



NATIONALT
GENOM CENTER

Statusrapport Erfaringer med national implemen- tering af helgenomsekventering

Patientgruppen
Svære arvelige hudsygdomme



Indholdsfortegnelse

Formål og grundlag for statusrapporten	1
Specialistnetværk for patientgruppen <i>svære arvelige hudsygdomme</i>	1
Patientgruppen <i>svære arvelige hudsygdomme</i>	3
Ledelsesresumé.....	4
Resumé af patientcases.....	4
Resumé af klinikerinterview	5
Resumé af litteraturgennemgang.....	5
Resumé af internationale erfaringer	6
Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen <i>svære arvelige hudsygdomme</i>.....	7
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	7
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering	8
Klinikerperspektiv	9
Litteraturgennemgang.....	13
Internationale erfaringer	21
Referenceliste	24
Ordforklaring	25
Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data.....	1
Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang	3
Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang	11
Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)	11
Samlet resultat af litteraturgennemgang	19
Resumé af seks artikler inkluderet til evidenssyntese.....	20
Referencer til evidenssyntesen	32
Referencer angivet af specialistnetværket	33

Formål og grundlag for statusrapporten

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

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

1. **Status på implementering af helgenomsekventering**
 - a. Antal helgenomsekventering per region/patientgruppe
 - b. Procestid

2. **Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver**
 - c. Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser – belyst ved patientcases
 - d. Klinikerperspektiv
 - e. Litteraturgennemgang
 - f. Internationale erfaringer

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

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

Specialistnetværk for patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme*

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

Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Peter Johansen (<i>formand</i>)
Region Sjælland	Hudsygdomme	Gregor Jemec
Region Syddanmark	Hudsygdomme	Annette Dr Schuster
Region Hovedstaden	Hud- og kønssygdomme	Ulrikke Lei (<i>næstformand</i>)
Region Midtjylland	Hud- og kønssygdomme	Mette Sommerlund
Region Nordjylland	Klinisk genetik	Malene Lundsgaard
LVS*	Klinisk genetik	Malene Djursby
LVS	Klinisk genetik	Jenny Friis
LVS	Klinisk genetik	Stine Bjørn Gram
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram		<i>Ingen udpeget</i>
Danske Patienter		<i>Ingen udpeget</i>

*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

Møde 1 den 6. oktober 2023: Specialistnetværket godkendte det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) for patientgruppen, godkendte afsnit om internationale erfaringer og deltog i interview.

Møde 2 den 29. januar 2024: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview forud for møde 2, og godkendte statusrapporten på mødet.

Møde 3 den 17. april 2024: Specialistnetværket drøftede opdatering af statusrapporten, herunder evt. nye væsentlige erfaringer, evt. supplerende patientcases samt opdateret driftsstatistik.

Referater kan findes på ngc.dk.

Patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme*

Resumé af specialistnetværkets anbefalinger fra 2022

De faglige anbefalinger for patientgruppen ([link](#)), som udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center, blev godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin den 16. august 2022. Herunder følger et kort resumé af specialistnetværkets beskrivelse af den forventede effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Indikationer

Patientgruppen svære arvelige hudsygdomme indeholder følgende indikationer:

1. Iktyosis
2. Epidermolysis bullosa
3. Ektodermal dysplasi
4. Palmoplantar keratodermi
5. Primært lymfødem
6. Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt, genetisk hudlidelse (efter MDT).

Diagnostisk udbytte

Det vurderes, at det samlede diagnostiske udbytte vil stige 10 procentpoint ved anvendelse af helgenomsekventering frem for de traditionelle metoder. Tallet er stærkt afhængigt af fænotype og sygdomsgruppe. Det estimeres, at det diagnostiske udbytte vil ligge mellem 60% og 90%. Dette er baseret på et skøn, idet der i litteraturen på nuværende tidspunkt foreligger lille evidens.

Forventet klinisk effekt

Helgenomsekventering forventes at kunne medføre:

- øget diagnostisk præcision
- mulighed for behandling af evt. associerede sygdomme eller iværksættelse af relevant opfølgingsprogram (f.eks. ved øget cancerrisiko)
- mulighed for skræddersyet behandling (personlig medicin)
- genetisk rådgivning med bedre mulighed for risikovurdering ved efterfølgende graviditeter, prädiktiv gentest af raske familiemedlemmer og prænatal diagnostik
- potentielt øget livskvalitet på baggrund af at have fået en molekylærgenetisk verificeret diagnose
- ensartet udredningstilbud nationalt
- mulighed for at indgå i forskning og kliniske forsøg.

Ledelsesresumé

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

Der er sekventeret i alt 249 prøver i patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme*. Over de seneste 6 måneder (1/10 2023-1/4 2024) er der i gennemsnit modtaget 44% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter.

Specialistnetværket har bemærket følgende udfordringer i forhold til, at antal helgenomsekventeringer ikke er helt oppe på det forventede antal før opstart. I Region Nordjylland kan noget måske forklares ved, at nogle patienter får tilbuddet via Århus. Af tallene fremgår udelukkende, hvorfra helgenomsekventeringerne er rekvireret. I Region Hovedstaden er ventetid på svar til patienten nævnt som en potentiel barriere. Ventetiden på svar for disse undersøgelser er potentielt over et år. Der er patienter, der takker nej af denne årsag. Nogle prøver køres via "akut sygt barn", og tæller dermed ikke med i patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme*. Økonomi blev ydermere nævnt som en potentiel begrænsende faktor, da fortolkning og databearbejdning ikke er omfattet af bevillingen fra Novo Nordisk Fonden.

Specialistnetværket nævnte på et møde i april 2024, at der nogle steder er en usikkerhed om, hvorvidt tilbuddet om rekvirering af helgenomsekventering fortsætter efter 1/7/2024, hvilket kan betyde, at man forholder sig afventende ift. at rekvirere WGS'er grundet usikkerheden. Det kan måske betyde et faldende antal analyser den kommende tid.

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

Resumé af patientcases

Specialistnetværk for *svære arvelige hudsygdomme* har leveret én patientcase, som beskriver et forløb, hvor en patient, fulgt gennem mange år grundet en klinisk genodermatose (genetisk betinget hudsygdom), får udført en exomsekventering, som ikke påviser den genetiske baggrund. Ved en efterfølgende helgenomsekventering påvises en variant af ukendt betydning, der kun ville kunne være afdækket ved helgenomsekventering. Specialistnetværket beskriver, at såfremt den fundne variant på et senere tidspunkt kan vises at være sygdomsfremkaldende, kan der tilbydes fosterdiagnostik til familien.

Et yderligere eksempel, som blev præsenteret under klinikerinterviewet, vedrører patienter med sygdommen prokeratose, som har øget risiko for at udvikle hudkræft på især soleksporerede hudområder. Disse patienter kan, efter genetisk udredning, få en særlig creme som er målrettet patientens genetiske fænotype, og som er mere skånsom og effektiv end standardbehandlingen, der omfatter ambulans behandling flere gange årligt. Det sparer sundhedsudgifter, at patienterne kan nøjes med at smøre sig med en creme, og er til gavn for både patienter og sundhedsvæsen.

Under interviewet blev præsenteret en anden case med et nyfødt barn, hvor man havde en klar mistanke om diagnosen, og hvor en hurtig analyse var afgørende for, at man i løbet af 2-3 uger fandt ud af, hvilken genændring, der var tale om. Det var en diagnose, hvor levetiden er meget kort, men hvor den konkrete viden om diagnosen betyder at barnet kunne tilbydes målrettet lindrende lokal behandling. Hurtig diagnostik er utroligt vigtig for de familier, der er ramt af sådanne tilfælde.

Resumé af klinikerinterview

Interview med klinikere og patientrepræsentant kaster lys over to overordnede emner:

Erfaringer med implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Klinikerne anfører, at implementering af tilbud om helgenomsekventering i patientgruppen har sat turbo både på lokalt samarbejde (fx MDT-konferencer) samt på nationalt samarbejde. Den mere ensartede nationale tilgang til genetisk udredning af patienter med svære arvelige hudsygdomme fremhæves positivt. Endvidere peger klinikerne på, at selvom merværdien ved helgenomsekventering ift. exomsekventering for nuværende ikke vurderes at være meget stor, så dækkes ved helgenomsekventering områder af genomet (ikke-kodende områder/(intron-områder)), som ikke dækkes ved exomsekventering eller mindre omfattende genetiske analyser. Desuden har det meget stor værdi for patienterne, at de får tilbudt den bedst mulige genetiske udredning.

Klinikerne anfører, at stigningen i antal helgenomsekventeringer samt mangel på ressourcer til fortolkning af analyser påvirker svartiden negativt. Samtidig ville det rent fagligt føles forkert at skulle gå tilbage til exomsekventering, efter man har anvendt helgenomsekventering. Det fremhæves, at tilbuddet om helgenomsekventering rent administrativt er en stor opgave bl.a. grundet manglende elektronisk samtykke og rekvisition i nogle regioner. Endvidere anfører klinikerne, at der kan være en teoretisk risiko for lavere kvalitet i fortolkningen, når fortolkningen spredes bredt ud decentralt frem for centralt med en større patientvolumen.

Erfaringer med national implementering

Klinikerne fremhævede både det formelle samarbejde, men også et øget uformelt samarbejde, som en positiv sidegevinst ved implementering af tilbud om helgenomsekventering. Den generelle interesse for genetisk udredning i de kliniske miljøer er øget, der er etableret gode netværk og sidemandsoplæring på tværs af specialer, fælles kongresser, hvor nyeste viden præsenteres og drøftes, vidensdeling med nye gode idéer til, hvad man hver især kan videreudvikle i egen afdeling.

Klinikerne understregede følgende parametre, som meget vigtige i denne patientgruppe:

- Helgenomsekventering skal fortsætte patientgruppen
- Præcis diagnostik er meget afgørende og ligger også til grund for, at man kan genbesøge patientens data med ny viden senere. Personlig medicin er afgørende for patienter med genodermatoser.
- Fagligt og tværfagligt samarbejde er meget vigtigt i denne patientgruppe.

Specialistnetværket tilføjede på et møde i april 2024:

- at der er en reel gevinst af helgenomsekventering for patientgruppen, og at flere patienter kan have gevinst af helgenomsekventering. De aktuelle ca. 40 helgenomsekventeringer/måned i denne patientgruppe må snarere være et udtryk for, at klinisk implementering tager tid, end det er et udtryk for det reelle behov.
- et udbytte ift. den nationale implementering er, at erfaringer og viden nu deles hyppigere/bredere nationalt. Det ville være godt hvis disse erfaringer kunne videreføres.
- at initiativet har medført et øget fokus på og viden om genetisk diagnostik, der er blevet en naturlig del af udredningsforløbet, og vigtigt at det fortsætter i fremtiden.
- at sparring og læring på tværs af regioner hvad angår "best practice" for økonomisk afregning af genetiske analyser løftes op på det politiske niveau, så man sikrer, at der trækkes på gode erfaringer og findes de bedste løsninger for alle til gavn for patienterne.

Resumé af litteraturgennemgang

Ved litteraturgennemgangen blev identificeret i alt seks sekundærartikler, herunder én klinisk retningslinje og fem ikke-systematiske reviews, som vedrører klinisk brug af genetisk diagnostik hos patienter hvor der mistænkes en genetisk betinget arvelig hudsygdom eller primær lymfødeme. Artiklerne vurderes at være repræsentative for patientgruppen, samt at bidrage til at belyse klinisk effekt af genetisk diagnostik generelt, om end klinisk effekt af omfattende genetisk diagnostik som helexom- eller helgenomsekventering vurderes at være belyst i relativt mindre omfang.

De svære arvelige hudsygdomme beskrives at omfatte en række forskellige tilstande, hvoraf mange debuterer tidligt/ved fødslen, er kroniske og kan være progressive. De spænder over et bredt fænotypisk spektrum, fra milde til alvorlige tilstande forbundet med høj (tidlig) dødelighed, og kan yderligere være kompliceret af systemiske/syndromiske manifestationer eller øget risiko for kræft. De er klinisk og genetisk heterogene, hvor genetisk diagnostik kan være nødvendig ift. diagnostisk afklaring pga. overlappende symptomer, særligt tidligt i forløbet. På den baggrund anbefaler én international klinisk retningslinje, og to yderligere artikler, at der tilbydes (omfattende) genetisk diagnostik, hvor den anbefalede diagnostiske strategi bl.a. kan indeholde helexom- og helgenomsekventering afhængigt af den kliniske præsentation og kontekst.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som at bidrage til diagnostisk afklaring, herunder prognostisk information med potentielt behandlingsmæssig betydning, fx vedr. sygdommens sværhedsgrad, risiko for systemiske/syndromiske manifestationer eller for kræft. En tidlig diagnose giver mulighed for individualiseret klinisk håndtering, fx valg af behandling med lokal og/eller systemisk terapi, eller kontrolprogram ved øget risiko for kræft, ligesom der er mulighed for målrettet behandling til udvalgte undertyper. En genetisk diagnose giver desuden mulighed for rådgivning om gentagelsesrisiko og reproduktive valg, samt for familieudredning, herunder identifikation af risikopersoner med behov for opfølgning (fx for kræft).

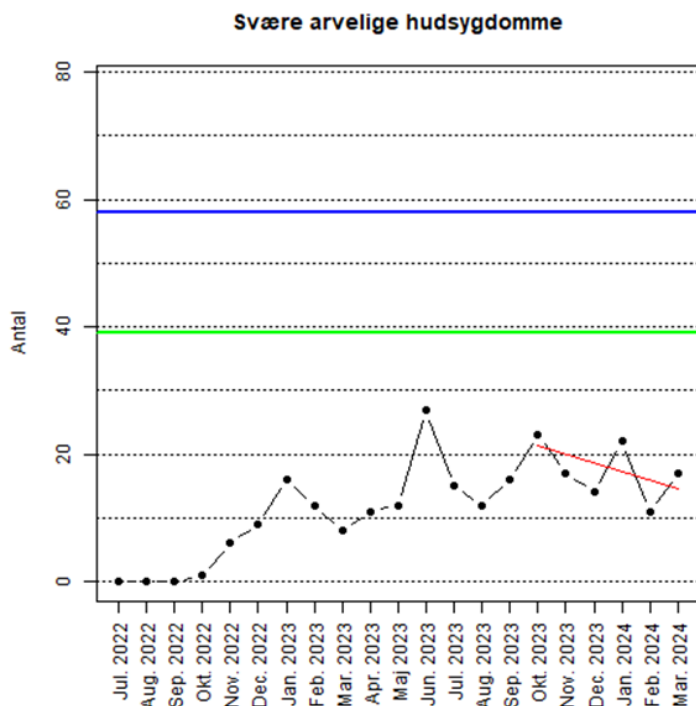
Resumé af internationale erfaringer

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

Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme*

I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen blev det estimeret, at der skulle anvendes ca. 700 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, et antal trioanalyser samt ca. 10% af de tidligere henviste patienter per år. Der er sekventeret i alt 249 prøver i patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme*. Over de seneste 6 måneder (1/10 2023-1/4 2024) er der i gennemsnit modtaget 44% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter, på 39 prøver per måned for nyhenviste patienter.

Specialistnetværket nævnte på et møde i april 2024, at der nogle steder er en usikkerhed om, hvorvidt tilbuddet om rekvirering af helgenomsekventering fortsætter efter 1/7/2024, hvilket kan betyde, at man forholder sig afventende ift. at rekvirere WGS'er grundet usikkerheden. Det kan måske betyde et faldende antal analyser den kommende tid.



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

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

Region/sted	Okt. 2023	Nov. 2023	Dec. 2023	Jan. 2024	Feb. 2024	Mar. 2024
Hovedstaden	11	3	6	16	7	4
Midtjylland	5	10	5	5	0	6
Nordjylland	1	1	0	0	1	1
Sjælland	4	1	2	0	1	2
Syddanmark	2	2	1	1	2	4
Total	23	17	14	22	11	17

Specialistnetværket har bemærket følgende udfordringer i forhold til, at antal helgenomsekventeringer ikke er helt oppe på det forventede antal før opstart. I Region Nordjylland kan noget måske forklares ved, at nogle patienter får tilbuddet via Århus. Af tallene fremgår udelukkende hvorfra helgenomsekventeringerne er rekvireret. I Region Hovedstaden blev ventetid på svar til patienten nævnt som en potentiel barriere. En helgenomsekventering til patienter med svære arvelige hudsygdomme falder ofte under kategorien "rutineundersøgelse" (og ikke akut eller haste). Ventetiden på svar for disse undersøgelser er potentielt over et år. Der er patienter, der takker nej af denne årsag. I Region Midtjylland laves flere helgenomsekventeringer end det fremgår af tabellen, da en del patienter ikke falder indenfor de kriterier, der er beskrevet i anbefalingerne og dermed ikke kan udføres helgenomsekventering i regi af NGC. Nogle prøver køres via "akut sygt barn", og tæller dermed ikke med i patientgruppen svære arvelige hudsygdomme. Specialistnetværket bemærkede, at der er kørt færre helgenomsekventeringer i andet halvår af 2023 sammenlignet med i første halvår, men kunne ikke pege på konkrete årsager hertil. Dog blev økonomi nævnt som en potentiel begrænsende faktor, da fortolkning og databearbejdning ikke er omfattet af bevillingen fra Novo Nordisk Fonden.

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering

Patientcasen er udarbejdet af specialistnetværket og præsenteres herunder. Patientcasen skal bidrage med at belyse merværdien ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser. For uddybning af metode henvises til bilag 1.

Patientcase
<p>Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering: Patienten har været fulgt gennem mange år med en klinisk genodermatose. Et kandidatgen er tidligere sekventeret med normalt resultat.</p> <p>Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient: Da fænotypen er klassisk for den pågældende genodermatose og den genetiske baggrund ikke blev afdækket ved exomundersøgelse, selvom der kun er det ene gen, der er forbundet med den fænotype, fandt vi indikation for at gå videre med genomundersøgelse. Der blev påvist en dyb intron c3 variant.</p> <p>Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient: Kun genomundersøgelse ville kunne afdække denne forandring.</p> <p>Beskriv, hvilke potentielle andre afledte effekter af helgenomsekventering, der evt. kan uddrages fra denne historie: Hvis genomundersøgelse fremover ikke er tilgængelig i NGC-regi, bør man overveje at tilbyde patienter med denne genomdermatose undersøgelse med genomsekventering i de tilfælde, hvor der ses tydelig klinik, og hvor man ikke har påvist en genetisk årsag ved exombaseret analyse.</p> <p>Hvis muligt, beskriv da gerne værdien af helgenomsekventeringen ud fra patientens perspektiv: Såfremt varianten kan opklassificeres, kan der tilbydes fosterdiagnostik i familien.</p>

Klinikerperspektiv

Specialistnetværket havde på møde i april 2024 følgende tilføjelser til det tidligere afholdte interview: Specialistnetværket pointerede, at der er en reel gevinst af helgenomsekventering for patientgruppen, og at flere patienter kan have gevinst af helgenomsekventering. De aktuelle ca. 40 helgenomsekventeringer/måned i denne patientgruppe må være et udtryk for, at klinisk implementering tager tid, snarere end det er et udtryk for det reelle behov. Et medlem nævnte, at det er ærgerligt, at patienter med sygdommene Darier og Hailey-Hailey ikke var omfattet af den oprindelig indstilling, der ligger til grund for patientgruppen og dermed ikke er inkluderet i tilbuddet om helgenomsekventering til patientgruppen i regi af NGC.

Et medlem nævnte, at et udbytte ift. den nationale implementering er, at erfaringer og viden nu deles hyppigere/bredere nationalt. Det ville være godt hvis disse erfaringer kunne videreføres. Et andet medlem nævnte, at initiativet har medført et øget fokus på og viden om genetisk diagnostik, der er blevet en naturlig del af udredningsforløbet, og vigtigt at det fortsætter i fremtiden.

Specialistnetværket udtrykte bekymring for, hvorvidt tilbuddet vil blive prioriteret lokalt efter overgangen til regional drift. Særligt, hvis udgifterne skal dækkes af afdelingernes egne budgetter, så er det en potentiel økonomisk barriere for rekvirering. Specialistnetværket udtrykte desuden bekymring for, at patientgruppen i den forbindelse potentielt kunne risikere blive nedprioriteret i forhold til andre patientgrupper.

Specialistnetværket foreslog, at sparring og læring på tværs af regioner hvad angår "best practice" for økonomisk afregning af genetiske analyser løftes op på det politiske niveau, så man sikrer, at der trækkes på gode erfaringer og findes de bedste løsninger for alle til gavn for patienterne.

Det semistrukturerede fokusgruppeinterview med sundhedsfagligt personale blev afholdt den 6. oktober 2023. Der deltog i alt otte personer i interviewet. Sammenfatningen af interviewet har været forelagt og er godkendt af deltagerne. Interviewet afspejlede nedenstående perspektiver.

Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for patientgruppen?

Klinikerne anførte, at en af de store gevinster ved tilbuddet er, at det har sat turbo på nye samarbejder, som nok var under opbygning, men som hurtigere er blevet dybere, bedre og stærkere. Fx MDT-konferencer med tværfagligt samarbejde, én kliniker nævnte et styrket sammenhold i genodermatose-afdelingen lokalt, men også på nationalt plan i specialistnetværkene og imellem specialerne, oplever klinikerne et tættere nationalt samarbejde og en øget vidensdeling. Det er godt for patienterne i hele Danmark med en mere ensartet national tilgang til genetisk udredning af patienter med svære arvelige hudsygdomme.

Set ud fra et teknisk perspektiv blev det nævnt, at merværdien for patienterne ved at anvende genomsekventering i stedet for exomsekventering ikke umiddelbart er meget stor, men at det er meget positivt, at helgenomsekventering dækker nogle områder af generne, som ikke dækkes ved exomsekventering. Også intron-områder dækkes af helgenomsekventering, hvilket længe har været et ønske fra klinikernes side. Det betyder, at man nu kan undersøge intron-sekvenserne rutinemæssigt. Klinikerne nævnte et eksempel, hvor man ved undersøgelse af intron-områder, fandt en genændring hos en patient, som man ikke havde kunnet finde ved exomsekventering.

Klinikerne anførte også, at det har en stor betydning, at man kan fortælle fx forældre, at deres barn har fået det bedste tilbud der findes. Det betyder ikke, at man finder årsagen hos alle, men at der er undersøgt med

den bedste teknologi, der findes i dag og dermed er givet den bedst mulige genetiske udredning. Endvidere er det fremtidssikrede data, som vi kan genbesøge om nogle år.

Hvordan stemmer effekterne med jeres forventninger?

Klinikerne anførte, at effekterne ser ud til at stemme relativt godt overens med det forventede. Det er rigtig godt, at tilbuddet er implementeret og kommet godt i gang, men det er ærgerligt, at svartiden er forlænget, som konsekvens af et øget antal analyser ift. tidligere. Der mangler ressourcer til fortolkning af analyser, hvilket klinikerne gerne ser videreføret til relevante beslutningstagere.

Klinikerne fremførte nogle ønsker ifm. fremtidig brug af helgenomsekventering i patientgruppen, herunder mulighed for dyb sekventering for at kunne kigge efter mosaicisme, et hastespor til akutte analyser samt et ordentligt værktøj til at analysere intron-sekvenser. Endvidere er der et stort ønske om, at sagsbehandlingen ved ønske om implementering af nye værktøjer nedbringes væsentligt. Derudover ønskes mulighed for at kunne tilbyde helgenomsekventering mere bredt end til de i anbefalingerne beskrevne indikationer. Fx som i den franske model, som har en mere bred afgrænsning, hvorudfra den enkelte kliniker kan udvælge en konkret indikation. I forlængelse heraf, nævnte nogle klinikere et ønske om at udvide indikationerne til også at omfatte patienter med sygdommene Darier og Hailey-Hailey, men som ikke var omfattet af den oprindelig indstilling, der ligger til grund for patientgruppen.

Hvad er alternativet til helgenomsekventering?

Der blev nævnt en risiko for, at færre patienter med svære arvelige hudsygdomme ville blive udredt, da andre patienter/patientgrupper måske ville komme foran i køen. Regionerne ville nok vælge at betale selv, såfremt helgenomsekventering ikke koster mere end exomsekventering. Klinikerne var enige om, at det rent fagligt ville føles helt forkert at skulle gå tilbage til exomsekventering, efter at man har kørt helgenomsekventering.

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

Et eksempel omhandlende genetisk udredning med et genpanel blev nævnt, vedrørende en gruppe af patienter med porokeratose, som man ved, har en højere risiko for at udvikle hudkræft på især solesponerede hudområder. Disse patienter kan, efter genetisk udredning, få en særlig creme, der modvirker patientens genetiske fænotype. Denne behandling er mere skånsom og et langt bedre alternativ ift. ambulant behandling mange gange om året hos dermatologerne og fx få aldara-behandling, kryobehandling mv., som ikke nødvendigvis virker på disse patienter. Det sparer sundhedsudgifter, at patienterne bliver udredt og kan nøjes med at smøre sig med en creme, der er direkte målrettet patientens genetiske sygdom og rent faktisk virker. Det er til stor gavn både for patienter og sundhedsvæsen.

En anden case blev nævnt, med et nyfødt barn, hvor man havde klar mistanke om diagnose, men hvor man ikke kendte barnets specifikke sygdomsdisponerende variant fra starten. Her var en hurtig analyse meget afgørende og i løbet af 2-3 uger fandt man ud af, hvilken gen-ændring, der var tale om. Det var en diagnose, hvor levetiden er meget kort. Med den konkrete viden om diagnosen kunne barnet behandles med en særlig creme, som kunne lindre barnet i en vis grad (ved hjælp af delvis "overskrivning" af den forkerte DNA-sekvens). Hurtig diagnostik er utroligt vigtig for de familier, der er ramt af sådanne tilfælde.

Klinikerne nævnte et yderligere eksempel på en case, hvor man hos et barn, der havde fået lavet en helgenomsekventering via pædiatrisk regi, opdagede et sekundært fund, i form af en gen-ændring, som ikke havde noget at gøre med barnets hudproblemer, men hvor det havde stor betydning, at man stillede denne diagnose, der tilfældigt blev opdaget ved helgenomsekventering.

Klinikerne understregede, at det, at der ikke er så mange cases i denne patientgruppe, ikke er et udtryk for at helgenomsekventering ikke er godt, men fordi man i forvejen var godt i gang med genetisk udredning nationalt i patientgruppen. Klinikerne ser det som en stor tilbagegang, hvis man i patientgruppen skulle tilbage til exomsekventering/mindre omfattende genetiske undersøgelser end helgenomsekventering. Det har været en økonomisk barriere, der er årsag til, at man ikke har udført helgenomsekventering tidligere.

Er der eksempler på cases med negative konsekvenser?

Klinikerne anførte, at tilbuddet om helgenomsekventering er forbundet med en stor administrativ opgave, hvor dermatologen bl.a. tegner stamtræ for familien, laver kliniske undersøgelser, tager billeder af patienten mv. og dertil kommer samtykkeerklæringen, som også er tidskrævende. Det betyder, at en konsultation måske tager 20 min. mere end den ellers ville gøre. Klinikerne efterspurgte i den forbindelse mulighed for både elektronisk samtykkeblanket samt rekvisition indarbejdet i de regionale arbejdsgange.

Et andet aspekt er en bekymring, som klinikerne rejste ift. kvaliteten af fortolkningen i tilknytning til, at tilbuddet er spredt meget bredt ud nationalt. Tidligere blev en stor andel af helgenomsekventeringer fortolket bl.a. på Rigshospitalet og Aarhus Universitets Hospital, hvor man har relativt mange patienter igennem. Når fortolkningen spredes ud lokalt, er der en lavere patient-volumen (nogle steder fx 1-3 cases om året), og dermed teoretisk risiko for en lavere kvalitet i fortolkningen af analyserne, som potentielt kan betyde en ulighed nationalt i kvaliteten af fortolkningen. Klinikerne nævnte, at udfordringen måske kan løses ved et øget fokus på vidensdeling i fortolknings-regi på tværs nationalt.

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

Det er klinikernes vurdering, at vi i Danmark er godt med og nok også er frontløbere med systematisk anvendelse af helgenomsekventering nationalt i denne patientgruppe.

Klinikerne gav udtryk for et ønske om friere rammer i tilbuddet om helgenomsekventering, så man bedre kan agere, når der opstår noget nyt internationalt, da udviklingen hele tiden bevæger sig. Omvendt er det positivt med den ensartede nationale tilgang, hvor det samme tilbydes alle patienter uanset, hvor i landet de bor.

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

Klinikerne efterspurgte et øget fokus på mosaicisme og den dybere sekventering. Det vil gøre det nemmere at afdække evt. risiko for andre sygdomme og forbedre udredningen for den dermatologiske patientgruppe. Omvendt kan den dybe sekventering muligvis med fordel foretages ved exomsekventeringer i stedet for helgenomsekventering.

Brede perspektiver på national implementering

Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet for jer som fagfolk?

Klinikerne fremhævede både det formelle samarbejde, men også et øget uformelt samarbejde, som en positiv sidegevinst ved implementering af tilbud om helgenomsekventering. Den generelle interesse for genetisk udredning i de kliniske miljøer er øget, der er etableret gode netværk og sidemandsoplæring på tværs af specialer, fælles kongresser, hvor nyeste viden præsenteres og drøftes, vidensdeling med nye gode idéer til, hvad man hver især kan videreudvikle i egen afdeling.

Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet for patienterne?

Klinikerne pegede endnu en gang på, at det er ærgerligt at sidde med patienter, som man ville ønske, at man kunne tilbyde helgenomsekventering, men som ikke falder inden for de indikationer, der er beskrevet i anbefalingerne for patientgruppen.

Er der effekter vi ikke har været inde på i forhold til denne patientgruppe?

Klinikerne anførte, at implementeringen i regionalt regi har været tidskrævende rent administrativt. Det havde været ønskværdigt, hvis NGC havde kunnet bidrage i højere grad ifm. implementeringen af tilbuddet regionalt.

Genetikerne nævnte, at sekundære fund i praksis ikke forekommer ofte i patientgruppen, men at det er vigtigt for patienterne, at der kommunikeres tydeligt omkring, hvad en helgenomsekventering indebærer.

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

- Helgenomsekventering skal fortsætte i denne patientgruppe!
- Det er vigtigt med en meget præcis diagnostik, som også ligger til grund for, at man senere kan kigge på samme patient med ny viden. Personlig medicin er afgørende for patienter med genodermatoser, som vi ikke har nogen behandling til.
- Det er vigtigt, at de faglige miljøer samarbejder på tværs. At man ser på hvordan fx den kommende speciallægeuddannelse skal se ud. Samarbejde på kryds og tværs er meget vigtigt for patientgruppen.

Litteraturgennemgang

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

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

Patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme* omfatter seks indikationer:

- Iktyosis
- Epidermolysis bullosa
- Ektodermal dysplasi
- Palmoplantar keratodermi
- Primært lymfødem
- Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt, genetisk hudlidelse.

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

Søgning i PubMed databasen blev gennemført i november 2023, med søgning efter engelsksproget sekundærlitteratur publiceret indenfor de seneste fem år. På grund af et begrænset resultat ved databasesøgningen blev søgestrategien forsøgt udvidet ad flere omgange, uden at dette ændrede resultatet væsentligt. Artikler identificeret ved databasesøgning, samt referencer angivet af specialistnetværket, blev screenet ud fra inklusionskriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Kun studier der vedrører heleksom- og/eller helgenomsekventering (WES/WGS), og som opgjorde en form for klinisk effekt som outcome blev inkluderet. Desuden blev artikler med snævert fokus på specifikke gener/sygdomme blev ekskluderet for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

Ved screeningen blev identificeret i alt seks sekundærartikler, der udgør evidensgrundlag for litteraturgennemgangen. De omfatter fem sekundærartikler angivet af specialistnetværket (Aşkin et al. 2020; Bardhan et al. 2020; Brouillard et al. 2021; Silverberg 2020; Vahlquist et al. 2018), samt én sekundærartikel identificeret ved en supplerende referencesøgning, der blev gennemført pga. det begrænsede resultat ved databasesøgningen (Has et al. 2020).

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

De udvalgte artikler relateret til patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme*

De seks inkluderede artikler vedrører børn og voksne, hvor der mistænkes sjældne/arvelige hudsygdomme, herunder genetisk betingede hudsygdomme (genodermatoser) generelt (Aşkin et al. 2020; Silverberg 2020); undertyperne epidermolysis bullosa (Bardhan et al. 2020; Has et al. 2020) og iktyosis (Vahlquist et al. 2018); samt patienter med primær lymfødem (Brouillard et al. 2021). De inkluderede studier vurderes samlet set at være repræsentative for patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme*.

De seks artikler vedrører klinisk brug af genetisk diagnostik, herunder til en vis grad omfattende genetiske undersøgelser som WES og WGS. Artiklerne vurderes at bidrage til at belyse klinisk effekt af genetisk diagnostik generelt, mens specifik effekt af omfattende genetisk diagnostik (WES/WGS) skønnes at være belyst i relativt mindre omfang.

I artiklerne beskrives de svære arvelige hudsygdomme og primær lymfødeme at være klinisk og genetisk heterogene tilstande, hvor fx genodermatoser (genetisk betingede hudsygdomme) omfatter >560 forskellige arvelige tilstande, hvoraf mange debuterer tidligt/ved fødslen, er kroniske og kan være progressive. De spænder over et meget bredt fænotypisk spektrum, fra milde til alvorlige tilstande forbundet med høj (tidlig) dødelighed, og kan yderligere være kompliceret af ekstrakutane (syndromiske) manifestationer og/eller øget risiko for kræft. Pga. overlappende kliniske symptomer, særligt tidligt i forløbet, kan genetisk diagnostik være nødvendig ift. at stille en præcis diagnose. På den baggrund anbefaler den kliniske retningslinje fra DEBRA International (Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association) (Has et al. 2020), samt forfatterne i to ikke-systematiske reviews (Aşkın et al. 2020; Bardhan et al. 2020), at der tilbydes genetisk diagnostik baseret på fænotypen, herunder målrettet analyse (fx genpanel) i tilfælde med karakteristiske kliniske træk og begrænset genetisk heterogenitet, mens mere omfattende udredning med fx WES/WGS anbefales ved mindre specifikke eller mere komplekse tilfælde, eller når målrettet test er negativ.

Diagnostisk udbytte varierer afhængigt af den kliniske indikation. For eksempel rapporteres fund af sygdomsdisponerende varianter hos 75% af patienter med epidermolysis bullosa simplex, og hos 85-90% af patienter med autosomal recessiv kongenit iktyosis (ARCI), mens der typisk findes en genetisk forklaring hos 30% af patienter med primær lymfødeme, mens en større andel formodes at have en genetisk årsag, der ikke kan påvises med den nuværende viden og metoder.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som at bidrage til diagnostisk afklaring, herunder prognostisk information med potentielt behandlingsmæssig betydning, fx vedr. sygdommens sværhedsgrad, risiko for systemiske/syndromiske manifestationer eller for udvikling af kræft. En tidlig diagnose giver mulighed for individualiseret klinisk håndtering (fx valg af behandling med lokal og/eller systemisk terapi), eller kontrolprogram ved øget risiko for kræft, ligesom der er mulighed for målrettet behandling for udvalgte undertyper og/eller evt. adgang til kliniske forsøg. En genetisk diagnose giver desuden mulighed for rådgivning om gentagelsesrisiko og reproduktive valg, samt for familieudredning, herunder identifikation af risikopersoner med behov for opfølgning (fx for kræft).

Nogle artikler nævner begrænsninger i form af at der er tale om sjældne og heterogene tilstande, hvilket vanskeliggør ensartet vurdering af fx genotype-fænotype sammenhænge og optimal klinisk håndtering. Der nævnes behov for yderligere forskning mhp. øget viden om tilstandene, hvilket kan forbedre diagnostik og håndtering/behandling af patienterne, og udvikling af nye behandlingsformer på sigt.

Evidenssyntese

De seks inkluderede artikler omfatter:

To sekundærartikler vedrørende genetisk betingede hudsygdomme (genodermatoser) generelt:

1. Review (ikke-systematisk) af Aşkın et al. om brug af genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos børn og voksne med sjældne genodermatoser (Aşkın et al. 2020).

2. Review (ikke-systematisk) af Silverberg om nye behandlingsmuligheder til patienter med genodermatoser, muliggjort bl.a. af den teknologiske udvikling indenfor genetisk diagnostik, herunder WES (Silverberg 2020).

To sekundærartikler vedrørende de arvelige hudsygdomme epidermolysis bullosa (EB):

3. Klinisk retningslinje for laboratoriediagnostik af epidermolysis bullosa af Has et al. udviklet på vegne af DEBRA International (Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association). Retningslinjen vedrører genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos børn og voksne med EB (Has et al. 2020).
4. Review (ikke-systematisk) af Bardhan et al. om brug af genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos børn og voksne med epidermolysis bullosa (Bardhan et al. 2020).

Én sekundærartikel vedrørende de arvelige hudsygdomme iktyosis:

5. Review (ikke-systematisk) af Vahlquist et al. om brug af genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos børn og voksne med iktyosis (Vahlquist et al. 2018).

Samt én sekundærartikel vedrørende primær lymfødeme:

6. Review (ikke-systematisk) af Brouillard et al. om brug af genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos børn og voksne med primær lymfødeme (Brouillard et al. 2021).

To sekundærartikler vedrørende genetisk betingede hudsygdomme (genodermatoser) generelt:

Ad. 1: Det ikke-systematiske review af Aşkın et al. gennemgår de sjældne genodermatoser, herunder udvalgte undertyper, deres naturhistorie samt kutane og ekstrakutane (syndromiske) manifestationer. Desuden præsenteres en trinvis diagnostisk strategi der omfatter klinisk evaluering og laboratorietests, herunder genetisk diagnostik inkl. WES/WGS, hos patienter hvor der mistænkes sjældne/arvelige genodermatoser (Aşkın et al. 2020).

Klinisk effekt

Genodermatoser beskrives at omfatte >560 forskellige arvelige hudsygdomme, hvoraf mange debuterer tidligt/ved fødslen, er kroniske og kan være progressive. De kan være kompliceret af ekstrakutane (syndromiske) manifestationer og/eller øget risiko for kræft, og kan være forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet. Diagnostikken kan være vanskelig, da der er tale om sjældne, genetisk heterogene tilstande, hvor de kliniske manifestationer kan være vanskelige at skelne særligt tidligt i forløbet, hvorfor laboratorietest inkl. genetisk diagnostik er nødvendig.

Klinisk effekt af en tidlig, præcis (genetisk) diagnose beskrives som:

- Afgørende for initiering af behandling af hudmanifestationer, samt traumeprofylakse ved genodermatoser forbundet med skrøbelighed af huden.
- Muliggør tidlig identifikation af eventuelle ekstrakutane (syndromiske) symptomer.
- Tillader tæt opfølgning af patienter med øget risiko for kræft.
- Kan bidrage til løbende tilpasning af klinisk håndtering og behandling.
- Bidrager med prognostisk information, og muliggør rådgivning og test indenfor familien.

Forfatterne konkluderer, at en tidlig og korrekt diagnose er afgørende for optimal klinisk håndtering, herunder evt. målrettet terapi, og derved for at højne patienternes livskvalitet. Forfatterne præsenterer en trinvis diagnostisk strategi, der bl.a. rummer anbefaling for genetisk diagnostik inkl. WES/WGS, herunder:

- Målrettet test, fx. Sanger eller genpanel anbefales ved mistanke om udvalgte/specifikke fænotyper.
- Omfattende genetisk udredning med WES/WGS kan overvejes ved tilstande med mindre specifikke eller atypiske kliniske manifestationer, eller hvis målrettet test ikke har fundet en diagnose.

Ad. 2: Det ikke-systematiske review af Silverberg beskriver betydningen af genetisk diagnostik samt nye behandlingsmuligheder til patienter med genodermatoser, baseret på udvalgte eksempler fra litteraturen. Udviklingen af nye, målrettede behandlingstilbud tilskrives den øgede viden om årsager til og sygdomsmekanismer ved genodermatoser, som er betinget af den teknologiske udvikling indenfor genetisk diagnostik, fx WES (Silverberg 2020).

Eksempler på nye behandlingstilbud og/eller kliniske forsøg ved genodermatoser omfatter:

- Kliniske forsøg har vist effekt ift. at reducere og kontrollere benigne og maligne tumorer forbundet med neurofibromatose type 1 (NF1).
- Monoklonal antistofterapi har reduceret sværhedsgraden af sygdommen ved medfødt iktyose.
- Specifikke genodermatoser med mutationer, der påvirker hudens fedt-stofskifte, har opnået dramatisk klinisk forbedring ved lokal behandling med kolesterolsænkende midler.
- Et studie har undersøgt genterapi ved svær recessiv dystrofisk epidermolysis bullosa.
- Et studie resulterede i (delvis) korrektion af fænotypen ved in utero korrektion (behandling af fostre) i tre graviditeter via tilførsel af afgørende regulatoriske proteiner.

På baggrund af gennemgangen konkluderer forfatteren, at eksemplerne illustrerer, hvordan forbedret genetisk screening og sekventering bidrager til bedre forståelse af sygdomsmekanismer, hvilket er grundlaget for identifikation af nye og effektive målrettede behandlingstilbud. Det konkluderes, at selv om mange af eksemplerne er eksperimentelle, rummer de et enormt potentiale for behandling af genodermatoser i fremtiden.

To sekundærartikler vedrørende de arvelige hudsygdomme epidermolysis bullosa (EB):

Ad. 3: En klinisk retningslinje af Has et al. beskriver anbefalinger for laboratoriediagnostik ved klinisk mistanke om epidermolysis bullosa (EB), herunder anbefalinger for genetisk diagnostik inkl. WES/WGS. Formålet er at sikre præcis diagnostik og derved forbedret outcome for patienter med EB. Den kliniske retningslinje er udviklet på vegne af DEBRA International (Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association) af en guidelinegruppe på 16 medlemmer fra 12 lande, baseret på litteraturgennemgang og kritisk vurdering af 64 inkluderede studier, samt international peer review forud for godkendelse (Has et al. 2020).

Anbefalinger

- Laboratoriediagnostik bør udføres med den første kliniske mistanke om EB, og i laboratorier med dokumenteret specifik ekspertise.
- Genetisk diagnostik anbefales altid til diagnosticering af EB.
- Målrettet test kan være relevant i tilfælde med karakteristiske kliniske træk og begrænset genetisk heterogenitet.
- Mere omfattende genetisk udredning, fx med WES/WGS, anbefales til EB (under)typer med mere genetisk heterogenitet, i tilfælde med ukarakteristiske fund eller ingen oplagte kandidatgen(er).

Diagnostisk udbytte

EB er genetisk heterogene med sygdomsdisponerende varianter i mindst 21 forskellige gener. Studier med målrettet sekventering af kendte sygdomsgener har påvist en genetisk diagnose hos op mod 75% af patienter med EB simplex.

Klinisk effekt

EB er klinisk heterogene, sjældne genetiske hudsygdomme med >30 undertyper, der spænder over et bredt spektrum af sværhedsgrad, fra alvorlig, universel medfødt skrøbelighed af huden, samt potentielt ekstrakutane (syndromiske) manifestationer, som ofte resulterer i en begrænset levetid, til lette lokaliserede hudmanifestationer, der kan udvikle sig senere i livet. Hos nogle, fx spædbørn og individer med milde kliniske manifestationer, kan laboratorieundersøgelser være eneste metode til at stille en præcis diagnose.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som:

- Giver diagnostisk afklaring, herunder afklaring af arvegang.
- Muliggør tidlig prognostisering af sværhedsgrad, og identifikation af potentielle ekstrakutane (syndromiske) manifestationer.
- Bidrager til beslutningsstøtte ift. den kliniske håndtering.
- Muliggør informeret genetisk rådgivning, herunder om gentagelsesrisiko, samt mulighed for prænatal eller præimplantations genetisk diagnostik (PGD).
- Sikrer individualiseret opfølgning/kontrol samt håndtering af mulige komplikationer.
- Mulighed for inklusion i kliniske forsøg, hvor en genetisk diagnose beskrives som vigtig ift. udvikling af og adgang til målrettede behandlinger.

Forfatterne beskriver begrænsninger ift. at retningslinjen er baseret på de bedste tilgængelige data på tidspunkt for udarbejdelsen, samt at EB er sjældne sygdomme hvorfor der findes (relativt) begrænset viden om genotype-fænotype-sammenhænge. På baggrund af litteraturgennemgangen vurderer forfatterne, at der er behov for yderligere forskning vedr. bl.a. optimal diagnostisk strategi, omkostningseffektivitet, fortolkning af sekvensvarianter, kliniske forsøg og præcisionsmedicin, samt inter- og ekstrarfamiliær variabilitet af EB.

Ad. 4: Det ikke-systematiske review af Bardhan et al. gennemgår epidemiologi, kliniske manifestationer, komorbiditeter, og (nye) behandlingsformer ved epidermolysis bullosa (EB), samt diagnostisk algoritme herunder genetisk diagnostik inkl. WES/WGS (Bardhan et al. 2020).

Diagnostisk udbytte

EB omfatter >30 undertyper med tilhørende sygdomsdisponerende varianter i 16 gener. I én undertype, EB simplex, har 75% af patienterne patogene varianter i to keratinkodende gener, mens nogle patienter har patogene varianter i andre gener, fx er der beskrevet varianter i PLEC-genet forbundet med EB og muskeldystrofi hos ca. 8% med EB simplex.

Klinisk effekt

EB er sjældne arvelige genodermatoser karakteriseret ved skrøbelighed af huden og et bredt fænotypisk spektrum med potentielt alvorlige ekstrakutane (syndromiske) manifestationer. Prognosen varierer enormt afhængigt af undertypen, fra tidlig høj dødelighed ved svær junctional EB (gennemsnitlig alder ved død ~6 måneder), til forventet normal livslængde ved EB simplex; eller en kumulativ risiko for død pga. metastatisk planocellulært karcinom (hudkræft) på 38,7% ved 35-årsalderen/78,8% i 55-årsalderen ved svær recessiv dystrofisk EB. På grund af overlappende symptomer især tidligt i forløbet, er både kliniske og parakliniske undersøgelser inkl. genetisk diagnostik nødvendige for en præcis diagnose.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som:

- Diagnostisk afklaring.
- Grundlag for stratificering og prognostisering af komplikationer.

- Bidrager til optimal håndtering, herunder overvågning af potentielle ekstrakutane (syndromiske) manifestationer og/eller af (høj) risiko for hudkræft forbundet med nogle former.
- Muliggør genetisk rådgivning, herunder om gentagelsesrisiko.
- Muliggør prænatal diagnostik og/eller præimplantations genetisk diagnostik (PGD).
- Potentiale for målrettet behandling inklusive genterapi for specifikke EB-undertyper i igangværende kliniske forsøg.
- Muliggør planlægning af (niveau af) pleje fx ved svær recessiv junctional EB med høj neonatal dødelighed, hvor klinisk behandling bør være symptombaseret frem for aggressiv behandling.

Forfatterne præsenterer en diagnostisk algoritme baseret på fænotypen, hvor målrettet genetisk test anbefales ved tilstande med entydig klinisk fænotype, mens mere udvidet/omfattende genetisk udredning anbefales ved tilstande der ikke sikkert kan skelnes klinisk, eller ved mere udbredt genetisk heterogenitet. Forfatterne konkluderer, at forbedringer indenfor gensekventeringsteknologi bidrager til hurtigere, billigere og mere omfattende diagnostik, hvilket baner vejen for fund af nye gener og ultimativt personlig medicin. Prækliniske fremskridt indenfor en række (nye) behandlingsformer vækker håb hos patienter og klinikere om individualiseret/målrettet behandling af EB, der forventes at udvikle sig yderligere de kommende år. Forfatterne nævner samtidig begrænsninger relateret til viden om og forskning i EB, herunder at det er heterogene sjældne sygdomme, hvilket vanskeliggør en ensartet vurdering af sygdomsforløb og optimal håndtering/behandling. På trods af nylige fremskridt er der fortsat manglende viden, og derfor behov for yderligere forskning på området.

En sekundærtitel vedrørende de arvelige hudsygdomme iktyosis:

Ad. 5: Det ikke-systematiske review af Vahlquist et al. beskriver patofysiologi, diagnostik og behandling af ikke-syndromisk iktyosis, inklusive brug af genetisk diagnostik med WES/WGS (Vahlquist et al. 2018).

Diagnostisk udbytte

Artiklen beskriver, at arvelig iktyosis skyldes mutationer i >30 forskellige gener, og at der ved omfattende screening af iktyose-relaterede gener kan stilles en molekylær diagnose hos stort set alle patienter med ikke-syndromisk iktyose. En undersøgelse af 132 patienter med autosomal recessiv kongenit iktyosis (ARCI) fandt fx sygdomsdisponerende varianter hos 85-90%.

Klinisk effekt

Arvelige iktyoser er genetisk og fænotypisk heterogene. De kan være syndromiske eller ikke-syndromiske, lokaliserede eller generelle, milde eller svære, men er generelt karakteriseret ved livslange hudproblemer og - i de svære typer - høj sygelighed og potentielt øget dødelighed. Klinisk diagnose kan være vanskelig/umulig på grund af overlappende kliniske manifestationer, hvor genetisk test kan være den eneste metode til diagnostisk afklaring.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som:

- Diagnostisk afklaring.
- Viden om potentielle systemiske konsekvenser kan bidrage til klinisk håndtering, fx identificere patienter med risiko for at udvikle atopisk dermatitis, eller forklare/diktere behandlingsrespons, fx ift. lokal eller systemisk behandling med retinoider.
- Vigtig for genetisk rådgivning, herunder information om prognose og behandlingsmuligheder.
- Potentiale for nye, individualiserede behandlingstilbud; fx er rapporteret nyere eksperimentelle undersøgelser med enzymerstatnings- og substitutionsterapier målrettet specifikke genmutationer.

Forfatterne konkluderer, at en molekylær diagnose i stigende grad er mulig hos patienter med arvelig iktyosis, hvilket er afgørende for korrekt genetisk rådgivning om prognose og behandling, hvor den stigende viden åbner mulighed for ny og mere målrettet behandling. Der er dog behov for yderligere forskning og viden for at forbedre livskvaliteten for patienter med disse kroniske og potentielt invaliderende sygdomme.

En sekundærartikel vedrørende primær lymfødeme:

Ad. 6: Det ikke-systematiske review af Brouillard et al. gennemgår epidemiologi, patofysiologi, kliniske manifestationer og komorbiditeter, samt diagnostik inkl. genetisk udredning med bl.a. WES/WGS hos patienter med primær lymfødeme. Formålet er at bedre forståelsen af det genetiske grundlag for primær lymfødeme, og derved muliggøre udvikling af nye behandlingsformer (Brouillard et al. 2021).

Diagnostisk udbytte

En række forskellige gener er involveret i udviklingen af det lymfatiske system. Den nuværende hypotese er, at de fleste tilfælde af primær lymfødeme har en genetisk oprindelse, men at viden på området stadig er ufuldstændig. Der påvises således sygdomsdisponerende varianter hos omkring 30% af patienter med primær lymfødeme, mens der hos 70% ikke påvises en (formodet) underliggende genetisk defekt.

Klinisk effekt

Primær lymfødeme beskrives som sjældne, klinisk og genetisk heterogene sygdomme i lymfesystemet, som kan være isoleret eller en del af et syndrom, og kan forekomme ved fødslen eller senere i livet. De er ofte kroniske, forværres uden behandling, og forbundet med nedsat livskvalitet. Diagnosen kan være vanskelig og mange forbliver udiagnosticerede eller oplever forsinket diagnose.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som:

- Giver diagnostisk afklaring og afslutter usikkerhed om fremtiden for patient/familie.
- Muliggør genetisk rådgivning, håndtering og opfølgning af patienter.
- Potentiale til at forhindre unødige (invasive) diagnostiske tiltag.
- Mulighed for individualiseret behandling pba. naturhistorien, fx fokuseret behandling ved kendt lokaliseret ødeme.
- Mulighed for individualiseret klinisk håndtering/opfølgning af evt. syndromiske følgesygdomme som fx indlæringsvanskeligheder eller øget risiko for kræft forbundet med nogle syndromer.
- Mulighed for familieudredning, samt opfølgning af risikopersoner, fx forebyggelse af lymfødeme.
- Bidrager til stratificering patienter til kliniske studier, fx ift. respons på konventionelle og kirurgiske behandlinger.
- Mulighed for målrettet behandling til udvalgte patienter/diagnoser, fx via genanvendelse af specifikke midler udviklet til onkologi.

Forfatterne konkluderer, at behandling af primær lymfødeme stadig er i sin vorden, samt at der er behov for yderligere forskning i bl.a. genotype-fænotype-korrelationer, med forventning om at øget viden vil bidrage til mere nøjagtig diagnose og nye/personlige behandlingsmuligheder. Forfatterne beskriver begrænsninger ifa. den relativt begrænsede viden om årsagssammenhænge ved primær lymfødeme, bl.a. betinget af at de sjældne, heterogene tilstande med et bredt fænotypisk spektrum, hvilket vanskeliggør et samlet overblik over bl.a. epidemiologien ved primær lymfødeme.

Bemærkning vedr. evidens

Litteraturgennemgangen omfatter seks sekundærartikler, heraf én klinisk retningslinje, der generelt vurderes at repræsentere en relativt højere grad af evidens, og fem ikke-systematiske reviews, der generelt vurderes at have en lav grad af evidens. På trods af variationer imellem de seks artikler beskrives overlappende fund vedr. diagnostisk udbytte og klinisk effekt, og studierne skønnes overordnet set at være repræsentative ift. patientgruppen.

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

Internationale erfaringer

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

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

Danmark

For patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme* omfatter tilbuddet om helgenomsekventering følgende indikationer:

- Iktyosis
- Epidermolysis bullosa
- Ektodermal dysplasi
- Palmoplantar keratodermi
- Primært lymfødem
- Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt, genetisk hudlidelse.

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

England

Genomics England ([GE](#)) og [National Health Service \(NHS\)](#) tilbyder ikke helgenomsekventering til indikationer indenfor specialiet dermatologi, men tilbyder flere forskellige andre typer af genetiske undersøgelser som hel-exomsekventering (WES), mikroarray og forskellige større genpaneler til udredning af hudsygdomme og primært lymfødem svarende til de danske indikationer.

Frankrig

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

- Genodermatose
- Primært lymfødem

Det kan bemærkes, at genodermatoser omfatter en række arvelige hudsygdomme, herunder de danske indikationer.

Sverige

I Sverige er Genomic Medicine Sweden ([GMS](#)) organiseret som et bottom-up initiativ med udgangspunkt i forskningsmiljøerne. Der foreligger ikke beskrivelse af patientgrupper eller indikationer, der tilbydes hel-

genomsekventering på nationalt plan. Helgenomsekventering benyttes flere steder som førstevalg ved mistanke om sjældne sygdomme. GMS har et dedikeret mål om at implementere helgenomsekventering for flere patientgrupper, herunder kræft nationalt.

Opsummering af tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme* i sammenlignelige lande

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

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

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

I anbefalingerne for patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme* er anført, at specialistnetværket (medio 2022) ikke er bekendt med steder i udlandet, hvor der systematisk foretages helgenomsekventeringer på de beskrevne indikationer.

Overlappende indikationer i sammenlignelige lande for patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme* (udgangspunktet er de danske indikationer)

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

Danmark: Indikationer for patientgruppen <i>svære arvelige hudsygdomme</i> , der tilbydes WGS i regi af NGC	England: Indikationer der tilbydes WGS i regi af NHS	Frankrig: Indikationer der tilbydes WGS i regi af PFMG 2025	Sverige: Indikationer der tilbydes WGS som førstevalg i regi af GMS på udvalgte hospitaler
Iktyosis Epidermolysis bullosa Ektodermal dysplasi Palmoplantar keratodermi Primært lymfødem Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt, genetisk hudlidelse.		Genodermatose Primært lymfødem	På tre universitetshospitaler tilbydes WGS som førstevalg ved mistanke om sjældne sygdomme. Yderligere regioner/universitetshospitaler er under implementering, med dedikeret mål om national implementering på sigt. I forskningsartikel af Stranneheim et al. (Stranneheim et al., 2021) beskrives erfaringer med klinisk helgenomsekventering ved sjældne sygdomme fra universitetshospitalet i Stockholm i perioden 2015 til 2019. Vurderet ud fra de rekvirerede analyser, blev helgenomsekventering tilbudt til indikationerne targeted gene panel og OMIM morbid gene panel, hvori der kan være hudsygdomme.

Referencer

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

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

Referenceliste

- Aşkın Ö, Engin B, Gencebay G, Tüzün Y. 2020. A multistep approach to the diagnosis of rare genodermatoses. *Clin Dermatol.* 38(4):
- Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, et al. 2020. Epidermolysis bullosa
- Brouillard P, Witte MH, Erickson RP, Damstra RJ, Becker C, et al. 2021. Primary lymphoedema. *Nat Rev Dis Primers.* 7(1):
- Callahan KP, Mueller R, Flibotte J, Largent EA, Feudtner C. 2022. Measures of Utility Among Studies of Genomic Medicine for Critically Ill Infants: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 5(8):e2225980
- Has C, Liu L, Bolling MC, Charlesworth A V., El Hachem M, et al. 2020. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 182(3):574–92
- Hayeems RZ, Dimmock D, Bick D, Belmont JW, Green RC, et al. 2020. Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genom Med.* 5(1):
- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, et al. 2020. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med.* 22(6):986–1004
- Ontario Health (Quality), Willcocks D, Soulodre C, Zierler A, Cowan K, et al. 2020. Ontario Health (Quality). Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 20(11):1
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, et al. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 350:
- Silverberg N. 2020. Emerging therapies in genodermatoses. *Clin Dermatol.* 38(4):462–66
- Stenzinger A, Moltzen EK, Winkler E, Molnar-Gabor F, Malek N, et al. 2023. Implementation of precision medicine in healthcare—A European perspective. *J Intern Med*
- Vahlquist A, Fischer J, Törmä H. 2018. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 19(1):51–66

Ordforklaring

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

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

Bilag til statusrapport



Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data

Status på implementering af helgenomsekventering

Antal helgenomsekventering per patientgruppe

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

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

Procestid

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

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

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Litteraturgennemgang

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

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

For uddybet metodebeskrivelse for litteraturgennemgang - se bilag 2.

Internationale erfaringer

Internationale erfaringer består af to dele:

a) Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen i sammenlignelige lande

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

b) Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

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

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

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

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

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

Klinikerperspektiv

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

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

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

Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang

Baggrund

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

Litteraturgennemgangen indeholder følgende elementer:

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

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

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

Systematisk litteraturgennemgang, PICO modellen

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

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

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

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

Søgeprotokol for systematisk litteraturgennemgang

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

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

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

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

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

Inklusions- og eksklusionskriterier

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

Overordnede inklusions- og eksklusionskriterier (kort)

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

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

Informationskilder

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

Søgestrategi

Databasesøgning

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

Publikationstyper

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

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

Informationskilder

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

Referencesøgning

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

Sprog og periode

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

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

Søgetermer

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

Screening, selektion og behandling af data

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

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

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

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

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

Ved screening på artikelniveau inddeles publikationer i følgende tre kategorier:

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

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

Dataekstrahering

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

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

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

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

Kvalitetsvurdering/vurdering af risiko for bias

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

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

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

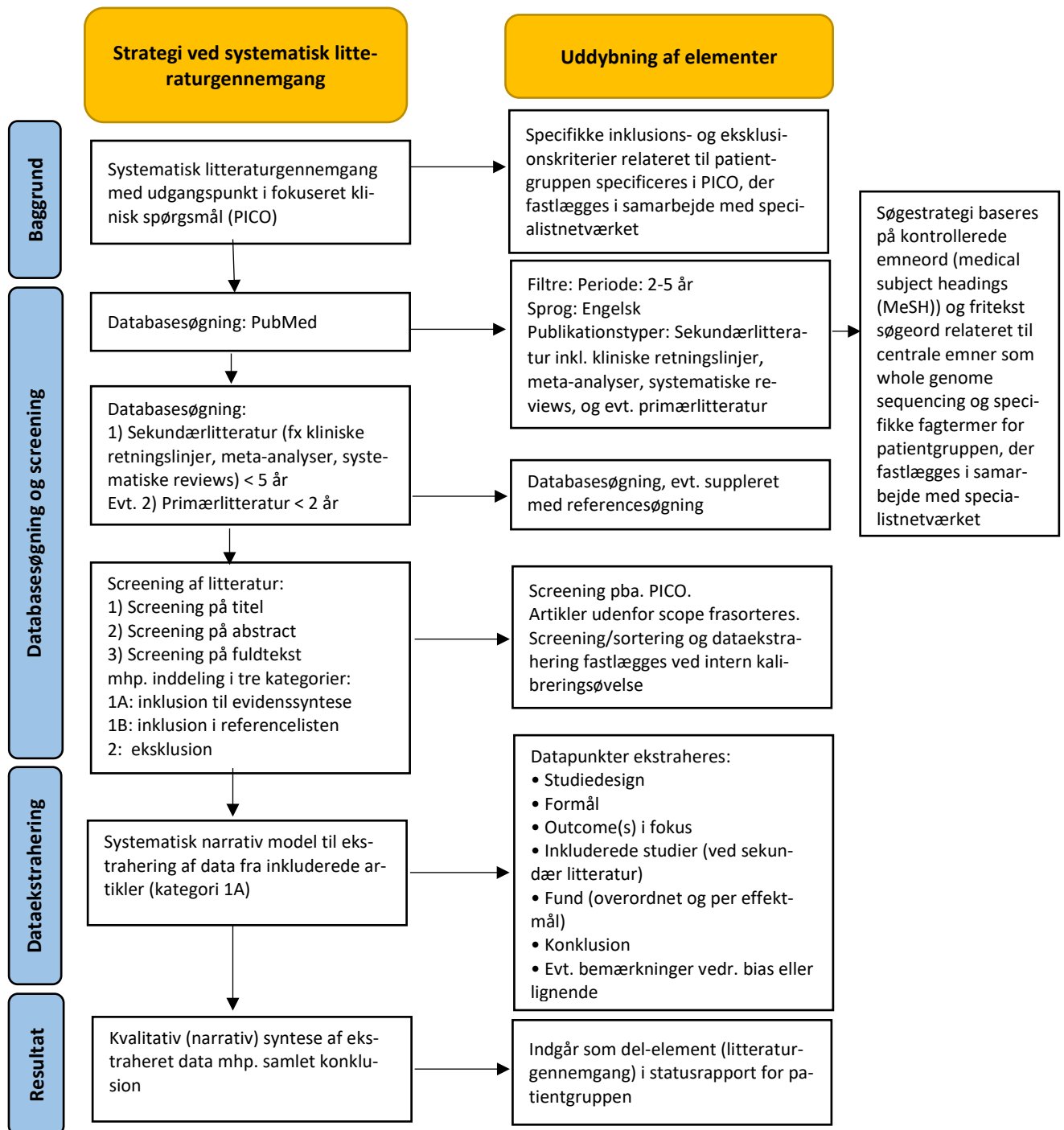
I de tilfælde, hvor Silvi.ai bidrager som reviewere, vil Silvi.ai vurdere kvalitet af evidens ud fra [Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence \(March 2009\)](#). Vurdering af evidenskvalitet fra Silvi.ai inddrages da i den samlede vurdering af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen.

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

Beskrivelse af resultaterne

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

Flowdiagram over strategi ved systematisk litteraturreview



Referencer

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

Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang

I dette notat:

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

Baggrund

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

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

Hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering (WGS) hos personer, hvor der mistænkes svære arvelige (genetisk betingede) hudsygdomme, herunder iktyosis, epidermolysis bullosa, ektodermal dysplasi, palmoplantar keratodermi, primært lymfødem eller udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt, genetisk hudlidelse, som defineret i patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme*?

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

Inklusionskriterier

Population (P)

- Børn og voksne hvor der mistænkes en svær arvelig hudsygdom, herunder iktyosis, epidermolysis bullosa, ektodermal dysplasi, palmoplantar keratodermi, primært lymfødem eller udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt, genetisk hudlidelse, som defineret i patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme*.
- Tilstanden kan være opstået/dokumenteret/diagnosticeret både i barndommen og voksenalderen.
- Studier der omfatter både børn og voksne kan indgå.

Intervention (I)

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

Comparison (sammenligning (C))

- Ikke udført WES/WGS.

Outcomes (O) (effektmål)

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

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

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

Eksklusionskriterier

Population

- Patienter/familier hvor den genetiske årsag til tilstanden er kendt forud for WES/WGS.
- WES/WGS hvor fokus som udgangspunkt *ikke* er mistanke om (mono)genetisk betinget svær arvelig hudsygdom, men i stedet mere almindeligt forekommende multifaktorielle eller erhvervede tilstande.
- WES/WGS foretaget alene som led i prænatal genetisk diagnostik.

Begrundelse for afgrænsning:

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

Intervention

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

Begrundelse for afgrænsning:

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

Outcome

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

Begrundelse for afgrænsning:

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

Reference

Hayeems, R. Z., Dimmock, D., Bick, D., Belmont, J. W., Green, R. C., Lanpher, B., Jobanputra, V., Mendoza, R., Kulkarni, S., Grove, M. E., Taylor, S. L., & Ashley, E. (2020). Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genomic Medicine*, 5(1).

Resultat af litteraturgennemgang

Søgestrategi og procedure for udvælgelse af studier

Søgestrategi - databasesøgning

Patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme* omfatter seks indikationer:

- Iktyosis
- Epidermolysis bullosa
- Ektodermal dysplasi
- Palmoplantar keratodermi
- Primært lymfødem
- Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt, genetisk hudlidelse.

I samarbejde med specialistnetværket blev besluttet en søgestrategi hvor der søges efter sekundærlitteratur, herunder kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews, til belysning af effekt af helgenomsekventering for patientgruppen som helhed.

Søgning efter sekundærlitteratur blev udført i november 2023 i PubMed databasen. Vi søgte efter engelsksproget sekundærlitteratur publiceret i perioden 2018 – november 2023, med en kombination af MeSH-termer og frit tekst søgeord relateret til patientgruppen. Det skal bemærkes, at på grund af et begrænset resultat ved søgningerne blev søgetermer relateret til både population, intervention (genetisk diagnostik) og publikationstype udvidet ad flere omgange, med det formål at favne patientgruppen bedst muligt. Det samlede resultat af databasesøgningen forblev dog relativt begrænset. Frem søgte artikler, samt artikler angivet af specialistnetværket, blev først screenet på titel og abstract, og herefter evt. på fuldt tekst ud fra dels de generelle kriterier for inklusion/eksklusion, fx publikationstype, periode og sprog, dels ud fra kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Vi ekskluderede artikler, der ikke vedrører WES/WGS, og hvor der ikke blev rapporteret en form for klinisk effekt. Desuden blev artikler der vedrører få patienter (fx <10) eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme ekskluderet, for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

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

Søgeprotokol og udvælgelsesproces

Databasesøgning	Database	Dato for søgning
Sekundærlitteratur	PubMed	7/11 2023

Søgekriterier

Sprog	Engelsk
Periode	Sekundærlitteratur: 2018 – 7/11 2023
Publikationstyper	Sekundærlitteratur herunder practice guideline, meta-analyse, systematisk review, Health Technology Assessment, validation study, comparative study, expert opinion, consensus statement, expert statement, joint position paper, scientific statement

Søgeprotokol - sekundærlitteratur

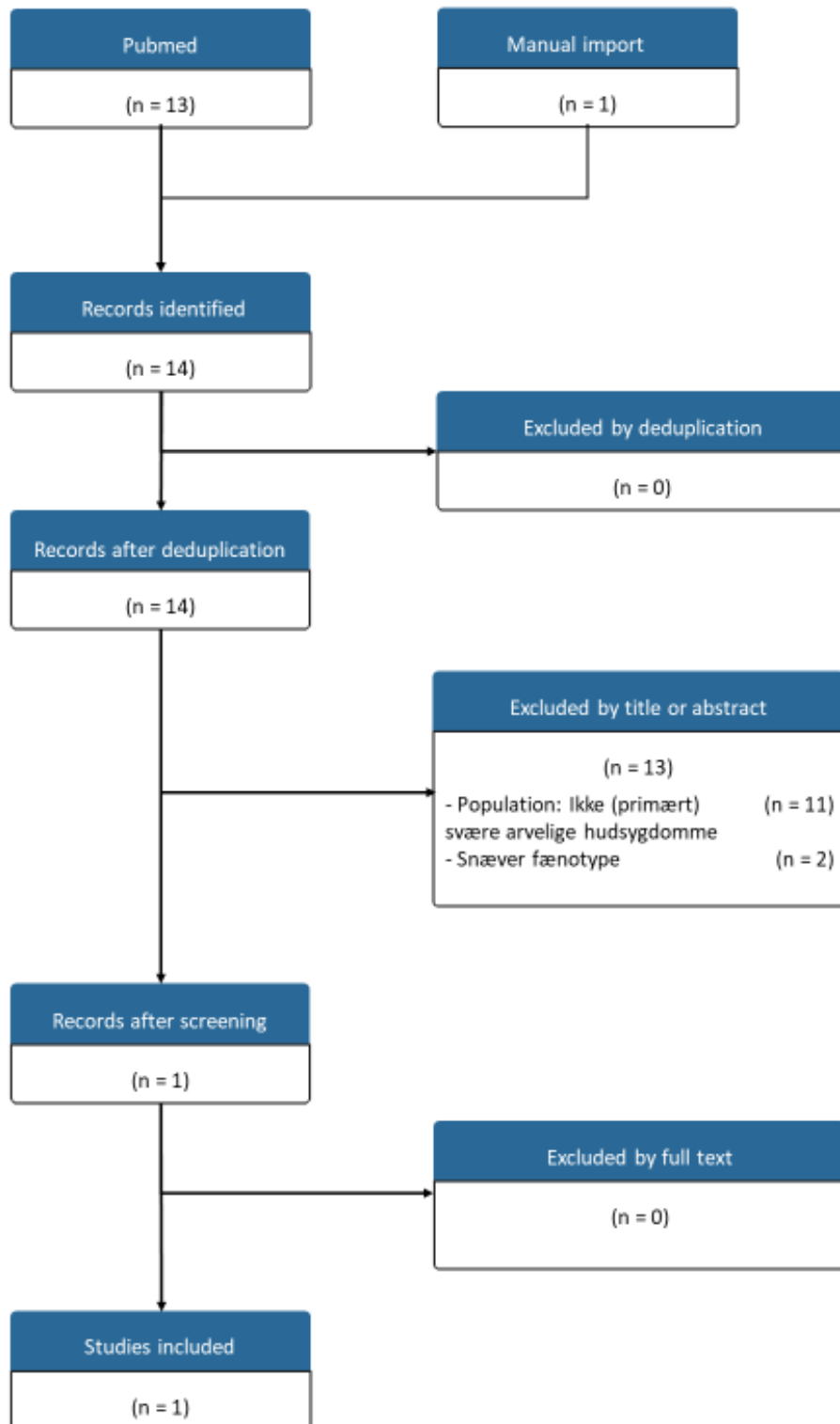
Search	Query	Results
#1	Search: "ichthyosis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/genetics"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/pathology"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/physiopathology"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/therapy"[MeSH Terms] OR "ichthyos**[text word] OR "epidermolysis bullosa/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/genetics"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/pathology"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/physiopathology"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/therapy"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa"[text word] OR "ectodermal dysplasia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/embryology"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/genetics"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/therapy"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia**[text word] OR "keratoderma, palmoplantar/diagnosis"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/genetics"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/pathology"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/physiopathology"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/therapy"[MeSH Terms] OR "palmoplantar keratoderma**[text word] OR "lymphatic abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphatic abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphatic abnormalities/pathology"[MeSH Terms] OR "lymphatic diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphatic diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphedema/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphedema/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphedema/genetics"[MeSH Terms] OR "primary lymphoedema**[text word] OR "skin diseases, genetic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/genetics"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/pathology"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/physiopathology"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/therapy"[MeSH Terms] OR "rare skin disorder**[text word] OR "rare skin disease**[text word] OR "genetic skin disease**[text word] OR "genetic skin disorder**[text word] OR "hereditary skin disease**[text word] OR "hereditary skin disorder**[text word] OR "genodermatos**[text word] Sort by: Most Recent	122,056
#2	Search: (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc**[Text Word]) OR "Genetic test**[Text Word] OR "Next generation sequenc**[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test**[text word] OR "Exome sequencing"[text word] OR "Genome sequencing"[text word] OR "Genetic test**") AND ("ichthyosis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/genetics"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/pathology"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/physiopathology"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/therapy"[MeSH Terms] OR "ichthyos**[text word] OR "epidermolysis bullosa/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/genetics"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/pathology"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/physiopathology"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/therapy"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa"[text word] OR "ectodermal dysplasia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/embryology"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/genetics"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/therapy"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia**[text word] OR "keratoderma, palmoplantar/diagnosis"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/genetics"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/pathology"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/physiopathology"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/therapy"[MeSH Terms] OR "palmoplantar keratoderma**[text word] OR "lymphatic abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphatic abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphatic abnormalities/pathology"[MeSH Terms] OR "lymphatic diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphatic diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphedema/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphedema/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphedema/genetics"[MeSH Terms] OR "primary lymphoedema**[text word] OR "skin diseases, genetic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/genetics"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/pathology"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/physiopathology"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/therapy"[MeSH Terms] OR "rare skin disorder**[text word] OR "rare skin disease**[text word] OR "genetic skin disease**[text word] OR "genetic skin disorder**[text word] OR "hereditary skin disease**[text word] OR "hereditary skin disorder**[text word] OR "genodermatos**[text word]) Sort by: Most Recent	4,603
#3	Search: (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter] OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline**[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion**[Title] OR "consensus statement**[Title] OR "expert statement**[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "position statement**[Title] OR "scientific statement**[Title])) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc**[Text Word]) OR "Genetic test**[Text Word] OR "Next generation sequenc**[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test**[text word] OR "Exome sequencing"[text word] OR "Genome sequencing"[text word] OR "Genetic test**") AND ("ichthyosis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/genetics"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/pathology"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/physiopathology"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/therapy"[MeSH Terms] OR "ichthyos**[text word] OR "epidermolysis bullosa/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/genetics"[MeSH Terms] OR "epidermolysis	24

Search	Query	Results
	<p>bullosa/pathology"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/physiopathology"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/therapy"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa"[text word] OR "ectodermal dysplasia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/embryology"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/genetics"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/therapy"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia*[text word] OR "keratoderma, palmoplantar/diagnosis"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/genetics"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/pathology"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/physiopathology"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/therapy"[MeSH Terms] OR "palmoplantar keratoderm*[text word] OR "lymphatic abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphatic abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphatic abnormalities/pathology"[MeSH Terms] OR "lymphatic diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphatic diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphedema/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphedema/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphedema/genetics"[MeSH Terms] OR "primary lymphoedema*[text word] OR "skin diseases, genetic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/genetics"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/pathology"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/physiopathology"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/therapy"[MeSH Terms] OR "rare skin disorder*[text word] OR "rare skin disease*[text word] OR "genetic skin disease*[text word] OR "genetic skin disorder*[text word] OR "hereditary skin disease*[text word] OR "hereditary skin disorder*[text word] OR "genodermatos*[text word])) Sort by: Most Recent</p>	
#4	<p>Search: ("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline*[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*[Title] OR "consensus statement*[Title] OR "expert statement*[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "position statement*[Title] OR "scientific statement*[Title]) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word] OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*[Text Word] OR "Genetic test*[Text Word] OR "Next generation sequenc*[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*[text word] OR "Exome sequencing"[text word] OR "Genome sequencing"[text word] OR "Genetic test*") AND ("ichthyosis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/genetics"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/pathology"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/physiopathology"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/therapy"[MeSH Terms] OR "ichthyos*[text word] OR "epidermolysis bullosa/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/genetics"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/pathology"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/physiopathology"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/therapy"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa"[text word] OR "ectodermal dysplasia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/embryology"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/genetics"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/therapy"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia*[text word] OR "keratoderma, palmoplantar/diagnosis"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/genetics"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/pathology"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/physiopathology"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/therapy"[MeSH Terms] OR "palmoplantar keratoderm*[text word] OR "lymphatic abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphatic abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphatic abnormalities/pathology"[MeSH Terms] OR "lymphatic diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphatic diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphedema/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphedema/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphedema/genetics"[MeSH Terms] OR "primary lymphoedema*[text word] OR "skin diseases, genetic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/genetics"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/pathology"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/physiopathology"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/therapy"[MeSH Terms] OR "rare skin disorder*[text word] OR "rare skin disease*[text word] OR "genetic skin disease*[text word] OR "genetic skin disorder*[text word] OR "hereditary skin disease*[text word] OR "hereditary skin disorder*[text word] OR "genodermatos*[text word])))) Sort by: Most Recent</p>	15
#5	<p>Search: ("english"[Language]) AND ("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline*[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*[Title] OR "consensus statement*[Title] OR "expert statement*[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "position statement*[Title] OR "scientific statement*[Title]) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word] OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*[Text Word] OR "Genetic test*[Text Word] OR "Next generation sequenc*[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*[text word] OR "Exome sequencing"[text word] OR "Genome sequencing"[text word] OR "Genetic test*") AND ("ichthyosis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/genetics"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/pathology"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/physiopathology"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/therapy"[MeSH Terms] OR "ichthyos*[text word] OR "epidermolysis bullosa/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/genetics"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/pathology"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/physiopathology"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/therapy"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa"[text word] OR "ectodermal dysplasia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/embryology"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/genetics"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/therapy"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia*[text word] OR "keratoderma, palmoplantar/diagnosis"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/genetics"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/pathology"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/physiopathology"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/therapy"[MeSH Terms] OR "palmoplantar keratoderm*[text word] OR "lymphatic abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphatic abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphatic abnormalities/pathology"[MeSH Terms] OR "lymphatic diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphatic diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphedema/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphedema/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphedema/genetics"[MeSH Terms] OR "primary lymphoedema*[text word] OR "skin diseases, genetic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/genetics"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/pathology"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/physiopathology"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/therapy"[MeSH Terms] OR "rare skin disorder*[text word] OR "rare skin disease*[text word] OR "genetic skin disease*[text word] OR "genetic skin disorder*[text word] OR "hereditary skin disease*[text word] OR "hereditary skin disorder*[text word] OR "genodermatos*[text word])))) Sort by: Most Recent</p>	13

Search	Query	Results
	<p>OR "expert statement*"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "position statement*"[Title] OR "scientific statement*"[Title])) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word]) OR "Genetic test*"[Text Word] OR "Next generation sequenc*"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*"[text word] OR "Exome sequencing"[text word] OR "Genome sequencing"[text word] OR "Genetic test*") AND ("ichthyosis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/genetics"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/pathology"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/physiopathology"[MeSH Terms] OR "ichthyosis/therapy"[MeSH Terms] OR "ichthyos*"[text word] OR "epidermolysis bullosa/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/genetics"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/pathology"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/physiopathology"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa/therapy"[MeSH Terms] OR "epidermolysis bullosa"[text word] OR "ectodermal dysplasia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/embryology"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/genetics"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia/therapy"[MeSH Terms] OR "ectodermal dysplasia*"[text word] OR "keratoderma, palmoplantar/diagnosis"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/genetics"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/pathology"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/physiopathology"[MeSH Terms] OR "keratoderma, palmoplantar/therapy"[MeSH Terms] OR "palmoplantar keratoderm*"[text word] OR "lymphatic abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphatic abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphatic abnormalities/pathology"[MeSH Terms] OR "lymphatic diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphatic diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphedema/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphedema/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphedema/genetics"[MeSH Terms] OR "primary lymphoedema*"[text word] OR "skin diseases, genetic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/genetics"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/pathology"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/physiopathology"[MeSH Terms] OR "skin diseases, genetic/therapy"[MeSH Terms] OR "rare skin disorder*"[text word] OR "rare skin disease*"[text word] OR "genetic skin disease*"[text word] OR "genetic skin disorder*"[text word] OR "hereditary skin disease*"[text word] OR "hereditary skin disorder*"[text word] OR "genodermatos*"[text word]))) Sort by: Most Recent</p>	

Resultat af litteratursøgning – sekundærlitteratur

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur.
Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Samlet resultat af litteraturgennemgang

Søgestrategien til databasesøgning blev, som beskrevet ovenfor, tilpasset ad flere omgange for at favne patientgruppen bedst muligt, og resulterede samlet i identifikation af 13 sekundærartikler. Ved den efterfølgende screening blev alle 13 artikler ekskluderet, de fleste fordi populationen ikke primært fokuserede på svære arvelige hudsygdomme, men i stedet på indikationer dækket af andre patientgrupper, bl.a. cancer, sjældne sygdomme og arvelige hæmatologiske sygdomme.

Referencer angivet af specialistnetværket blev screenet ud fra de samme kriterier som artikler fundet ved databasesøgning. Screeningen resulterede i inklusion af fem sekundærartikler (Aşkın et al. 2020; Bardhan et al. 2020; Brouillard et al. 2021; Silverberg 2020; Vahlquist et al. 2018).

På grund af det begrænsede resultat ved databasesøgningen besluttede vi at supplere med referencesøgning via referencer fra hhv. databasesøgningen og fra inkluderede artikler angivet af specialistnetværket. Dette resulterede i inklusion af én yderligere sekundærartikel (Has et al. 2020) (illustreret som manuel import i flowdiagram over litteratursøgning for sekundærlitteratur ovenfor).

I alt danner seks artikler dermed grundlag for evidenssyntesen. De inkluderede artikler fremgår af referencelisten (Referencer til evidenssyntesen) nedenfor. Vurdering af alle referencer fra specialistnetværket fremgår af oversigt sidst i dokumentet.

Resumé af seks artikler inkluderet til evidenssyntese

Forklaring til tabeller med resumé:

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

Table: Baggrundsinformation for sekundærlitteratur vedr. svære arvelige hudsygdomme

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations
Aşkin et al. 2020	A multistep approach to the diagnosis of rare genodermatoses	Patients with rare genodermatoses	Turkey (authors)/International (literature review)	Children and adults	Review (non-systematic)	Overview of rare genodermatoses based on non-systematic review of literature, including natural history, cutaneous and extracutaneous manifestations. A multistep approach to diagnosis including clinical evaluation and laboratory tests including genetic testing is presented. Methods not described further.	Genetic testing for genodermatoses. Includes considerations and description of whole exome and whole genome sequencing (WES/WGS).	No limitations relating to the review are described.
Bardhan et al. 2020	Epidermolysis bullosa	Patients with epidermolysis bullosa (EB)	International	Children and adults	Review (non-systematic)	Overview of epidermolysis bullosa (EB) based on non-systematic review of literature, including epidemiology, clinical manifestations, comorbidities, EB-subtypes and diagnostic algorithm	Genetic testing for epidermolysis bullosa. Includes considerations and description of whole exome and whole genome sequencing (WES/WGS).	No limitations relating to the review are described. Limitations relating to EB diagnosis/research include: the heterogeneity of EB limit generic research questions and a stratified approach to assessing clinical problems, disease complications

						for EB including genetic testing. Methods not described further.		and optimal treatments. Despite recent advancement including discovery of several new EB-genes, some knowledge gaps remain. However, improved molecular testing is anticipated the next few years, which is expected to push forward development of existing and new translational activities/therapies.
Brouillard et al. 2021	Primary lymphoedema	Patients with primary lymphoedema (PLE)	International	Children and adults	Review (non-systematic)	Overview of primary lymphoedema (PLE) based on non-systematic review of literature, including epidemiology, pathophysiology, genetic basic, clinical manifestations, comorbidities, diagnosis including genetic testing, and management. Methods not described further.	Genetic testing for primary lymphoedema. Includes considerations and description of whole exome and whole genome sequencing (WES/WGS).	Current treatments of PLE are often limited to alleviating symptoms or surgery, highlighting the need for better understanding of underlying causes of PLE to enable development of novel treatments. The current hypothesis is that most cases have a genetic origin, although a causative mutation is identified in only one-third of affected individuals. Thus, current knowledge on genetics of PLE remains limited, potentially due to PLE being rare diseases with many rare/private mutations. Furthermore, several genes have been discovered just recently

								which, combined with variable expressivity and reduced penetrance, make it difficult to have a comprehensive overview of the epidemiology of PLE.
Has et al. 2020	Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa	Patients with inherited epidermolysis bullosa (EB)	International	Children and adults	Clinical practice guideline based on review of literature	Clinical practice guideline on laboratory diagnosis of inherited epidermolysis bullosa (EB), providing a flowchart for making an accurate diagnosis in case of clinical suspicion of EB. The guideline was developed on behalf of DEBRA (Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association) International, by the Clinical practice guideline (CPG) development group, with 16 members from 12 countries, including clinicians, geneticists and patient representatives. The evidence-based clinical recommendations were based on literature review and critical appraisal of 64 in-	Genetic testing for epidermolysis bullosa. Includes description of and recommendations for whole-exome- and whole-genome sequencing (WES/WGS).	Limitations include: The guideline is based on the best data available at the time. EB are rare diseases and most of the subtypes are ultraorphan conditions, which limit genotype–phenotype correlations, and require an individualized diagnostic strategy. Recommendations and limitations are described for each laboratory diagnostic method including genetic testing. However, due to differences in diagnostic equipment, methods, and reimbursement policies, local (reasonable) adjustments to the recommended approach may be necessary. Experimental/functional studies as well as prenatal and preimplantation genetic testing are beyond the scope of the guideline.

						cluded studies by pre-defined criteria, and international peer review prior to approval.		
Silverberg 2020	Emerging therapies in genodermatoses	Patients with genodermatoses	International	Children and adults	Review (non-systematic)	The following contribution reviews some of the newest advancements in therapeutics of genodermatoses made possible by the advanced technology, based on review of literature including published studies on emerging therapies. Methods not elaborated further.	Genetic testing for genodermatoses including mentioning of whole exome sequencing (WES).	No limitations are mentioned relating to the review or to genodermatoses.
Vahlquist et al. 2018	Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment	Patients with inherited nonsyndromic ichthyoses	International	Children and adults	Review (non-systematic)	Based on review of the literature, this paper reviews pathophysiology, diagnosis and treatment of nonsyndromic ichthyoses, focusing on new knowledge about the pathophysiology, which will hopefully lead to novel ideas about therapy. Methods are not elaborated further.	Genetic testing for ichthyoses. Includes description of whole exome and whole genome sequencing (WES/WGS).	No limitations relating to the review are described.

Tabel: Resultater for sekundærlitteratur vedr. svære arvelige hudsygdomme

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Aşkın et al. 2020	Aim/objective is not specified, apart from: "When a hereditary skin disorder or syndrome is suspected, a multistep approach is needed to establish a correct diagnosis."	More than 560 genetic skin diseases have been described. Genetic testing is described to contribute to differentiation of genetically heterogeneous genodermatoses, e.g. epidermolysis bullosa, ichthyoses or albinism. No results relating to diagnostic yield are presented.	Genodermatoses are heritable skin diseases that may harbor extracutaneous (syndromic) findings, as well as increased risk of malignancy, and can cause significant morbidity and mortality. Diagnosis is challenging due to their rarity and diversity, with initial manifestations not always being clinically diagnostic, and thus depends on combined clinical and laboratory examinations. Clinical utility of an early accurate (genetic) diagnosis include: <ul style="list-style-type: none"> • Differentiation of similar genodermatoses is crucial to initiate treatment for skin manifestations and allows early identification of potential extracutaneous abnormalities. • Allows close follow-up of patients at risk for associated malignancies. • Enables trauma prophylaxis for disorders with skin fragility. • May guide ongoing management and treatment. 	NA	Many genodermatoses present at birth or early in life, continue as chronic conditions, and may be progressive, with multiorgan involvement, associated malignancies, and serious morbidity, and even mortality. An early and correct diagnosis is crucial to diminish signs and clinical manifestations and permit a prognosis for the disorder. This is mostly provided with a clinical examination and molecular testing. An algorithmic approach to diagnosis is the first and most important step for targeted therapy and to raise the standard of the patient's quality of life. Recommended approach to genetic testing include: <ul style="list-style-type: none"> • Targeted testing, e.g. Sanger or gene panel, is recommended when specific/certain phenotypes are suspected. • WES/WGS may be considered for disorders with less specific or atypical clinical manifestations, or if targeted testing has failed to diagnose.

			<ul style="list-style-type: none"> • Enables prognostication, education and testing within families. 		
Bardhan et al. 2020	In this Primer (review), we discuss the key aspects of the current and future EB landscape, covering epidemiology, pathophysiology and carcinogenesis to clinical developments and novel therapeutic strategies.	Over 30 subtypes of EB have been recognized, with associated pathogenic mutations in 16 genes. In one subtype, EB simplex, 75% of patients harbour mutations in two keratin encoding genes, though some patients carry mutations in other genes, including e.g. variants in <i>PLEC</i> associated with EB and muscular dystrophy described in app. 8% of EB simplex cases.	<p>Epidermolysis bullosa (EB) are inherited heterogeneous rare genodermatoses, characterized by mucocutaneous fragility and a broad phenotypic spectrum with potentially severe extracutaneous manifestations. The prognosis varies enormously depending on the subtype, from early mortality in severe junctional EB (mean age of death ~6 months), to no effect on longevity in EB simplex; or a cumulative risk of death from metastatic squamous cell carcinoma (SCC) of 38,7% by age 35 years/78,8% by age 55 years in severe recessive dystrophic EB. Due to partly overlapping phenotypes, particularly in the early stages, a precise diagnosis relies on clinical and paraclinical features and mutational analysis. Clinical utility of a genetic diagnosis includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirms diagnosis. • Provide basis for stratification and prognostication of complications. 	Table 2 Differential diagnosis of EB. Fig. 4 Diagnostic algorithm for EB. Table 3 Ongoing interventional clinical trials in EB.	Improvements in gene sequencing technology promise faster, cheaper and more comprehensive diagnosis, paving the way for identification of new genes and ultimately personalized treatments. Pre-clinical advances in cell-based protein replacement and gene therapies are paving the way for clinical successes, raising hopes among patients and clinicians. Overall, the multiplicity of therapeutic efforts underlines the move towards stratified or individualized treatment approaches for EB, a trend that is likely to develop further in coming years. A diagnostic algorithm is presented including recommendations for genetic testing depending on the clinical phenotype.

			<ul style="list-style-type: none"> • Guides optimal management and surveillance for potential extracutaneous (syndromic) manifestations and/or for a (high) risk of skin cancer with some forms. • Informs genetic counseling including risk of transmission. • Enables prenatal diagnosis and/or preimplantation genetic diagnosis (PGD). • Potential for targeted treatment including gene therapy for specific EB-subtypes in ongoing clinical trials. • Plan (level of) care e.g. in severe recessive junctional EB with a high neonatal mortality, where clinical management should be symptom-based rather than aggressive therapies. 		
Brouillard et al. 2021	The focus of this Primer (review) is on PLE, an umbrella term that covers all developmental lymphatic anomalies leading to a failure of the lymphatic system	Mutations in numerous genes involved in formation and expansion of the lymphatic system have been identified in syndromic and non-syndromic forms of PLE, although our understanding of the pathophysiological mechanisms un-	Primary lymphoedema (PLE) are rare, clinically and genetically heterogeneous disorders of the lymphatic system. PLE can be isolated or part of a syndrome, and can present at birth or later in life. It is often chronic, worsens if untreated and associated with	Table 1 Confirmed lymphoedema genes and loci. Fig. 4 Recurrent manifestations associated with rare syndromic	The management of PLE is still in its infancy, partly due to the clinical and genetic heterogeneity, broad phenotypic spectrum, and still limited understanding of the pathogenetic events leading to the disease and the underlying genetic causes. Improved understanding of the underlying genetic origins of PLE will translate into more accurate diagnosis

	<p>and swelling of any part of the body. Current treatments of PLE are often limited to alleviating symptoms or surgery, highlighting the need for better understanding of underlying causes of PLE to enable development of novel treatments.</p>	<p>derlying PLE is still incomplete. The current hypothesis is that most cases of PLE have a genetic origin, and a causative mutation is identified in about 30%. For about 70% of patients, an underlying genetic defect has not yet been discovered but is probably present in many.</p>	<p>reduced quality of life. Diagnosis relies on imaging, clinical, and genetic evaluation, but may be difficult, and many remain undiagnosed or experience delayed diagnosis.</p> <p>Clinical utility of a genetic diagnosis includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enables genetic counselling, management and follow-up of patients, and may prevent unnecessary (invasive) diagnostic measures. • Tailored therapy based on the natural history, e.g. focused management of (known) localized swelling. • Allows individualized clinical management, i.e. for syndromic comorbidities such as learning difficulties, or surveillance for cancer associated with some syndromes. • Ends uncertainty about the future for patient/family. • Allows family screening and at-risk family members to be informed and establish preventive measures, e.g. of lymphoedema. • Help stratify patients for clinical research studies, 	<p>PLEs. Fig. 5 Proposed classification of lymphatic anomaly phenotypes.</p>	<p>and prognosis and personalized treatment. However, further research on phenotypic variability and genotype–phenotype correlations is needed.</p>
--	--	--	--	--	---

			<p>i.e. response to conventional and surgical treatments.</p> <ul style="list-style-type: none"> Targeted treatment is available for some patients with complicated PLE, e.g. through repurposing of small-molecule inhibitors developed for oncology. 		
Has et al. 2020	<p>The overall objective of this guideline is to provide the user with information on the laboratory diagnosis of inherited epidermolysis bullosa (EB) to improve outcomes. Users of the guideline will be clinicians, geneticists, patients and their families.</p>	<p>Disease-causing variants in at least 21 different genes account for the genetic and allelic heterogeneity of EB. Targeted/Sanger sequencing requires preselection of candidate gene(s), and may resolve up to 75% of cases with EB simplex, leaving up to 25% unresolved.</p>	<p>Inherited EB are rare genetic skin disorders with four main types and >30 subtypes. EB is clinically heterogeneous with a broad spectrum of severity, ranging from severe generalized neonatal/congenital cutaneous fragility with potential extracutaneous (syndromic) involvement, often resulting in a limited lifespan, to mild localized skin fragility that may develop later in life. In some, e.g. infants and individuals with mild clinical manifestations, diagnosis may rely on laboratory diagnosis.</p> <p>Clinical utility of a genetic diagnosis includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Clarification of the diagnosis, prognosis and inheritance. 	<p>Fig 2. Flowchart of laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa (EB). Table 1 Summary of key recommendations for laboratory diagnosis of EB. Table 4 Comparisons of the main methods for laboratory diagnosis of EB: genetic testing</p>	<p>Based on the literature research and appraisal, future research is needed to address issues regarding EB laboratory diagnosis, including i.e. sensitivity, time to diagnosis; costs per patient for different EB laboratory diagnostic methods; interpretation of sequence variants, clinical trials and precision medicine; and inter- and extrafamilial variability of EB.</p> <p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> EB laboratory diagnosis should be performed with the first clinical suspicion of EB, and in laboratories with documented specific expertise. Genetic testing is always recommended for the diagnosis of EB; the strategy depending on the clinical phenotype and setting: Targeted testing may be relevant in cases with characteristic clinical features and limited genetic heterogeneity, whereas more comprehensive testing (e.g. WES/WGS) is recommended in EB (sub)types with more genetic heterogeneity, cases with uncharacteristic findings or no clear candidate gene(s).

			<ul style="list-style-type: none"> • Enables early prognostication of severity and potential extracutaneous (syndromic) manifestations. • Decision making for patient management. • Informed genetic counseling including recurrence risk and potential for prenatal or preimplantation genetic diagnosis. • Long-term surveillance and management of possible complications. • Potential inclusion in clinical trials. With upcoming targeted therapies, a genetic diagnosis becomes even more important. 		
Silverberg 2020	The following contribution reviews some of the exciting, emerging genetic therapies in genodermatoses that have been made possible by the advanced technology.	The next generation of genetics is described to have yielded knowledge on novel genes, how they interact in the development of disease, and novel disease-pathways. As a result of the recent advancement in sequencing, the genetic origins and knowledge of genodermatoses have increased, opening the possibility of early genetic and therapeutic interventions targeted to specific genetic illnesses. No results relating	The review presents selected conditions to demonstrate the role of genetic identification and timed therapeutics in the real-world setting. Although many are experimental, they hold tremendous promise for the future of elimination of genodermatoses. Examples of clinical trials/emerging therapies include: <ul style="list-style-type: none"> • Clinical trials have been successful in reduction and control of benign and malignant tumors associated 	Table 1 Ustekinumab in genodermatoses.	Advancement in gene therapy is linked with technology. Understanding the basis of illness is required to develop targeted therapeutics. The review concludes that the examples illustrate how understanding of the pathogenesis, through improved genetic screening and sequencing, permits the identification of novel and effective targeted therapeutics. The future of genodermatosis therapy is exceptionally bright, and the next decade will be the decade in which we may even experience sustained cures for several severely disabling genodermatoses.

		to diagnostic yield are presented.	<p>with neurofibromatosis type 1 (NF1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoclonal antibody therapy has reduced disease severity in congenital ichthyosis. • Specific genodermatoses with mutations in the lipid pathway have shown dramatic clinical improvement following topical cholesterol lowering medications. • One study has explored gene editing for severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa. • One study, with in utero correction through provision of crucial regulatory proteins in three pregnancies, resulted in (partly) correction of the phenotype. 		
Vahlquist et al. 2018	This paper reviews the most important aspects of nonsyndromic ichthyoses, focusing on new knowledge about the pathophysiology of the disorders, which will hopefully lead to novel	Hereditary ichthyoses are due to mutations in >30 different genes, and may be syndromic or nonsyndromic. Through extensive screening of ichthyosis-related genes, virtually all investigated patients with nonsyndromic ichthyosis can be molecularly diagnosed. For example, in a study of 132 patients with	Hereditary ichthyoses are genetically and phenotypically heterogeneous. They may be syndromic or nonsyndromic, localized or generalized, mild or severe, but generally characterized by life-long skin problems and - in the severe types - high morbidity and distress for patients and families. Clinical diagnosis may be difficult/impossible due to	NA	A molecular diagnosis is increasingly feasible in patients with ichthyosis and is essential for giving correct genetic counseling about prognosis and treatment. Hopefully, a rapidly expanding knowledge about the skin barrier pathophysiology in ichthyosis will soon lead to new and more adaptable treatment options for patients who have these life-long and often incapacitating diseases. To further improve the quality of life of

	<p>ideas about therapy.</p>	<p>autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI), causative mutations were found in 85-90% of cases.</p>	<p>overlapping clinical manifestations, where genetic testing may be the only method for differential diagnosis. Clinical utility of a genetic diagnosis includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirms diagnosis. • Knowledge of potential systemic consequences can help direct management; i.e. patients at risk of developing atopic sensitization, or needing specific nutrient requirements; or explain/direct treatment response, e.g. for topical treatments or systemic treatment with retinoids. • Essential for genetic counseling including prognosis and therapeutic options. • Potential for future novel and more individualized treatment options; e.g. recent experimental studies include enzyme replacement and substitution therapies relating to specific gene mutations. 		<p>patients with ichthyosis, various psychosocial and practical aspects of daily life should also be addressed by future research. On the basis of new knowledge about the pathophysiology of different types of ichthyoses, novel and more individualized treatment options will hopefully soon become available.</p>
--	-----------------------------	---	---	--	--

Referencer til evidenssyntesen

- Aşkın Ö, Engin B, Gencebay G, Tüzün Y. 2020. A multistep approach to the diagnosis of rare genodermatoses. *Clin Dermatol.* 38(4):
- Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, et al. 2020. Epidermolysis bullosa
- Brouillard P, Witte MH, Erickson RP, Damstra RJ, Becker C, et al. 2021. Primary lymphoedema. *Nat Rev Dis Primers.* 7(1):
- Has C, Liu L, Bolling MC, Charlesworth A V., El Hachem M, et al. 2020. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 182(3):574–92
- Silverberg N. 2020. Emerging therapies in genodermatoses. *Clin Dermatol.* 38(4):462–66
- Vahlquist A, Fischer J, Törmä H. 2018. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 19(1):51–66

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

Referencer angivet af specialistnetværket	Vurdering efter screening	Begrundelse for vurdering
Sekundærlitteratur		
Mazereeuw-Hautier J, Hernandez-Martin A, O'Toole EA, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. Br J Dermatol. 2019;180(3):484-95.	Ekskluderet	Intervention <WES/WGS
Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. Br J Dermatol. 2019;180(2):272-81.	Ekskluderet	Intervention <WES/WGS
Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, et al. Epidermolysis bullosa. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):78.	Inkluderet	
Wright JT, Fete M, Schneider H, Zinser M, Koster MI, Clarke AJ, et al. Ectodermal dysplasias: Classification and organization by phenotype, genotype and molecular pathway. Am J Med Genet A. 2019;179(3):442-7.	Ekskluderet	Intervention <WES/WGS
Thomas BR, O'Toole EA. Diagnosis and Management of Inherited Palmoplantar Keratodermas. Acta Derm Venereol. 2020;100(7):adv00094.	Ekskluderet	Intervention <WES/WGS
Brouillard P, Witte MH, Erickson RP, Damstra RJ, Becker C, Quere I, et al. Primary lymphoedema. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):77.	Inkluderet	
Askin O, Engin B, Gencebay G, Tuzun Y. A multistep approach to the diagnosis of rare genodermatoses. Clin Dermatol. 2020;38(4):399-407.	Inkluderet	
Gordon K, Varney R, Keeley V, Riches K, Jeffery S, Van Zanten M, et al. Update and audit of the St George's classification algorithm of primary lymphatic anomalies: a clinical and molecular approach to diagnosis. J Med Genet. 2020;57(10):653-9.	Ekskluderet	Intervention <WES/WGS
Silverberg N. Emerging therapies in genodermatoses. Clin Dermatol. 2020;38(4):462-6.	Inkluderet	

De Rosa L, Latella MC, Secone Seconetti A, Cattelani C, Bauer JW, Bondanza S, et al. Toward Combined Cell and Gene Therapy for Genodermatoses. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2020;12(5)	Ekkluderet	Outcomes – fokus på grundforskning, ikke konkret rapportering af klinisk effekt af WES/WGS
Subramaniam KS, Antoniou MN, McGrath JA, Lwin SM. The potential of gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol. 2022;186(4):609-19.	Ekkluderet	Outcomes – fokus på grundforskning, ikke konkret rapportering af klinisk effekt af WES/WGS, og intervention <WES/WGS
Bodemer C, Steijlen P, Mazereeuw-Hautier J, O'Toole EA. Treatment of hereditary palmoplantar keratoderma: a review by analysis of the literature. Br J Dermatol. 2021;184(3):393-400.	Ekkluderet	Intervention <WES/WGS
Vahlquist A, Fischer J, Torma H. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2018;19(1):51-66.	Inkluderet	
Ellis A, Risk JM, Maruthappu T, Kellsell DP. Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:126.	Ekkluderet	Ældre end 01.01.2018
Primærlitteratur		
Sitek JC, Kulseth MA, Rypdal KB, Skodje T, Sheng Y, Retterstol L. Whole-exome sequencing for diagnosis of hereditary ichthyosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(6):1022-7.	Ekkluderet	Ældre end 01.01.2021
Harjama L, Karvonen V, Kettunen K, Elomaa O, Einarsson E, Heikkilä H, et al. Hereditary palmoplantar keratoderma - phenotypes and mutations in 64 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(9):1874-80.	Ekkluderet	Outcomes – ikke konkret rapportering af klinisk effekt af WES/WGS
Alexopoulos A, Kakourou T. CHILD Syndrome: Successful Treatment of Skin Lesions with Topical Simvastatin/Cholesterol Ointment--A Case Report. Pediatr Dermatol. 2015;32(4):e145-7.	Ekkluderet	Ældre end 01.01.2021
Paller AS. Pathogenesis-Based Therapy With Repurposed Biologics for Monogenic Inflammatory Skin Disorders. JAMA Dermatol. 2020;156(8):839-41.	Ekkluderet	Publication type (Editorial)
Hirsch T, Rothoef T, Teig N, Bauer JW, Pellegrini G, De Rosa L, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. Nature. 2017;551(7680):327-32.	Ekkluderet	Ældre end 01.01.2021
Schneider H, Faschingbauer F, Schuepbach-Mallepell S, Korber I, Wohlfart S, Dick A, et al. Prenatal Correction of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. N Engl J Med. 2018;378(17):1604-10.	Ekkluderet	Ældre end 01.01.2021
Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, Steward CG, Brice G, Woollard WJ, et al. Mutations in GATA2	Ekkluderet	Ældre end 01.01.2021

cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). Nat Genet. 2011;43(10):929-31.		
Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong JP, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. Nature. 2018;558(7711):540-6.	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021
Lalor L, Titeux M, Palisson F, Fuentes I, Yubero MJ, Tasanen K, et al. Epidermolysis bullosa simplexgeneralized severe type due to keratin 5 p.Glu477Lys mutation: Genotype-phenotype correlation and in silico modeling analysis. Pediatr Dermatol. 2019;36(1):132-8.	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

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

