

[16]. Dette har givet anledning til debat [17], idet *Wolf et al* påpegede, at det stred mod den centrale regel om informeret samtykke som forudsætning for både undersøgelse og tilbagemelding, og at det rejste alvorlige etiske og juridiske problemer.

I udtalelsen fra Det Ethiske Råd om etiske dilemmaer i genomundersøgelser leveret direkte til forbrugeren [14] anbefales det, at: »Myndighederne ikke bør forhindre borgerne i at købe genomundersøgelser hos private udbydere, uanset at disses sundhedsmæssige værdi kan være tvivlsom, men derimod sikre tilstrækkelig regulering. Genomundersøgelser bør i både offentligt og privat regi være ledsaget af fyldestgørende og uvildig rådgivning og information. Der bør udarbejdes en hjemmeside, hvor borgere og læger får adgang til faglig velfunderet og opdateret information, der kan støtte dem i beslutninger relateret til genomundersøgelser. Borgere, der på baggrund af genomundersøgelser via private udbydere er blevet bekymrede, bør have adgang til rådgivning og information i det offentlige sundhedsvæsen«.

Disse anbefalinger kan medføre en risiko for, at det offentlige sundhedsvæsen belastes, men trods den nuværende begrænsede kliniske værdi, giver det dog mening for nogle at søge denne type viden. Det er dog vanskeligt på grundlag af den eksisterende evidens at vurdere, hvilke reaktioner man ville se, hvis forbrugergenetikken blev mere udbredt.

KORRESPONDANCE: Gunna Christiansen, Institut for Biomedicin, Health, Aarhus Universitet, Wilhelm Meyers Allé 4, 8000 Aarhus C. E-mail: gunna@biomed.au.dk
ANTAGET: 25. juli 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Morten Andreassen takkes for diskussion og manuskriptkorrektur. Svend Birkelund for udarbejdelse af figur.

LITTERATUR

1. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51, erratum 2001;292:1838.
2. Andersen SV. Genetisk test er kommercielt tilgængelige, men inkomplette. *Ugeskr Læger* 2014;176:V08130517.
3. www.fastcompany.com/3024307/innovation-agents/23andmes-anne-wojicki-on-accuracy-of-direct-to-consumer-dna-tests (7. maj, 2014).
4. Glusman G, Cariaso M, Jimenez R et al. Low budget analysis of direct-to-consumer genomic testing familial data. *F1000 Res* 2012;1:3.
5. Imai K, Kricka LJ, Fortina P. Concordance study of 3 direct-to-consumer Genetic Testing Services. *Clin Chem* 2011;57:518-21.
6. www.fda.gov/oc/ceci/enforcementactions/warningletters/2013/ucm376296.htm (7. maj 2014).
7. Solomon BD. Incidentalomas in genomics and radiology. *N Engl J Med* 2014;370:988-90.
8. Annas GJ, Elias S. 23andMe and the FDA. *N Engl J Med* 2014;370:985-8.
9. Green RC, Farahany NA. Regulation: the FDA is overcautious on consumer genomics. *Nature* 2014;505:286-7.
10. Gordon ES, Griffin G, Wawak L et al. It's not like judgment day. *J Genet Counsel* 2012;21:423-32.
11. www.etiskraad.dk/da-DK/Projekter/Genomundersoegelser/~media/bibliotek/rapporter/2012/app1-Borgeres-fortolkning-og-haandtering-af-risiko-information-fra-genom-undersoegelser.aspx (7. juni 2014).
12. Su P. Direct-to-consumer genetic testing: a comprehensive view. *Yale J Biol Med* 2013;86:359-65.
13. Savard J, Mooney-Somers J, Newson AJ et al. Australians' knowledge and perceptions of direct-to-consumer personal genome testing. *Int Med J* 2014;44:27-31.
14. Det Ethiske Råd. Genom-undersøgelser – etiske dilemmaer i diagnostik, i forskning og direkte til forbrugeren. www.etiskraad.dk/EtiskRaad/Projekter/Genomundersoegelser.aspx (18. nov 2013).
15. Francke U, Dijamco C, Kiefer AK et al. Dealing with the unexpected: consumer responses to direct-access BRCA mutation testing. *Peer J* 2013;1:e8.
16. Green RC, Berg JS, Grody WW et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15:565-74.
17. Wolf SM, Annas GJ, Elias S. Respecting patient autonomy in clinical genomics: new recommendations on incidental findings go astray. *Science* 2013;340:1049-50.

Klinisk genetik og genomet

Anne-Marie Gerdes¹ & Ida Vogel²

Anvendelse af *next generation sequencing* (NGS) giver helt nye muligheder for udredning af genetiske sygdomme og rådgivning af patienter og deres familier. Den gendiagnostiske proces har ofte været en odysse, hvor den genetiske analyse omfattede et gen ad gangen, og hvor klinikken og stamtræet var retningsgivende for valget af det analyserede gen. Denne proces var både tidskrævende og omkostningstung og desuden begrænset af, at det valgte gen blev defineret ud fra kendt viden om relation til sygdom. I dag er det muligt at analysere alle kodende gener ved exom-

sekventering af exomet, og analyse af hele genomet ved genomsekventering vil også blive en mulighed inden for en årrække [1]. Hvis man har mistanke om, at der er tale om et konkret syndrom, er det fortsat bedre og billigere at undersøge det eller de relevante gener. Præcis diagnostik medfører mere nøjagtig vurdering af familien, mht. hvilke sygdomme de måtte have øget risiko for, og det giver også bedre muligheder for forebyggelse (herunder prænatal diagnostik og præimplantationsdiagnostik) og individualiseret behandling.

STATUSARTIKEL

- 1) Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet
- 2) Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V06140361



FAKTABOKS

En exomanalyse er screeningsanalyse af ca. 95% af samtlige 22.000 geners kodende dele på én gang. Dette svarer til ca. 1% af det samlede genom.

Laboratoriemæssigt er metoden blevet tilgængelig over de seneste år, og den største udfordring er nu den omfattende databearbejdning efter analysen for at finde den/de sygdomsfremkaldende forandringer.

Vha. analysen finder man frem til en diagnose i op mod 25% af tilfældene, men der er risiko for utilsigtede fund, som også har betydning for patienternes familie.

Analysen forventes at blive udbudt af få laboratorier i landet og kræver multidisciplinært setup for at maksimere det diagnostiske udkomme for patienten og familien og for at optimere økonomi, resurser og erfaring i at håndtere patientinformation og udfordringer i forbindelse med utilsigtede fund.

Exomanalyse bør if. Dansk Selskab for Medicinsk Genetik politikpapir overvejes i den kliniske diagnostiske vurdering ved:

- 1) en patient med en mulig genetisk sygdom, hvor genetiske test ikke har konfirmeret diagnosen, eller hvor den genetiske ætiologi er ukendt (f.eks. sjældne syndromer eller mental retardering),
- 2) en patient med en veldefineret genetisk lidelse med høj grad af genetisk heterogenitet, hvor man ved målrettet sekventering af flere gener ikke har kunnet påvise mutation, og
- 3) et aborteret foster med en mulig genetisk lidelse, hvor man vha. specifikke genetiske test ikke har kunnet konfirmere diagnosen.

EXOMSEKVENTERING

Fordelene ved at anvende exomsekventering i den diagnostiske proces er hurtigere fastlæggelse af diagnosen og billigere pris end flere enkeltgenanalyser, især ved tilstande med betydelig genetisk heterogenitet og/eller hvor patientens symptomer ikke passer ind i et kendt klinisk billede.

I 2011 publiceredes et eksempel på, at exomsekventering også for enkeltindivider har behandlingsmæssige konsekvenser [2]. En dreng havde svær og livstruende Crohnlignende sygdom og havde været igennem mere end 100 indgreb og kemoterapi samt adskillige enkeltgenanalyser, uden at man var nået frem til en diagnose. Der blev derfor lavet exomsekventering, og der blev påvist 16.124 varianter. Der blev påvist en mutation i genet *XIAP* på X-kromosomet, hvilket medfører en kendt immundefektsygdom. Man havde bare ikke tidligere erkendt, at den kunne give tarminflammation. Drengen blev efterfølgende knoglemarvstransplanteret – og rask.

Vi har selv på vores afdelinger eksempler på måske mindre mirakuløse sager, men tilfælde, hvor exomsekventering har ledt til fastlæggelse af diagnosen. Vi har haft sager, hvor der er fundet mutationer i kendte gener, hvilket der ikke var mistanke om ud fra klinikken. Vi har haft sager, hvor der i gener er fundet nyopståede mutationer, som vi ikke kender betydning af, og tilfælde med mutationer i to gener, hvor det er svært ud fra klinikken at afgøre, hvilket gen der kan forklare patientens symptomer. Desuden har vi

haft cases, hvor vi trods kæmpe arbejdsindsats med exomsekventering hos endda flere familiemedlemmer ikke er kommet igennem med en diagnose. *Yang et al* [3] fandt den korrekte diagnose hos 25%, andre har fundet den korrekte diagnose hos op til 50% [4]. Forskellen kan nok forklares ud fra, hvor god man er til at udvælge de tilfælde, hvor brug af exomsekventering er oplagt – det foregår bedst i multidisciplinære sammenhænge. Der er en række sygdomme, hvor exomsekventering ikke er så oplagt. F.eks. er teknologien ikke så velegnet til trinukleotid-*repeat*-sygdomme som f.eks. Huntingtons sygdom. Sygdomme med større genomiske rearrangementer/aneuploidier, pseudogener eller epigenetiske ændringer er andre udfordringer, og så er der gener, der bare dækkes dårligt med exomsekventering. Endnu.

Dog har teknologien også en ikke ubetydelig række af ulemper.

UVENTEDE OG UTILSIGTEDE FUND

I gener, som ikke er relateret til fænotypen/symptomer, kan der gøres uventede/utilsigtede fund. *Yang et al* [3] fandt i de første 250 exomsekventeringer, de udførte, utilsigtede fund med klinisk betydning hos 30 patienter (12%). Heraf var ni blandt de 56 gener, som American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) anbefaler, at man ved exomsekventering altid analyserer, fortolker og giver explicit tilbagemelding for [5].

Ydermere var 13 af de 250 patienter også anlægssbærere for en af de recessive sygdomme på ACMG's liste. Penetransen af mutationer i sådanne gener forventes at være lavere, idet denne kohorte ikke er selekteret på baggrund af sygdom, som er relateret til disse gener. Dette betyder, at det på baggrund af den påviste mutation vil være vanskeligt at estimere, hvor stor risikoen for sygdom er. Et eksempel er vurderingen af en ung *BRCA1*-positiv kvindes livstidsrisiko for at få mammacancer. Denne risiko varierer fra 57% til over 80%, afhængigt af om den baseres på en metaanalyse eller analyse af en selekteret risikogruppe [6, 7].

Fænotypen for »nye« gener er ufuldstændigt beskrevet, hvorfor der endnu ikke foreligger tilstrækkelig evidens for spektret af den afledte sygdomsrisiko (fænotypisk spektrum). Dette vil sige, at der er mangelfuld viden om, hvilke sygdomme der indgår i det pågældende genetiske syndrom.

Der er ufuldstændig evidens om den optimale kliniske intervention, hvilket kan føre til opportunistisk screening.

VARIANTER I »KENDTE« GENER

Varianter i »kendte« gener, hvor effekten er ukendt, kaldes *variants of unknown significance* (VUS). Der er

et stort udækket behov for funktionelle analyser, så den biologiske effekt af VUS kan belyses. Derudover er den kliniske effekt (sygdomsrisiko) af VUS endnu vanskeligere at bestemme. Det kan ikke afvises, at påvisning af VUS kan medføre et ønske fra patienterne om klinisk intervention, selv om der ikke er evidens herfor.

Usikkerhed i fortolkning af genvarianter

Der kan opstå usikkerhed i fortolkning af genvarianter, som skyldes variationer i DNA mellem populationer. Disse benævnes enkelt nukleotidvarianter (SNV) [8, 9]. Exomet udgør kun 1-2% af det totale genom, men indeholder ca. 20.000 SNV i et individ. Heraf vil ca. 500 SNV have en meget lav frekvens, og nogle af disse vil endda være »private«, hvilket vil sige, at de ikke tidligere er fundet hos andre individer. Disse sjældne SNV kan være potentielle sygdomsrelaterede mutationer, men de fleste vil ikke medføre øget risiko for sygdom. SNV, som forekommer med samme frekvens i en kontrolpopulation, vil typisk blive vurderet som polymorfi og dermed ikke som værende relateret til sygdom.

Det kan dog ikke afvises, at sådanne hyppige SNV kan medføre sygdomsrisiko, som »bare« er lavere end risikoen ved højpenetrante genmutationer, som er relateret til monogene sygdomme.

Betydning for familiemedlemmer

De påviste mutationer har oftest betydning for familiemedlemmer. De er således ikke begrænset til den pågældende, som ønsker diagnostisk afklaring, men kan have en sundhedsmæssig konsekvens for slægtninge. Det gælder også genetiske fund, som ikke er sygdomsrelateret som f.eks. nonpaternitet og kon-sangvinitet.

Ufuldstændig dækning af den kodende del af genomet

Exomsekventering skal opfattes som en screening af de kodende regioner, men der er varierende dækning af sekvenserne.

Bioinformatik/dataopbevaring

De meget store datamængder giver udfordringer både mht. tolkning af data og datafiltrering (bioinformatik). Hvem ejer data – kan patienten kræve at få udleveret egne rådata? Og hvem har ansvar for løbende at opdatere data fra den enkelte patient, når/hvis der opstår ny viden om sammenhæng mellem genvarianter og sygdom?

HVORDAN HÅNDTERER VI DISSE UDFORDRINGER?

I klinisk genetik er der mange års erfaringer med utiliserte fund fra både kromosomundersøgelser og

genombaserede mikro-arrays. Her er det også vigtigt med databaser – nationale (Dansk Cytogenetisk Centralregister, DCCR) og internationale (Decipher og International Standards for Cytogenomic Array) for at sikre hurtig vidensdannelse om betydningen af sådanne fund. I klinisk genetik anbefaler man samme tilgang til exomsekventering og kræver, at resultater fremover indberettes til DCCR.

Rådgivning af patienterne før og efter exomsekventering varetages typisk i klinisk genetik. Som led i denne rådgivning optages en grundig familieanamnese med optegning af stamtræ, systematisk beskrivelse af patientens fænotype, forsøg på fastlæggelse af diagnose ved litteraturstudier/syndromdatabaser og informeret samtykke. Familieanamnesen er også væsentlig ved fastlæggelse af analysestrategi: Leder man efter en ny dominant mutation, vil en såkaldt trioanalyse med analyse af det syge barn sammen med forældrene være en oplagt strategi for at identificere en nyopstået mutation, som kun findes hos det syge barn. Ved autosomt recessive tilstande er det relevant hos barnet at lede efter varianter i homozygot form, som er til stede i heterozygot form hos begge forældre. Ved nedarvede dominante tilstande er det relevant at undersøge fjerne slægtninge med samme fænotype, hvilket optimerer det bioinformatiske arbejde med datafiltrering.

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik har udarbejdet en fælles patientinformation og samtykkeerklæring, som løbende vil blive justeret (Figur 1). Denne samtykkeerklæring kan anvendes som en god støtte til den samtale, som bør foretages, før det beslutes, om analysen skal iværksættes [9]. Her er det vigtigt, at patienten forstår, hvilke konsekvenser en exomsekventering kan få for både individet og hele familien [10]. Denne fremgangsmåde er i overensstemmelse med anbefalingerne i Det Etske Råds redegørelse over genomundersøgelser fra 2012 [11].

Det er også vigtigt at aftale, hvilke gener patienten og hans/hendes familie ønsker tilbagerapportering om. Skal det kun være gener, som kan forklare patientens symptomer – eller skal det også være andre gener, hvor indgriben giver mulighed for at forbedre overlevelsen [12, 13]? Eller skal det være alle gener – også dem, der koder for sygdom, hvor forebyggelse ikke er muligt i dag? I praksis kan det være vanskeligt at skelne disse situationer fra hinanden. Hvis patienten har frabedt sig tilbagerapportering om gener, som hos slægtninge kan medføre sygdom, som kan forebygges – er det så etisk forsvarligt at tilbageholde denne information? ACMG har for nylig publiceret opdaterede guidelines om informeret samtykke, hvor man anbefaler tilbagerapporteringspligt for 56 specifikke gener [5]. Dette har medført en heftig etisk de-

FIGUR 1

Informeret samtykke til målrettet sekventering og/eller exomsekventering.

Afdeling _____

Familie nr. _____

Patient

Navn	
Adresse	
By	Postnummer
CPR-nummer	Telefonnummer

Forældre/væрге

Navn	
Adresse	
By	Postnummer
CPR-nummer	Telefonnummer

Udfyldes af patient/væрге

1. Jeg ønsker, at DNA fra mig/mit barn/den person, jeg er værgе for bliver opbevaret og analyseret ved målrettet sekventering og/eller exomsekventering for følgende sygdom:

2. Jeg er af lægen informeret omkring resultater og begrænsninger ved målrettet sekventering og exomsekventering. Vi har diskuteret de konsekvenser og procedurer, der er involveret i analyse og opbevaring af patientdata.

3. Jeg accepterer, at der er en risiko for, at der gøres tilfældige fund, der ikke er relateret til den tilstand, der undersøges for. Sådanne tilfældige fund kan have sundhedsmæssig betydning.

Jeg ønsker, at lægen informerer mig om følgende tilfældige fund (sæt kryds):

- Jeg ønsker *ikke* information om tilfældige fund.
- Jeg ønsker kun information om fund af sundhedsmæssig betydning, hvor der er mulighed for forebyggelse/behandling.
- Jeg ønsker information om alle fund af sundhedsmæssig betydning, også dem hvor der *ikke* er mulighed for forebyggelse/behandling.

4. Jeg accepterer, at viden om genetiske sygdomme sandsynligvis vil blive større i fremtiden.

Jeg vil gerne kontaktes, hvis laboratoriet får kendskab til yderligere information om resultaterne af den målrettede sekventering og/eller exomsekventeringen.

5. Information fra den målrettede sekventering og/eller exomsekventeringen må gerne bruges til forskning i anonymiseret form (sæt kryds):

Ja Nej

6. Jeg accepterer, at jeg har mulighed for at trække mit samtykke tilbage, uden at det påvirker mit forløb/mit barns forløb/forløbet for den person, jeg er værgе for.

Underskrift af patient/forælder/værgе

Patientens navn med blokbogstaver

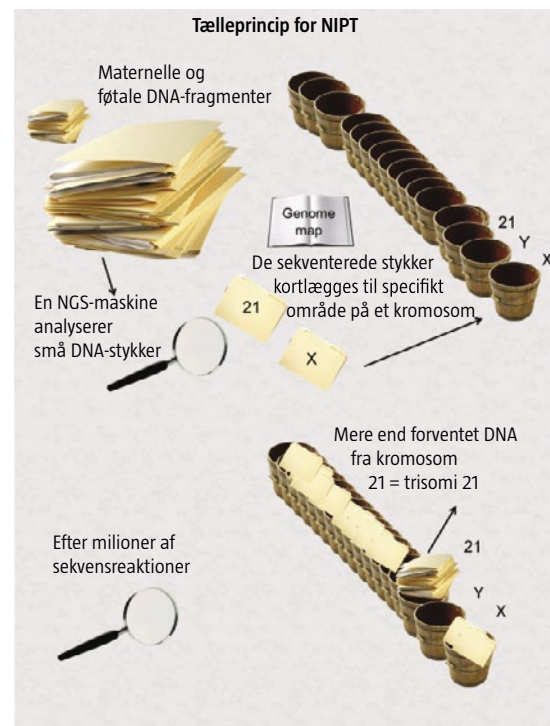
Underskrift af lægen

Dato

Informeret samtykke til målrettet sekventering og/eller exomsekventering udarbejdet af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik.

FIGUR 2

Figuren viser princippet bag analysen noninvasiv prænatal test (NIPT), hvor en blodprøve fra den gravide kvinde analyseres for kromosomsygdommen trisomi 21. (Modificeret efter original fra Lisa Hui, Mercer, Australien, som har givet tilladelse).



NGS = next generation sequencing.

bat [14], og der er fra den 1. april 2014 indført mulighed for at fravælge denne tilbagerapporteringspligt.

FOSTERUNDERSØGELSER

Exomteknologien er også på vej ind i fosterdiagnostikken. I dag kan foregå ved exomsekventering af fostre fra aborter, hvor man har mistanke om arvelige syndromer med betragtelig gentagelsesrisiko. Nu arbejdes der på at indføre teknologi i Danmark til at undersøge små mængder delvist nedbrudt foster-DNA i kvindens blod (noninvasiv prænatal test (NIPT)). Her sekventeres tusindvis af små stykker DNA, for at man kan identificere, hvor DNA-stykket kommer fra. Tælles der nok stykker, vil man f.eks. kunne se, at der er signifikant flere stykker fra kromosom 21 end fra de andre kromosomer, og at fostret derfor har trisomi 21 (Downs syndrom). Dette gælder også for andre trisomier som f.eks. 13 og 18. Den nuværende risikovurdering i første trimester forventes at blive suppleret med NIPT inden for det næste år for både aneuploidi og sygdomsrelaterede deletioner/duplikationer hos fostre (Figur 2).

GENETIK OG SAMFUNDET

Der er mange uafklarede juridiske og etiske forhold i forbindelse med exom- og genomsekventering, og i Det Etske Råds redegørelse om genomundersøgelser diskuteres en lang række af disse etiske problemstillinger [11]. Blandt andet er der her påpeget problemet med lagring af, råderet over og adgang til genomdata. Det Etske Råd anbefalede, at genomundersøgelser til diagnostiske formål kun bør anvendes, hvis metoden forventes at indebære markante og konkrete sundhedsmæssige fordele for den undersøgte sammenlignet med andre metoder. Patienters ønsker om tilbagemelding vedr. tilfældighedsfund bør altid afklares i sammenhæng med det informerede samtykke, før undersøgelsen indledes. Hvis en patient har frabedt sig bestemte typer af information om tilfældighedsfund, bør det tilstræbes, at de slet ikke tilvebringes, dels for at begrænse mængden af information, som lægen, men ikke patienten, kender, dels fordi lagringen af store mængder personlig information kan kompromittere den undersøgtes ret til privatliv. Det Etske Råd anbefaler et lovgivningsmæssigt krav om uvildig og fyldestgørende genetisk rådgivning og information før og efter undersøgelsen.

Det er vigtigt at opsamle viden og erfaringer fra forskningsprojekter med de sjældne syndromer, inden bred klinisk anvendelse tages i brug. I Storbritannien har man påbegyndt Genomics England, som ejes af det engelske sundhedsministerium, og undersøgelsen udføres i tæt samarbejde med de involverede forskere og klinikere samt det offentlige sygehusvæsen [15].

Planen er at genomsekventere 100.000 patienter med sjældne sygdomme, cancer eller immundefekter inden 2017. Ved denne tilgang sikres dybere forståelse for mange af de ovenfor skitserede problemstillinger såsom karakterisering af VUS og SNV samt mulighed samt udvikling af nye terapeutika.

KORRESPONDANCE: Anne-Marie Gerdes, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: anne-marie.gerdes@regionh.dk

ANTAGET: 3. september 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med* 2014;370:2418-25.
2. Worthey EA1, Mayer AN, Syverson GD et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med* 2011;13:255-62.
3. Yang Y, Muzny DM, Reid JG et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med* 2013;369:1502-11.
4. de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med* 2012;367:1921-9.
5. Green RC, Berg JS, Grody WW et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15:565-74.
6. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-33.
7. Welch PL, Kling MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2001;10:705-13.
8. Lohmueller KE, Sparsø T, Li Q et al. Whole-exome sequencing of 2,000 Danish individuals and the role of rare coding variants in type 2 diabetes. *Am J Hum Genet* 2013;93:1072-86.
9. Dorschner MO, Amendola LM, Turner EH et al. Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes. *Am J Hum Genet* 2013;93:631-40.
10. Vogel I, Gerdes AM, Hertz JM. Læger bør have pligt til at tilbyde rådgivning før genomundersøgelser. <http://ugeskriftet.blogspot.dk/search/label/Ida%20Vogel>. (19. sep 2014).
11. Det Etske Råds redegørelse om genomundersøgelser. www.etiskraad.dk/da-DK/Projekter/Genomundersoegelser.aspx (19. sep 2014).
12. Berg JS, Khoury MJ, Evans JP. Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: meeting the challenge one bin at a time. *Genet Med* 2011;13:499-504.
13. Rigger T, Henneman L, Kristoffersson U et al. Reflexion on earlier experiences with unsolicited findings: points to consider for next-generation sequencing and informed consent in diagnostics. *Hum Mut* 2013;34:1322-8.
14. Burke W, Matheny Antommara AH, Bennett R et al. Recommendations for returning genomic incidental findings? *Genet Med* 2013;15:854-9.
15. www.genomicsengland.co.uk/ (19. sep 2014).



DANISH MEDICAL JOURNAL

Det nye nummer af Danish Medical Journal er nu tilgængeligt på nettet: www.danmedj.dk
Tilmeld dig E-mail Alerts fra Danish Medical Journal og få en mail, når der udkommer et nyt nummer.

Original articles

1. Psychometric properties of two questionnaires in the context of total wrist arthroplasty. *Michel E.H. Boeckstyns & Søren Merse*
2. Bone and vitamin D status in patients with anorexia nervosa. *Stine Aistrup Eriksen, Hanne Prietzel, Jenna Rosenqvist Ibsen et al*
3. A novel FBN1 variant in a large Marfan family with high penetrance of aortic dissection or rupture. *Maria Rasmussen, Steen Fjord Pedersen, Lone Sunde et al*
4. Gastrointestinal bleedings during therapy with new oral anticoagulants are rarely reported. *Morten Bay-Nielsen, Jens Peter Kampmann & Thue Bisgaard*
5. Reorganisation of acute referral to an emergency department resulted in fewer admissions for chronic obstructive pulmonary disease but in higher rates of non-invasive ventilation. *Ingrid Louise Titlestad, Jonas Bryde, Bo Øberg-Hansen et al*
6. Prophylactic antibiotics reduce sepsis after biopsy of the prostate. *Khalilullah Hayatzaki, Sveinar Menne & Karsten Nielsen*
7. Diagnostic performance of quantitative fluorescence PCR analysis in high-risk pregnancies after combined first-trimester screening. *Dorte Launholt Lildeballe, Ida Vogel, Olav Bjørn Petersen et al*

Systematic review

1. Abdominal binders may reduce pain and improve physical function after major abdominal surgery – a systematic review. *Josephine Philip Rothman, Ulf Gunnarsson & Thue Bisgaard*

Clinical guideline

1. National consensus on management of peptic ulcer bleeding in Denmark 2014. *Stig Borbjerg Laursen*

DMSc thesis

1. Persistent organochlorine pollutants and human reproductive health. *Gunnar Vase Toft*

PhD theses

1. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. Population-based studies on comorbidity, biomarkers, and methodological aspects. *Katja Maretty Nielsen*
2. Social inequality in chronic disease outcomes. The role of differential exposure and vulnerability to health behaviours. *Helene Nordahl*
3. The role of T cell potassium channels, KV1.3 and KCa3.1, in the inflammatory cascade in ulcerative colitis. *Lars Koch Hansen*