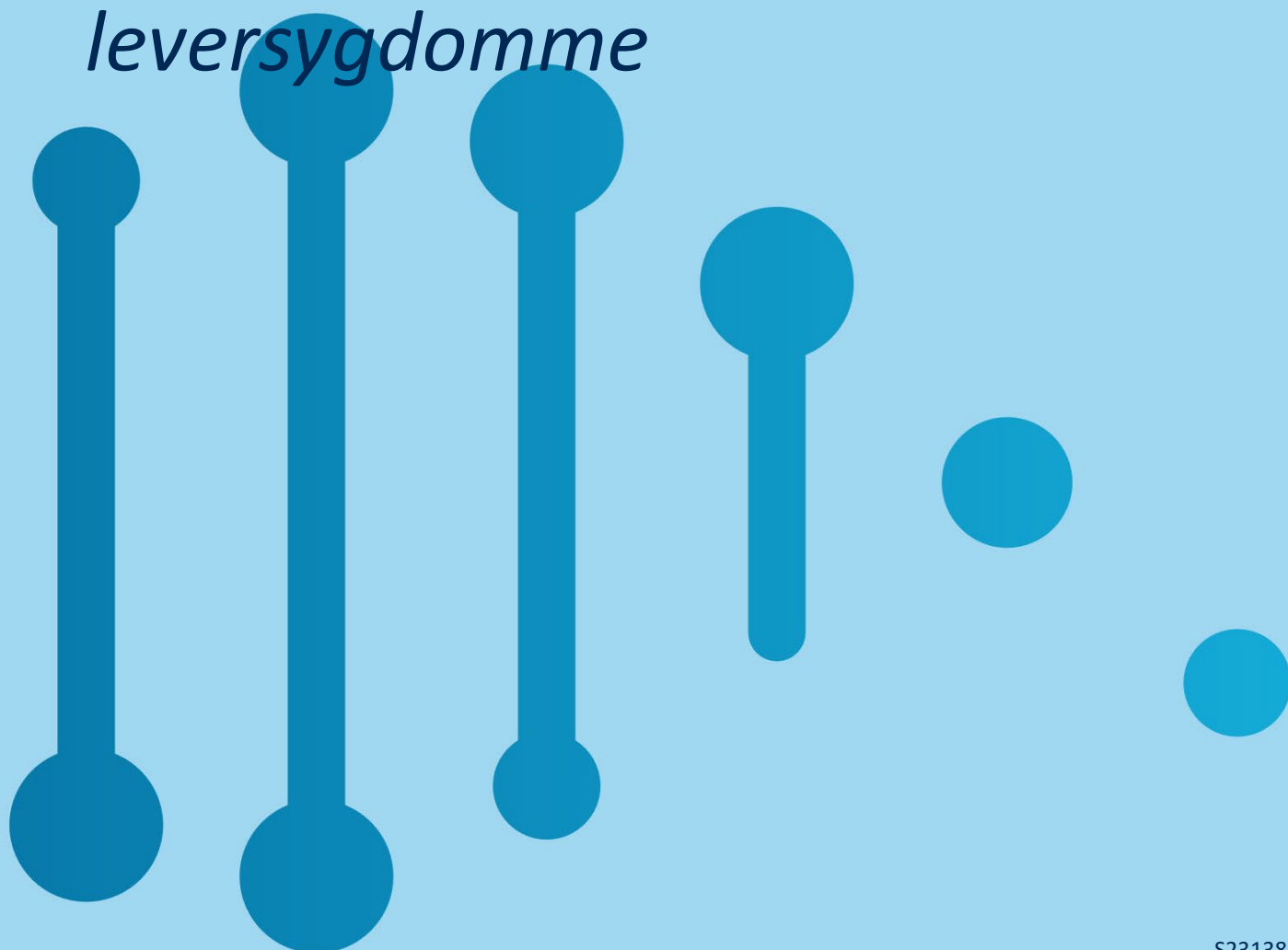




NATIONALT
GENOM CENTER

Statusrapport Erfaringer med national implemen- tering af helgenomsekventering

Patientgruppen
*Arvelige kolestatiske og fibrotiske
leversygdomme*



Indholdsfortegnelse

Formål og grundlag for statusrapporten	1
Specialistnetværk for patientgruppen <i>arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme</i>	1
Patientgruppen <i>arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme</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>arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme</i>	7
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	7
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering	8
Klinikerperspektiv	10
Litteraturgennemgang.....	12
Internationale erfaringer	18
Referenceliste	21
Ordforklaring	22
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	18
Resumé af tre artikler inkluderet til evidenssyntese	19
Referencer til evidenssyntesen	27
Referencer angivet af specialistnetværket.....	28

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 *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*, 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 *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*

Statusrapporten er udarbejdet af Genom Center i samarbejde med det nationale specialistnetværk for *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*.

Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Peter Johansen (<i>formand</i>)
Region Sjælland	Leversygdomme	Lone Galmstrup Madsen
Region Syddanmark	Mave- og tarmsygdomme	Annette Dam Fiella
Region Hovedstaden	Leversygdomme	Lise Lotte Gluud
Region Midtjylland	Lever-, mave- og tarmsygdomme	Thomas Dalsgaard Sandahl (<i>næstformand</i>)
Region Nordjylland	Mave- og tarmsygdomme	Jesper Bach Hansen
LVS*	Klinisk genetik	Elsebet Østergaard
LVS	Klinisk genetik	Naja Helene Becher
LVS	Klinisk genetik	Line Gutte Borgwardt
LVS	Pædiatri, leversygdomme	Marianne Hørby Jørgensen
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram		<i>Ingen udpeget</i>
Danske Patienter	Sjældne diagnoser	Nina Tuxen

*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

Møde 1 den 11. oktober 2023: Specialistnetværket godkendte det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) for patientgruppen, godkendte afsnit om internationale erfaringer og deltog i interview.

Møde 2 den 25. januar 2024: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview forud for møde 2, og godkendte statusrapporten på møde 2.

Møde 3 den 22. april 2024: Grundet for få fremmødte deltagere, blev evt. kommentarer til opdateret driftsstatistik samt evt. nye væsentlige erfaringer indhentet via en skriftlig høring efterfølgende mødet og tilføjet rapporten.

Referater kan findes på ngc.dk.

Patientgruppen arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme

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 arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme indeholder følgende to indikationer:

1. Uafklarede kolestatiske leversygdomme
2. Uafklarede fibrotiske leversygdomme

Diagnostisk udbytte

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

Forventet klinisk effekt

Helgenomsekventering forventes at kunne medføre:

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

Ledelsesresumé

Denne statusrapport belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme* ud fra fire perspektiver samt følger op på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen. I regi af NGC har patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme* fået tilbud om helgenomsekventering siden august 2022, og den første prøve er sekventeret i oktober 2022. Der er sekventeret i alt 115 prøver i patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*. Over de seneste 6 måneder (1/10 2023-1/4 2024) er der i gennemsnit modtaget 65% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter.

Specialistnetværket har peget på, at det er naturligt, at der går lidt tid, før nye tilbud er fuldt implementeret. Medlemmerne gav også eksempler, hvor patienter har takket nej til tilbuddet, efter de har fået information ifm. udfyldelse af samtykkeerklæringen. Endelig blev der peget på, at der blandt klinikerne kan være en tilbageholdenhed ift. at tilbyde analysen af hensyn til økonomi og hensyn til ikke at overdiagnosticere.

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 arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme har leveret følgende patientcases.

En case omhandler en patient, der blev akut indlagt med gulsot, hudkløe og øvre mavesmerter. Patienten blev udredt biokemisk samt fik foretaget MR- og CT-scanning, der var uden væsentlige fund.

Patientens far er i øvrigt kendt med autosomal dominant polycystisk nyresygdom. Patienten var tilbudt genetisk udredning herfor, men havde ikke taget stilling hertil.

Genetisk undersøgelse påviste ikke en sikker forklaring på patientens kolestase (galdestase). Der er dog påvist heterozygot variant i et gen, der kan give autosomal recessiv godartet gentagen galdestase, og som yderligere er forbundet med øget risiko for bl.a. graviditetsbetinget kolestase. Patienten har givet udtryk for stor tilfredshed over, at der blev fundet en mulig forklaring på hans langvarige gulsottilfælde. Patienten fik desuden afklaret, at han ikke bærer samme variant som sin far, og er således ikke i risiko for at udvikle samme nyresygdom, ligesom han ikke kan give gen-varianten videre til evt. børn.

En anden case beskriver et tidligere raskt barn, som udvikler hudkløe, gullig hud, tynd mave, madlede og væggtab, og hvor der er diagnostiske overvejelser om en række forskellige arvelige leversygdomme. Ved brug af helgenomsekventering stilles diagnosen godartet familiær intrahepatisk kolestase. På baggrund af det genetiske svar vurderes prognosen at være godartet, og er der formentlig ikke risiko for udvikling af arvæv i leveren (kan udvikle sig til skrumpelever), som der er ved nogle af differentialdiagnoserne. Da baggrunden for sygdommen er genetisk er der risiko for at symptomerne kan komme igen, og patienten skal derfor fortsætte i medicinske behandling. Udredningsforløbet vurderes at være forkortet ved brug af helgenomsekventering. Der er iværksat genetisk analyse af raske søskende, hvorved deres evt. risiko for at udvikle samme leversygdom kan afklares.

En yderligere case, som blev præsenteret under klinikerinterviewet, beskriver en patient i 40'erne, som har fået lavet leverbiopsi tre gange med ca. 15 års mellemrum. Man har ikke kunnet stille en præcis diagnose, men den symptombehandling, man har tilbudt har haft effekt. For patienten har muligheden for at få en diagnose stor betydning, alene fordi visheden kan gøre, at patienten måske slipper for at bekymre sig om sygdomsprogression og om selv at komme til at gøre noget, der kan påvirke sygdomsudvikling negativt. Endvidere kan det måske betyde reduktion i kontroller, fx koloskopier mv.

Resumé af klinikerinterview

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

Erfaringer med implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Det er interviewdeltagerenes erfaring, at tilbuddet om helgenomsekventering giver patienterne tryghed, ift. at der gøres alt for, at der kan gives diagnose.

Der er fortsat stort behov for at få information om muligheden for anvendelse af helgenomsekventering ud til de kliniske afdelinger, ligesom der er og har været behov for opkvalificering på viden om anvendelse af genetik i udredningen af patienter.

Klinikernes foreløbige case-erfaringer er gode, fx fremhæves det, at de har kunnet stille diagnose hos en patient, der har været uafklaret i flere årtier, at diagnostisk afklaring vha. helgenomsekventering kan betyde reduktion af kontroller og mere overordnet at udbredelse af viden om genetiske faktorer bag fx udvikling af skrumpelever betyder, at flere tilfælde vil opdages tidligt, så flere patienter kan spares for at udvikle skrumpelever.

Erfaringer med national implementering

Interviewdeltagerne er enige om, at implementeringen af det nationale tilbud – herunder arbejdet med at lave standardiserede retningslinjer (specialistnetværkets anbefalinger) om, hvornår tilbuddet skal gives – har givet et kvalitetsløft i patientbehandlingen. Udbredelse af viden om genetisk diagnostik til de valgte indikationer indenfor patientgruppen bidrager til tidlig opsporing af nogle sygdomstyper, hvor der er behandlingsmæssig konsekvens. Endelig er det bedste argument for fortsættelse af det nationale tilbud, at det øger lighed i sundhed.

Resumé af litteraturgennemgang

Ved litteraturgennemgangen blev identificeret i alt tre sekundærartikler, herunder ét systematisk review og to ikke-systematiske reviews, som vedrører klinisk brug af genetisk diagnostik ved sjældne/arvelige (kolestatiske) leversygdomme. Artiklerne vurderes overordnet set at være repræsentative for patientgruppen, samt at bidrage til at belyse klinisk effekt af genetisk diagnostik, om end effekt af omfattende genetisk diagnostik som helexom- eller helgenomsekventering vurderes at være belyst i begrænset omfang.

Genetisk betingede (kolestatiske) leversygdomme beskrives at omfatte en række forskellige tilstande, hvor de alvorligste – typisk med debut i barndommen – er forbundet med betydelig sygelighed, ligesom nogle kan være forbundet med ekstrahepatiske (syndromiske) manifestationer eller risiko for leverkræft. De er klinisk og genetisk heterogene, hvor genetisk diagnostik kan bidrage til diagnostisk afklaring af patienterne. På den baggrund anbefaler forfatterne i to artikler genetisk diagnostik i udvalgte tilfælde, 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 risiko for kronisk leversygdom/leversvigt, leverkræft, eller evt. ekstrahepatiske (syndromiske) manifestationer, ligesom leverbiopsi kan undgås/udskydes hos nogle patienter. En genetisk diagnose giver desuden mulighed for rådgivning om gentagelsesrisiko og reproduktive valg, samt familieudredning, herunder identifikation af risikopersoner med behov for opfølgning (fx for leverkræft), hvilket er særligt afgørende i tilfælde hvor lever-donation indenfor familien overvejes.

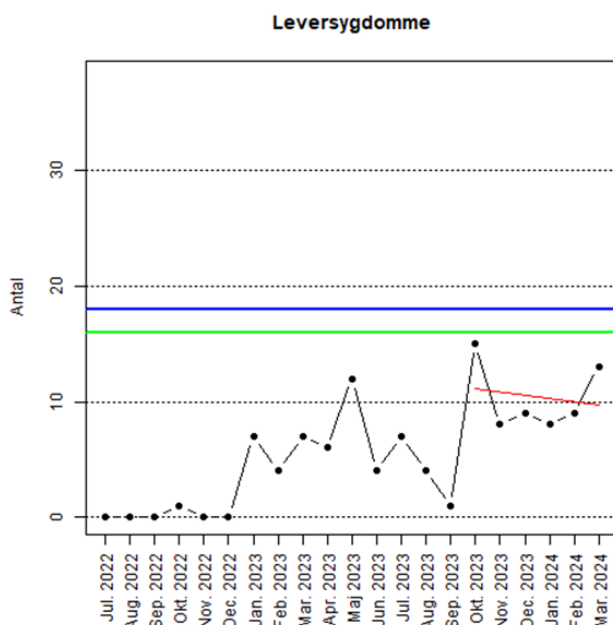
Resumé af internationale erfaringer

Ved sammenligning med, hvilke indikationer, man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering til i sammenlignelige lande, ses i nogen grad et overlap mellem de udvalgte indikationer i Danmark og Frankrig, og muligvis i det svenske tilbud, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer. Specialistnetværket bemærkede ved møde den 11. oktober 2023, at der formodentligt tilbydes helgenomsekventering til patientgruppen decentralt i England.

Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*

I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen blev det estimeret, at der skal anvendes ca. 192 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter og familieanalyser (trio). Derudover har specialistnetværket ønsket, at der de første tre år benyttes i alt yderligere 72 helgenomsekventeringer til tidligere henviste patienter, svarende til i alt 216 helgenomsekventeringer årligt.

Der er sekventeret i alt 115 prøver i patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*. Over de seneste 6 måneder (1/10 2023-1/4 2024) er der i gennemsnit modtaget 65% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter på 16 prøver per måned for nyhenviste patienter.



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	7	2	1	0	5	4
Midtjylland	3	2	4	7	3	4
Nordjylland	2	3	1	1	0	0
Sjælland	1	0	1	0	0	0
Syddanmark	2	1	2	0	1	4
Grønland	0	0	0	0	0	1
Total	15	8	9	8	9	13

Specialistnetværket har peget på, at det er naturligt, at der går lidt tid, før nye tilbud er fuldt implementeret. Medlemmerne gav også eksempler, hvor patienter har takket nej til tilbuddet, efter de har fået information ifm. udfyldelse af samtykkeerklæringen. Endelig blev der peget på, at der blandt klinikerne kan der være en tilbageholdenhed ift. at tilbyde analysen af hensyn til økonomi og hensyn til ikke at overdiagnosticere.

Specialistnetværket indsendte ifm. skriftlig høring i april 2024 følgende kommentarer til driftsstatistikken:

- Region Nordjylland: Det var svært at give et sikkert estimat for behovet, og derfor er det ikke overraskende, at det faktiske antal undersøgelser ligger under estimatet. Måske bliver antallet på sigt større, når kendskabet bredes ud og vi forhåbentligt får flere svar, som understøtter en genetisk betinget årsag til leverpåvirkningen. Der er siden arbejdsgruppen afsluttede sit arbejde med udarbejdelse af anbefalinger for patientgruppen, blevet sendt information ud til hepatologisk interesse-rede kolleger i region Nordjylland, vedr. tilbuddet om helgenomsekventering. Håber dette på sigt kan øge antallet af relevante undersøgelser.

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering

Patientcases er udarbejdet af specialistnetværket og præsenteres herunder. Patientcases skal bidrage med at belyse merværdien ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser. Det skal tilføjes, at der er indhentet samtykke til patientcase 1 fra patienten/familien til offentliggørelse af casen, idet casen ikke er anonymiseret. For uddybning af metode henvises til bilag 1.

Patientcase 1

Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering:

Patienten overflyttedes fra et udenlandsk hospital efter akut indlæggelse med icterus (gulsot), hudkløe og øvre mavesmerter. Patienten blev biokemisk udredt mhp. metabolisk (stofskifte), autoimmun og viral leversygdom uden positive fund. MRCP (MR-scanning af galdegangene) med normalt resultat bortset fra enkelte peribiliære cyster (cyster omkring galdevejene). CT-scanning var ligeledes uden væsentlige fund. Der fandtes ingen vaskulære forklaringer på leverpåvirkningen. Patienten blev mistænkt for leptospirose ("rottefeber"), men denne diagnose blev siden afkræftet.

Patienten blev behandlet med ursocol og questran p.g.a. kløen, men uden effekt. Bedring under rimactanbehandling.

Patientens far er i øvrigt kendt med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD) (ikke relateret til patientens leversygdom). Patienten var tilbudt genetisk udredning herfor, men havde ikke taget stilling hertil.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

I biokemien noteres normal gamma glutamyltransferase (markør i blodet der bl.a. undersøges ved mistanke om leversygdom), som kan ses ved Benign Recurrent Intrahepatisk Cholestase (BRIC) ("godartet gentagen galdestase"). Leverbiopsi udført i DK viser udbredt akut kolestase (galdestase) med intracellulær og kanalikulær galdestase. Beskrives som værende foreneligt med BRIC.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Genetisk undersøgelse påviste ikke en sikker forklaring på patientens kolestase. Der er dog påvist heterozygot variant i ABCG11-genet, hvilket er et gen, der kan give autosomal recessiv BRIC. Ifølge genetikerne er der påvist øget risiko for bl.a. graviditetsbetinget kolestase ved bærertilstand med anførte gen.

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

Større udbredelse af viden om værdi af genetisk analyse til patientgruppen som helhed.

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

Patienten har givet udtryk for stor tilfredshed over, at der blev fundet en mulig forklaring på hans langvarige gulsottilfælde. Patienten fik desuden afklaret, at han ikke var bærer af PKD2-variant genet (familiens variant forbundet med autosomal dominant polycystisk nyresygdom). Han er således ikke i risiko for at udvikle ADPKD-relateret nyresygdom, ligesom han ikke kan give gen-varianten videre til evt. børn.

Patientcase 2

Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering:

Tidligere raskt barn, som udvikler hudkløe og gullig hud, tynd mave, madlede og væggtab.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Der er forskellige differentialdiagnostiske overvejelser, bl.a. Alagille syndrom (arvelig leversygdom med symptomer fra flere organsystemer, ud over leveren) og progredierende familiær intrahepatisk kolestase (PFIC). En bred analyse er derfor mest rationel.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

På baggrund af helgenomsekventering stilles diagnosen benign (godartet) familiær intrahepatisk kolestase. Der er formentlig, på baggrund af det genetiske svar, ikke risiko for udvikling af leverfibrose (arvæv i leveren der kan udvikle sig til skrumpeliver), som der er ved nogle af differentialdiagnoserne. Da baggrunden for sygdommen er genetisk (og ikke fx autoimmun) er der risiko for at symptomerne kan komme igen, og patienten skal fortsætte den medicinske behandling.

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

Udredningsforløbet vurderes at være forkortet.

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

Prognosen er bedre end hvis der fx var tale om den progressive (fremadskridende) form for familiær intrahepatisk kolestase, PFIC. Der er iværksat genetisk analyse af raske søskende, hvorved deres evt. risiko for at udvikle samme leversygdom kan afklares.

Klinikerperspektiv

Specialistnetværket indsendte ifm. skriftlig høring i april 2024 følgende overordnede kommentarer:

Region Midtjylland: Vi arbejder fortsat på at få oprettet en national database til forskning i forbindelse med tilbuddet om helgenomsekventering til patientgruppen i regi af NGC.

Det semistrukturerede fokusgruppeinterview med sundhedsfagligt personale blev afholdt den 11. oktober 2023. Der deltog i alt 11 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 patienterne?

For patienterne er det en tryghed, at der gøres alt, hvad man kan for at finde en diagnose, og hermed at der kan oplyses om, hvad vejen frem forventes at være. Klinikerne estimerer, at det diagnostiske udbytte pt. ligger på ca. 30%.

Implementeringen af helgenomsekventering har givet mulighed for at identificere de patienter, der har behov for kontrolforløb, og de der ikke har. Samtidig har det givet god afklaring i nogle situationer, hvor der er tvivl om, hvad patienterne fejler. For patienterne er det vigtigt også ift. at finde ud af, om deres familie kan være i risiko for at få samme symptomer/sygdom.

Det indtryk, der står mest tydeligt frem for klinikerne, er oplevelsen af stor taknemmelighed fra patienterne over, at muligheden er der. Det har overrasket klinikerne positivt, fordi de i højere grad havde forventet modstand fx ift. sekundære fund mv.

Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for jeres arbejde?

Klinikernes oplevelse er, at det har været enkelt at implementere tilbuddet om helgenomsekventering. Dog er det fortsat en proces at huske på at bruge muligheden, herunder at udbrede viden om muligheden til hospitalsafdelinger rundt om i landet. Der skal fortsat mere information ud til de kliniske afdelinger, så flere ved, det er et tilbud, der gælder for alle. Den videndeling kræver et stærkt fællesskab mellem de regionale sygehuse, hvor udbredelsen af viden kan foregå i praksis.

Det har krævet en indsats ud over klinikernes andre opgaver at blive klædt på til at informere patienterne, også ift. indhentelse af og information om samtykke. Herudover fortæller nogle af klinikerne, at de har skullet gøre sig bekendt med ca. 200 nye gener for at blive i stand til at give svar på sygdomme, som de ikke nødvendigvis har haft indgående forhåndskendskab til.

Hvordan stemmer effekterne med jeres forventninger?

Klinikerne havde forventet, at der ville være flere patienter, hvor det var fagligt indiceret at tilbyde helgenomsekventering, men pt. er der færre end estimeret i specialistnetværkets anbefalinger. Årsagen hertil formodes af være, at der fortsat pågår en proces med at udbrede viden om muligheden. Der er forskellige initiativer i gang, herunder forslag om nationale MDT'er, der forventes at understøtte udbredelse af viden om tilbuddet, samt understøtte det fortsatte arbejde med ensretning af tilbuddet på tværs af landet.

Hvad er alternativet til helgenomsekventering?

Vurderingen er, at helgenomsekventering giver klinisk mening, og derfor forventer klinikerne, at tilbuddet fortsætter. Laboratoriedelen vurderes af klinikerne at koste stort set det samme uanset analyse, det er fortolkningsdelen, der er forskellen.

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

En af de bedste cases, deltagerne havde præsenteret under interviewet, er med en patient i 40'erne, som har fået lavet leverbiopsi tre gange med ca. 15 års mellemrum. Man har ikke kunnet stille en præcis diagnose, men den symptombehandling, man har tilbudt har haft effekt, dog uden man har kunnet vide, om patienten har en sygdom, hvortil man anbefaler den pågældende behandling. For patienten har muligheden for at få en diagnose stor betydning, alene fordi visheden kan gøre, at patienten måske slipper for at bekymre sig om sygdomsprogression og om selv at komme til at gøre noget, der kan påvirke sygdomsudvikling negativt. Endvidere kan det måske betyde reduktion i kontroller, fx koloskopier mv.

Mere overordnet så betyder udbredelse af viden om genetiske faktorer bag fx udvikling af skrumpelever, at flere tilfælde vil opdages tidligt, så flere patienter kan spares for at udvikle skrumpelever.

Hvilke udfordringer er der ved at tilbyde helgenomsekventering?

Tilfældighedsfund har en pris for samfundet, fordi der bliver flere familiemedlemmer, som skal følges i kontrolprogrammer. Det er også en negativ konsekvens for patienters familiemedlemmer, at de kan blive meget bekymrede for selv at udvikle den arvelige sygdom, der er fundet en arvelig genetisk årsag til hos patienten.

Øget svartid på analyserne er også en udfordring.

Hvad er status for implementering af helgenomsekventering i Danmark sammenlignet med andre lande og viden fra litteraturen?

Danmark er helt på rette spor med implementeringen og de indikationer, der er tilbud om helgenomsekventering til. Det bekræftes ved klinikernes deltagelse på internationale møder om anvendelse af helgenomsekventering.

Brede perspektiver på national implementering

Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet?

Interviewdeltagerne var enige om, at implementeringen af det nationale tilbud – herunder arbejdet med at lave standardiserede retningslinjer (specialistnetværkets anbefalinger) om, hvornår tilbuddet skal gives – har givet et kvalitetsløft i patientbehandlingen. Den nationale implementering har åbnet mulighed for at få flere med og mulighed for at give tilbud til større gruppe patienter, der har gavn af genetisk udredning, og der vil fremover løbende blive arbejdet med indsamling af data og videndeling ved klinikernes årsmøder mv. Arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer er tidskrævende, og en interviewdeltager stillede spørgsmålstegn ved, om det ift. det relativt lille antal patienter i denne patientgruppe helt står mål med indsatsen. Dog blev det også fremhævet som positivt, at arbejdet også har bidraget til ensretning af de genpaneler, der på tværs af landet lægges ned over helgenom-data, hvilket igen bidrager til at sikre mere ensrettet udredning af patienter på tværs af landet.

Hvad er de bedste argumenter for at fortsætte tilbuddet til denne patientgruppe?

De bedste argumenter for fortsættelse af det nationale tilbud er, at det øger lighed i sundhed. Udbredelse af viden om genetisk diagnostik til de valgte indikationer indenfor patientgruppen bidrager til tidlig opsporing af nogle sygdomstyper, hvor der er behandlingsmæssig konsekvens.

Litteraturgennemgang

Den systematiske litteraturgennemgang blev gennemført med det formål at besvare det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) – ”hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*?”. 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 *arvelige kolestatiske eller fibrotiske leversygdomme* omfatter følgende to indikationer:

1. Uafklarede kolestatiske leversygdomme, herunder

- Uafklaret kronisk kolestase
- Recidiverende kolestase
- Voldsom kolestatisk lægemiddel reaktion
- Graviditets kolestase
- Galdestenssygdom hos patient < 40 år med vedvarende gener efter kolecystectomi

2. Uafklarede fibrotiske leversygdomme, herunder

- Portal hypertension
- Portasklerose
- Leverfibrose/Cirroze
- Fibropolycystisk leversygdom

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. Vi ekskluderede artikler hvor der ikke blev rapporteret en form for klinisk effekt. 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 tre sekundærartikler, der udgør evidensgrundlag for litteraturgennemgangen, herunder to ikke-systematiske reviews angivet af specialistnetværket (Ibrahim et al. 2022; Nayagam et al. 2020), samt et systematisk review af Baker et al. identificeret ved databasesøgningen (Baker et al. 2019). I den forbindelse skal det bemærkes, at artiklen af Baker et al. belyser betydningen af en genetisk diagnose for patientgruppen, men vedrører ikke eksplicit omfattende genetisk diagnostik, herunder WES/WGS. På grund af begrænset sekundærlitteratur identificeret ved databasesøgningen blev det besluttet undtagelsesvist at inkludere artiklen til litteraturgennemgangen.

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

De udvalgte artikler relateret til patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*

De tre inkluderede artikler vedrører børn og voksne (Baker et al. 2019; Ibrahim et al. 2022), eller voksne (Nayagam et al. 2020) med kolestatisk leversygdom, hvor der mistænkes en sjælden/arvelig leversygdom, og vedrører populationer udgået fra primært vestlige lande. De inkluderede studier vurderes overordnet at

være repræsentative for patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*, om end indikationen fibrotiske leversygdomme ikke er selvstændigt repræsenteret i litteraturen.

De tre artikler vedrører klinisk brug af genetisk diagnostik ved sjældne/arvelige kolestatiske leversygdomme, herunder beskrivelse af anvendelse af omfattende genetisk diagnostik med WES og/eller WGS (Ibrahim et al. 2022; Nayagam et al. 2020), mens artiklen af Baker et al. vedrører genetisk diagnostik generelt (Baker et al. 2019). De tre inkluderede artikler vurderes at bidrage til at belyse klinisk effekt af genetisk diagnostik generelt, mens effekt af omfattende genetisk diagnostik (WES/WGS) vurderes at være belyst i begrænset omfang.

I artiklerne beskrives genetisk betingede (kolestatiske) leversygdomme at omfatte en række forskellige tilstande, hvor de alvorligste – typisk med debut i barndommen – er forbundet med betydelig sygelighed, hvor fx levertransplantation kan være nødvendigt. Hertil kommer at nogle kan være forbundet med ekstrahepatiske (syndromiske) manifestationer, eller risiko for leverkræft. De er klinisk og genetisk heterogene, med overlappende kliniske symptomer, hvor genetisk diagnostik kan bidrage til at stille en præcis (genetisk) diagnose. På den baggrund anbefaler forfatterne i to ikke-systematiske reviews genetisk diagnostik i udvalgte tilfælde, herunder målrettet analyse (fx genpanel) ved mistanke om en specifik diagnose/tilstand, mens mere omfattende udredning som fx WES/WGS anbefales ved mindre specifikke eller mere komplekse tilfælde, eller når målrettet test er negativ (Ibrahim et al. 2022; Nayagam et al. 2020).

Diagnostisk udbytte varierede betydeligt på tværs af de tre artikler, fra få % til 71%, hvor variation i udbytte blev relateret til bl.a. forskelle i studiepopulation og indikation (højere udbytte fx relateret til tidlig sygdomsdebut, familiær disposition og selektion for mistanke om genetisk ætiologi).

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som at bidrage til diagnostisk afklaring, herunder prognostisk information med potentielt behandlingsmæssig betydning (fx risiko for udvikling af komplikationer som kronisk leversygdom/leversvigt, leverkræft, eller evt. ekstrahepatiske (syndromiske) manifestationer), ligesom leverbiopsi kan undgås/udskydes hos nogle patienter. 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 leverkræft), hvilket er særligt afgørende i tilfælde hvor leverdonation indenfor familien overvejes.

Artiklerne nævner begrænsninger ifa. heterogen klinisk evidens vedr. sjældne/arvelige leversygdomme, ofte baseret på små og få studier med forskelle i metoder og studiepopulationer. Der er behov for yderligere forskning vedr. bl.a. genotype-fænotype sammenhænge, hvilket kan forbedre diagnostik og håndtering/behandling af patienterne, og udvikling af kliniske forsøg på sigt.

Evidenssyntese

De tre inkluderede artikler vedrører kolestatisk leversygdom, hvor der mistænkes en sjælden/arvelig leversygdom, herunder:

1. Systematisk review af Baker et al. om betydningen af en genetisk diagnose hos børn og voksne med progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) (Baker et al. 2019).
2. Review (ikke-systematisk) af Ibrahim et al. om brug af genetisk diagnostik inkl. WES og WGS hos børn og voksne med genetisk betingede kolestatiske leversygdomme (Ibrahim et al. 2022).

3. Review (ikke-systematisk) af Nayagam et al. om brug af genetisk diagnostik inkl. WGS hos voksne med kolestatisk leversygdom med varianter i kolestase-relaterede gener ABCB11, ABCB4 og ATP8B1 (Nayagam et al. 2020).

Ad. 1: Det systematiske review af Baker et al. vedrører børn og voksne med en gruppe af arvelige kolestatisk leversygdomme kaldet progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC). Gennem review af 20 artikler publiceret de seneste 35 år belyses i) epidemiologi/naturhistorie og ii) sundhedsrelateret livskvalitet (HRQoL) og -omkostninger forbundet med PFIC. Formålet er at bidrage til bedre håndtering af patienterne samt udvikling af kliniske forsøg på sigt. Artiklen belyser betydningen af en genetisk diagnose for patientgruppen, men vedrører ikke eksplicit omfattende genetisk diagnostik inkl. WES/WGS, men er inkluderet undtagelsesvist som anført ovenfor (Baker et al. 2019).

Diagnostisk udbytte

I tre studier af børn indlagt med leversygdom (kolestase, akut leversvigt og/eller splenomegali) havde 9-13% genetisk verificeret PFIC, hvilket indikerer at PFIC udgør en betragtelig del af leversygdomme hos børn. Ligeledes anføres at genetisk diagnostik kan bidrage til at skelne mellem andre arvelige leversygdomme med overlappende fænotyper.

Klinisk effekt

PFIC beskrives som heterogene, sjældne leversygdomme, hvor sygdomsmanifestationer og sværhedsgrad varierer bl.a. afhængigt af undertypen. Typisk ses debut hos spædbørn/i tidlig barndom med kolestase, gulsot og kløe, ofte progredierende med alvorlige og potentielt dødelige komplikationer, ligesom der kan forekomme ekstrahepatisk (syndromiske) manifestationer. I 10 artikler, der rapporterede sygdomsprogression, førte sygdomsprogression til komplikationer, herunder portal hypertension, leversvigt, cirrose (skrumpelever), og hepatocellulært carcinom, hvor 20-83% af patienterne havde behov for levertransplantation. Dødeligheden varierede fra 0% til 87%, med en medianalder ved død på 4 år i én undersøgelse.

Klinisk effekt af en rettidig genetisk diagnose beskrives som:

- Præcis diagnose bidrager til at differentiere mellem PFIC-undertyper og/eller andre arvelige kolestatisk sygdomme med overlappende fænotyper.
- Prognostisk information om forventet sygdomsforløb, fx sværhedsgrad, udfald efter levertransplantation eller potentielle ekstrahepatisk (syndromiske) manifestationer.
- Bidrager til individualiseret behandling og klinisk håndtering af patienterne.
- Giver mulighed for prænatal genetisk diagnostik.

Forfatterne konkluderer, at PFIC er alvorlige og potentielt livstruende sygdomme med behov for gentagne hospitalsindlæggelser, evt. kirurgi og/eller transplantation, hvor de ofte invaliderende symptomer udgør en betydelig belastning for patienterne/familierne. Den stigende tilgængelighed af genetisk diagnostik, samt forbedrede genotype-fænotypedata, vil bidrage til mere nøjagtig vurdering og bedre håndtering af patienterne, samt udvikling af kliniske forsøg på sigt. Der er dog behov for yderligere studier, også vedr. sundhedsrelateret livskvalitet (HRQoL) og – omkostninger. Forfatterne nævner begrænsninger ift. heterogen klinisk evidens for patientgruppen, ofte baseret på små studier med forskelle i metoder og studiepopulationer, samt fravær af genetisk diagnostik i tidligere studier.

Ad. 2: Det ikke-systematiske review af Ibrahim et al. gennemgår nyere litteratur om brug af genetisk diagnostik inkl. WES og WGS hos børn og voksne med genetisk betingede kolestatisk leversygdomme. Formålet er

at beskrive eksisterende viden, fremskridt og begrænsninger på området inklusive nuværende og fremtidige behandlingsmuligheder (Ibrahim et al. 2022).

Diagnostisk udbytte

Diagnostisk udbytte varierede i forskellige studier, hvor variation i diagnostisk udbytte blev relateret til bl.a. selektion af studiepopulation og grad af mistanke om genetisk ætiologi. Et studie af 2171 kolestatisk spædbørn, børn og unge voksne fandt genetisk diagnose hos 12%. To studier med kolestatisk spædbørn fandt diagnostisk udbytte på 26-60%, stigende til 71% hos patienter med størst sandsynlighed for genetisk ætiologi. Nyere studier indikerer at diagnostisk udbytte hos voksne med uforklarlig kolestase eller tilbagevendende galdesten kan være op mod 50%.

Klinisk effekt

Genetiske kolestatisk leversygdomme omfatter en række forskellige tilstande, der kan have både hepatisk og ekstrahepatisk (syndromiske) manifestationer, og nogle er forbundet med risiko for leverkræft. De er klinisk og genetisk heterogene, og karakteriseret ved inter- og intrafamilial variabel ekspressivitet og nedsat penetrans, hvilket gør diagnostik og prædiktions/prognose vanskelig. Den øgede tilgængelighed af genetisk diagnostik har ændret den diagnostiske strategi, fx mod en "sekventering først" strategi hos kolestatisk spædbørn, hvor en genetisk diagnose kan udskyde eller nedsætte behovet for leverbiopsi.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som:

- Bidrager med præcis (genetisk) diagnose, herunder fx ift. risiko for leverkræft eller for ekstrahepatisk manifestationer, hvilket giver mulighed for individualiseret opfølgning af patienterne.
- Mulighed for at undgå leverbiopsi hos nogle patienter.
- Prognostisk information/risikostratificering baseret på sværhedsgraden af den genetiske defekt kan bidrage til klinisk beslutningstagning, fx at forfølge primær levertransplantation versus medicinsk behandling eller ikke-transplantationskirurgi, eller tidlig screening for hepatocellulært karcinom ved nogle arvelige leversygdomme.
- Mulighed for familieudredning, herunder identifikation af risikopersoner med behov for kontrol/opfølgning (fx for leverkræft), og er særligt afgørende i tilfælde hvor lever-donation indenfor familien overvejes.
- Mulighed for genetisk rådgivning om gentagelsesrisiko og forventet prognose.
- Mulighed for målrettet medicinsk behandling ved specifikke tilstande (fx udvalgte galdestens-sygdomme). Hertil kommer igangværende kliniske forsøg for udvalgte tilstande.

Forfatterne konkluderer, at den udvidede brug af genetisk diagnostik, samt den voksende værktøjskasse af nyligt godkendte terapier til kolestase, har potentiale til at hjælpe mange patienter med genetisk betinget kolestase, og derved bidrage til forbedret sundhed og velvære for patienterne. Der er dog behov for yderligere studier vedr. bl.a. genotype-fænotype sammenhænge og sygdomsprogression. Forfatterne nævner generelle begrænsninger ift. at arvelige kolestatisk leversygdomme er sjældne sygdomme, hvorfor der er (relativt) begrænset viden fx om patogenese og den optimale diagnostiske strategi. På baggrund af reviewet anbefaler forfatterne genetisk udredning med målrettet test (fx genpanel) i tilfælde, hvor der er mistanke om en specifik diagnose/tilstand, mens mere omfattende udredning såsom WES eller WGS anbefales ved mindre specifikke eller mere komplekse tilfælde, eller når målrettet test er negativ.

Ad. 3: Det ikke-systematiske review af Nayagam et al. belyser brug af genetisk diagnostik inkl. WGS hos voksne med kolestatisk leversygdom med varianter i kolestase-relaterede gener ABCB11, ABCB4 og ATP8B1,

på baggrund af litteraturgennemgang. Formålet er at beskrive kliniske implikationer af resultaterne, og herfra give anbefalinger for genetisk udredning samt håndtering af patienterne (Nayagam et al. 2020).

Diagnostisk udbytte

Reviewet finder, at varianter i ABCB4, ABCB11 og ATP8B1 kan identificeres hos op til en tredjedel af voksne med kryptogen kronisk kolestase: Studier har fundet genetiske varianter hos 18-35% af voksne med kronisk kolestase og kronisk leversygdom; hos <2% til 56% med lav phospholipid-associeret kolelithiasis (galdesten); og hos få % til 33% af graviditeter kompliceret af intrahepatisk kolestase i graviditeten (ICP), herunder hos 20% af 310 gravide med svær tidligt indsættende ICP undersøgt med WGS.

Klinisk effekt

Kolestatiske leversygdomme beskrives som heterogene tilstande med overlappende kliniske manifestationer, hvor både genetisk disposition og andre faktorer (fx hormoner eller medikamenter) kan have betydning for sygdomsudvikling. Tidligt debuterende sygdom er ofte monogenetisk betinget. Et eksempel er progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) med intrahepatisk kolestase fra tidlig barndom, som hyppigt udvikler sig til leversvigt før voksenalderen. Voksne med kronisk kolestase/leversygdom undersøges i stigende grad for gener associeret med leversygdom i barndommen, hvor den senere debut hos voksne kan være relateret til en mindre alvorlig gen-defekt, om end konsekvenserne af en bestemt genetisk variant kun kan forudsiges til en vis grad.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som:

- Diagnostisk afklaring fx ved uforklarlig kolestase/kronisk leversygdom.
- Kan, for visse varianter, bidrage med prognostisk information med behandlingsmæssig konsekvens, fx risiko for udvikling af komplikationer så som kronisk leversygdom/leversvigt eller leverkræft; risiko for lægemiddel-induceret leverskade; for symptomatisk/tilbagevendende galdesten, og/eller intrahepatisk kolestase i graviditeten (ICP).
- Mulighed for familieudredning samt prækonceptionel rådgivning, herunder tæt overvågning under graviditeten for kvinder i risiko for at udvikle ICP.
- Mulighed for individualiseret klinisk håndtering ved visse genetiske varianter, fx at undgå/udvise forsigtighed med hepatotoksiske lægemidler, indikation for visse medicinske behandlinger (fx UDCA), eller fx overvågning for leverkræft.

Forfatterne konkluderer, at påvisning af visse genetiske varianter hos voksne med kolestatisk leversygdom kan bidrage til individualiseret klinisk håndtering, om end der er behov for yderligere forskning vedr. genotype-fænotype sammenhænge og derigennem optimeret klinisk håndtering. Forfatterne nævner begrænsninger ifa. generelt få og små publicerede studier med få (voksne) patienter, og at viden om genetisk betingede kolestatisk leversygdomme hovedsageligt stammer fra studier af børn. På baggrund af reviewet anbefaler forfatterne genetisk udredning hos voksne med uforklarlig kolestase/kronisk leversygdom, især ved familieanamnese med leversygdom eller ICP; hos personer der udvikler (alvorlig) lægemiddelinduceret leverskade; og hos personer med svær ICP, ICP med andre associerede levermanifestationer eller vedvarende kolestase postpartum.

Bemærkning vedr. evidens

Litteraturgennemgangen omfatter tre sekundærartikler, heraf ét systematisk review, der generelt vurderes at repræsentere en højere grad af evidens, og to ikke-systematiske reviews, der generelt vurderes at have

en lav grad af evidens. På trods af variationer imellem de tre 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 *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*.

Danmark

For patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme* omfatter tilbuddet om helgenomsekventering følgende to indikationer:

1. Uafklarede kolestatiske leversygdomme, herunder

- Uafklaret kronisk kolestase
- Recidiverende kolestase
- Voldsom kolestatisk lægemiddel reaktion
- Graviditets kolestase
- Galdestenssygdom hos patient < 40 år med vedvarende gener efter kolecystectomi

2. Uafklarede fibrotiske leversygdomme, herunder

- Portal hypertension
- Portasklerose
- Leverfibrose/Cirroze
- Fibropolycystisk leversygdom

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 specialet hepatologi, men tilbyder flere forskellige andre typer af genetiske undersøgelser som helgenomsekventering (WES), mikroarray og forskellige størrelser genpaneler til udredning af leversygdomme.

Frankrig

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

- Alvorlige leversygdomme i barndommen

Sverige

I Sverige er Genomic Medicine Sweden (GMS) organiseret som et bottom-up initiativ med udgangspunkt i forskningsmiljøerne. Der foreligger ikke beskrivelse af patientgrupper eller indikationer, der tilbydes helgenomsekventering på nationalt plan. Helgenomsekventering benyttes flere steder som førstevalg ved mistanke om sjældne sygdomme. GMS har et dedikeret mål om at implementere helgenomsekventering for flere patientgrupper, herunder kræft nationalt.

Opsummering af tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme* i sammenlignelige lande

Ved sammenligning med, hvilke indikationer, man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering til i sammenlignelige lande, ses i nogen grad et overlap mellem de udvalgte indikationer i Danmark og Frankrig, og muligvis i det svenske tilbud, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer. Specialistnetværket bemærkede ved møde den 11. oktober 2023, at der formodentligt tilbydes helgenomsekventering til patientgruppen decentralt i England.

For detaljeret gennemgang af overlap imellem tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme* henvises til tabel herunder.

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

I anbefalingerne for patientgruppen arvelige leversygdomme er anført, at specialistnetværket medio 2022 ikke er bekendt med international anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen. Der anvendes målrettede genpaneler.

Overlappende indikationer i sammenlignelige lande for patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme* (udgangspunktet er de danske indikationer)

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

Danmark: Indikationer for patientgruppen <i>arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme</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
Uafklarede kolestatiske leversygdomme Uafklarede fibrotiske leversygdomme		Alvorlige leversygdomme i barndommen	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 pædiatrisk hepatologi samt targeted gene panel, OMIM morbid gene panel, hvori der kan være leversygdomme.

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

- Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ. 2019. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 43(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
- 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):
- Ibrahim SH, Kamath BM, Loomes KM, Karpen SJ. 2022. Cholestatic liver diseases of genetic etiology: Advances and controversies
- 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
- Nayagam JS, Williamson C, Joshi D, Thompson RJ. 2020. Review article: liver disease in adults with variants in the cholestasis-related genes ABCB11, ABCB4 and ATP8B1
- 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:
- Stenzinger A, Moltzen EK, Winkler E, Molnar-Gabor F, Malek N, et al. 2023. Implementation of precision medicine in healthcare—A European perspective. *J Intern Med*

Ordforklaring

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.

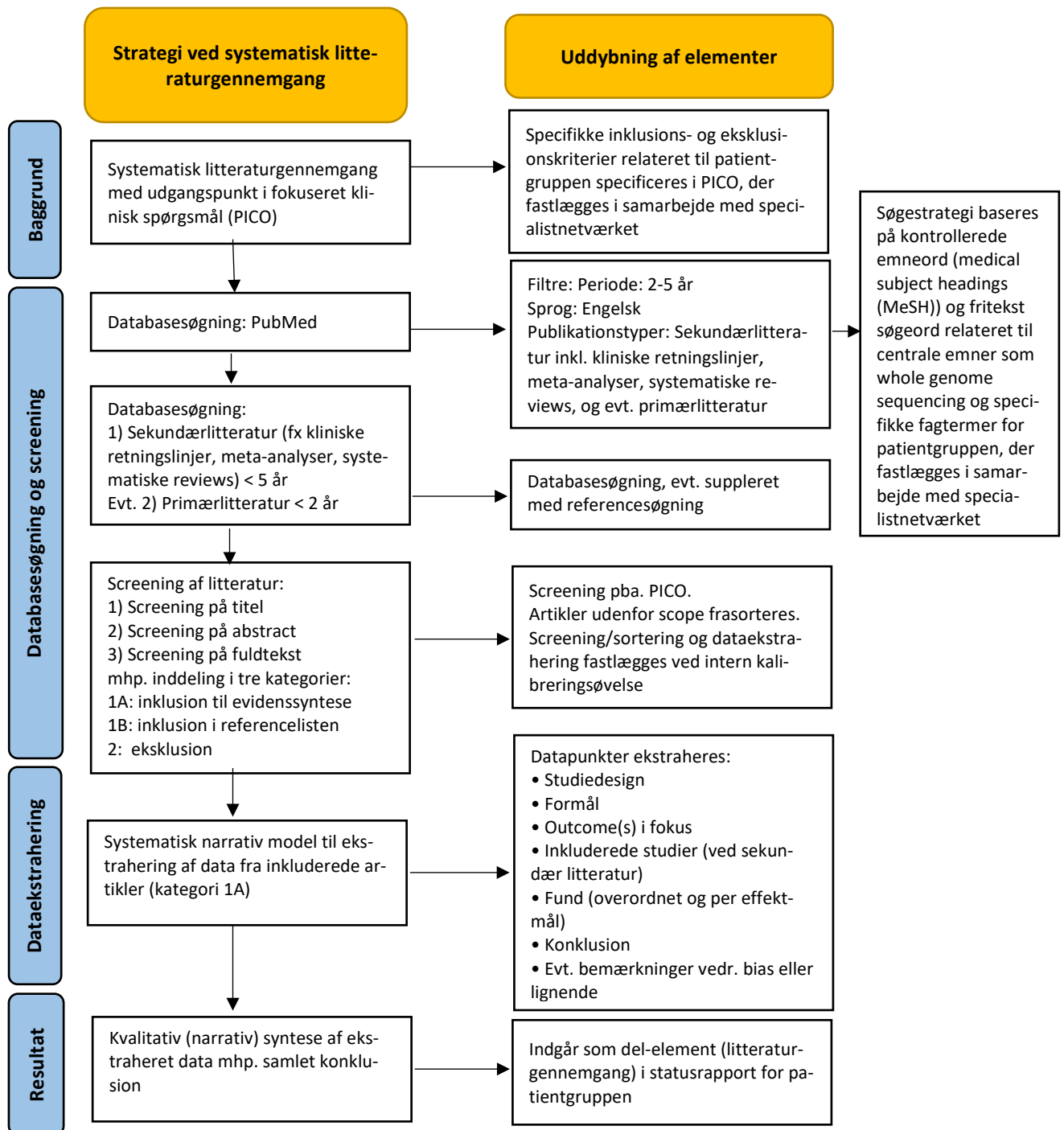
I de tilfælde, hvor Silvi.ai bidrager som reviewere, vil Silvi.ai vurdere kvalitet af evidens ud fra [Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence \(March 2009\)](#). Vurdering af evidenskvalitet fra Silvi.ai inddrages da i den samlede vurdering af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen.

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 *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme* 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 leversygdom med (mono)genetisk ætiologi. Der er tiltagende evidens for brug af omfattende genetiske analyser som diagnostisk værktøj, mens konkret klinisk effekt af WES/WGS er mindre velbelyst (se eks. Hayeems et al. 2020 vedr. manglende etablerede metoder til måling/vurdering af klinisk effekt af WES/WGS (Hayeems et al. 2020)). Vi planlægger en systematisk litteraturgennemgang vedr. kvalitativ evidens for klinisk effekt af WES/WGS i patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*, 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 arvelig (genetisk betinget) leversygdom, som defineret i patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*?

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

Inklusionskriterier

Population (P)

- Børn og voksne hvor der mistænkes en arvelig (genetisk betinget) leversygdom, som defineret i patientgruppen *arvelige kolestatiske eller fibrotiske leversygdomme*, herunder
 - Uafklaret kronisk kolestase
 - Recidiverende kolestase
 - Voldsom kolestatisk lægemiddel reaktion
 - Graviditets kolestase
 - Galdestenssygdom hos patient < 40 år med vedvarende gener efter kolecystectomi
 - Portal hypertension
 - Portasklerose
 - Leverfibrose/Cirroze
 - Fibropolycystisk leversygdom
- 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) (effekt mål)

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

- Primære helbredsmæssige effektmål (fx morbiditet/helbredsmæssig status, funktionsniveau, eller mortalitet) for patienten.
- Kortsigtet aktiv klinisk håndtering (fx ændring i medicin, diæt, procedurer og/eller behandling) for patienten.
- Langsigtet opfølgning (fx diagnostiske undersøgelser, kontrolprogram, henvisning til specialist, deltagelse i klinisk forsøg, sociale services eller livsstilsændringer) for patienten.
- Tid til diagnose og/eller behandling for patienten.
- Håndtering af patientens familiemedlemmer (fx kaskadescreening, henvisning til specialist og/eller ændret klinisk håndtering af familiemedlemmer).
- Reproduktive muligheder for patienten/familien (fx at opnå graviditet, afbryde graviditet, benytte assisteret reproduktion, ægsortering (preimplantations genetisk test), sæd-/ægdonation eller prænatal genetisk diagnostik ifa. moderkageprøve/fostervandsbiopsi).
- Studier der ud over diagnostisk udbytte også belyser klinisk effekt (fx tid til diagnose eller andre helbredsmæssige effekter) kan indgå.

Eksklusionskriterier

Population

- Patienter/familier hvor den genetiske årsag til tilstanden er kendt forud for WES/WGS.
- WES/WGS hvor fokus som udgangspunkt *ikke* er mistanke om (mono)genetisk betinget arvelig leversygdom, men i stedet mere almindeligt forekommende multifaktorielle eller erhvervede tilstande, fx pga. virus, autoimmun sygdom, alkohol, kardiovaskulære forhold mm.
- WES/WGS foretaget alene som led i prænatal genetisk diagnostik.

Begrundelse for afgrænsning:

Patientgruppen *arvelige kolestatiske eller fibrotiske leversygdomme* 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 tumurvæv/somatisk analyse.

Begrundelse for afgrænsning:

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

Outcome

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

Begrundelse for afgrænsning:

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

Reference

Hayeems, 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 *arvelige kolestatisk eller fibrotiske leversygdomme* omfatter indikationerne:

- Uafklaret kronisk kolestase
- Recidiverende kolestase
- Voldsom kolestatisk lægemiddel reaktion
- Graviditets kolestase
- Galdestenssygdom hos patient < 40 år med vedvarende gener efter kolecystectomi
- Portal hypertension
- Portasklerose
- Leverfibrose/Cirroze
- Fibropolycystisk leversygdom

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.

Databasesøgning blev gennemført 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 forsøgt 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 fuldtekst 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 hvor der ikke blev rapporteret en form for klinisk effekt. Desuden blev artikler der 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	8/11-2023

Søgekriterier

Sprog	Engelsk
Periode	Sekundærlitteratur: 2018 – 8/11 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

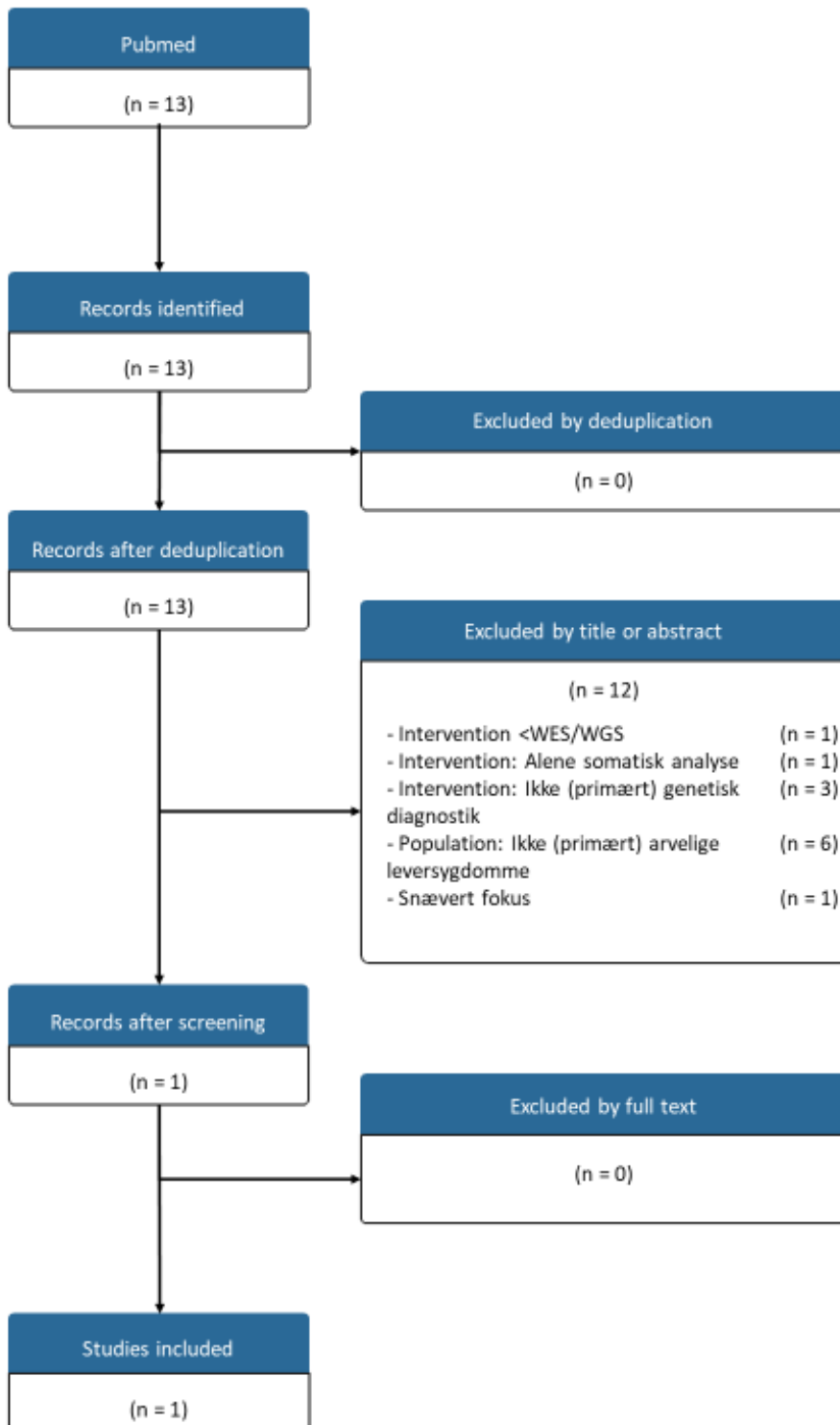
Se- arch	Query	Results
#1	<p>Search: "cholestasis/congenital"[MeSH Terms] OR "cholestasis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cholestasis/etiology"[MeSH Terms] OR "cholestasis/genetics"[MeSH Terms] OR "cholestasis/pathology"[MeSH Terms] OR "liver diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "liver diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "liver diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "liver cirrhosis/congenital"[MeSH Terms] OR "liver cirrhosis/genetics"[MeSH Terms] OR "hepatic fibrosis congenital"[Supplementary Concept] OR "biliary tract diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "biliary tract diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "biliary tract diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "biliary atresia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "biliary atresia/genetics"[MeSH Terms] OR "hypertension, portal/congenital"[MeSH Terms] OR "hypertension, portal/genetics"[MeSH Terms] OR "familial intrahepatic cholestasis"[text word] OR "genetic cholesta*"[text word] OR "cholestatic liver disease*"[text word] OR "unexplained cholestasis"[text word] OR "pediatric cholesta*"[text word] OR "congenital hepatic fibrosis"[text word] OR "congenital fibrosis*"[Text Word] OR "hepatorenal fibrocystic*"[text word] OR "genetic liver disease*"[text word] OR "rare liver disease*"[text word] OR "inherited liver*"[text word] OR "hereditary liver*"[text word]</p>	225,903
#2	<p>Search: (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word]) OR "Genetic test*"[Text Word] OR "Next generation sequenc*"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*"[text word] OR "Exome sequencing"[text word] OR "Genome sequencing"[text word] OR "Genetic test*") AND ("cholestasis/congenital"[MeSH Terms] OR "cholestasis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cholestasis/etiology"[MeSH Terms] OR "cholestasis/genetics"[MeSH Terms] OR "cholestasis/pathology"[MeSH Terms] OR "liver diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "liver diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "liver diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "liver cirrhosis/congenital"[MeSH Terms] OR "liver cirrhosis/genetics"[MeSH Terms] OR "hepatic fibrosis congenital"[Supplementary Concept] OR "biliary tract diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "biliary tract diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "biliary tract diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "biliary atresia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "biliary atresia/genetics"[MeSH Terms] OR "hypertension, portal/congenital"[MeSH Terms] OR "hypertension, portal/genetics"[MeSH Terms] OR "familial intrahepatic cholestasis"[text word] OR "genetic cholesta*"[text word] OR "cholestatic liver disease*"[text word] OR "unexplained cholestasis"[text word] OR "pediatric cholesta*"[text word] OR "congenital hepatic fibrosis"[text word] OR "congenital fibrosis*"[Text Word] OR "hepatorenal fibrocystic*"[text word] OR "genetic liver disease*"[text word] OR "rare liver disease*"[text word] OR "inherited liver*"[text word] OR "hereditary liver*"[text word])</p>	2,305
#3	<p>Search: (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline*"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*"[Title] OR "consensus statement*"[Title] OR "expert statement*"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "position statement*"[Title] OR "scientific statement*"[Title])) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word]) OR "Genetic test*"[Text Word] OR "Next generation sequenc*"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*"[text word] OR "Exome sequencing"[text word] OR "Genome sequencing"[text word] OR "Genetic test*") AND ("cholestasis/congenital"[MeSH Terms] OR "cho-</p>	24

Se-arch	Query	Results
	<p>lestasis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cholestasis/etiology"[MeSH Terms] OR "cholestasis/genetics"[MeSH Terms] OR "cholestasis/pathology"[MeSH Terms] OR "liver diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "liver diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "liver diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "liver cirrhosis/congenital"[MeSH Terms] OR "liver cirrhosis/genetics"[MeSH Terms] OR "hepatic fibrosis congenital"[Supplementary Concept] OR "biliary tract diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "biliary tract diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "biliary tract diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "biliary atresia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "biliary atresia/genetics"[MeSH Terms] OR "hypertension, portal/congenital"[MeSH Terms] OR "hypertension, portal/genetics"[MeSH Terms] OR "familial intrahepatic cholestasis"[text word] OR "genetic cholesta*"[text word] OR "cholestatic liver disease*"[text word] OR "unexplained cholestasis"[text word] OR "pediatric cholesta*"[text word] OR "congenital hepatic fibrosis"[text word] OR "congenital fibrosis*"[Text Word] OR "hepatorenal fibrocystic*"[text word] OR "genetic liver disease*"[text word] OR "rare liver disease*"[text word] OR "inherited liver*"[text word] OR "hereditary liver*"[text word]))</p>	
#4	<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 ("cholestasis/congenital"[MeSH Terms] OR "cholestasis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cholestasis/etiology"[MeSH Terms] OR "cholestasis/genetics"[MeSH Terms] OR "cholestasis/pathology"[MeSH Terms] OR "liver diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "liver diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "liver diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "liver cirrhosis/congenital"[MeSH Terms] OR "liver cirrhosis/genetics"[MeSH Terms] OR "hepatic fibrosis congenital"[Supplementary Concept] OR "biliary tract diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "biliary tract diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "biliary tract diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "biliary atresia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "biliary atresia/genetics"[MeSH Terms] OR "hypertension, portal/congenital"[MeSH Terms] OR "hypertension, portal/genetics"[MeSH Terms] OR "familial intrahepatic cholestasis"[text word] OR "genetic cholesta*"[text word] OR "cholestatic liver disease*"[text word] OR "unexplained cholestasis"[text word] OR "pediatric cholesta*"[text word] OR "congenital hepatic fibrosis"[text word] OR "congenital fibrosis*"[Text Word] OR "hepatorenal fibrocystic*"[text word] OR "genetic liver disease*"[text word] OR "rare liver disease*"[text word] OR "inherited liver*"[text word] OR "hereditary liver*"[text word])))</p>	13

Resultat af litteratursøgning – sekundærlitteratur

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Samlet resultat af litteraturgennemgang

Ved databasesøgningen blev identificeret 13 sekundærartikler, hvoraf én vedrørte genetisk diagnostik hos patienter med en gruppe af sjældne/arvelige leversygdomme kaldet progressiv familiær intrahepatisk kolestase (Baker et al. 2019). Artiklen af Baker et al. belyser betydningen af en genetisk diagnose for patientgruppen, men belyser ikke eksplicit omfattende genetisk diagnostik, herunder WES/WGS. På grund af en begrænset sekundærlitteratur indfanget ved søgningen, selv efter gentagne udvidelser af søgestrategien som beskrevet i afsnittet "Søgestrategi – databasesøgning", blev det besluttet undtagelsesvist at inkludere artiklen til litteraturgennemgangen.

Referencer angivet af specialistnetværket blev screenet ud fra de samme kriterier som artikler fundet ved databasesøgning. Screeningen resulterede i inklusion af to sekundærartikler (Ibrahim et al. 2022; Nayagam et al. 2020). Vurdering af alle referencer fra specialistnetværket fremgår af oversigt sidst i dokumentet.

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

Resumé af tre artikler inkluderet til evidenssynthese

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.

Tabel: Baggrundsinformation for sekundærlitteratur vedr. arvelige leversygdomme

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations
Baker et al. 2019	Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis	Patients with progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)	International	Children and adults, although no included studies reported data on PFIC in adults.	Systematic review	Systematic review using PRISMA-guidelines. Search in two electronic databases up to 2016, using two search strings to explore i) PFIC and epidemiology or natural history; ii) PFIC and health-related quality of life (HRQoL) or economic burden. We excluded case studies, studies reporting only clinical outcomes, treatment preferences, epidemiology estimates or risk factors. Among 20 included studies, 17 reported epidemiology/natural history, and 5 assessed HRQoL, with 2 publications identified in	Some of the included studies report on results from genetic testing for PFIC. Methods are not specified further.*	Although genetic testing now allows definitive diagnosis, we found significant knowledge gaps in the epidemiology and subtypes of PFIC, and limited evidence about mortality, HRQoL and economic burden. Clinical information is variable and often based on small studies. Comparison across studies was difficult due to differences in methods, patient populations, and absence of genetic diagnostics in earlier studies. The increasing availability of genetic diagnostics, combined with improved genotype-phenotype data, will allow more accurate assessment of patients. Further studies are

						both searches. No studies addressed economic burden.		needed to improve clinical understanding and management and design future therapeutic trials.
Ibrahim et al. 2022	Cholestatic liver diseases of genetic etiology: Advances and controversies	Patients with cholestatic liver diseases of genetic etiology	International (review of literature) / USA (authors)	Children and adults, with main focus on children.	Review (non-systematic)	We review advances in the field, focusing on the knowledge gained and applied by deeper understanding of the consequences of specific gene defects that lead to cholestatic liver diseases. We outline current gaps in knowledge of causation and pathogenesis, and explore the current and future therapeutic landscape. We refer to several recent comprehensive reviews on causes of pediatric and adult cholestatic liver diseases to provide background information, including recommendations for genetic testing. Methods not elaborated further.	Reviews literature on genetic testing for cholestasis including studies using next-generation sequencing (NGS), including whole-exome sequencing (WES) and whole-genome sequencing (WGS), with two reviewed studies using WES.	No limitations relating to the review are described. General limitations relating to rare cholestatic liver diseases include them being rare diseases with gaps in knowledge i.e. on pathogenesis and the most optimal diagnostic pathway; on genetic modifiers; and an overall limited therapeutic toolbox for personalized treatments. We discuss strategies to overcome the challenges of genotype–phenotype correlation and draw attention to the extrahepatic manifestations of these diseases.
Nayagam et al. 2020	Review article: liver disease in adults with	Adults with cholestatic liver disease,	International (re-	Adults	Review (non-systematic)	A search of the literature on variants in specific cholestasis-	Review of studies using genetic testing	No limitations related to the review are described.

	variants in the cholestasis-related genes ABCB11, ABCB4 and ATP8B1	with variants in the cholestasis-related genes ABCB11, ABCB4 and ATP8B1	view of literature) /England (authors)			related genes in adults was conducted. This review summarises the published data on variants in ABCB11, ABCB4 and ATP8B1 identified in adults, in a range of cholestatic syndromes; clinical implications of the findings; and recommendations for genetic testing and management. Methods not elaborated further.	such as next-generation sequencing, including one study using whole-genome sequencing.	General limitations relating to the published studies include generally small cohorts with few (adult) patients, and that knowledge from genetic testing of cholestasis-related genes mainly have been derived from childhood liver disease while their contribution to adult liver disease is less described.
--	--	---	--	--	--	--	--	--

* Of note, the systematic review by Baker et al. 2019 was included despite not explicitly reporting results from comprehensive genetic studies due to limited secondary literature identified through the PubMed database search.

Tabel: Resultater for sekundærlitteratur vedr. arvelige leversygdomme

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Baker et al. 2019	Information on the pathogenesis and burden of PFIC is limited. Consequently, we conducted a systematic appraisal of the evidence on epidemiology, natural history, health-related quality of life	In three studies assessing children admitted to hospital with liver-related diseases (cholestasis, acute liver failure, and/or splenomegaly) 9-13% had genetically diagnosed PFIC, suggesting that PFIC accounts for a considerable proportion of childhood liver disease. PFIC1, PFIC2 and	PFIC are heterogeneous rare liver disorders, with cholestasis, jaundice and pruritus typically appearing in infancy, associated with a range of severe and potentially fatal complications including portal hypertension, liver failure, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, as well as extrahepatic manifestations. Clinical	Table 1 Summary of included publications. Table 4 Mortality in patients with PFIC. Table 5 Summary of studies exploring health-related quality of	While rare, PFIC is both severe and life-threatening, and management of patients may involve extended and repeated hospitalization, surgery, transplantation, and other costly interventions. Furthermore, the symptoms of PFIC can be debilitating and, as most patients are children and infants, there is likely to be an associated economic burden imposed on parents and other caregivers. Further research is needed to better characterize the subtypes of PFIC to

	<p>(HRQoL) and economic burdens of PFIC. Our aim has been to consolidate the data obtained from small studies published the last 35 years, to help inform management of patients and design of future clinical studies.</p>	<p>PFIC3 are the main subtypes of PFIC, but genetic testing can also detect other inherited cholestatic liver diseases with overlapping phenotypes.</p>	<p>features and prognosis/disease severity vary depending on the subtype of PFIC. Ten studies reported on disease progression. Among these, disease progression led to complications including liver failure and hepatocellular carcinoma, with 20—83% of patients requiring liver transplantation. Mortality rates ranged from 0—87% (treatment varied among studies), with a median age at death of 4 years in one study. Clinical utility of a prompt genetic diagnosis includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Precise diagnosis to differentiate PFIC-subtypes and/or other inherited cholestatic diseases with overlapping phenotypes. • Prognostic information about likely disease course, i.e. disease severity, outcome after liver transplantation, or potential extrahepatic (syndromic) manifestations. • Help inform the management of patients for parents and clinicians. • Potential for prenatal genetic diagnosis. 	<p>life and pruritus in patients with PFIC.</p>	<p>improve clinical understanding and to inform patient management and the design of future therapeutic trials. Evaluation of the economic costs of PFIC and HRQoL of patients may help to encourage recognition of the burden imposed by this debilitating and potentially underdiagnosed family of diseases, and to ensure that adequate attention is paid to patients' needs.</p>
--	---	---	--	---	--

<p>Ibrahim et al. 2022</p>	<p>With the application of modern investigative technologies, cholestatic liver diseases of genetic etiology are increasingly identified as the root cause of previously designated “idiopathic” adult and pediatric liver diseases. Here, we review advances in the field enhanced by a deeper understanding of the phenotypes associated with specific gene defects that lead to cholestatic liver diseases.</p>	<p>Diagnostic yield of targeted gene panels for cholestasis varies based on the patient population and degree of suspicion for genetic etiology. Genetic testing through a US-reference lab were diagnostic in 12% of 2171 cholestatic infants, children, and young adults. Two studies with cholestatic infants found a diagnostic rate in 26-60%, and up to 71% in the patients with the highest likelihood of a genetic etiology. Multiple reports are emerging to suggest diagnostic yields of genetic testing may be as high as 50% in adults with unexplained cholestasis or recurrent gallstones.</p>	<p>Genetic cholestatic liver diseases are commonly seen by pediatric hepatologists, but are increasingly recognized in adults. They cover a range of different conditions characterized by clinical and genetic heterogeneity with inter- and intrafamilial variable expressivity and reduced penetrance, making prediction/prognosis difficult. Furthermore, they can be associated with both hepatic and extrahepatic (syndromic) manifestations, and some are associated with risk of liver cancer. In neonatal cholestasis, rapid molecular testing is altering the timing and utility of liver biopsy for diagnostic purposes towards a “sequencing first” approach. Clinical utility of a genetic diagnosis include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Precise genetic diagnosis including information on potential extrahepatic (syndromic) manifestations to allow for individualized follow-up to optimize patient outcomes. • Potential to avoid liver biopsy in some patients. 	<p>FIGURE 2 Strategy for genetic testing in cholestasis. Table 2: Selected cholestatic liver diseases: Presentation and emerging therapies. FIGURE 3 Therapeutic algorithm in PFIC2 guided by genetic risk.</p>	<p>In the present era, the expanding toolbox of recently approved therapies for hepatologists has real potential to help many of our patients with genetic causes of cholestasis. In addition, there are promising agents under study in the pipeline. Relevant to the current era, there are still gaps in knowledge of causation and pathogenesis. We discuss strategies to overcome the challenges of genotype–phenotype correlation and draw attention to the extrahepatic manifestations of these diseases. It is anticipated with the expanding use of modern genetic testing and incorporation of newer understandings of the pathophysiology and adaptations to cholestasis that rational therapeutics will be available to reach this goal of improving the health and well-being of patients with genetic cholestatic disease. The authors provide recommendations for genetic testing depending on the clinical presentation: Focused testing (i.e. gene panels) is recommended in cases where a specific diagnosis/condition is suspected, whereas more extensive testing such as WES or WGS is relevant for less specific and/or more complex cases, or when targeted testing is negative.</p>
----------------------------	--	--	--	---	---

			<ul style="list-style-type: none"> • Prognostic information/risk stratification based on the severity of the genetic defect. • Guide clinical decision making i.e. to pursue primary liver transplantation versus medical therapy or nontransplant surgery, as well as early screening for hepatocellular carcinoma associated with some subtypes of genetic cholestatic disorders. • Allows genetic evaluation in the family, which is essential in cases where living donation within the family is considered. • Allows for genetic counseling on recurrence risk and expected prognosis. • Emerging targeted treatment for specific conditions. 		
Nayagam et al. 2020	To review the literature with respect to the presence of variants in cholestasis-related genes in adults with various liver phenotypes, and pro-	The review finds that variants in ABCB4, ABCB11 and ATP8B1 can be identified in up to a third of adults with cryptogenic chronic cholestasis: In adult-cohorts, studies found genetic variants in 18% to 35% of patients with chronic cholest-	Cholestatic liver diseases are heterogenous conditions with overlapping clinical manifestations. Early-onset disease is frequently genetic in origin, i.e. progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) presenting with intrahepatic cholestasis in childhood, frequently progressing	TABLE 2 Results of selected studies testing genetics in intrahepatic cholestasis of pregnancy. TABLE 3 Results of selected studies testing genetics	Individuals with variants in ABCB11 rarely develop cholestasis until BSEP function dips below a threshold, which is also affected by other factors (e.g., drugs, hormones). However, variants in ABCB4 and consequent reduction in MDR3 protein, have a more linear dose-response curve. In individuals with an ABCB11 variant, medications known to

	<p>vide clinical implications of the findings.</p>	<p>tasis and chronic liver disease; in <2% to 56% of patients with low phospholipid-associated cholelithiasis; and in a few % to 33% in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), including in 20% among 310 pregnant women with severe early-onset ICP tested using whole-genome sequencing.</p>	<p>to end-stage liver disease before adulthood, and potentially liver cancer. Adults with chronic cholestasis/liver disease are increasingly evaluated for genes associated with childhood diseases. The consequences of a particular genetic variant are only to some extent predictable, where delay in onset into adulthood could be related to milder functional deficits. Clinical utility of a genetic diagnosis includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic clarification i.e. in unexplained cholestasis/chronic liver disease. • Potential to inform prognosis relating to management for certain variants, i.e. risk of progression to chronic liver disease; development of complications such as liver cancer; risk of drug-induced liver injury, symptomatic/recurrent cholelithiasis and/or risk of developing intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). • Enables screening of relatives and pre-conception counselling including close 	<p>in chronic cholestasis and chronic liver disease in adults. TABLE 4 Results of selected studies testing genetics in low phospholipid-associated cholelithiasis. FIGURE 3 Management considerations in patients with variants in cholestasis-related genes and different clinical phenotypes.</p>	<p>reduce BSEP activity should be used cautiously; they should be monitored during pregnancy for ICP; and first-degree relatives should be counselled and screened. No proven management strategy exists, although ursodeoxycholic acid may be beneficial. Further work is needed to define the genotype-phenotype correlation and natural history, and to evaluate the penetrance.</p> <p>The authors provide practical recommendations based on the review: Genetic testing is reasonable/recommended in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adults with unexplained cholestasis and cholestatic chronic liver disease, particularly in those with a family history of liver disease or ICP • Individuals who develop (severe) drug-induced liver injury (DILI). • Individuals with severe ICP, with other associated liver manifestations, or persistent cholestasis post-partum.
--	--	--	--	---	---

			<p>monitoring during pregnancy for women at risk of developing ICP.</p> <ul style="list-style-type: none">• Potential to inform (individualised) clinical management for some genetic variants, i.e. to avoid/caution with hepatotoxic medications or potential benefit of specific therapeutic interventions (i.e. UDCA).		
--	--	--	--	--	--

Referencer til evidenssyntesen

Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ. 2019. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 43(1):

Ibrahim SH, Kamath BM, Loomes KM, Karpen SJ. 2022. Cholestatic liver diseases of genetic etiology: Advances and controversies

Nayagam JS, Williamson C, Joshi D, Thompson RJ. 2020. Review article: liver disease in adults with variants in the cholestasis-related genes ABCB11, ABCB4 and ATP8B1

Referencer angivet af specialistnetværket

Herunder findes udtræk af referencer angivet af specialistnetværket i deres anbefalinger (afgrænsningskema) 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		
Chang Y, Li H. Hepatic Antifibrotic Pharmacotherapy: Are We Approaching Success? J Clin Transl Hepatol. 2020;8(2):222-229.	Ekskluderet	
Nayagam JS, Williamson C, Joshi D, Thompson RJ. Review article: liver disease in adults with variants in the cholestasis-related genes ABCB11, ABCB4 and ATP8B1. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Dec;52(11-12):1628-1639	Inkluderet	
Ibrahim SH, Kamath BM, Loomes KM, Karpen SJ. Cholestatic liver diseases of genetic etiology: Advances and controversies. Hepatology. 2022 Jun;75(6):1627-1646. PMID: 35229330.	Inkluderet	
Primærlitteratur		
Aamann L, et al. Unexplained cholestasis in adults and adolescents: diagnostic benefit of genetic examination. Scand J Gastroenterol. 2018 Mar;53(3):305-311.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Wei CS et al. New tight junction protein 2 variant causing progressive familial intrahepatic cholestasis type 4 in adults: A case report. World J Gastroenterol. 2020 Feb 7;26(5):550-561.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Vitale G et al. Cryptogenic cholestasis in young and adults: ATP8B1, ABCB11, ABCB4, and TJP2 gene variants analysis by highthroughput sequencing. J Gastroenterol. 2018 Aug;53(8):945-958.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Dröge C et al. Sequencing of FIC1, BSEP and MDR3 in a large cohort of patients with cholestasis revealed a high number of different genetic variants. J Hepatol. 2017 Dec;67(6):1253-1264.	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

