansen og/eller sundhedspersonen overveje at inddrage flere komponenter end blot PRS når der estimeres en risiko. Disse kan fx være resultater af biokemiske analyser, anamnesticke faktorer og familieanamnesticke faktorer, som også nævnt under "Tekniske forhold".



## Information i forbindelse med undersøgelsen

- Patienter, der får estimeret risici for én eller flere sygdomme, bl.a. på baggrund af PRS, skal informeres. Rådgivning forud for undersøgelse kan indeholde:
  - Mulige udfald af den planlagte genetiske testning og risikoberegning.
  - Information om relevante faldgruber, fx:
    - At patientens risiko overvejende har monogen ætiologi
    - At der kan være elementer i patientens anamnese, der væsentligt kan ændre risikoestimatet, og som der ikke nødvendigvis tages hensyn til i forbindelse med den PRS-baserede risikoberegning.
    - At der kan være elementer i patientens familieanamnese, der væsentligt kan ændre risikoestimatet, og som der ikke nødvendigvis tages hensyn til i forbindelse med den PRS-baserede risikoberegning.
- Hvor PRS anvendes på grund af mistanke om en øget risiko for en specifik sygdom eller gruppe af sygdomme, vil vi forvente, at der som udgangspunkt vil være tale om individuel rådgivning, hvor patienten informeres personligt forud for undersøgelsen. Altså på samme vis som ved genetisk udredning for monogen sygdom. Hvor PRS anvendes til risikostratificering i befolkningsgrupper, fx mhp. anbefaling af forebyggelse, kan informationens omfang og metode derimod i højere grad variere.
- I nogle situationer bør der dog som udgangspunkt tilbydes personlig rådgivning, fx:
  - Hvis patienten har et højt risikoestimat.
  - Ved anvendelse af PRS til estimering af risiko for sent debuterende sygdomme, som ikke kan forebygges/behandles.
  - I nogle af de tilfælde, hvor der er gjort et sekundært fund, jf. patientens ønsker, se nedenfor.
- Risikoestimerer skal præsenteres for patienten på en hensigtsmæssig måde, fx som en absolut risiko. Hvis relevant og muligt bør der i præsentationen også tages hensyn til patientens konkurrerende risici for andre sygdomme og død.

## Samtykke til undersøgelsen

- Sekundære fund
  - Det kan afhænge af det tekniske set-up, om der er risiko for sekundære fund. Hvis der er risiko for sekundære fund ved undersøgelsen, såsom fund af højpenetrante deletioner/duplikationer bør patienten forud for undersøgelsen tage stilling til hvor meget pågældende ønsker at vide om de sekundære fund, der eventuelt vil kunne forekomme. DSMG har en separat guideline, der specifikt vedrører sekundære fund.
- Dataindberetning
  - Der kan være lovkrav om, at de rådata, som genereres i forbindelse med beregningen af PRS, indberettes til en central instans. Det er således muligt at patienten forud for undersøgelsen skal give samtykke til en sådan central opbevaring af rådata.

## Udlevering af rådata til patienten

- Data tilhører patienten. I forbindelse med udlevering kan patienten med fordel gøres opmærksom på at analyser af udleverede rådata med værktøjer fra tredjepart ikke nødvendigvis lever op til relevante kvalitetskrav, ligesom den udleverende instans ikke kan forventes at bistå med fortolkning eller rådgivning vedrørende resultater af analyser udført af tredjepart.

## Øvrige forhold

- **Udlevering af information til tredjepart (herunder forsikringselskaber og pensionskasser)**

PRS kan sidestilles med andre former for genetisk testning og må således være omfattet af eksisterende lovgivning vedrørende traditionel genetisk testning.

- **Testning af børn**

PRS bør sidestilles med andre former for genetisk testning, og der henvises til DSMGs guideline angående genetisk testning af børn.

- **Anvendelse til prænatal diagnostik**

Der er særlige tekniske og etiske forhold knyttet til anvendelse af PRS til prænatal diagnostik, herunder præimplantationsdiagnostik. Som anført i det indledende afsnit, belyser denne guideline ikke disse forhold.

## Forhold, som vedrører fremtidig anvendelse af PRS

Nedenfor fremgår mere langsigtede målsætninger, som vurderes svære eller uhensigtsmæssige at implementere på kort sigt. Disse målsætninger er et udtryk for hvordan vi forestiller os, at anvendelsen af PRS kan udvikle sig på sigt, og de kan forventes revideret i den næste version af guidelinen.

- **Opbevaring af rådata**

Man bør stille efter, at rådata hvorudfra PRS'er beregnes opbevares centralt, og bliver tilgængelige på tværs af regioner samt faglige specialer.

- **Modaliteter for information i forbindelse med rådgivning**

Traditionelt set har landets kliniske genetiske afdelinger og andre specialiserede afsnit stået for den genetiske rådgivning, og denne har som udgangspunkt haft karakter af individuel rådgivning. Hvad angår PRS-baserede risikoestimer kan man dog forestille sig disse anvendt mere bredt, for eksempel på befolkningsniveau. I en sådan bredere anvendelse bør man i højere grad overveje om rådgivning på skrift, video eller lignende kan være tilstrækkeligt. Dette gælder både vedrørende information forud for undersøgelsen, samtykke til undersøgelsen, og svar på undersøgelsen.

- **Opdatering af risikoestimer**

En patient, der har fået udført en risikoberegning, vil ofte på et senere tidspunkt kunne få beregnet et mere validt risikoestimat, ud fra de allerede foreliggende rådata. Man kan på sigt forestille sig, at det vil vise sig hensigtsmæssigt at informere patienter, der tidligere har fået estimeret en risiko, om at der nu foreligger et bedre estimat af risikoen.

Man kan derfor overveje at lade patienten tilkendegive om pågældende er interesseret i at blive kontaktet, hvis det på et senere tidspunkt er muligt at beregne et bedre risikoestimat for den aktuelle sygdom. I så fald anbefales det, at man gør patienten opmærksom på, at man ikke kan garantere at dette sker.

- **Tilbud om risikoestimer for yderligere sygdomme**

Det må forventes at antallet af sygdomme, hvortil der kan tilbydes et PRS-baseret risikoestimat vokser over tid. Det er som tidligere nævnt muligt, at PRS i fremtiden finder anvendelse til befolkningscreening. Man kan på sigt således forestille sig at en patient, der har fået beregnet et risikoestimat med PRS kan informeres på et senere tidspunkt, såfremt der skulle komme tilbud om estimering af risiko for yderligere sygdomme. Dette vil kun gælde de tilfælde, hvor analysemetoden inkluderer en bred undersøgelse for genetiske varianter og ikke i de tilfælde, hvor der kun undersøges for specifikke genetiske varianter relevante for risikoestimatet til den sygdom, som patienten er under udredning for.

Man kan derfor overveje at lade patienten tilkendegive om pågældende er interesseret i at blive kontaktet, hvis det på sigt kommer tilbud om risikoestimering for yderligere sygdomme. I så fald anbefales det, at man gør patienten opmærksom på, at man ikke kan garantere at dette sker.

## **Bilag**

Guidelinen indeholder ingen bilag.

## Referencer

---

- <sup>1</sup> Timpson, N. J., Greenwood, C. M., Soranzo, N., Lawson, D. J., & Richards, J. B. (2018). Genetic architecture: the shape of the genetic contribution to human traits and disease. *Nature Reviews Genetics*, *19*(2), 110-124.
- <sup>2</sup> Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance. (2021), Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. *Nature Medicine*, *27*.11: 1876-1884.
- <sup>3</sup> Lee, A., Mavaddat, N., Wilcox, A. N., Cunningham, A. P., Carver, T., Hartley, S., ... & Antoniou, A. C. (2019). BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genetics in Medicine*, *21*(8), 1708-1718.
- <sup>4</sup> Panagiotou, O. A., Willer, C. J., Hirschhorn, J. N., & Ioannidis, J. P. (2013). The power of meta-analysis in genome Wide Association Studies. *Annual review of genomics and human genetics*, *14*, 441.
- <sup>5</sup> Martin, A. R., Kanai, M., Kamatani, Y., Okada, Y., Neale, B. M., & Daly, M. J. (2019). Current clinical use of polygenic scores will risk exacerbating health disparities. *Nature genetics*, *51*(4), 584.
- <sup>6</sup> Wolfson, M., Gribble, S., Pashayan, N., Easton, D. F., Antoniou, A. C., Lee, A., ... & Simard, J. (2021). Potential of polygenic risk scores for improving population estimates of women's breast cancer genetic risks. *Genetics in Medicine*, *23*(11), 2114-2121.
- <sup>7</sup> Khera, A. V., Chaffin, M., Aragam, K. G., Haas, M. E., Roselli, C., Choi, S. H., ... & Kathiresan, S. (2018). Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature genetics*, *50*(9), 1219-1224.
- <sup>8</sup> Oram, R. A., Patel, K., Hill, A., Shields, B., McDonald, T. J., Jones, A., ... & Weedon, M. N. (2016). A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes care*, *39*(3), 337-344.
- <sup>9</sup> Natarajan, P., Young, R., Stitzel, N. O., Padmanabhan, S., Baber, U., Mehran, R., ... & Kathiresan, S. (2017). Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting. *Circulation*, *135*(22), 2091-2101.