

Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til *arvelig kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*

Bilag til beslutningsoplæg til *styregruppen for
implementering af personlig medicin*

Indledning	3
Specialistnetværkets medlemmer	4
Resumé af anbefalinger	5
Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme</i>	7
Laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen <i>arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme</i>	22
Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling.....	23
Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger ...	25
Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger	26
Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper	27
Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 2 (2021)	30
Indstillinger der ligger til grund for patientgruppen.....	31

Indledning

Dette notat samler alle dokumenter, der vedrører arbejdet i nationalt specialistnetværk for *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme* med undtagelse af referater fra møder i specialistnetværket (referater kan findes [her](#)).

Notatet er et bilag til beslutningsoplægget til *styregruppen for implementering af personlig medicin*, mhp. godkendelse af endelig implementering af patientgruppen på Nationalt Genom Centers infrastruktur.

Specialistnetværket vedrørende *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*

Specialistnetværket består af kliniske eksperter, udpeget jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper* (side 27). Specialistnetværket bidrager med rådgivning om den pågældende patientgruppe for Nationalt Genom Center, og rådgivningen indgår i den videre sagsbehandling om implementering af patientgruppen. Specialistnetværkets opgave har været:

1. at afgrænse patientgruppen klinisk samt komme med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventering (WGS).
2. at kortlægge nuværende nationale set-up for udredning og behandling af patientgruppen.

Specialistnetværket har desuden en tredje igangværende opgave vedr. opfølgning på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen og vurdering af den kliniske effekt.

De indstillinger, der ligger til grund for udvælgelsen af patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme* findes i deres fulde længde fra side 31.

Proces for kommentering af anbefalinger og forelæggelse for styregruppen

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering har kommenteret anbefalingerne og *arbejdsgruppen for fortolkning* har kommenteret de laboratorie- og analyse-mæssige behov forud for behandlingen i styregruppen. Arbejdsgruppernes kommentering findes hhv. på side 25 og 26.

Nationalt Genom Center har vurderet anbefalingerne i forhold til modenheten af Nationalt Genom Centers infrastruktur for patientgruppen. Vurderingen kan læses i beslutningsoplægget til styregruppen, når det er offentliggjort.

Styregruppen vil til hver en tid have mulighed for at komme med ændringer til patientgruppen, når der er opnået erfaringer med helgenomsekventering.

Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Lars Juhl Petersen (<i>formand</i>)
Region Midtjylland	Lever sygdomme	Thomas Damgaard Sandahl (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Lever sygdomme	Lone Galmstrup Madsen
Region Syddanmark	Mave- og tarmsygdomme	Annette Dam Fialla
Region Hovedstaden	Lever-, mave- og tarmsygdomme	Lise Lotte Gluud
Region Nordjylland	Mave- og tarmsygdomme	Jesper Bach Hansen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Elsebet Østergaard
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Naja Helene Becher
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Line Gutte Borgwardt
Regioners Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram		Ingen udpeget
Danske Patienter	Sjældne diagnoser	Nina Tuxen

Specialistnetværkets møderække: 15. marts, 5. april og 4. maj 2022 (referater kan findes [her](#)).

Resumé af anbefalinger

Styregruppen for implementering af personlig medicin forelægges anbefalinger for implementering til skriftlig godkendelse.

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 7-21. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer

Indikation	<p>Patientgruppen arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme indeholder følgende to indikationer:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Uafklarede kolestatiske leversygdomme2. Uafklarede fibrotiske leversygdomme
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet 160 per år. Det er derudover estimeret, at 60 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering.</p> <p>Der skal benyttes 192 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, familieanalyser (trio) derudover ønsker specialistnetværket at der første tre år benyttes i alt yderligere 72 helgenomsekventeringer til tidligere henviste patienter, svarende til 24 helgenomsekventeringer årligt.</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<p>Det anbefales, at helgenomsekventering erstatter nuværende genetiske diagnostik for begge indikationer.</p>
Diagnostisk udbytte	<p><u>Nuværende diagnostik</u></p> <p>Patienterne tilbydes kun i yderst begrænset omfang genetiske undersøgelser på nuværende tidspunkt og dette er meget landsdelsafhængigt.</p> <p>Ved <i>fibrotiske leversygdomme</i> tilbydes gendiagnostik primært til patienter hvor man mistænker, at det er kolestase, som har udløst fibrose. Af denne patientgruppe er det ca. 15-25%, der får en genetiske diagnose på baggrund af nuværende diagnostik</p> <p>Ved <i>kolestatiske leversygdomme</i> er det primært patienter i region Midtjylland og til dels region Hovedstaden og Syddanmark, der i dag får tilbud om gendiagnostik.</p>

Af denne patientgruppe, er det ca. 25-30%, der får en genetisk diagnose på baggrund af nuværende diagnostik.

Ved børn er det 30% som får en genetisk diagnose (både ved fibrotisk og kolestatisk leversygdom).

Ved overgang til helgenomsekventering

Efter overgang til helgenomsekventering forventes samlet set et diagnostisk udbytte på 25-35% ved *fibrotiske leversygdomme* og 35-40% ved *kolestatiske leversygdomme*. Det skønnes at ca. 15% af patienterne, som har fået lavet helgenomsekventering, vil kunne modtage en mere specifik behandling på baggrund af en genetisk diagnose (både ved fibrotisk og kolestatisk leversygdom).

Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

Det forventes, at patienter kan opnå følgende fordele ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik:

- Bedre prognosticering
- Mere individuelt tilrettelagte kontrolprogrammer
- Mere specifik behandling
- Genetisk rådgivning i forbindelse med graviditet
- Tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- Forebyggelse
- Øget livskvalitet, skole- og arbejdsevne

Analyse- og laboratoriemæssige behov

Nødvendige for igangsættelse:

- Analyse på blod
- SNV (germline)
- CNV analyse (germline)

Ovenstående er implementeret på NGC's infrastruktur.

Anbefalinger fra specialistnetværket for *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*

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

Specialistnetværket har afsluttet og godkendt deres samlede afgrænsning af patientgruppen i forbindelse med møde den 4. maj 2022.

Anbefalingerne består af to afgrænsningsskemaer:

1. Uafklarede fibrotiske leversygdomme
2. Uafklarede kolestatiske leversygdomme

1. Indikation for uafklarede fibrotiske leversygdomme	
Indikation	Uafklarede fibrotiske leversygdomme <ol style="list-style-type: none">1. Portal hypertension2. Portasklerose3. leverfibrose/Cirrose4. Fibropolycystisk leversygdom
Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)	Uafklaret <ol style="list-style-type: none">1. Portal hypertension, DK7662. Portasklerose, Dk7413. Leverfibrose /Cirrose, DK740 / Dk746H,4. Fibropolycystisk leversygdom. DK740
Beskriv kort og forståeligt for ikke-fagpersoner, hvilke sygdomme og/eller tilstande der er omfattet af indikationen. Beskriv herunder symptomer, gener og følger af sygdommen for patienten.	Tilstand hvor der i leveren kan dannes tiltagende mængder bindevæv/ arvæv, så leverens normale opbygning ødelægges. Med tiltagende forstyrrelser i leverens arkitektur kan der opstå afledte konsekvenser som nedsat leverfunktion og forhøjet blodtryk i leveren som igen medfører øget risiko for andre sygdomme inkl. leverkræft. Symptomerne kan være hudkløe, leversvigt, åreknuder i spiserøret, væske i bughulen (ascites), træthed mv.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?	Ja, der skal være uafklaret patogenese/ætiologi
Skal der være familiær disposition?	Familiær disposition bestyrker indikationen, men er ikke nødvendig, fordi en del af tilstandene er recessivt arvelige og sjældne.
Er der særlige alderskriterier?	Nej, der er ikke særlige alderskriterier.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	<p>Der er ikke specifikke kliniske symptomer der skal være tilstede eller fraværende, idet leversygdomme ofte er asymptomatiske i lang tid.</p> <p>For at komme i betragtning til helgenomsekventering, skal patienten have en kronisk fibrotisk tilstand. En udredning skal udelukke, at det drejer sig om en af de kendte leversygdomme. Hvis denne udredning ikke forklarer tilstanden, betragtes det som "uafklaret" fibrose eller portal hypertension.</p>
Hvilke parakliniske undersøgelser skal foretages, før der tilbydes helgenomsekventering? (laboratediagnostik, inklusiv genetiske analyser, patologi, billeddiagnostik, andet?) (Lav gerne flowchart)	Komplet udredning af mulige differentialdiagnoser. Ultralyd, CT eller MRCP og leverbiopsi for bl.a. at udelukke stensygdom, splanknisk trombose, tumores. De andre nævnte tilstande (nævnt i felt 12) udelukkes ved anamnese, klinisk undersøgelse og specifikke biomarkører.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Ved børn under 10 kilo er leverbiopsi ikke obligatorisk.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Før inklusion skal det udelukkes, at tilstanden skyldes leversygdom på basis af virus, autoimmune sygdomme, alkohol, non-alkoholisk fedtlever, stensygdom, maligne eller benigne tumores, splanknisk trombose, eller kendte genetiske sygdomme (hæmokromatose, alfa-1-antitrypsinmangel, Wilson og Alagilles).
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej, der er ikke særlige krav til forudgående behandling.

<p>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)</p>	<p>Skal drøftes med speciallæge i Gastroenterologi og Hepatologi med ekspertviden indenfor fibrotiske leversygdomme.</p> <p>Ved børn og unge under 18 år skal patienten være drøftet med pædiater med specialviden i hepatologi.</p>
<p>Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)</p>	<p>Prøven ordineres af speciallæge i Gastroenterologi og Hepatologi med ekspertviden indenfor fibrotisk leversygdomme.</p> <p>Ved børn og unge under 18 år skal patienten være drøftet med pædiater med specialviden i hepatologi.</p>
<p>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</p>	<p>Ikke udover sædvanlig information iht. NGCs samtykkeerklæring samt til- og frameldingsblanket til Vævsanvendelsesregister angående genetiske analyser i Nationalt Genom Center.</p>
<p>Er der anbefalinger om særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data samt klinisk varetagelse af analysesvar, herunder anbefaling om MDT?</p> <p>Andet?</p>	<p>Fortolkning af WGS data mhp diagnosticering af sjældne lidelser er en højt specialiseret kompetence som kræver en længerevarende relevant kompetenceudvikling.</p> <p>Man bør drøfte resultaterne ved MDT med deltagelse af sundhedspersonale med særlig viden inden for genetikken samt speciallæge/pædiater i gastroenterologi og hepatologi med ekspertviden indenfor fibrotiske leversygdomme. Der bør tilbydes genetisk rådgivning for patienter/familier, som har fået en genetisk diagnose.</p>

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

<p>Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.</p>	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter (børn og voksne) til helgenomsekventering per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering er ca. 40.</p>
---	---

<p>Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekven-</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej</p> <p>Angiv forventet samlet antal: 30</p> <p>Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år <input type="checkbox"/></p>
--	---

tering? Angiv forventet samlet antal patienter, og hvornår de ønskes sekventeret.

2 år

3 år

En større del af patienterne har lange kontrolintervaller.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Beskriv hvilken genetisk diagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Patienterne tilbydes kun i yderst begrænset omfang genetiske undersøgelser på nuværende tidspunkt og dette er meget landsdelsafhængigt (primær patienter hvor man mistænker at det er kolestase, som har udløst fibrose).

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

Helgenomsekventering anbefales som diagnostisk strategi i alle regioner for ovenstående indikationer.

I det omfang, der tilbydes genetisk udredning i dag, anbefales det, at nuværende metoder erstattes med helgenomsekventering.

Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/indexpatient?

Det kan være relevant at undersøge familie afhængigt af anamnesen. Hvis der anamnestisk findes tegn til leversygdom i familien, eventuelt på ukendt baggrund, og man samtidig ved den genetiske analyse af index-patienten finder varianter af ukendt signifikans. Her vil det være relevant at lave sekventering af familien. Leversygdommen behøver ikke optræde fænotypisk identisk i familieanamnesen.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behov og antal)

Singleton analyse på en blodprøve fra patienten vil i de fleste tilfælde være tilstrækkeligt. Kun i få tilfælde (5-10%) kan trioanalyse være relevant. Hos en mindre del af patienterne med stærk familieanamnese og hvor singleton analyse ikke forklarer tilstanden, vil familieanalyse blive forsøgt for at afdække hidtil ukendte genetiske dispositioner.

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

Andet prøvemateriale end blod

Nej Ja

Analyse af somatiske varianter

Nej Ja

Ved ja, beskriv behov:

Analyse af mosaicisme

Nej Ja

Hos alle eller en delmængde (beskriv):

Behov for anden dækning af genomet (standard = 30x)

Nej Ja

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

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering af 30x per år fordelt på: <ul style="list-style-type: none"> nyhenviste patienter tidligere henviste/diagnosticerede patienter 	Ønskede antal helgenomsekventeringer af 30x per år for nyhenviste patienter: <ul style="list-style-type: none"> Germline: 48 Somatisk: 0 Ønskede antal helgenomsekventeringer af 30x per år for tidligere henviste/diagnosticerede patienter: <ul style="list-style-type: none"> Germline: 12 Somatisk: 0
---	---

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

Hvor mange procent af patienterne får en genetisk diagnose på baggrund af nuværende genetiske diagnostik? (Indsæt referencer)	Få patienter tilbydes udredning aktuelt. Det er vores forventning at en del af de uafklarede fibrotiske leversygdomme skyldes defekter i gener der også fænotypisk kan resulterer i kolestase, da vi ved at de kolestatisk tilstande kan medføre fibrose. Det er svært at angive et præcist estimat, ca. 15-25% af de patienter, som tilbydes genetisk udredning. Ved børn er det 30% som får en genetisk diagnose (samlet fibrotisk og kolestatisk leversygdom).
--	---

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering? (Indsæt referencer)	Efter overgang til helgenomsekventering forventes samlet set et diagnostisk udbytte på 25-35%. Endvidere vil vi få mulighed for at lave nye analyser af helgenomsekvens data over tid, og således se efter polygene interaktioner. Der er os bekendt ikke publiceret anvendelse af helgenom sekventering med denne specifikke patient-gruppe for øje.
--	---

Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (jf. spg. ovenfor), forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling?

(Indsæt referencer)

Der findes ikke publikationer om helgenomsekventering ved fibrotiske leversygdomme, men jo større viden der opnås vedr. det genetiske grundlag for fibrotiske leversygdomme jo større er chancerne for at der udvikles nye behandlingsformer.

I fremtiden forventes baseret på et skøn at ca. 15% af patienterne, som har fået lavet wgs, vil kunne modtage en mere specifik behandling på baggrund af en genetisk diagnose

Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi) fx ved at:

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

(Indsæt referencer)

Patienterne vil ofte kunne få værdifulde prognostiske informationer. F.eks. om der er risiko for udvikling af skrumpelever og leverkræft. Dette vil resultere i mere individuelt tilrettelagte kontrolprogrammer.

Efterhånden vil vi kunne tilbyde specifik – personaliseret – behandling afhængigt af mutationstype idet ny behandlinger er under udvikling, herunder PPAR- α ligander & FXR agonister¹

Det er både fysisk og psykisk belastende at have en ukendt sygdom. Ved specifikation af diagnosen og evt. hurtigere diagnose med målrettet behandling, vejledning og mulighed for estimering af prognose vil familierne være i stand til at planlægge arbejde/skolegang, evt. ophold i udlandet og evt. efterskole for teenagere, påbegynde/genoptage en uddannelse eller komme/ igen komme på arbejdsmarkedet, deltage i sociale arrangementer samt kunne kommunikere mere klart med kommunerne ved behov for ansøgning om hjælp – alt sammen bidragende til at patienterne vil få øget livskvalitet.

Endelig kan patienten eller forældre til patienten tilbydes genetisk rådgivning i forbindelse med graviditet.

Et nationalt tilbud om helgenomanalyse til patientgruppen vil betyde, at vores viden hurtigere udbygges, så en stadig større del af patienterne vil kunne få en målrettet behandling.

Ligeledes vil tilbuddet om relevant familieudredning, genetisk rådgivning og forebyggelse blive forbedret og relevant for flere patienter.

Ovenstående mulighed findes allerede delvist ved de nuværende genetiske paneler, men vil antageligt kunne gavne flere. De nuværende paneler udbydes aktuelt ikke i alle regioner.

1)Chang Y, Li H. Hepatic Antifibrotic Pharmacotherapy: Are We Approaching Success?. J Clin Transl Hepatol. 2020;8(2):222-229. doi:10.14218/JCTH.2020.00026

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan anbefales det, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt således, at styregruppen for implementering af personlig medicin kan følge op på effekten af helgenomsekventering?

- Antal genetiske rådgivninger
- Antal patienter sat i medicinsk behandling på baggrund af wgs undersøgelsen.

Det anbefales at oprette en landsdækkende database, hvor både kliniske, genetiske data og behandlingsmæssige data vil blive indsamlet prospektivt.

- Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?
- Hvorfra skal data hentes? Fin-des der fx nationale databaser for patientgruppen mv.
- Hvordan kan opfølgningen tilrettelægges/hvordan kan data indsamles?

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark.

Det anvendes i begrænset omfang på patienter fra Rigshospitalet og i sjældne tilfælde på AUH og OUH. Det har været på case, by case basis.

Hvis ja, er det et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?

Beskriv om og hvor i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation.

Vi er ikke bekendt med international anvendelse af helgenomsekventering til disse patienter. Der anvendes targeterede genpaneler.

Hvis ja, er det i så fald et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?

2. Indikation for uafklarede kolestatiske leversygdomme

Indikationer	Uafklarede kolestatiske leversygdomme
	<p>Uafklaret kronisk kolestase, herunder medfødt galdevejsatresi.</p> <p>Recidiverende kolestase med eller uden hudkløe med mindst to episoder eller én episode af mindst 3 ugers varighed.</p> <p>Voldsom kolestatisk lægemiddel reaktion (Basisk fosfatase forhøjelse med kløe i mindst 3 uger).</p> <p>Graviditets kolestase, hvor alaninaminotransferase(ALAT) og basisk fosfatase ikke normaliseres 2 måneder efter fødslen.</p> <p>Galdestenssygdom hos patient < 40 år med vedvarende gener efter kolecystectomi ("LPAC" defineret som intrahepatisk dannede galdesten).</p>
Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)	<p>ICD10: Ikke dækkende, men nogle følges under:</p> <p>DE806 Anden forstyrrelse i bilirubinomsætningen</p> <p>DE807 Forstyrrelse i bilirubinomsætningen UNS</p> <p>Galdestenssygdom hos patient < 40 år med vedvarende gener efter kolecystectomi ("LPAC") DK808</p> <p>DR748B: abnorm basisk fosfatase</p>
Beskriv kort og forståeligt for ikke-fagpersoner, hvilke sygdomme og/eller tilstande der er omfattet af indikationen. Beskriv herunder symptomer, gener og følger af sygdommen for patienten.	<p>Tilstande hvor leveren har svært ved at komme af med affaldsstoffer som f.eks. det gule farvestof bilirubin. Årsagerne er multifaktorielle og skyldes ofte nedsat funktion af forskellige cellulære transportører og pumper. Der kan ligeledes være flere faktorer der medvirker til en sygdomsproces f.eks. medicin eller graviditet. Symptomerne er typisk gulsot, kløe og træthed.</p>

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi? Ja, der skal være uafklaret patogenese/ætiologi.

Skal der være familiær disposition?	Familiær disposition bestyrker indikationen, men er ikke nødvendig, fordi en del af tilstandene er recessivt arvelige og sjældne. I udredningen skal man være opmærksom på, at den genetiske disposition kan give forskellige udtryk i patienter indenfor samme familie (tidlig galdesten, graviditets kløe, kolestatisk lægemiddel reaktioner m.v.).
Er der særlige alderskriterier?	Nej, der er ikke nogen alderskriterier.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	For at komme i betragtning til genetisk udredning, skal patienten have en tilstand præget af kolestase, hvor pt. oplever gulsot og/eller kløe på ukendt baggrund.
Hvilke parakliniske undersøgelser skal foretages, før der tilbydes helgenomsekventering? (laboratediagnostik, inklusiv genetiske analyser, patologi, billeddiagnostik, andet?) (Lav gerne flowchart)	Forhøjet P- basisk fosfatase er et krav hos voksne, der kun kan fraviges med specifik argumentation. Forhøjede konjugeret bilirubin, P- galdealte eller gammaglutamyl transferase vil forstærke indikationen for genetisk udredning, specielt hos børn. Ultralyd, CT eller MRCP for bl.a. at udelukke stensygd, splanknisk trombose, tumores. De andre nævnte tilstande (nævnt i felt 12) udelukkes ved anamnese, klinisk undersøgelse og specifikke biomarkører.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Ja, som anført under indikation. Kronisk kolestase defineres som varende mere end 3 mdr., primært for at udelukke engangsepisoder af kortvarende og milde kolestatisk tilstande forårsaget af vira, lægemidler eller lignende.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Før inklusion skal det udelukkes, at tilstanden skyldes leversygdom på basis af virus, autoimmune sygdomme, alkohol, non-alkoholsk fedtlever, stensygd, maligne eller benigne tumores, kardiovaskulære forhold, eller kendte genetiske sygdomme (hæmokromatose, alfa-1-antitrypsinmangel, Wilson og Alagilles).
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej, der er ikke særlige krav til forudgående behandling.
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Skal drøftes med speciallæge i Gastroenterologi og Hepatologi. med ekspertviden indenfor kolestatisk leversygdom. Ved børn og unge under 18 år skal patienten være drøftet med pædiater med specialviden i hepatologi.

<p>Er der særlige krav til kompetence-niveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)</p>	<p>Skal drøftes med speciallæge i Gastroenterologi og Hepatologi. med ekspertviden indenfor kolestatisk leversygdom. Ved børn og unge under 18 år skal patienten være drøftet med pædiater med specialviden i hepatologi.</p>
<p>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</p>	<p>Ikke udover sædvanlig information iht. NGCs samtykkeerklæring samt til- og frameldingsblanket til Vævsanvendelsesregister angående genetiske analyser i National Genom Center.</p>
<p>Er der anbefalinger om særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data samt klinisk varetagelse af analysesvar, herunder anbefaling om MDT?</p> <p>Andet?</p>	<p>Fortolkning af WGS data mhp diagnosticering af sjældne lidelser er en højt specialiseret kompetence som kræver en længerevarende relevant kompetenceudvikling.</p> <p>Man bør drøfte resultaterne ved MDT med deltagelse af sundhedspersonale med særlig viden inden for genetikken samt speciallæge/pædiater i gastroenterologi og hepatologi med ekspertviden indenfor fibrotiske leversygdomme. Der bør tilbydes genetisk rådgivning for patienter/familier, som har fået en genetisk diagnose.</p>

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

<p>Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.</p>	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter til helgenomsekventering per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering er ca. 120.</p> <p>Uafklaret kronisk kolestase: 30</p> <p>Recidiverende kolestase med eller uden hudkløe med mindst to episoder eller én episode af mindst 3 ugers varighed: 30</p> <p>Voldsom kolestatisk lægemiddel reaktion (Basisk fosfatase forhøjelse med kløe i mindst 3 uger): 30</p> <p>Graviditets kolestase, hvor alaninaminotransferase(ALAT) og basisk fosfatase ikke normaliseres 2 måneder efter fødslen: 30</p>
<p>Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej</p> <p>Angiv forventet samlet antal: 30</p>

undersøgt med helgenomsekventering? Angiv forventet samlet antal patienter, og hvornår de ønskes sekventeret.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år
 2 år
 3 år
 En større del af patienterne har lange kontrolintervaller.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Beskriv hvilken genetisk diagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Patienterne tilbydes kun i begrænset omfang genetiske undersøgelser på nuværende tidspunkt og dette er meget landsdelsafhængigt. Det er primært patienter i region Midtjylland og til dels region H og Syddanmark, der i dag får tilbud om gendiagnostik.

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

Helgenomsekventering anbefales som diagnostisk strategi i alle regioner for ovenstående indikationer. I det omfang, der tilbydes genetisk udredning i dag, anbefales det, at nuværende metoder erstattes med helgenomsekventering.

Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/indexpatient?

Det kan være relevant at undersøge familie afhængigt af anamnesen. Hvis der anamnesticke findes tegn til leversygdom i familien, eventuelt på ukendt baggrund, og man samtidig ved den genetiske analyse af index-patienten finder varianter af ukendt signifikans. Her vil det være relevant at lave sekventering af familien. Leversygdommen behøver ikke optræde fænotypisk identisk i familieanamnesen.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behov og antal)

Singleton analyse på en blodprøve fra patienten vil i de fleste tilfælde være tilstrækkeligt. Kun i få tilfælde (5-10%) kan trioanalyse være relevant. Hos en mindre del af patienterne med stærk familieanamnese, og hvor singleton analyse ikke forklarer tilstanden, vil familieanalyse blive forsøgt for at afdække hidtil ukendte genetiske dispositioner.

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

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja
 Analyse af somatiske varianter Nej Ja

Ved ja, beskriv behov:

Analyse af mosaicisme Nej Ja

Hos alle eller en delmængde (beskriv):

Behov for anden dækning af genomet (standard = 30x) Nej Ja

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja

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

Andre behov Nej Ja

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering af 30x per år fordelt på:

- nyhenviste patienter
- tidligere henviste/diagnosticerede patienter

Ønskede antal helgenomsekventeringer af 30x per år for nyhenviste patienter:

- Germline: 144
- Somatisk: 0

Ønskede antal helgenomsekventeringer af 30x per år for tidligere henviste/diagnosticerede patienter:

- Germline: 12
- Somatisk: 0

Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

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

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

(Indsæt referencer)

Få patienter tilbydes udredning aktuelt, ca. 30% i alt.

Af de patienter, der udredes, er det ca. 25-30%

Ved børn er det 30% som får en genetisk diagnose (samlet fibrotisk og kolestatisk leversygdom).

1: Aamann L, et al. Unexplained cholestasis in adults and adolescents: diagnostic benefit of genetic examination. Scand J Gastroenterol. 2018 Mar;53(3):305-311.

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

(Indsæt referencer)

Efter overgang til helgenomsekventering forventes samlet set et diagnostisk udbytte på 35-40% af den testede population. Endvidere vil vi få mulighed for at lave nye analyser af helgenomsekvens data over tid, og således se efter polygene interaktioner. Der er os bekendt ikke publiceret anvendelse af helgenom sekventering med denne specifikke patientgruppe for øje.

Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (jf. spg. ovenfor), forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling?

(Indsæt referencer)

Der findes ikke publikationer om helgenomsekventering af kolestatisk tilstande, men jo større viden der opnås vedr. det genetiske grundlag, jo større er chancerne for at der udvikles nye behandlingsformer.

I fremtiden forventes baseret på et skøn at ca. 15% af patienterne, som har fået lavet wgs undersøgelse, vil kunne modtage en mere specifik behandling på baggrund af en genetisk diagnose

Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi) fx ved at:

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

(Indsæt referencer)

Patienterne vil ofte kunne få værdifulde prognostiske informationer. F.eks. om der er risiko for graviditetskolestase, specifikke lægemiddelreaktioner eller udvikling af cirrose og lever/ galdevejskræft.

Dette vil også resultere mere individuelt tilrettelagte kontrolprogrammer.

Efterhånden vil vi kunne tilbyde specifik – personaliseret – behandling afhængigt af mutationstype (ursodeoxycholsyre, rimactan eller plasmaferese).

Det er både fysisk og psykisk belastende at have en ukendt sygdom. Ved specifikation af diagnosen og evt. hurtigere diagnose med målrettet behandling, vejledning og mulighed for estimering af prognose vil familierne være i stand til at planlægge arbejde/skolegang, evt. ophold i udlandet og evt. efterskole for teenagere, påbegynde/genoptage en uddannelse eller komme/ igen komme på arbejdsmarkedet, deltage i sociale arrangementer samt kunne kommunikere mere klart med kommunerne ved behov for ansøgning om hjælp – alt sammen bidragende til at patienterne vil få øget livskvalitet.

Endelig kan patienten eller andre relevante familiemedlemmer til patienten tilbydes genetisk rådgivning.

Et nationalt tilbud om helgenomanalyse til patientgruppen vil betyde, at vores viden hurtigere udbygges, så en stadig større del af patienterne vil kunne få en målrettet behandling.

Ligeledes vil tilbuddet om relevant familieudredning, genetisk rådgivning og forebyggelse blive forbedret og relevant for flere patienter.

Ovenstående mulighed findes allerede delvist ved de nuværende genetiske paneler, men vil antageligt kunne gavne flere. De nuværende paneler udbydes aktuelt ikke i alle regioner.

1: Aamann L, et al. Unexplained cholestasis in adults and adolescents: diagnostic benefit of genetic examination. Scand J Gastroenterol. 2018 Mar;53(3):305-311.

2: Wei CS et al. New tight junction protein 2 variant causing progressive familial intrahepatic cholestasis type 4 in adults: A case report. World J Gastroenterol. 2020 Feb 7;26(5):550-561.

3: Vitale G et al. Cryptogenic cholestasis in young and adults: ATP8B1, ABCB11, ABCB4, and TJP2 gene variants analysis by high-throughput sequencing. J Gastroenterol. 2018 Aug;53(8):945-958.

4: Dröge C et al. Sequencing of FIC1, BSEP and MDR3 in a large cohort of patients with cholestasis revealed a high number of different genetic variants. J Hepatol. 2017 Dec;67(6):1253-1264.

5: Nayagam JS, Williamson C, Joshi D, Thompson RJ. Review article: liver disease in adults with variants in the cholestasis-related genes ABCB11, ABCB4 and ATP8B1. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Dec;52(11-12):1628-1639.

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan anbefales det, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt således, at styregruppen for implementering af personlig medicin kan følge op på effekten af helgenomsekventering?

- Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?
- Hvorfra skal data hentes? Fin-des der fx nationale databaser for patientgruppen mv.
- Hvordan kan opfølgningen tilrettelægges/hvordan kan data indsamles?

- Antal genetiske rådgivninger
- Antal patienter sat i medicinsk behandling på baggrund af wgs undersøgelsen.

Det anbefales at oprette en landsdækkende database, hvor både kliniske, genetiske data og behandlingsmæssige data vil blive indsamlet prospektivt.

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark.

Det anvendes i begrænset omfang på patienter fra Rigshospitalet og i sjældne tilfælde på AUH og OUH. Det har været på case, by case basis.

Hvis ja, er det et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?

Beskriv om og hvor i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation.

Vi er ikke bekendt med international anvendelse af helgenomsekventering i til disse patienter. Der anvendes målrettede genpaneler.

Hvis ja, er det i så fald et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?

Laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*

Bemærk, at der er tale om et øjebliksbillede på daværende tidspunkt.

Specialistnetværket har i løbet af deres arbejde identificeret og beskrevet hvilke behov, der er i den laboratoriemæssige håndtering samt hvilke specifikke analyser, der er nødvendige for at kunne diagnosticere og skabe direkte klinisk gavn og merværdi for den enkelte patient. Ønskerne indgår sammen med ønsker fra andre specialitetsnetværk i NGC's samlede prioritering. NGC's aktuelle tilbud samt hvad der forventes udviklet og implementeret i 2022 kan læses [her](#).

Specialistnetværkets beskrivelse af de laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen blev godkendt i forbindelse med møde den 04.05.2022.

Indikation: Gravide kvinder, hvor der hos fostret/dødt foster/barn er mistanke om genetisk betinget sygdom					
Bioinformatiske analyser	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Skal analysen foretages på WGS data	Er analysen nødvendig for at igangsætte patientgruppen	% af patientgruppen	Bemærkninger
Germline					
Trio	Ja	Ja			
SNV analyse	Ja	Ja	Er implementeret	100	
CNV analyse	Ja	Ja	Er implementeret	100	
Somatisk					Der er ikke behov for somatiske undersøgelser
Krav til NGC's svar-tid (ekskl. fortolkning)	Nej	Ikke relevant	Nej		Der er ikke behov for hurtigere svar-tid end NGC kan tilbyde på nuværende tidspunkt (17-30 dage)
Prøvemateriale	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Skal WGS foretages på prøvematerialet	Er implementering af prøvematerialet nødvendig for at igangsætte patientgruppen	% af patientgruppen	Bemærkninger
Blod	Ja	Ja	Er implementeret	100	
Andet					Ikke behov for andet prøvemateriale

Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling

(Jf. opgave 2 i *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper*).

Specialistnetværkets regionale repræsentanter har kortlagt det nationale set-up for nuværende genetiske udredning og behandling af patientgruppen.

Nedenstående oversigt er udarbejdet på baggrund af kortlægningen og udspecificerer hvilke regionale kliniske miljøer, der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på genetiske undersøgelser for de enkelte indikationer. Dette skal bidrage til regionernes interne regionale organisering.

Godkendt i forbindelse med specialistnetværkets møde den 04.05.2022.

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Nordjylland	<ul style="list-style-type: none"> • Genpanel (ved kolestatisk leversygdomme) • Andet* 	<ul style="list-style-type: none"> • Børneafdelingen Sygehus Vendsyssel. • Børneafdelingen Aalborg Universitetshospital • Med. gas. afd. Aalborg Universitetshospital. 	Klinisk Genetisk afd., Aarhus Universitetshospital.	<p><u>Kolestatiske leversygdomme:</u> Afd. LMT, Århus Universitetshospital.</p> <p><u>Fibrotiske leversygdomme:</u> Klinisk Genetisk afdeling, Århus Universitetshospital.</p>	<p><u>Begge indikationer:</u> Børneafdelingen Sygehus Vendsyssel. Børneafdelingen Aalborg Universitetshospital</p> <p><u>Kolestatiske leversygdomme:</u> Afd. LMT, Århus Universitetshospital.</p> <p><u>Fibrotiske leversygdomme:</u> Medicinsk Gastroenterologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.</p>
Midtjylland	<ul style="list-style-type: none"> • Genpanel* 	Lever, mave, tarmafdelingen, AUH, Skejby	Klinisk Genetisk afd., AUH	Klinisk genetisk afdeling, AUH, Skejby og Lever, mave, tarmafdelingen, AUH, Skejby ved MDT	Klinisk genetisk afdeling, AUH, Skejby og Lever, mave, tarmafdelingen, AUH, Skejby.
Syddanmark	<ul style="list-style-type: none"> • Ingen* 	Lever, mave, tarmafdelingen, AUH, Skejby	Klinisk Genetisk afd., AUH	Klinisk Genetisk afd., AUH	Lever, mave, tarmafdelingen, AUH, Skejby
Sjælland	<ul style="list-style-type: none"> • Exom* • Genpanel 	Alle medicinske afdelinger i Region Sjælland med Intern medicin: gastroenterologi og hepatologi med hoved – regions eller højt specialiseret funktion	Genomisk Medicin og Afdeling for genetik, RH.	Genomisk Medicin og Afdeling for genetik, RH.	Rekvirerende afd.

Hovedstaden	<ul style="list-style-type: none"> • Exom • Genpanel • Genomsekventering 	Primært gastroenterologiske afdelinger samt afdeling for børn og unge, Rigshospitalet)	Genomisk Medicin og Afdeling for genetik, RH.	Genomisk Medicin og Afdeling for genetik, RH.	De rekvirerende afdelinger giver oftest svaret og henviser til afdeling for genetik på Rigshospitalet ved behov for genetisk rådgivning.
--------------------	---	--	---	---	--

*Region Nordjylland: Ved fibrotiske leversygdomme: Vi bruger sjældent SERPINA1-analyse til undersøgelse for antitrypsin mangel.

*Region Midtjylland: V Der er for nuværende ikke tilbud om genetisk udredning ved fibrotiske leversygdomme. Felt 6 og 8-11 vedrører derfor kun kolestatiske leversygdomme.

*Region Syddanmark: Patienter sendes til AUH til udredning.

Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger

Som et led i samarbejdet mellem specialistnetværkene og arbejdsgruppen for fortolkning, skal arbejdsgruppen for fortolkning rådgive i forhold til specialistnetværkets angivelse af laboratorie- og analysemæssige behov for patientgrupperne, jf. arbejdsgruppens formål: *afdække behov for justering af Nationalt Genom Centers infrastruktur for understøttelse af klinisk praksis for patientgruppen (bl.a. rekvisition, sekventering og fortolkning af data)*, som beskrevet i arbejdsgruppens kommissorium.

Se [her](#) for medlemsliste.

Arbejdsgruppen drøftede de laboratorie- og analysemæssige behov på et møde den 7. juni 2022.

Rådgivningen tager udgangspunkt i nedenstående fire spørgsmål

1. Er de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen dækkende beskrevet?
2. Har arbejdsgruppen bemærkninger til specialistnetværkets vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer, at implementering af patientgrupperne til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur påbegyndes?
3. Har arbejdsgruppen i øvrigt bemærkninger til de beskrevne analyse- og laboratoriemæssige behov i relation til den konkrete kliniske afgrænsning af patientgruppen for hver indikation?
4. Har arbejdsgruppen bemærkninger til specialistnetværkets anbefalinger vedr. særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data?

Ad 1.

Det er arbejdsgruppens samlede vurdering, at de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen er dækkende beskrevet.

Ad 2.

Arbejdsgruppen er enig i specialistnetværkenes vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer, at implementering af patientgrupperne til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur påbegyndes. Der var bemærkning om, at der kan anvendes genpanel ifm. udelukkelse af visse differentialdiagnoser.

Ad 3.

Arbejdsgruppen havde ingen bemærkninger til de beskrevne analyse- og laboratoriemæssige behov i relation til den konkrete kliniske afgrænsning af patientgruppen.

Ad 4.

Arbejdsgruppen tilslutter sig specialistnetværkets tilkendegivelse af, at fortolkningen er en specialiseret kompetence, og det er arbejdsgruppens overordnede anbefaling for patientgrupper, at fortolkningen af helgenomanalyser ikke spredes for tyndt ud. Herudover havde arbejdsgruppen ingen øvrige bemærkninger til specialistnetværkets anbefalinger vedr. særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data.

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialnetværkets anbefalinger

I indstillingsrunde 1 havde *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* til opgave fagligt at vurdere de indkomne indstillinger. På baggrund af de indstillinger, som ligger til grund for en patientgruppe er det arbejdsgruppens opgave at kommentere anbefalingerne med henblik på implementering. Arbejdsgruppen har i deres kommentering haft fokus på de styrende principper: Faglighed og værdi for patienten samt adgang til hurtig og bedre behandling nationalt.

Se [her](#) for medlemsliste.

Arbejdsgruppen kommenterede anbefalingerne på et møde den 7. juni 2022.

Arbejdsgruppen tilslutter sig implementering af patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme* på Nationalt Genom Centers infrastruktur.

Yderligere uddybet vurderer arbejdsgruppen:

- at helgenomsekventering *i høj grad* tilfører klinisk værdi for den enkelte patient (eller patientgruppe), fx ved at afklare diagnose, betydning for prognose, forløb, valg af behandling mv.
- at helgenomsekventering *i høj grad* giver særligt potentiale for de fremtidige patienter, hvor resultater, viden opsamling og forskning på kort sigt kan medføre forbedringer for patienterne og for fremtidig behandling baseret på forskning. Arbejdsgruppen kommenterer, at der uvægerligt vil ske en vidensopbygning, som vil gavne fremtidige patienter, om end tidslinjen for dette udbytte er uklar.
- at tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen *i høj grad* vil medføre adgang til hurtigere og bedre behandling nationalt.

Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper

1. Baggrund

Formålet med Nationalt Genom Center (NGC) er at understøtte den fortsatte udvikling af personlig medicin til gavn for patienterne i samarbejde med regionerne og det samlede danske sundhedsvæsen, forskningsinstitutioner, patientforeninger m.v.

NGC skal i tæt samarbejde med bl.a. de sundhedsfaglige miljøer i regionerne og forskningsverdenen opbygge en fælles, national teknologisk infrastruktur til helgenomsekventering og anvendelse af andre relevante oplysninger, og deraf følgende behov for dataanalyse, lagring og vidensdeling i sundhedsvæsenet. Målet er at gøre Danmark til et af de førende lande på området ved at tilvejebringe en infrastruktur, der er "state of the art".

Der nedsættes for hver patientgruppe/sygdomsområde, der er godkendt til inklusion i den nationale infrastruktur for helgenomsekventering, et nationalt specialistnetværk. Nationale specialistnetværk skal bidrage med sundhedsfaglig rådgivning om den pågældende patientgruppe til Nationalt Genom Center (NGC) til brug for den nationale ibrugtagning af helgenomsekventering.

2. Nationale specialistnetværks formål og opgaver

Formålet for de nationale specialistnetværk er overordnet at bidrage til, at det kliniske potentiale for adgang til helgenomsekventering for patienter inden for det konkrete sygdomsområde realiseres bedst muligt inden for de rammer, der er fastsat i forbindelse med beslutning om inklusion. Herunder at sikre, at patienterne på tværs af landet får lige adgang til helgenomsekventering gennem en koordineret og ensartet ibrugtagning og klinisk anvendelse. Specialistnetværket skal desuden rådgive vedrørende opfølgning på klinisk effekt af indsatsen.

Specialistnetværk har følgende overordnede opgaver:

1. Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventering (WGS)

Der udarbejdes en klinisk afgrænsning af patientgruppen på baggrund af skabelon udarbejdet af NGC. Følgende punkter skal beskrives:

- beskrive den kliniske afgrænsning samt indikationer for adgang til helgenomsekventering for patientgruppen og undergrupper.
 - beskrive kriterier for inklusion til helgenomsekventering med præcisering af indplacering af WGS i udredningsstrategi afhængigt af f.eks. kliniske fund og resultater af forudgående udredning.
 - beskrive det forventede diagnostiske udbytte og merværdi ift. nuværende diagnostik.
 - anføre skøn for fordeling af helgenomsekventering på indikationer ud fra den anbefalede udredningsstrategi.
2. Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling af patientgruppen.

Kortlægningen skal bidrage til at afdække behov for justering af NGC infrastruktur for understøttelse af klinisk praksis for patientgruppen (rekvisition, sekventering, fortolkning af data og udarbejdelse af svar).

- beskrive hvilke nuværende kliniske og fortolkende miljøer, der varetager udredning og behandling af patientgruppen (afdelinger, der varetager rekvirering, genetisk laboratoriediagnostik, fortolkning af data og udarbejdelse af klinisk svar)
 - beskrive, hvilke typer genetisk diagnostik, der anvendes i udredning af patientgruppen.
3. Opfølgning på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen – vurdering af klinisk effekt.
- bidrage med faglig vurdering af data til den årlige statusrapport for patientgruppen
 - udarbejdelse en afsluttende rapport for opfølgning og vurdering af klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen
 - rådgive om behov for eventuelle supplerende målepunkter til vurdering af klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.
 - rådgive om behov for eventuelle faglige justeringer.

3. Organisatorisk ramme

De nationale specialistnetværk etableres under Nationalt Genom Center, der har formandskabet og sekretariatsbetjener specialistnetværkene. Specialistnetværkenes rådgivning indgår i Nationalt Genom Centers arbejde med etablering af infrastruktur til helgenomsekventering. Governance omkring etableringen af national infrastruktur består af en række advisory boards, arbejdsgrupper og specialistnetværk. Formanden sikrer koordination og sammenhæng på tværs mellem arbejdsgrupper, advisory boards og specialistnetværk.

Specialistnetværkets dokumenter og rapporter vil blive forelagt arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering mhp. orientering og kommentering. Specialistnetværket samarbejder med arbejdsgruppen for fortolkning om patientgruppen. Den endelige indstilling vedr. specialistnetværkets patientgruppe forelægges styregruppen for implementering af personlig medicin til godkendelse.

Nationale specialistnetværk fungerer for en begrænset periode og varigheden vil afhænge af den enkelte patientgruppe/sygdomsområde.

4. Specialistnetværkets medlemmer

Regionerne, Lægevidenskabelige Selskaber (LVS), Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP) og Danske Patienter udpeger medlemmer til nationale specialistnetværk. Medlemmerne, der udpeges fra regionerne og LVS, forventes at være klinikere fra de kliniske afdelinger, der har ansvar for behandling af patienter i den/de relevante patientgruppe(r), som endvidere har erfaring i brug af omfattende genetiske test i patientbehandling. Hvor det er relevant, bør LVS udpege medlemmer fra relevante samarbejdende afdelinger, der tager del i udredning og behandling af patienterne. De klinikere der udpeges, bør repræsentere alle regioner. RKKP udpeger repræsentant fra RKKP Videnscenter. Danske Patienter udpeger en patientrepræsentant til specialistnetværket. Der udpeges ikke suppleanter.

Nationalt Genom Center varetager formandskabet for specialistnetværket ved Chief Medical Officer (CMO) eller en anden sundhedsfaglig medarbejder udpeget af CMO. Danske Regioner udpeger en næstformand blandt de regionalt udpegede medlemmer.

Et specialistnetværk består af følgende medlemmer:

- 1 medlem udpeget af Nationalt Genom Center (formand for specialistnetværket)

- 5 medlemmer (klinikere) udpeget af regionerne – én fra hver region. En udpeges til næstformand
- 3 medlemmer udpeget af Lægevidenskabelige Selskaber
- 1 medlem fra RKKP Videnscenter
- 1 medlem (patientrepræsentant) udpeget af Danske Patienter

Medlemmer, der udpeges til specialistnetværk, skal underskrive en habilitetserklæring.

Specialistnetværk kan nedsætte arbejdsgrupper ad hoc til konkrete opgaver og formandskabet kan endvidere, efter konkret vurdering af faglig kompleksitet og bredde af patientgruppen og i samarbejde med specialistnetværket, beslutte at invitere yderligere supplerende fagspecialer til at deltage i specialistnetværkets opgaver eller til at indgå i specialistnetværket, evt. for en afgrænset periode. Regioner og Lægevidenskabelige Selskaber udpeger eventuelle supplerende faglige repræsentanter.

Fra Nationalt Genom Center deltager, ud over formanden, 1-2 medlemmer fra det sundhedsfaglige team. Øvrige medarbejdere kan deltage ad hoc i møderne og vil indgå i specialistnetværkets arbejde med specifikke opgaver.

Medlemmer af specialistnetværk er forpligtede til at gøre sekretariatet opmærksom på, hvis de er inhabile i specifikke sager, der behandles i regi af arbejdet i specialistnetværket. Medlemmerne skal ligeledes underskrive en habilitetserklæring og følge NGC's habilitetspolitik.

5. Møder og sekretariat

Nationale specialistnetværk holder, som udgangspunkt, 3-4 møder det første år, herefter vurderes specialistnetværkets opgave og tidsplan. Den nærmere tilrettelæggelse af specialistnetværkets arbejde fastsættes i en forretningsorden for specialistnetværk.

Nationalt Genom Center yder administrativ støtte til nationale specialistnetværk i form af forberedelse af dagsordener og udarbejdelse af mødereferater mv.

Specialistnetværkets kommissorium, sammensætning samt referater fra møder og andet relevant materiale offentliggøres på www.ngc.dk. Specialistnetværkets opgaver og sammensætning evalueres senest efter et år fra specialistnetværkets første møde. Status for opgaveløsning vurderes, og der lægges en videre plan for specialistnetværkets arbejde.

Kommissorium blev godkendt af styregruppen den 26. februar 2021.
Sagsnummer: 2104755. Dokumentnummer: 1650276.

Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 2 (2021)

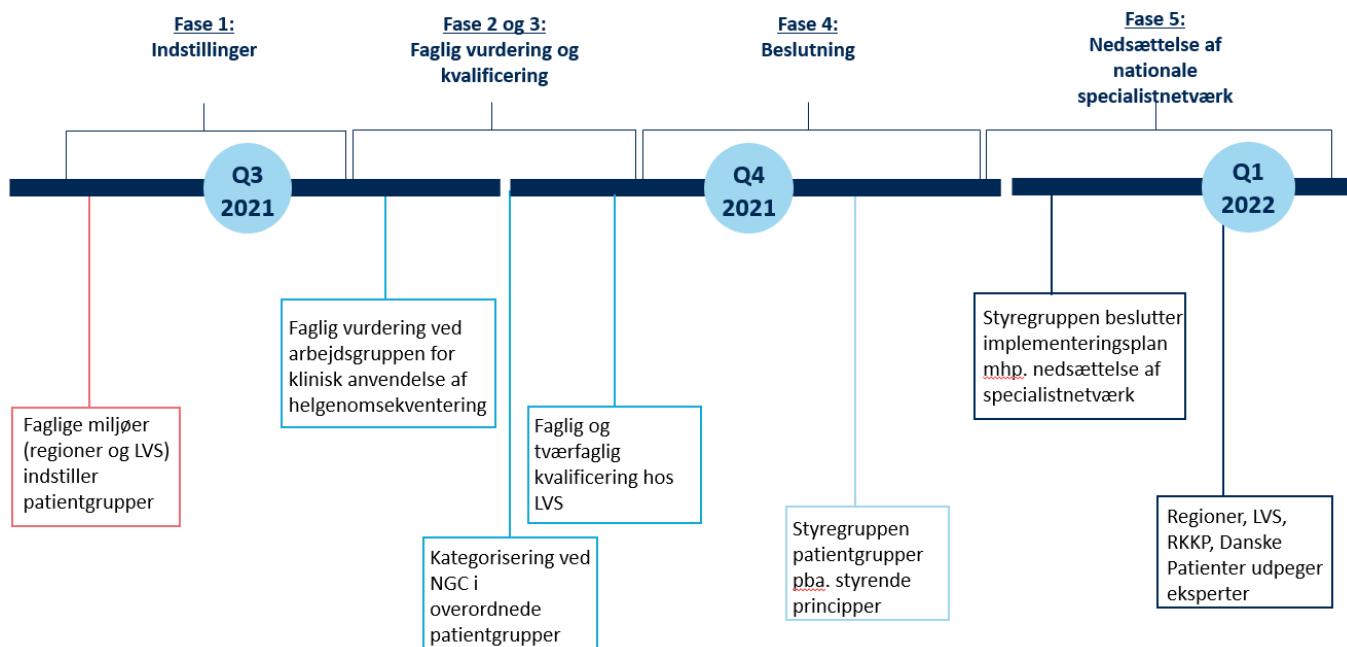
Processen er tilrettelagt på baggrund af evaluering af og erfaring fra processen fra indstillingsrunde 1. Dispositionen for procesplanen blev godkendt af *styregruppen for implementering af personlig medicin* (herefter styregruppen) på 2. møde i styregruppen 26. februar 2021.

Processen består af fem faser, som skal sikre, at beslutningen om udvælgelse af patientgrupper både bliver transparent, af faglig høj kvalitet, og at de relevante parter bliver inkluderet i processen.

Overordnet tidsplan

Udvælgelsesprocessen er delt op i fem faser:

1. **Indstillinger:** De faglige miljøer (regioner og/eller LVS) kan indstille patientgrupper til helgenomsekventering.
2. **Faglig vurdering:** De indkomne indstillinger, gennemgår en faglig vurdering i arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering. Den faglige vurdering danner grundlag for den efterfølgende faglige kvalificering.
3. **Faglig og tværfaglig kvalificering:** De indstillinger der går videre efter den faglige vurdering, vil blive kategoriseret i overordnede sygdomsspecifikke patientgrupper. Kategoriseringen vil blive fagligt kvalificeret af relevante lægevidenskabelige selskaber via LVS. Samtidigt med den faglige kvalificering vil der foregå en tværfaglig kvalificering, med henblik på at identificere lægefaglige specialer der deltager i behandling af patientgruppen, men som ikke er nævnt i indstillingerne. Herved sikres det at alle relevante lægefaglige specialer er identificeret for patientgrupperne, således at specialistnetværk for patientgrupper kan sammensættes hensigtsmæssigt.
4. **Beslutning:** Styregruppen drøfter og udvælger de patientgrupper der skal tilbydes helgenomsekventering. Udvælgelsen sker på baggrund af den faglige og tværfaglige kvalificering og på baggrund af de styrende principper.
5. **Nedsættelse af nationale specialistnetværk:** Styregruppen for implementering af personlig medicin beslutter en implementeringsplan for de udvalgte patientgrupper mhp. nedsættelse af specialistnetværk. Regioner, LVS, Regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram samt Danske Patienter, udpeger herefter faglige eller relevante tværfaglige eksperter til de nationale specialistnetværk for de udvalgte patientgrupper.



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

- Arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

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