



NATIONALT
GENOM CENTER

Statusrapport Erfaringer med national implemen- tering af helgenomsekventering

Patientgruppen
Oftalmologi



Indholdsfortegnelse

Formål og grundlag for statusrapporten	1
Specialistnetværk for patientgruppen <i>oftalmologi</i>	1
Patientgruppen <i>oftalmologi</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>oftalmologi</i>	7
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	7
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering	9
Klinikerperspektiv	11
Litteraturgennemgang.....	14
Internationale erfaringer	20
Referenceliste	23
Ordforklaring	24
Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data.....	1
Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang	3
Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang	11
Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)	11
Samlet resultat af litteraturgennemgang	19
Resumé af seks artikler inkluderet til evidenssyntese.....	20
Referencer til evidenssyntesen	29
Referencer angivet af specialistnetværket.....	30

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 *oftalmologi*, 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 *oftalmologi*

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

Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Peter Johansen (<i>formand</i>)
Region Sjælland	Øjensygdomme	Lisbeth Sandfeld
Region Syddanmark	Øjensygdomme	Else Gade
Region Hovedstaden	Øjensygdomme	Line Kessel (<i>næstformand</i>)
Region Midtjylland	Øjensygdomme	Toke Bek
Region Nordjylland	Øjensygdomme	Lasse Jørgensen Cehofski
LVS*	Øjensygdomme	Tomas Ilginis
LVS	Klinisk genetik	Mette Bertelsen
LVS	Klinisk genetik	Karen Grønskov
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram		Ingen udpeget
Danske Patienter	Direktør i øjenforeningen	Marijke Vittrup

*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

Møde 1 den 30. august 2023: Specialistnetværket godkendte det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) for patientgruppen, godkendte afsnit om internationale erfaringer og deltog i interview.

Møde 2 den 22. november 2023: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview forud for møde 2, og godkendte statusrapporten på møde 2.

Møde 3 den 23. april 2024: Specialistnetværket drøftede opdatering af statusrapporten, herunder evt. nye væsentlige erfaringer, evt. supplerende patientcases samt opdateret driftsstatistik.

Referater kan findes på ngc.dk.

Patientgruppen *oftalmologi*

Resumé af specialistnetværkets anbefalinger fra 2022

De faglige anbefalinger for patientgruppen ([link](#)), som udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center, blev godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin den 7. juli 2022. Herunder følger et kort resumé af specialistnetværkets beskrivelse af den forventede effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Indikationer

Patientgruppen *oftalmologi*, indeholder følgende indikation: Øjensygdomme, der skyldes genetiske forandringer. Inddelt i følgende sygdomsgrupper:

- Arveligt betingede sygdomme i øjets nethinde
- Bilateral grå stær i barnealderen
- Strukturelle øjensygdomme
- Synsnervesygdomme
- Ultra sjældne øjensygdomme

Diagnostisk udbytte

Det er ukendt, hvor mange procent af patienterne, der vil få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering. Det er forhåbningen, at man med helgenomsekventering vil kunne afklare yderligere ca. 10-20 %. Det nøjagtige antal er dog ukendt, da der endnu ikke foreligger internationale rapporter om dette.

Forventet klinisk effekt

Helgenomsekventering forventes at kunne medføre:

- hurtigere og mere effektiv diagnostisk udredning
- øget diagnostisk præcision
- bedre behandlingsmæssig kvalitet og bedre behandlingsmuligheder
- forbedret prognostik og dermed optimeret patientforløb
- bedre mulighed for at forebygge/udsætte svær behandlingskrævende kronisk sygdom, grundet tidlig genetisk afklaring og rettidig kontrol ved syndromale former
- målrettet behandling for visse specifikke diagnoser, herunder inklusion i forsøgsbehandlinger med genterapi.

Ledelsesresumé

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

Der er sekventeret i alt 348 prøver i patientgruppen *oftalmologi*. Over de seneste 6 måneder (1/10 2023-1/4 2024) er der i gennemsnit modtaget 64% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter.

Specialistnetværket peger på, at der i nogle regioner har været en mere langsommelig implementeringsperiode, og at prøveantallet derfor er mindre end det kunne have været. Herudover påpeges det, at prøver fra visse indikationer køres i andet regi, da helgenomsekventering, med den tilbudte dybde (30x), ikke dækker vigtige oftalmologiske gener i tilstrækkelig kvalitet.

Specialistnetværket nævnte på et møde i april 2024, at antallet af rekvirerede helgenomsekventeringer forekommer lidt lavt ift. det generelle indtryk af, hvor mange prøver der rekvireres. Et overlap til "akut sygt barn", som hører under patientgruppen sjældne sygdomme hos børn og unge, kan måske forklare noget af det lavere antal prøver i patientgruppen *oftalmologi*.

Desuden analyseres en stor andel af patienter med nethindesygdomme med exomsekventering og ikke helgenomsekventering. Dette skyldes, at den tilbudte dybde ved helgenomsekventering (30x) ikke dækker vigtige oftalmologiske gener i tilstrækkelig kvalitet. Patienter med nethindesygdom udgør den største indikation indenfor patientgruppen, og specialistnetværket vurderer derfor, at dette har en betydelig indvirkning på antallet af WGS'er.

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 *oftalmologi* har leveret to patientcases. Den første beskriver, at man ved anvendelse af helgenomsekventering har fundet en sygdomsdisponerende gen-ændring, som forklarer sygdomsbilledet hos en patient med forsinket udvikling, misdannelse i hjernen og synsnervesygdom. Patienten var tidligere udredt med omfattende genetiske analyser (kromosomal mikroarray og exomsekventering) uden at man havde kunnet finde en forklaring. Casen er et eksempel på en gen-ændring, der kun kan identificeres med helgenomsekventering, da den er for lille til at kunne ses ved andre analysemetoder. Tilbud om helgenomsekventering vurderes i dette tilfælde at have forkortet udredningsforløbet. Den genetiske diagnose har givet patienten/familien en forklaring på sygdommen, og dermed bedre viden om prognosen og den optimale behandling, ligesom der er mulighed for genetisk rådgivning og evt. prænatal diagnostik hvor relevant. Den anden case vedrører en patient født med en meget svær synsnedsættelse, hvor man mistænker genetisk nethindesygdom. Ved den tidligere udredning med genpanel er det ikke lykkedes at finde en genetisk årsag. Da nethindesygdommen formodes at være genetisk betinget bestilles helgenomsekventering. Ved analysen findes en tidligere kendt variant samt en yderligere variant i det samme gen, som ligger udenfor de kodende områder. Området var ikke læst i den tidligere panelanalyse, og varianten var derfor ikke fundet. Det var altså kun ved helgenomsekventering, at det var muligt med sikkerhed at påvise den fulde genetiske årsag til patientens symptomer, og dermed kunne man stille en præcis diagnose for tilstanden. Brugen af helgenomsekventering har hos denne patient forkortet udredningsforløbet. Med diagnosen ved man, at sygdommen er isoleret, og at der dermed ikke er risiko for sygdom i andre organsystemer. Diagnosen har givet patienten og familien en forklaring på sygdommen og viden om hvad den optimale opfølgning og behandling vil være. Familien kan også rådgives om og evt. tilbydes prænatal diagnostik hvor det er relevant.

Under klinikerinterviewet blev den første case uddybet, herunder at der blev lavet en trio-analyse, hvorved det hurtigt kunne afklares, at deletionen var årsag til sygdommen, da den ikke var at finde hos forældrene og dermed var nyopstået.

I en anden case præsenteret under interviewet omhandlende helgenomsekventering fra et forskningsprojekt identificerede man en variant i det ikke-kodende område af genomet, som var årsag til sygdommen. Det er første gang, at man har set en ikke-kodende variant i dette område, som årsag til sygdom, hvorfor resultatet bidrog med ny viden på området.

Resumé af klinikerinterview

Interview med klinikere kaster lys over to overordnede emner:

Erfaringer med implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Klinikerne anfører, at det er tidligt at evaluere effekten for patientgruppen overordnet set. Erfaringerne er på nuværende tidspunkt sparsomme.

En generel stigning i rekvirering af helgenomsekventering medfører længere svartid, men det forventes, at man med helgenomsekventering kan nøjes med én analyse i stedet for flere og dermed samlet spare tid hos både patienter og klinikere.

Genetisk udredning fremhæves som meget vigtigt for patientgruppen, men det er for tidligt at vurdere merværdi ved helgenomsekventering sammenlignet med andre genetiske analyser. Klinikerne fremhæver, at en gevinst ved helgenomsekventering er, at man kan se det, der ligger uden for de kodende områder, og at det er nemmere at se strukturelle varianter. Desuden ses et stort fremtidigt potentiale, når man over tid har opnået større erfaring.

Erfaringer med national implementering

Samarbejdet, herunder tværfagligt, er styrket på tværs nationalt som følge af arbejdet med etablering og implementering af tilbud om helgenomsekventering. Tilbud om helgenomsekventering opleves at bidrage til øget lighed for patienterne, da tilbuddet kommer bredere ud nu sammenlignet med tidligere. Der kan dog være ulemper og ulighed ved at trække diagnostik af meget sjældne tilstande ud lokalt, hvor der ikke kan opnås samme flow af patienter og erfaring, som ved en mere centraliseret tilgang.

Klinikerne peger på et stort behov for ét samlet nationalt register eller database til registrering af alle genetiske fund i DK.

Brug af helgenomsekventering kræver en helt særlig ekspertise både indenfor genetisk fortolkning og analyse, og indenfor fænotypning af patienterne. Der skal være et meget tæt samspil mellem fortolkere, genetikere og øjenlæger. Der er et stort gensidigt behov for sparring faggrupperne imellem, som i sidste ende får betydning for, hvad der svares ud til patienten.

Specialistnetværket tilføjede på et møde i april 2024, at der fortsat udestår et overblik over, hvor mange prøver, der er svaret ud og en samlet opgørelse af resultaterne. Derfor er det stadig tidligt at være konkret ift. effekten af helgenomsekventering.

Resumé af litteraturgennemgang

Ved litteraturgennemgangen blev i alt seks artikler identificeret (tre sekundærartikler og tre primærartikler), som vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser hos patienter med et bredt spektrum af genetiske øjensygdomme. Artiklerne vurderes at være repræsentative for patientgruppen *oftalmologi*, samt at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Genetiske øjensygdomme beskrives som klinisk- og genetisk heterogene tilstande, med over 900 forskellige sygdomme, som yderligere kan forekomme i både non-syndromal (isoleret) og syndromal form, hvor flere organsystemer er involveret, hvorfor (omfattende) genetisk diagnostik fremhæves som centralt ift. diagnostisk afklaring af patienterne. Foreneligt hermed anbefaler det europæiske referencenetværk for sjældne øjensygdomme (ERN-EYE) at der tilbydes genomisk diagnostik til personer hvor der mistænkes en sjælden (genetisk betinget) øjensygdom.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives på tværs af de seks artikler som at bidrage til diagnostisk afklaring, herunder særligt at skelne mellem non-syndromale og syndromale former. En genetisk diagnose er essentielt for rettidig og målrettet behandling og opfølgning af patienterne, hvilket kan have afgørende betydning særligt ved de syndromale former, og samtidig sikre at unødvendige undersøgelser kan undgås. En genetisk diagnose giver desuden mulighed for forbedret rådgivning, familieudredning samt reproduktive muligheder. Vigtigheden af en præcis diagnose fremhæves i litteraturen særligt ift. afklaring af adgang til det stigende antal kliniske forsøg med fx genterapi til patientgruppen.

Specialistnetværket bemærker, at der i EU er godkendt behandling med genterapi, som patienter i Danmark behandles med, ligesom danske patienter løbende deltager i kliniske forsøg med genterapi.

Resumé af internationale erfaringer

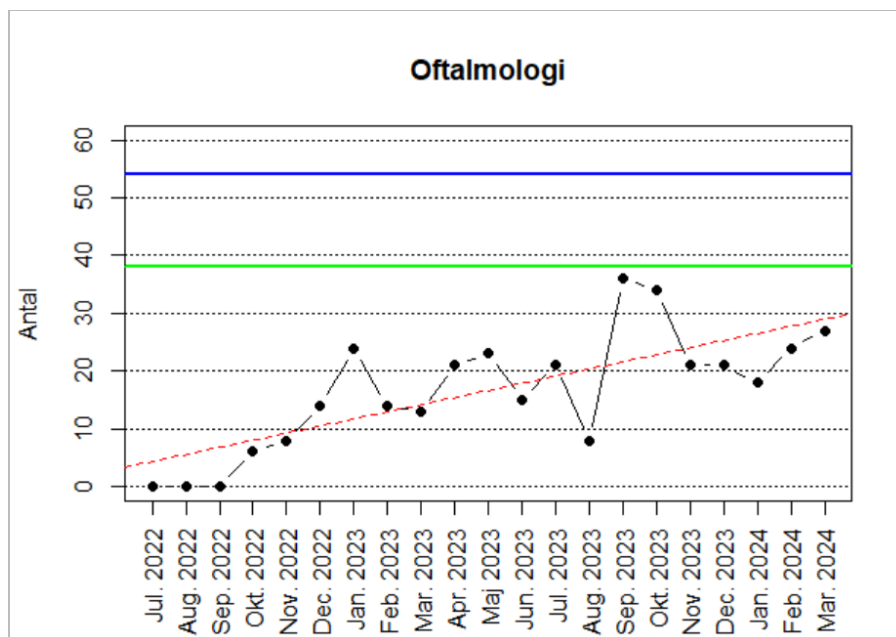
Ved sammenligning med hvilke indikationer, man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering på i England, Frankrig og til dels Sverige, ses stort set fuldt overlap med de udvalgte danske indikationer, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer.

Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen *oftalmologi*

I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen blev det estimeret, at der skal anvendes ca. 650 helgenomsekventeringer årlig for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, trioanalyser samt de første 3 år et antal tidligere henviste patienter.

Der er sekventeret i alt 348 prøver i patientgruppen *oftalmologi*. Over de seneste 6 måneder (1/10 2023-1/4 2024) er der i gennemsnit modtaget 64% af det samlede indmeldte antal på 38 prøver per måned for nyhenviste patienter.

Specialistnetværket ønskede en tendenskurve i nedenstående graf, der viser udvikling over hele perioden i stedet for over det seneste halve år.



Grafen viser udvikling i genomækvivalenter for patientgruppen oftalmologi. 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 stiplede linje er tendenslinjen for hele perioden.

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

Region/sted	Okt. 2023	Nov. 2023	Dec. 2023	Jan. 2024	Feb. 2024	Mar. 2024
Hovedstaden	18	11	10	11	13	13
Midtjylland	0	0	0	0	2	4
Nordjylland	7	0	4	1	2	1
Sjælland	1	1	2	5	0	1
Syddanmark	7	8	5	1	7	8
Færøerne	1	1	0	0	0	0
Total	34	21	21	18	24	27

Specialistnetværket pegede på følgende barrierer som mulige årsager til, at antal helgenomsekventeringer ikke er helt oppe på det forventede antal før opstart:

- I Region Midtjylland har opstarten været præget af en implementeringsfase, som formentligt kan forklare en lidt langsom opstart på udrulning af tilbuddet.
- Mange prøver køres i andet regi, da helgenomsekventering (ved 30x) ikke dækker vigtige gener tilstrækkeligt.

I forhold til inklusionen af tidligere henviste patienter bemærkede specialistnetværket at der:

- i Region Midtjylland er oversigter over tidligere henviste patienter, men når patienterne er booket til en tid i ambulatoriet indenfor et års tid, så afventes patientens besøg i ambulatoriet, før tilbuddet gives.
- i Region Hovedstaden ikke er lister over tidligere patienter, som klinikerne kan tilgå. Her afventes ligeledes, at tidligere henviste patienter ses i ambulatoriet, før patienterne tilbydes en helgenomsekventering.

Specialistnetværket nævnte supplerende på et møde i april 2024, at antallet af rekvirerede helgenomsekventeringer forekommer lidt lavt ift. det generelle indtryk af, hvor mange prøver der rekvireres.

Et overlap til "akut sygt barn", som hører under patientgruppen sjældne sygdomme hos børn og unge, kan måske forklare noget af det lavere antal prøver i patientgruppen oftalmologi.

Desuden analyseres en stor andel af patienter med nethindesygdomme med exomsekventering og ikke helgenomsekventering. Dette skyldes, at den tilbudte dybde ved helgenomsekventering (30x) ikke dækker vigtige oftalmologiske gener i tilstrækkelig kvalitet. Patienter med nethindesygdom udgør den største indikation indenfor patientgruppen, og specialistnetværket vurderer derfor, at dette har en betydelig indvirkning på antallet af WGS'er.

I specialistnetværkets indmeldte forventede antal WGS'er indgår også et antal tidligere henviste patienter, som det har vist sig at være lidt mere vanskeligt at få givet tilbuddet end forventet.

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Patientcase 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. For uddybning af metode henvises til bilag 1.

Patientcase 1

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

Patienten har siden fødslen været fulgt for forsinket udvikling, misdannelse i hjernen og synsnervesygdom, men uden en specifik klinisk diagnose.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Tidligere er patienten udredt med array-CGH og med exomsekventering med fokus på et panel af gener relateret til synsnervesygdom. Ingen af analyserne viste en forklaring på symptomerne hos patienten, som fortsat var diagnostisk uafklaret. Da synsnervesygdomme, der formodes at være genetisk betinget, er en af indikationerne for bestilling af helgenomsekventering i NGC regi, blev denne analyse iværksat.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Ved dataanalysen af helgenomsekventerings-data fra NGC finder man en patogen deletion i et gen som fænotypisk passer med patientens symptom billede. Da analysen er lavet som trio-analyse med forældreprøver også, kan det med det samme ses, at den er nyopstået hos patienten. Deletionen er for lille til at kunne ses i array-CGH analysen og data fra exomsekventeringen egner sig ikke altid til vise en deletion af denne størrelse. Det var altså kun ved helgenomsekventering, at det var muligt at påvise den genetiske årsag til patientens symptomer, og dermed kunne man stille en præcis diagnose for tilstanden.

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

Udredningsforløbet vurderes at være kortere, end hvis patienten ikke havde fået tilbud om en helgenomsekventering.

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

Patienten har fået en forklaring på sygdommen og en specifik diagnose. Dermed har familien fået bedre viden om hvad prognosen er og hvad den optimale opfølgning og behandling vil være. Vi ved også nu hvad arvegangen er, som de kan rådgives om og der kan tilbydes prænatal diagnostik der hvor det er relevant.

Patientcase 2

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

Patienten er født med en meget svær synsnedsettelse og der er mistanke om genetisk nethindesygdom. Ved den tidligere genetiske udredning er det ikke lykkedes at finde en genetisk årsag.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Tidligere er patienten udredt med NGS panel af gener relateret til nethindesygd, hvor der kun er fundet en enkelt variant i et gen som er forbundet med autosomal recessiv arvegang, og hvor der dermed skulle være 2 varianter til stede, for at det kunne være forklaringen. Patienten var således fortsat diagnostisk uafklaret.

Da nethindesygdomme, der formodes at være genetisk betinget, er en af indikationerne for bestilling af helgenomsekventering i NGC regi, blev denne analyse iværksat.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Ved dataanalysen af helgenomsekventerings-data fra NGC finder man en anden variant i genet som ligger i et regulatorisk område et stykke før de kodende områder i genet starter. Det område hvor varianten ligger var ikke læst i den tidligere panelanalyse, og derfor var den ikke fundet. Området ligger også lige på kanten af hvad der bliver læst i en exomsekventering, og dermed kunne varianten formentlig også risikere at blive overset i en exomsekventering. Det var altså kun ved helgenomsekventering at det var muligt med sikkerhed at påvise den fulde genetiske årsag til patientens symptomer, og dermed kunne man stille en præcis diagnose for tilstanden.

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

Udredningsforløbet vurderes at være kortere, end hvis patienten ikke havde fået tilbud om en helgenomsekventering. Den genetisk diagnose gør også at man nu ved, at der er tale om en isoleret øjensygdom, og dermed ikke er risiko for sygdom i andre organsystemer.

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

Patienten har fået en forklaring på sygdommen og en specifik diagnose. Dermed har familien fået bedre viden om hvad prognosen er og hvad den optimale opfølgning og behandling vil være. Vi ved også nu hvad arvegangen er, som de kan rådgives om og der kan tilbydes prænatal diagnostik der hvor det er relevant.

Klinikerperspektiv

Specialistnetværket havde på møde i april 2024 følgende tilføjelser til det tidligere afholdte interview: Der udestår fortsat et overblik over, hvor mange prøver, der er svaret ud og en samlet opgørelse af resultaterne. Derfor er det stadig tidligt at være konkret ift. effekten af helgenomsekventering.

Det semistrukturerede fokusgruppeinterview med sundhedsfagligt personale blev afholdt den 30. august 2023. Der deltog i alt syv personer i interviewet. Sammenfatningen af interviewet har været forelagt og er godkendt af deltagerne. Interviewet afspejlede nedenstående perspektiver.

Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for patientgruppen?

Klinikerne anførte, at det er tidligt at evaluere effekten for patientgruppen på et overordnet niveau. De nuværende erfaringer baserer sig på enkelte case-eksempler.

Betydningen af et øget antal helgenomsekventering ift. tidligere har medført, at der er længere svartid. For det samlede patientforløb er det dog forventningen, at man med helgenomsekventering kan nøjes med én analyse frem for både exomsekventering, array-analyse mv. og dermed kan man spare klinikere og patienter for flere analyser.

Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for jeres arbejde?

Klinikerne anførte, at arbejdsgangene nogle steder er omstændelige, pga. papirer, der fysisk følger med patienten rundt mellem forskellige afdelinger på forskellige matrikler. Nogle steder har det været nødvendigt at etablere håndholdte arbejdsgange. Det administrative arbejde omkring rekvirering af helgenomsekventering opleves forskelligt, grundet forskel i de regionale set-up. En erfaring er, at et øget fokus på dialog og kommunikation mellem relevante afdelingerne kan afhjælpe nogle udfordringer. Der kan laves konkrete aftaler om fx indsendelse af DNA og mundskrab med sekventeringsfaciliteterne.

Hvordan stemmer effekterne med jeres forventninger?

I Region Sjælland opleves, at der ikke er kommet så mange rekviritioner så hurtigt, som forventet. Klinikerne vurderer, at det formentlig skyldes, at øjenlægerne i mange år løbende har indsendt prøver og dermed ikke har haft en ophobning af prøver, som kunne sendes afsted på én gang. Tempoet og antallet af indsendte prøver svarer dermed til antallet af patienter, der er kommet i fremmøde i ambulatoriet. I Region Hovedstaden stemmer antallet af prøver helt overens med det forventede antal. Endvidere vil prøver fra patienter fra Region Sjælland, der hører under de højt specialiserede funktioner blive sendt til Region Hovedstaden.

Hvad er alternativet til helgenomsekventering?

Klinikerne fremhævede, at genetisk udredning er meget vigtig for patientgruppen, men at det er for tidligt at vurdere, hvor meget mere, der findes ved brug af helgenomsekventering sammenlignet med andre genetiske analyser.

En gevinst ved helgenomsekventering er, at man kan se det, der ligger uden for de kodende områder, som ikke kan ses ved exomsekventering og det er fx nemmere at se strukturelle varianter. Klinikerne forventer at se en gevinst ved helgenomsekventering i fremtiden, når man har opnået større erfaring med at tolke på det, der ligger udenfor de kodende områder. Data der indsamles nu, kan genbesøges og tolkes på et senere tidspunkt med en øget viden. Der er et stort behov for opbygning af databaser og deling af data nationalt.

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

Klinikerne fortalte om én patientcase, hvor der blev fundet en forholdsvis stor deletion, som grundet helgenomsekventering var meget nem at identificere. Da der blev lavet en trio-analyse, kunne det hurtigt afklares, at deletionen var årsag til sygdommen, da den ikke var at finde hos forældrene og dermed var nyopstået.

I en anden case med helgenomsekventering fra et forskningsprojekt identificerede man en dyb intron-mutation, som gør, at der inkluderes et pseudo-exon i genet og derfor er årsag til sygdommen. Det er første gang, at man har set en dyb intron-mutation i netop dette gen, som årsag til sygdom, hvorfor resultatet bidrog med ny viden på området.

Er der eksempler på cases med negative konsekvenser?

Det er klinikerens vurdering, at der generelt kan være ulemper ved omfattende genetiske analyser, eksempelvis sekundære fund, men dette er ikke specifikt for helgenomsekventering. Desuden aktuelt en længere svartid pga. et øget antal rekvirerede prøver, og ændrede arbejds gange.

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

Klinikerne anførte, at førende internationale eksperter indenfor øjengenetik, anbefaler long-read-teknologien. Der er også interesse for long-read-teknologien i Danmark. I Region Syddanmark afprøves det bl.a. at kombinere long-read-teknologien med short-reads.

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

Klinikerne nævnte, at der er data internationalt, dog meget præliminært, hvor man ser på hvordan genetik spiller sammen med prognose, antal reoperationer mv. Der er aktuelt fokus på børn med medfødt grøn stær, hvor det kan være, at man skal vælge forskellige operationsmetoder alt efter, hvad det er for et gen, der er muteret. Disse børn vil typisk skulle opereres en uges tid efter symptomdebut og der er sundhedsvæsnet (endnu) ikke gearret til at prioritere øjengenetiske analyser som akutte prøver, som tilfældet fx er indenfor føtal medicin eller cancer.

Brede perspektiver på national implementering

Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet?

Klinikerne nævnte, at de forskellige GENets der er blevet etableret, er et rigtig godt netværk på tværs nationalt, kontakten mellem klinikere og genetikere er blevet tættere og der er generelt opstået et øget samarbejde nationalt. Tilbud om helgenomsekventering har endvidere bidraget til mere lighed for patienterne, da tilbuddet kommer bredere ud i regionerne nu, sammenlignet med tidligere. Men klinikerne anførte, at der også kan være ulemper og ulighed ved at trække diagnostik af meget sjældne tilstande ud lokalt, hvor der ikke kan opnås samme flow af patienter og erfaring, som ved en mere centraliseret tilgang.

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

Klinikerne gjorde opmærksom på behovet for ét samlet register eller en database til at registrere alle genetiske fund. Der ses et stort uudnyttet potentiale, både ift. ressourcer og økonomi, når en patient får lavet en genetisk analyse flere steder, selvom ét hospital i landet allerede kender patienten og tidligere har kørt en genetisk analyse på samme patient.

Endvidere savnes en anerkendelse af, at en omfattende genetisk analyse er meget kompliceret at udføre. Der ligger en forventning om, at de indsamlede data vil kunne analyseres meget hurtigt, hvilket ikke kan indfries, når kvaliteten af analyserne skal være i orden. Forudsætningen for en brugbar analyse er, at der er stærke kompetencer indenfor klinikken, specialiseret erfaring indenfor det enkelte fagområde og et tæt samarbejde mellem fortolkere, kliniske genetikere og øjenlægerne. Ved et ønske om et (for) hurtigt tempo på analyserne, vil gevinsterne i form af en (korrekt) genetisk diagnose blive for små.

Ift. patienternes forventning til svar på analyserne, ligger der fortsat et stort arbejde i kommunikation med patienten før analysen, så det sikres, at patienten ikke får en fejlagtig opfattelse af, at man ved en helgenomsekventering fortolker på hele patientens komplette arvmasse.

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

Brug af helgenomsekventering kræver en helt særlig ekspertise både indenfor genetisk fortolkning og analyse, og indenfor fænotypning af patienterne. Der skal være et meget tæt samspil mellem fortolkere, genetikere og øjenlæger. Der er et stort gensidigt behov for sparring faggrupperne imellem, som i sidste ende får betydning for, hvad der svares ud til patienten.

Litteraturgennemgang

Den systematiske litteraturgennemgang er gennemført med det formål at besvare det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) – ”hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *oftalmologi*?”. 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 *oftalmologi* omfatter fem indikationer: arveligt betingede sygdomme i øjets nethinde, bilateral grå stær i barnealderen, strukturelle øjensygdomme, synsnerveysygdomme og ultra sjældne øjensygdomme. Litteraturgennemgangen søgte som udgangspunkt at belyse effekt af helgenomsekventering for patientgruppen som helhed.

Søgning i PubMed databasen blev gennemført i september 2023, med søgning efter sekundærlitteratur publiceret indenfor de seneste 5 år. Artikler identificeret ved databasesøgning, samt referencer angivet af specialistnetværket, blev screenet ud fra inklusionskriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Kun studier der benyttede heleksom- og/eller helgenomsekventering (WES/WGS), og som opgjorde en form for klinisk effekt som outcome, blev inkluderet. Studier med få (færre end 10-15) patienter og/eller snævert fokus på specifikke gener/sygdomme blev ekskluderet for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

Ved screeningen blev identificeret i alt seks artikler, der udgør evidensgrundlag for litteraturgennemgangen. De seks artikler omfatter tre sekundærartikler fra databasesøgningen (Black et al. 2021; Britten-Jones et al. 2023; Jouret et al. 2019) og tre primærartikler angivet af specialistnetværket (Kessel et al. 2021; Ma et al. 2021; Reurink et al. 2023).

De udvalgte artikler relateret til patientgruppen *oftalmologi*

De seks inkluderede artikler vedrører børn (Kessel et al. 2021; Ma et al. 2021) eller børn og voksne (Black et al. 2021; Britten-Jones et al. 2023; Jouret et al. 2019; Reurink et al. 2023), og er alle udgået fra vestlige lande.

De seks artikler vedrører forskellige genetiske øjensygdomme, herunder sjældne øjensygdomme generelt (Black et al. 2021); arvelige nethindesygdomme generelt (Britten-Jones et al. 2023) og en syndromal under-type af nethindesygdomme i form af Usher syndrom (Jouret et al. 2019; Reurink et al. 2023); samt bilateral grå stær i barnealderen (kongenit katarakt) (Kessel et al. 2021; Ma et al. 2021). Indikationerne strukturelle øjensygdomme og synsnerveysygdomme ikke er selvstændigt repræsenteret. De inkluderede studier vurderes samlet set at være repræsentative for patientgruppen *oftalmologi*.

De seks artikler vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser, herunder WGS (n=2), WES (n=2) eller begge metoder (n=2), og vurderes at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

I artiklerne beskrives de genetisk betingede (sjældne) øjensygdomme at omfatte et stort antal (>900) forskellige sygdomme, som samlet udgør én af de førende årsager til svær synsnedsættelse og blindhed hos børn og unge. Flere artikler fremhæver, at de arvelige øjensygdomme er klinisk og genetisk særdeles heterogene, og yderligere kan forekomme i både non-syndromisk (isoleret) og syndromisk form, hvor flere organsystemer er involveret, hvorfor (omfattende) genetisk diagnostik fremhæves som centralt ift. diagnostisk afklaring af patienterne. Foreneligt hermed anbefaler det europæiske referencenetværk for sjældne øjensygdomme (ERN-EYE) at der tilbydes genomisk diagnostik til personer hvor der mistænkes en sjælden (genetisk betinget) øjensygdom (Black et al. 2021).

Diagnostisk udbytte varierede betydeligt på tværs af de seks artikler, fra 21% til 100%, hvor variation i udbytte blev relateret til bl.a. forskelle i studiepopulationer, anvendt metode og diagnostisk strategi mm. Diagnostisk udbytte for udvalgte indikationer blev opgjort til 52-74% for arvelig nethindesygdhed (Britten-Jones et al. 2023), 49-91% for Usher syndrom (Jouret et al. 2019; Reurink et al. 2023), og 35-77% for kongenit katarakt (Kessel et al. 2021; Ma et al. 2021).

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som at opnå diagnostisk afklaring af meget heterogene sygdomme, herunder at skelne imellem non-syndromale og syndromale former. En genetisk diagnose er essentielt for rettidig og målrettet behandling og opfølgning af patienterne, hvilket kan have afgørende betydning særligt ved de syndromale former, og samtidig sikre at unødvendige undersøgelser kan undgås. En genetisk diagnose giver desuden mulighed for forbedret rådgivning, familieudredning samt reproduktive muligheder. Vigtigheden af en præcis diagnose fremhæves særligt ift. afklaring af adgang til et stigende antal kliniske søg med fx genterapi til patientgruppen.

Nogle artikler nævner begrænsninger i form af heterogene studiepopulationer og forskelle i studie design og analysemetoder, hvilket vanskeliggør sammenligning på tværs af studier, og taler for øget standardisering af rapportering fremadrettet. Desuden nævnes behov for yderligere forskning mhp. øget viden om tilstandene, hvilket kan forbedre diagnostik og håndtering af patienterne og på sigt bane vej for nye behandlingsformer.

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

Evidenssyntese

De seks inkluderede artikler omfatter:

Én sekundærtitel vedrørende sjældne øjenssygdomme generelt:

1. Expert review og position statement af Black et al. for det europæiske referencenetværk for sjældne øjenssygdomme (ERN-EYE) om genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos børn og voksne med sjældne øjenssygdomme (Black et al. 2021).

Tre artikler vedrørende arvelige nethindesygdomme, herunder:

2. Et systematisk review og meta-analyse af Britten-Jones et al. om brug af genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos børn og voksne med arvelige nethindesygdomme generelt (Britten-Jones et al. 2023)

samt to artikler vedrørende en syndromal form for arvelig nethindesygdhed, Usher syndrom:

3. Systematisk review og meta-analyse af Jouret et al. om brug af genetisk diagnostik inkl. WES hos børn og voksne med Usher syndrom eller tilsyneladende isoleret hørenedsættelse (Jouret et al. 2019).
4. Primærstudie af Reurink et al. med genetisk udredning med WGS i kohorte på 100 børn og voksne mistænkt for USH2A-associeret sygdom (Reurink et al. 2023).

To primærstudier vedrørende bilateral grå stær i barnealderen (kongenit katarakt):

5. Retrospektivt kohortestudie fra Danmark af Kessel et al. med genetisk udredning med WES hos 211 børn med kongenit katarakt (Kessel et al. 2021).
6. Kohortestudie af Ma et al. fra Australien med genetisk udredning med WGS hos 20 børn med tilsyneladende non-syndromisk kongenit katarakt, samt hos 14 børn med katarakt hvor tidligere genetisk udredning var uden fund (Ma et al. 2021).

En sekundærartikel vedrørende sjældne øjensygdomme generelt:

Ad 1. Expert review og position statement fra det europæiske referencenetværk for sjældne øjensygdomme (ERN-EYE) beskriver erfaringer med og klinisk effekt af genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos børn og voksne med sjældne øjensygdomme. Desuden beskrives udfordringer/barrierer ift. adgang til genomisk diagnostik på baggrund af undersøgelse blandt medlemslandene (Black et al. 2021).

Artiklen beskriver sjældne øjensygdomme som én af de førende årsager til svær synsnedsættelse og blindhed hos børn og unge. Gruppen er særdeles heterogen, med >900 sjældne øjensygdomme hvoraf de fleste har genetisk ætiologi. På den baggrund fremhæves adgang til (omfattende) genomisk diagnostik som centralt ift. diagnostisk afklaring, og derved effektiv og individualiseret håndtering af patienterne.

Klinisk effekt

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som:

- Diagnostisk afklaring i form af en præcis genetisk diagnose er essentielt for korrekt rådgivning og håndtering af patienterne.
- Tidlig diagnose forkorter den diagnostiske odysse og sikrer (rettidig) korrekt behandling og håndtering af patienterne.
- Prognostisk afklaring, herunder afklaring af evt. syndromale former med behov for specifik opfølgning og/eller behandling.
- Betydning for adgang til reproduktive muligheder.
- Særligt fremhæves et stigende antal kliniske forsøg til patientgruppen, hvilket gør behovet for rettidig genetisk diagnostik tiltagende presserende.

Klinisk effekt eksemplificeres for udvalgte tilstande, fx diagnostisk udbytte på 75% ved okulokutan albinisme inkl. identifikation af syndromale former som kræver specifik opfølgning, og Lebers kongenitte amaurose (LCA), hvor der findes godkendt genterapi til patienter med RPE65 mutationer.

I artiklen beskrives betydelig variation i klinisk adgang til genetisk diagnostik blandt medlemslandene, bl.a. pga. økonomiske begrænsninger og mangel på fagprofessionelle indenfor øjengenetikken.

Forfatterne konkluderer, at der er betydelige udfordringer/barrierer ift. adgang til genomisk diagnostik for patientgruppen i Europa. Forfatterne understreger samtidig det kliniske behov for og relevans af genomisk diagnostik ved sjældne øjensygdomme ift. at sikre korrekt rådgivning og håndtering af patienterne, hvor det stigende antal kliniske forsøg til sjældne øjensygdomme gør behovet særligt presserende.

Tre artikler vedrørende arvelige nethindesygdomme, herunder:

Ad. 2: Det systematiske review og meta-analyse af Britten-Jones et al. omfatter 105 artikler om børn og voksne med arvelige nethindesygdomme generelt, herunder brug af genetisk diagnostik inkl. WES/WGS (Britten-Jones et al. 2023).

Diagnostisk udbytte

Diagnostisk udbytte varierede betydeligt på tværs af de 105 artikler, fra 21% til 100%, med udbytte på 61,3% (CI 52-74%) for arvelige nethindesygdomme generelt. Diagnostisk udbytte afhang af den anvendte metode (fx WES vs targeteret NGS panel), ligesom øget udbytte de senere år blev relateret til øget viden på området.

Klinisk effekt

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives at bidrage med:

- Præcis diagnose med prognostiske og terapeutiske konsekvenser, herunder at skelne mellem non-syndromale og syndromale former for arvelig nethindesygdhed, og mellem stationære og progressive former.
- Præcisering og evt. reklassificering af ofte overlappende kliniske diagnoser, hvilket er essentielt for korrekt diagnosticering og håndtering af patienterne.
- Nødvendig ift. afklaring af adgang til et stigende antal kliniske forsøg med fx genterapi.

Forfatterne konkluderer, at det systematiske review og meta-analyse viser diagnostisk udbytte på 52-74% for de arvelige nethindesygdomme generelt. Sammenligning på tværs af studier var dog vanskelig pga. betydelig heterogenitet mellem studierne ift. inklusionskriterier, studiepopulationer og anvendt metode mm. Den tilgrundliggende evidens var generelt lav, hvorfor standardisering af rapportering anbefales fremadrettet. Forfatterne understreger betydningen af genetisk diagnostik ved arvelige nethindesygdomme ift. at sikre præcis diagnostik og korrekt håndtering af patienterne, hvilket er særligt relevant pga. det stigende antal kliniske forsøg til patientgruppen.

To artikler vedrørende en syndromal form for arvelig nethindesygdhed, Usher syndrom:

Ad. 3: Systematisk review og meta-analyse af Jouret et al. (Jouret et al. 2019) omfatter brug af genetisk diagnostik inkl. WES hos børn og voksne med (mulig) Usher syndrom, herunder:

- 11 studier af patienter med både nedsat syn og hørelse, dvs. klinisk Usher syndrom.
- 21 studier af patienter med tilsyneladende isoleret hørenedsættelse.
- Statistisk sammenligning af de to grupper.

Diagnostisk udbytte

Diagnostisk udbytte var 91% på tværs af 11 studier af patienter med klinisk Usher syndrom. Blandt de 21 studier af patienter med tilsyneladende isoleret hørenedsættelse havde 7,5% sygdomsdisponerende varianter i gener relateret til Usher syndrom, og derved høj risiko for at udvikle nedsat syn på grund af nethindesygdhed. Forfatterne fremhæver, at forandringer i Usher-gener dermed er den anden-hyppigste årsag til arvelig hørenedsættelse efter connexin dysfunktion, men at de 7,5% kan være underestimeret pga. manglende systematisk analyse af Usher-gener og manglende klinisk opfølgning af patienterne.

Klinisk effekt

Usher syndrom er karakteriseret ved tidligt indsættende (medfødt) hørenedsættelse efterfulgt af progredierende synstab pga. nethindesygdhed. Forfatterne understreger vigtigheden af en tidlig genetisk diagnose hos patienter med tilsyneladende isoleret hørenedsættelse mhp. at identificere patienter med hørenedsættelse som led i Usher syndrom, der har høj risiko for progredierende synstab over tid. En tidlig diagnose kan bidrage til at sikre/bevare sprog og mulighed for mundtlig kommunikation – eksempelvis i form af cochlear implant og målrettet opfølgning. Yderligere kan tidlig diagnose hos børn med Usher type 1 sikre rettidig rehabilitering ift. de motoriske/balancemæssige udfordringer forbundet med syndromet, samtidig med at unødvendige udredninger undgås. Endelig fremhæves tidlig genetisk diagnose som vigtigt ift. det tiltagende antal kliniske forsøg inkl. genterapi.

Forfatterne konkluderer, at resultaterne understreger vigtigheden af tidlig genetisk diagnostik hos særligt børn med tilsyneladende isoleret hørenedsættelse mhp. at identificere de minimum 7,5% med mutationer i Usher-gener, der har høj risiko for at udvikle synstab over tid. Desuden konkluderes at der er behov for yderligere studier med prospektiv langsigtet opfølgning mhp. at øge viden om tilstandene.

Ad. 4: Reurink et al. benyttede WGS i kohorte på 100 tidligere udiagnosticerede børn og voksne med klinisk mistanke om USH2A-associeret sygdom på baggrund af nethindesygdhed og/eller hørenedsættelse (Reurink

et al. 2023). Studiet fandt diagnostisk udbytte på 49% med varianter i Usher-relaterede gener, herunder flere varianter, fx dybe intron varianter og strukturelle varianter, der ikke (let) kan detekteres med andre metoder. Supplerende in silico og in vitro undersøgelser af udvalgte intron varianter viste ændret splicing, der i studiet kunne korrigeres med antisense oligonucleotides (AONs), hvorfor forfatterne vurderer at resultaterne potentielt kan bane vej for nye behandlingsmuligheder i fremtiden. Yderligere havde 14 patienter varianter i USH2A exon 13, hvor der er igangværende fase 2/3 klinisk forsøg, som patienterne potentielt kan være kandidater til. Forfatterne konkluderer, at omfattende genetisk diagnostik med WGS, kombineret med bioinformatiske og funktionelle analyser, er essentielt for at øge diagnostisk udbytte hos tidligere udiagnosticerede patienter, og er essentielt for udvikling af ny personlig medicin og for at patienterne er berettigede til sådanne behandlinger.

To primærstudier vedrørende bilateral grå stær i barnealderen (kongenit katarakt):

Ad 5: Et retrospektivt kohortestudie fra Danmark af Kessel et al. undersøgte 211 børn med kongenit katarakt med NGS panel samt WES hos ni patienter (Kessel et al. 2021). En genetisk årsag blev påvist hos 35,1% af alle børn. Studiet fandt isoleret (non-syndromisk) katarakt hos 27%, og systemisk komorbiditet hos 40,8%, hvor kongenit katarakt forekom i kombination med symptomer fra andre organsystemer. Blandt disse havde 25 børn (11,8%) katarakt som led i et kendt syndrom, og 11 børn havde katarakt som led i medfødt stofskiftesygdom med potentielt alvorlige konsekvenser for morbiditet og dødelighed, hvor tidlig diagnose kan være altafgørende. Forfatterne konkluderer, at systemisk komorbiditet er meget hyppigt hos børn med kongenit katarakt, og ikke altid åbenlyst på det tidspunkt hvor den grå stær konstateres, hvorfor tidlig genetisk diagnostik er essentielt for at sikre rettidig behandling af børnene og rådgivning af familierne.

Ad 6: Ma et al. undersøgte anvendeligheden af WGS hos 20 børn fra Australien med tilsyneladende non-syndromisk kongenit katarakt, samt hos 14 børn med katarakt hvor tidligere genetisk diagnostik med WES eller genpanel var uden fund (Ma et al. 2021). Studiet fandt diagnostisk udbytte på 77% (40/52), hvoraf 10% (5/52) kunne tilskrives forbedret opløselighed af WGS ift. at detektere små CNV'er og varianter i genomisk komplekse regioner. Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som diagnostisk afklaring og derved reduceret usikkerhed, så fx yderligere/sekventielle udredninger med lavt udbytte kan undgås, og målrettet behandling og opfølgning kan iværksættes, herunder særligt for syndromale tilfælde der ikke kan diagnosticeres alene ud fra klinikken. En præcis diagnose giver desuden mulighed for risikovurdering, familieudredning samt reproduktive muligheder. Forfatterne konkluderer, at studiet finder højt diagnostisk udbytte på 77%, med forbedret udbytte på 10% ved WGS sammenlignet med standard udredning, hvilket samlet bidrager til forbedret diagnostik og rådgivning af familier med kongenit katarakt.

Bemærkning vedr. evidens

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

I forhold til evidensniveau kan det i øvrigt bemærkes, at det er et velbeskrevet fænomen, at (primær)studier på området med sjældne (mono)genetiske sygdomme typisk formelt vurderes som havende en lav kvalitet fx ved GRADE vurdering. Dette skyldes iboende udfordringer vedr. de sjældne sygdomme, hvor de fleste studier omfatter få patienter og/eller heterogene patientgrupper, og at der er få eller ingen randomiserede kontrollerede studier. Hertil kommer, at der fx ikke findes en internationalt anerkendt ensartet metode til

måling og rapportering af effekt af WES/WGS, som beskrevet i systematiske oversigtsartikler (se fx (Callahan et al. 2022; Malinowski et al. 2020; Ontario Health (Quality) et al. 2020)).

Internationale erfaringer

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

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

Danmark

For patientgruppen *oftalmologi* omfatter tilbuddet om helgenomsekventering følgende indikation: Øjenssygdomme, der skyldes genetiske forandringer, inddelt i følgende sygdomsgrupper:

- Arveligt betingede sygdomme i øjets nethinde
- Bilateral grå stær i barnealderen
- Strukturelle øjenssygdomme
- Synsnervesygdomme
- Ultra sjældne øjenssygdomme

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

England

Genomics England ([GE](#)) og [National Health Service \(NHS\)](#) tilbyder helgenomsekventering til følgende 3 indikationer indenfor specialiet oftalmologi:

- Bilateral grå stær, medfødt eller debuteret i barnealderen
- Sygdomme i øjets nethinde
- Strukturelle øjenssygdomme

For en række andre oftalmologiske indikationer tilbydes flere forskellige typer af genetiske undersøgelser som helgenomsekventering (WES), mikroarray og forskellige størrelser genpaneler.

Frankrig

The 2025 French Genomic Medicine Initiative ([PFMG 2025](#)) og the French National Health Authority (HAS) tilbyder helgenomsekventering til følgende 2 oftalmologiske indikationer:

- Arvelige sygdomme i øjets nethinde
- Øjenmisdannelse hos børn og voksne

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.

I forbindelse med udarbejdelsen af statusrapporten bemærker specialistnetværket, at genetisk udredning kun bruges i begrænset omfang til øjensygdomme i Sverige.

Opsummering af tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen *oftalmologi* i sammenlignelige lande

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

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

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

I anbefalingerne for patientgruppen *oftalmologi* beskrives følgende:

I England indgik patientgruppen som et væsentligt led i 100.000 British Isles genome projektet (se evt.

<https://www.genomicsengland.co.uk/about-genomics-england/the-100000-genomes-project/>).

Dette har medført, at NHS generelt tilbyder WGS i forbindelse med udredning af en række øjensygdomme, herunder retinale dystrofier, bilateral katarakt med debut i barnealderen og strukturelle øjensygdomme, se evt. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/08/rare-and-inherited-disease-eligibility-criteria-v2.pdf>

Overlappende indikationer i sammenlignelige lande for patientgruppen *oftalmologi* (udgangspunktet er de danske indikationer)

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

Danmark: Indikationer for patientgruppen <i>oftalmologi</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
Arveligt betingede sygdomme i øjets nethinde	Sygdomme i øjets nethinde	Arvelige sygdomme i øjets nethinde	<p>På tre universitetshospitaler tilbydes WGS som førstevalg ved mistanke om sjældne sygdomme. Yderligere regioner/universitetshospitaler er under implementering, med det dedikerede mål om national implementering på sigt.</p> <p>I forskningsartikel af Stranneheim et al. (Stranneheim et al., 2021) beskrives erfaringer med klinisk helgenomsekventering ved sjældne sygdomme fra universitetshospitalet i Stockholm i perioden 2015 til 2019. Vurderet ud fra de rekvirerede analyser, blev helgenomsekventering tilbudt til indikationerne targeted gene panel, OMIM morbid gene panel, hvori der kan være øjenssygdomme.</p>
Bilateral grå stær i barnealderen	Bilateral grå stær, medfødt eller debuteret i barnealderen		
Strukturelle øjenssygdomme	Strukturelle øjenssygdomme	Øjenmisdannelse hos børn og voksne	
Synsnervesygdomme			
Ultra sjældne øjenssygdomme	Kan være omfattet af tilbud om WGS igennem NHS-indikationen 'Ultra rare and atypical monogenic disorders'	Kan potentielt være omfattet af tilbud om WGS igennem PFMG2025-indikationen 'Syndromer med medfødte misdannelser uden intellektuelt handicap'	

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

- Black GC, Sergouniotis P, Sodi A, Leroy BP, Van Cauwenbergh C, et al. 2021. The need for widely available genomic testing in rare eye diseases: an ERN-EYE position statement. *Orphanet J Rare Dis.* 16(1):
- Britten-Jones AC, Gocuk SA, Goh KL, Huq A, Edwards TL, Ayton LN. 2023. The Diagnostic Yield of Next Generation Sequencing in Inherited Retinal Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis
- 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):
- Jouret G, Poirsier C, Spodenkiewicz M, Jaquin C, Gouy E, et al. 2019. Genetics of Usher Syndrome: New Insights from a Meta-analysis. *Otology and Neurotology.* 40(1):
- Kessel L, Bach-Holm D, Al-Bakri M, Roos L, Lund A, Grønsvov K. 2021. Genetic disease is a common cause of bilateral childhood cataract in Denmark. *Ophthalmic Genet.* 42(6):
- Ma A, Grigg JR, Flaherty M, Smith J, Minoche AE, et al. 2021. Genome sequencing in congenital cataracts improves diagnostic yield. *Hum Mutat.* 42(9):
- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, et al. 2020. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med.* 22(6):986–1004
- Ontario Health (Quality), Willcocks D, Soulodre C, Zierler A, Cowan K, et al. 2020. Ontario Health (Quality). Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 20(11):1
- Reurink J, Weisschuh N, Garanto A, Dockery A, van den Born LI, et al. 2023. Whole genome sequencing for USH2A-associated disease reveals several pathogenic deep-intronic variants that are amenable to splice correction. *Human Genetics and Genomics Advances.* 4(2):
- 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 andet møde om evaluering af 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.

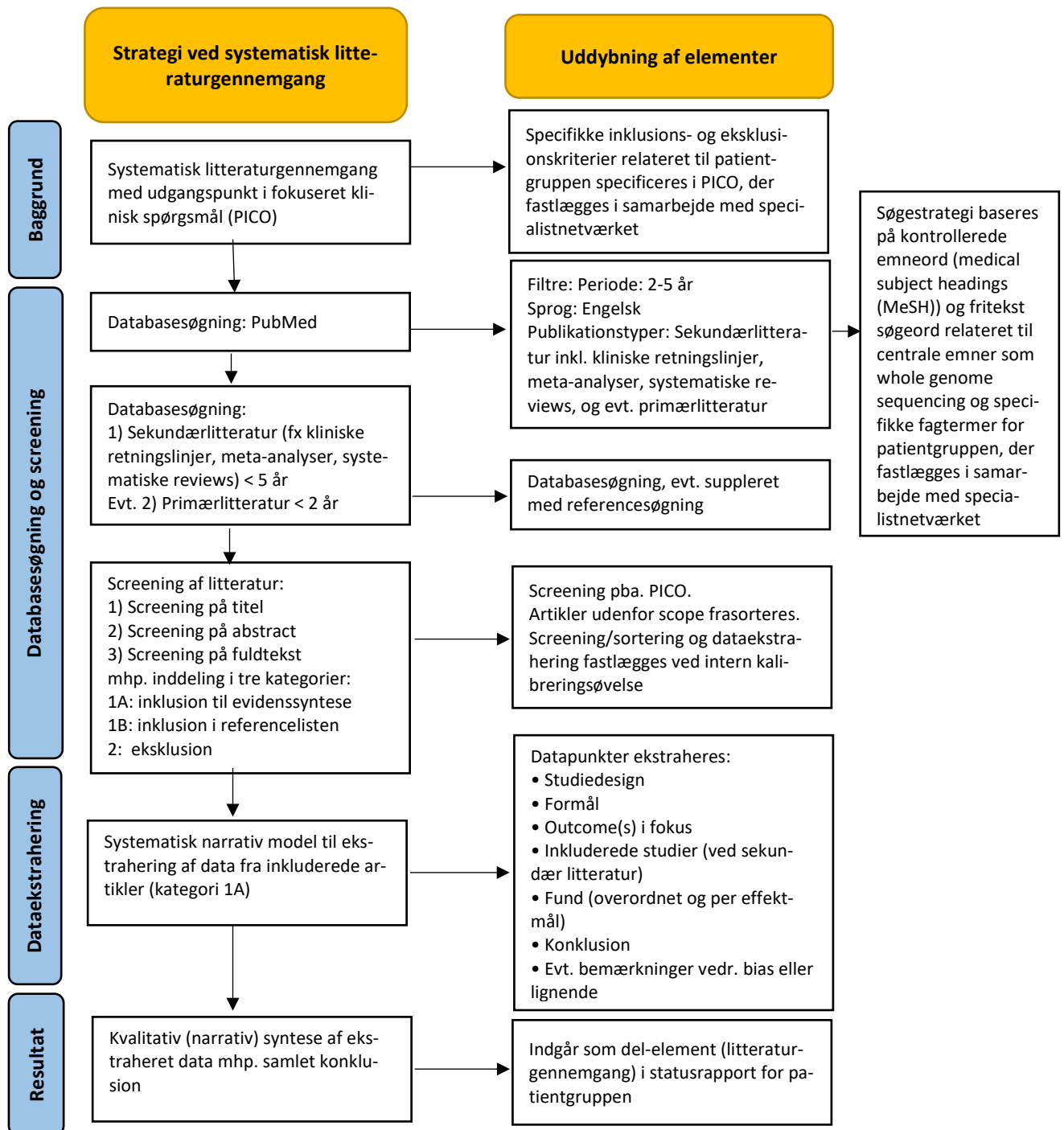
I de tilfælde, hvor Silvi.ai bidrager som reviewere, vil Silvi.ai vurdere kvalitet af evidens ud fra [Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence \(March 2009\)](#). Vurdering af evidenskvalitet fra Silvi.ai inddrages da i den samlede vurdering af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen.

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 *oftalmologi* 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 øjensygdomme der skyldes genetiske forandringer (genetiske øjensygdomme). 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 *oftalmologi*, 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 en genetisk øjensygdom, herunder arveligt betingede sygdomme i øjets nethinde, bilateral grå stær i barnealderen, strukturelle øjensygdomme, synsnervesygdomme eller ultra sjældne øjensygdomme som defineret i patientgruppen *oftalmologi*?

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

Inklusionskriterier

Population (P)

- Børn og voksne hvor der er mistanke om en genetisk øjensygdom, herunder arveligt betingede sygdomme i øjets nethinde, bilateral grå stær i barnealderen, strukturelle øjensygdomme, synsnervesygdomme eller ultra sjældne øjensygdomme som defineret i patientgruppen *oftalmologi*.
- Tilstanden kan være opstået/dokumenteret/diagnosticeret både i barndommen og voksenalderen.
- Studier der omfatter både børn og voksne kan indgå. Se dog alderskriterier for sygdomsgrupperne "bilateral grå stær i barnealderen" og "strukturelle øjensygdomme" nedenfor.

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 øjensygdommen er kendt forud for WES/WGS.
- For sygdomsgruppen "bilateral grå stær i barnealderen" skal sygdomsdebut være i barne-/ungdomsårene. For "strukturelle øjensygdomme" skal påviste forandringer være forenelige med at de er opstået prænatalt eller skyldes genetiske forandringer, der har været tilstede siden fødslen. Studier der *alene* omfatter voksne indenfor disse to sygdomsgrupper udelukkes derfor som udgangspunkt, sv.t. afgrænsning af patientgruppen.
- WES/WGS hvor fokus som udgangspunkt *ikke* er mistanke om øjensygdomme som skyldes (mono)genetiske forandringer, men i stedet mere almindeligt forekommende multifaktorielle tilstande eksempelvis betinget af infektion/inflammation, traume, medicinske terapier (fx langvarig prednisolon behandling eller stråleterapi) eller aldersbetingede forandringer.
- WES/WGS foretaget alene som led i prænatal genetisk diagnostik.

Begrundelse for afgrænsning:

Patientgruppen *oftalmologi* 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 oftalmologiske tilstande (dvs. ikke mistanke om primært (mono)genetisk ætiologi) udelukkes sv.t. afgrænsningen af patientgruppen *oftalmologi*. 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 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):

Resultat af litteraturgennemgang

Søgestrategi og procedure for udvælgelse af studier

Søgestrategi - databasesøgning

Patientgruppen *oftalmologi* omfatter 5 indikationer:

1. Arveligt betingede sygdomme i øjets nethinde
2. Bilateral grå stær i barnealderen
3. Strukturelle øjensygdomme
4. Synsnervesygdomme
5. De ultra sjældne øjensygdomme

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

Søgning efter sekundærlitteratur blev udført i september 2023 i PubMed databasen med en kombination af MeSH-termer og fritekst søgeord relateret til patientgruppen. Kun artikler publiceret på engelsk indenfor de sidste 5 år (perioden 2018- september 2023) blev inkluderet. Fremsøgte artikler blev først screenet på titel og abstract, og herefter evt. på fuldttekst ud fra dels de generelle kriterier for inklusion/eksklusion, fx publikationstype, periode og sprog, dels ud fra kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Vi ekskluderede artikler, der ikke vedrører WES/WGS, og hvor der ikke blev rapporteret en form for klinisk effekt. Desuden blev artikler der vedrører få patienter (fx færre end 10-15 patienter) og/eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme ekskluderet, for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

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

Søgeprotokol og udvælgelsesproces

Databasesøgning	Database	Dato for søgning
Sekundærlitteratur	PubMed	6/9-2023

Søgekriterier

Sprog	Engelsk
Periode	Sekundærlitteratur: 2018 – 6/9 2023
Publikationstyper	Sekundærlitteratur herunder practice guideline, meta-analyse, systematisk review, Health Technology Assessment, validation study, comparative study, expert opinion, consensus statement, expert statement, joint position paper, scientific statement

Søgeprotokol - sekundærlitteratur

Search	Query	Results
#1	<p>Search: "eye diseases, hereditary/diagnosis"[MeSH Terms] OR "eye diseases, hereditary/genetics"[MeSH Terms] OR "retinal diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "retinal diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "retinal diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "retinal degeneration/congenital"[MeSH Terms] OR "retinal degeneration/diagnosis"[MeSH Terms] OR "retinal degeneration/genetics"[MeSH Terms] OR "retinitis pigmentosa/congenital"[MeSH Terms] OR "retinitis pigmentosa/diagnosis"[MeSH Terms] OR "retinitis pigmentosa/genetics"[MeSH Terms] OR "usher syndromes/diagnosis"[MeSH Terms] OR "usher syndromes/genetics"[MeSH Terms] OR "eye abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "eye abnormalities/embryology"[MeSH Terms] OR "eye abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "lens diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "lens diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lens diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/embryology"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "glaucoma/congenital"[MeSH Terms] OR "glaucoma/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glaucoma/embryology"[MeSH Terms] OR "glaucoma/genetics"[MeSH Terms] OR "ocular motility disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "ocular motility disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ocular motility disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "optic atrophy/congenital"[MeSH Terms] OR "optic atrophy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "optic atrophy/genetics"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/embryology"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "inherited eye disease*[text word] OR "rare eye disease*[text word] OR "congenital eye disease*[text word] OR "genetic eye disease*[text word] OR "hereditary eye disease*[text word] OR "genetic eye disorder*[text word] OR "Inherited Ocular Disease*[text word] OR "congenital eye abnormalit*[text word] OR "ophthalmogenetic*" OR "developmental eye disorder*" OR "retinal dystroph*[text word] OR "retinal degeneration"[text word] OR "retinitis pigmentosa"[text word] OR "inherited retinal disease*[text word] OR "inherited retinal dystroph*[Text Word] OR "usher syndrome*[Text Word] OR "childhood cataract*[text word] OR "congenital cataract*[text word] OR "childhood glaucoma*[text word] OR "congenital glaucoma*[text word] OR "lens disease*[text word] OR "corneal disease*[text word] OR "optic atroph*[text word] OR "choroideremia*[text word] OR "corneal dystroph*[text word] OR "albinism*[text word] OR "ectopia lentis"[text word] OR "microphthalmi*[text word] OR "anophthalmi*[text word] OR "aniridi*[text word] OR "coloboma*[text word] Sort by: Most Recent</p>	<p>194,338</p>
#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]) AND ("eye diseases, hereditary/diagnosis"[MeSH Terms] OR "eye diseases, hereditary/genetics"[MeSH Terms] OR "retinal diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "retinal diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "retinal diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "retinal degeneration/congenital"[MeSH Terms] OR "retinal degeneration/diagnosis"[MeSH Terms] OR "retinal degeneration/genetics"[MeSH Terms] OR "retinitis pigmentosa/congenital"[MeSH Terms] OR "retinitis pigmentosa/diagnosis"[MeSH Terms] OR "retinitis pigmentosa/genetics"[MeSH Terms] OR "usher syndromes/diagnosis"[MeSH Terms] OR "usher syndromes/genetics"[MeSH Terms] OR "eye abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "eye abnormalities/embryology"[MeSH Terms] OR "eye abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "lens diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "lens diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lens diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/embryology"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "glaucoma/congenital"[MeSH Terms] OR "glaucoma/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glaucoma/embryology"[MeSH Terms] OR "glaucoma/genetics"[MeSH Terms] OR "ocular motility disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "ocular motility disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ocular motility disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "optic atrophy/congenital"[MeSH Terms] OR "optic atrophy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "optic atrophy/genetics"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/embryology"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "inherited eye disease*[text word] OR "rare eye disease*[text word] OR "congenital eye disease*[text word] OR "genetic eye disease*[text word] OR "hereditary eye disease*[text word] OR "genetic eye disorder*[text word] OR "Inherited Ocular Disease*[text word] OR "congenital eye abnormalit*[text word] OR "ophthalmogenetic*" OR "developmental eye disorder*" OR "retinal dystroph*[text word] OR "retinal degeneration"[text word] OR "retinitis pigmentosa"[text word] OR "inherited retinal disease*[text word] OR "inherited retinal dystroph*[Text Word] OR "usher syndrome*[Text Word] OR "childhood cataract*[text word] OR "congenital cataract*[text word] OR "childhood glaucoma*[text word] OR "congenital glaucoma*[text word] OR "lens disease*[text word] OR "corneal disease*[text word] OR "optic atroph*[text word] OR "choroideremia*[text word] OR "corneal dystroph*[text word] OR "albinism*[text word] OR "ectopia lentis"[text word] OR "microphthalmi*[text word] OR "anophthalmi*[text word] OR "aniridi*[text word] OR "coloboma*[text word]) Sort by: Most Recent</p>	<p>6,171</p>
#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</p>	<p>27</p>

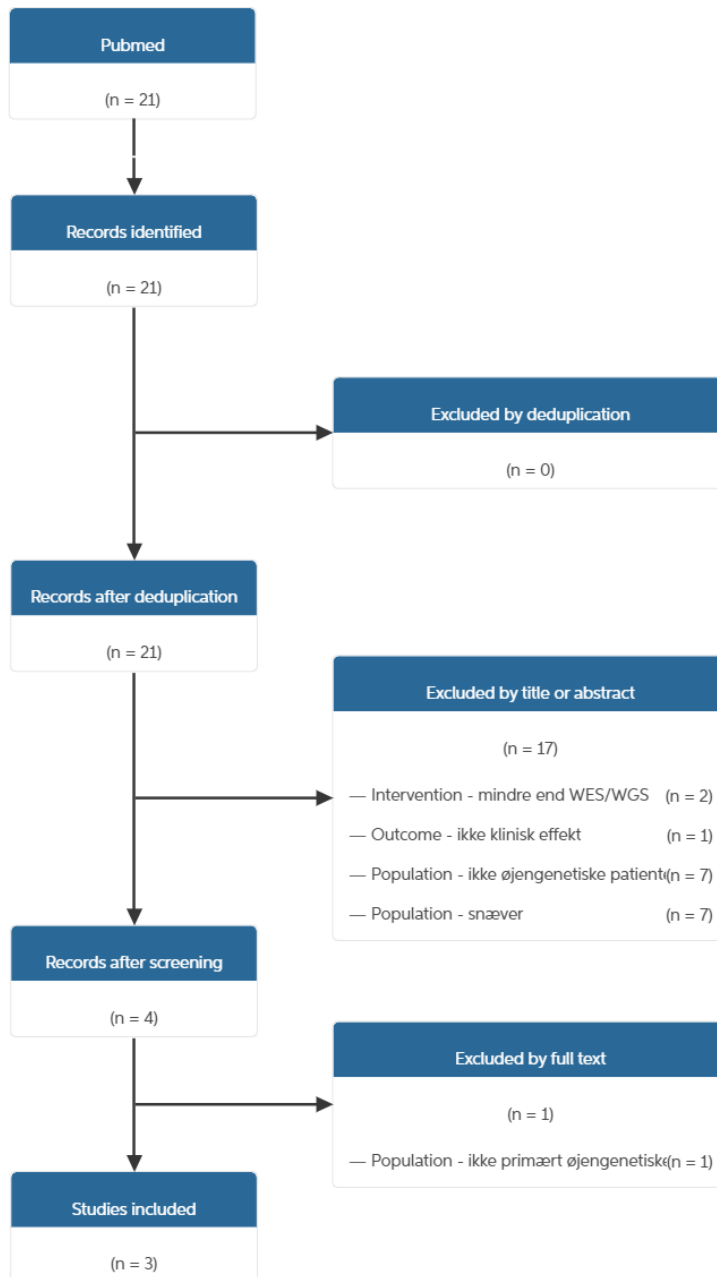
Search	Query	Results
	<p>"comment"[Publication Type] NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter] OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type] OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical 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]) AND ("eye diseases, hereditary/diagnosis"[MeSH Terms] OR "eye diseases, hereditary/genetics"[MeSH Terms] OR "retinal diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "retinal diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "retinal diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "retinal degeneration/congenital"[MeSH Terms] OR "retinal degeneration/diagnosis"[MeSH Terms] OR "retinal degeneration/genetics"[MeSH Terms] OR "retinitis pigmentosa/congenital"[MeSH Terms] OR "retinitis pigmentosa/diagnosis"[MeSH Terms] OR "retinitis pigmentosa/genetics"[MeSH Terms] OR "usher syndromes/diagnosis"[MeSH Terms] OR "usher syndromes/genetics"[MeSH Terms] OR "eye abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "eye abnormalities/embryology"[MeSH Terms] OR "eye abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "lens diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "lens diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lens diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/embryology"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "glaucoma/congenital"[MeSH Terms] OR "glaucoma/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glaucoma/embryology"[MeSH Terms] OR "glaucoma/genetics"[MeSH Terms] OR "ocular motility disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "ocular motility disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ocular motility disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "optic atrophy/congenital"[MeSH Terms] OR "optic atrophy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "optic atrophy/genetics"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/embryology"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "inherited eye disease**"[text word] OR "rare eye disease**"[text word] OR "congenital eye disease**"[text word] OR "genetic eye disease**"[text word] OR "hereditary eye disease**"[text word] OR "genetic eye disorder**"[text word] OR "Inherited Ocular Disease**"[text word] OR "congenital eye abnormalit**"[text word] OR "ophthalmogenetic**" OR "developmental eye disorder**" OR "retinal dystroph**"[text word] OR "retinal degeneration"[text word] OR "retinitis pigmentosa"[text word] OR "inherited retinal disease**"[text word] OR "inherited retinal dystroph**"[Text Word] OR "usher syndrome**"[Text Word] OR "childhood cataract**"[text word] OR "congenital cataract**"[text word] OR "childhood glaucoma**"[text word] OR "congenital glaucoma**"[text word] OR "lens disease**"[text word] OR "corneal disease**"[text word] OR "optic atroph**"[text word] OR "choroideremia**"[text word] OR "corneal dystroph**"[text word] OR "albinism**"[text word] OR "ectopia lentis"[text word] OR "microphthalmi**"[text word] OR "anophthalmi**"[text word] OR "aniridi**"[text word] OR "coloboma**"[text word])) Sort by: Most Recent</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]) AND ("eye diseases, hereditary/diagnosis"[MeSH Terms] OR "eye diseases, hereditary/genetics"[MeSH Terms] OR "retinal diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "retinal diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "retinal diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "retinal degeneration/congenital"[MeSH Terms] OR "retinal degeneration/diagnosis"[MeSH Terms] OR "retinal degeneration/genetics"[MeSH Terms] OR "retinitis pigmentosa/congenital"[MeSH Terms] OR "retinitis pigmentosa/diagnosis"[MeSH Terms] OR "retinitis pigmentosa/genetics"[MeSH Terms] OR "usher syndromes/diagnosis"[MeSH Terms] OR "usher syndromes/genetics"[MeSH Terms] OR "eye abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "eye abnormalities/embryology"[MeSH Terms] OR "eye abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "lens diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "lens diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lens diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/embryology"[MeSH Terms] OR "corneal diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "glaucoma/congeni-</p>	21

Search	Query	Results
	<p>tal"[MeSH Terms] OR "glaucoma/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glaucoma/embryology"[MeSH Terms] OR "glaucoma/genetics"[MeSH Terms] OR "ocular motility disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "ocular motility disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "ocular motility disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "optic atrophy/congenital"[MeSH Terms] OR "optic atrophy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "optic atrophy/genetics"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/embryology"[MeSH Terms] OR "uveal diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "inherited eye disease*[text word] OR "rare eye disease*[text word] OR "congenital eye disease*[text word] OR "genetic eye disease*[text word] OR "hereditary eye disease*[text word] OR "genetic eye disorder*[text word] OR "Inherited Ocular Disease*[text word] OR "congenital eye abnormalit*[text word] OR "ophthalmogenetic*" OR "developmental eye disorder*" OR "retinal dystroph*[text word] OR "retinal degeneration"[text word] OR "retinitis pigmentosa"[text word] OR "inherited retinal disease*[text word] OR "inherited retinal dystroph*[Text Word] OR "usher syndrome*[Text Word] OR "childhood cataract*[text word] OR "congenital cataract*[text word] OR "childhood glaucoma*[text word] OR "congenital glaucoma*[text word] OR "lens disease*[text word] OR "corneal disease*[text word] OR "optic atroph*[text word] OR "choroideremia*[text word] OR "corneal dystroph*[text word] OR "albinism*[text word] OR "ectopia lentis"[text word] OR "microphthalmi*[text word] OR "anophthalmi*[text word] OR "aniridi*[text word] OR "coloboma*[text word])))) Sort by: Most Recent</p>	

Resultat af litteratursøgning – sekundærlitteratur

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Samlet resultat af litteraturgennemgang

Databasesøgning og screening resulterede i inklusion af i alt tre sekundærartikler (Black et al. 2021; Britten-Jones et al. 2023; Jouret et al. 2019).

Referencer angivet af specialistnetværket blev screenet som beskrevet ovenfor, dvs. ud fra de samme kriterier som artikler fundet ved databasesøgning. Screeningen resulterede i inklusion af i alt tre primærartikler (Kessel et al. 2021; Ma et al. 2021; Reurink et al. 2023). Vurdering af alle referencer fra specialistnetværket fremgår af oversigt sidst i dokumentet.

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

Resumé af seks artikler inkluderet til evidenssyntese

Forklaring til tabeller med resumé:

For hver publikationstype (hvh. sekundærlitteratur og primærlitteratur) findes én tabel med *baggrundsinformation* og én tabel med *resultater*.

Tabellerne indeholder resumé af de artikler, der er inkluderet i litteraturgennemgangen, baseret på data ekstraheret via Silvi.ai samt manuel gennemgang af artiklerne. Resuméet er på publikations sproget (primært engelsk). For uddybende information henvises til artiklerne.

Sekundærlitteratur

Tabel: Baggrundsinformation for sekundærlitteratur vedr. oftalmologi

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations
Black et al. 2021 for the European Reference Network for Rare Eye Diseases (ERN-EYE)	The need for widely available genomic testing in rare eye diseases: an ERN-EYE position statement	Expert opinion on patients with rare eye diseases	International (European)	The expert opinion relates to children and adults	Position statement	Position statement from the European Reference Network for Rare Eye Diseases (RED) (ERN-EYE). Expert review on genomic methods, the current picture of genomic testing in RED, clinical utility, and gaps/barriers to effective diagnosis and management, including a survey of countries participating in ERN-EYE.	Genetic testing for rare eye diseases. Includes considerations and description of WES and WGS.	Limiting factors for effective diagnosis and management for individuals with RED are noted to include healthcare budgets that limit testing despite increasing demands, and lack of healthcare professionals who specialise in ophthalmic genetics.
Britten-Jones et al. 2023	The Diagnostic Yield of Next Generation Sequencing in Inherited Retinal Diseases: A	Adults and children with inherited retinal diseases (IRD)	International	Children and adults	Systematic review and meta-analysis	Systematic review (CRD42021293619). MEDLINE and Embase searched for clinical studies evaluating the diagnostic yield of NGS in IRDs. Risk of	Studies using Next Generation Sequencing (NGS) including targeted gene panels, exome	Limitations include significant between-study heterogeneity, which reduces certainty of our findings. Other sources of heterogeneity include inadequate information on

	Systematic Review and Meta-analysis					bias assessment was performed (GRADE approach). The study included 105 publications from 28 countries, published between 2011 and 2022.	sequencing, genome sequencing, or a combination.	eligibility criteria for patient recruitment, variable population characteristics, and methodological differences. Certainty of the evidence was low or very low. Adoption of standardized reporting guidelines could improve confidence in future meta-analyses.
Jouret et al. 2018	Genetics of Usher Syndrome: New Insights From a Meta-analysis	Patients with visual and hearing impairments suggesting Usher syndrome, and patients with seemingly isolated deafness.	International	Children and adults	Systematic review and meta-analysis	Systematic review and meta-analysis based on Cochrane and PRISMA guidelines. We performed 1) meta-analysis of 11 next-generation sequencing (NGS) studies in 684 patients with Usher syndrome; 2) meta-analysis of 21 NGS studies in 2,476 patients with seemingly isolated deafness, to assess the involvement of Usher genes, and thus the proportion of patients at high risk of subsequent retinitis pigmentosa (RP); 3) statistical analysis of differences between parts 1) and 2).	Genetic testing with next-generation sequencing (NGS), including studies using gene panels, targeted exome sequencing and whole exome sequencing (WES)	The 7,5% of patients with seemingly isolated hearing loss may be underestimated as Usher genes were not systematically analyzed in all included studies and structural variants and deep intron variants were not analyzed. Absence of follow-up data limits knowledge on patients with seemingly isolated deafness who actually had Usher syndrome. Limited access to NGS in certain ethnic populations may limit generalizability.

Table: Resultater for sekundærlitteratur vedr. oftalmologi

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
<p>Black et al. 2021 for the European Reference Network for Rare Eye Diseases (ERN-EYE)</p>	<p>One of the aims of the European Reference Network for Rare Eye Diseases (ERN-EYE) is to facilitate improvement in diagnosis of rare eye diseases in European member states. The position statement addresses the need for widely available genomic testing in rare eye diseases.</p>	<p>Rare Eye Diseases (RED) are the leading cause of visual impairment for young people in Europe, with over 900 disorders, many of which have genetic etiology. Genomic testing for RED has accelerated considerably over the past 10 years due to the availability of NGS. A survey of countries participating in ERN-EYE demonstrated that the majority have access to some forms of genomic testing. However, there is significant variability, particularly regarding testing as part of clinical service.</p>	<p>Patient groups, clinicians and scientists together recognize an urgent need for widespread availability of genomic testing for RED to avoid delayed diagnosis (so-called 'diagnostic odyssey'), which in turn leads to poor access to appropriate treatment and management protocols. Genomic testing allows for a precise diagnosis of highly heterogeneous disorders, improved counselling (e.g. understanding prognosis; facilitating reproductive decision-making) and is increasingly important in directing treatment options. The increase of the number of clinical trials has provided urgency for genetic testing in RED. Examples of clinical benefit include: genetic testing in oculocutaneous albinism results in diagnostic clarification in over 75%, including identification of syndromic forms with a need for specific surveillance and care. For LCA patients with biallelic</p>	<p>Table 1: Rare disease pathway summary and access to genetic testing by country</p>	<p>Despite technological advances, critical gaps in genomic testing remain in Europe, where the existing arrangements are (often) insufficient to meet the demand and ensure access. ERN-EYE promotes access to genetic testing in RED and emphasizes the clinical need and relevance of genetic testing in RED. The outcome of genetic testing allows better understanding of the condition and reproductive and therapeutic options. The increased number of clinical trials for RED has provided considerable urgency for genetic testing in RED.</p>

			RPE65 mutations, an FDA and EMA approved gene-therapy has paved the way for successful treatment.		
Britten-Jones et al. 2023	Accurate genotyping of individuals with inherited retinal diseases (IRD) is essential for patient management and treatment. The aim of this systematic review and meta-analysis was to comprehensively identify, appraise, and synthesize studies evaluating diagnostic yield of NGS in people with IRDs and examine study-level factors that influence diagnostic yield.	Diagnostic yield across all 105 studies ranged from 21% to 100%, with yield of 61.3% (CI 52-74%) in mixed IRD phenotypes. Most studies (90/105) used targeted gene panels. Meta-regression analysis found that the NGS technique (exome sequencing vs. targeted gene panels or multiple NGS techniques) significantly influenced the diagnostic yield. Also, diagnostic yield was significantly higher in recent years, likely due to growing knowledge.	IRDs have a wide spectrum of clinical and phenotypic presentations. Clinical utility of a genetic diagnosis includes a precise diagnosis with prognostic and therapeutic implications, i.e. to distinguish between nonsyndromic and syndromic IRDs, and between largely stationary and progressive IRDs. Seven studies described reclassification of the initial clinical diagnoses following molecular testing, emphasizing the importance of molecular diagnoses for correctly diagnosing and classifying IRDs. As gene-specific therapies are being developed for IRDs, an accurate genetic diagnosis is fundamental to determine eligibility for clinical trials and emerging treatments, such as antisense oligonucleotides, that correct for deep-intronic variants.	FIGURE 3. Forest plot of the pooled diagnostic yield of next generation sequencing in populations with mixed inherited retinal disease phenotypes. TABLE 1. Recommendations for Minimum Reporting Standards in Future Studies Evaluating Next Generation Sequencing for Inherited Retinal Disease Diagnosis.	In conclusion, this systematic review and meta-analysis provide a comprehensive synthesis of published studies evaluating NGS for IRDs, with estimated diagnostic yield from 52% to 74%. The certainty of the evidence for all outcomes was low or very low, with considerable heterogeneity among studies, highlighting a need for improved consistency in the reporting of outcomes. NGS testing has the potential to shift the paradigm in genetic services delivery. Addressing current barriers to accessing NGS, particularly in smaller and underrepresented global regions, can ensure equitable access to genetic testing, improving the clinical care of IRDs and facilitating access to emerging treatments. Adoption of standardized reporting guidelines could improve confidence in future meta-analyses.
Jouret et al. 2018	The aim is to perform a systematic study and meta-analysis of Usher	In patients with both visual and hearing impairments, a molecular diagnosis was found in 91%. The biallelic	Usher syndrome is characterized by hearing loss, accompanied after several years by	Table 1: Studies included in meta-analysis (NGS studies of	These results promote generalization of early molecular screening for Usher syndrome in deaf children. This work is the first meta-analysis of NGS-data in Usher

	<p>syndrome genetics, to describe the genetic and phenotypic spectrum of Usher syndrome, and propose an up-to-date classification of Usher genes.</p>	<p>disease-causing mutation rate was assessed for each Usher gene to propose a classification by frequency, the most frequent being USH2A: 50% (341/684) of patients, MYO7A: 21% (144/684), and CDH23: 6% (39/684). In patients with seemingly isolated sensorineural deafness, 7.5% had disease-causing mutations in Usher genes, and are therefore at high risk of developing RP. These new findings provide evidence that usherome dysfunction is the second cause of genetic sensorineural hearing loss after connexin dysfunction.</p>	<p>progressive visual loss by retinitis pigmentosa (RP). Deafness occurs before visual impairment with important implications for management, because progressive visual loss makes the acquisition of oral language essential for preserving communication. The risk of future RP can indicate early cochlear implant to preserve hearing and oral communication. A molecular diagnosis at the stage of seemingly isolated deafness is important to orient auditory management, and organize visual screening and follow-up. Also, the motor delay observed in Usher type 1 children leads to extensive etiologic tests, whereas an early (explanatory) molecular diagnosis arguments for early rehabilitation and training programs. The greatest benefit of early molecular diagnosis lies in the future treatments to delay RP, including current clinical trials with gene therapy.</p>	<p>Usher genes in patients with clinical Usher syndrome). Table 3: Studies included in meta-analysis (NGS studies of Usher genes in patients seemingly isolated deafness).</p>	<p>syndrome, highlighting that at least 7,5% of patients with seemingly isolated SNHL have mutations in Usher genes, and therefore at high risk for developing RP; indicating usherome dysfunction is the second cause of SNHL after connexin dysfunction. Future studies on genotype-phenotype correlations in association with prospective longitudinal clinical and paraclinical screening and follow-up will allow to conclude on the predictability of phenotypes.</p>
--	---	---	--	--	---

Primærlitteratur

Table: Baggrundsinformation for primærlitteratur vedr. oftalmologi

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations
Kessel et al. 2021	Genetic disease is a common cause of bilateral childhood cataract in Denmark	211 Danish children with bilateral congenital or childhood cataracts.	Denmark	Children	Retrospective cohort study	Retrospective review of medical charts of children with bilateral cataract followed at Rigshospitalet, Denmark, who were born and evaluated between 1/1 2000 and 31/12 2017. Information retrieved included general health, metabolic screening, evaluation for congenital infections and genetic test.	Different genetic testing including NGS panel and whole exome sequencing (WES) in nine patients	Limitations include: A number of our patients had severe systemic disease, and some died without a causative explanation could be established in spite of extensive diagnostic work-up.
Ma et al. 2021	Genome sequencing in congenital cataracts improves diagnostic yield	Children with congenital cataracts, including 20 probands with apparently nonsyndromic congenital cataracts, and 14 unsolved probands from a previous study	Australia	Children	Cohort study	Twenty probands with apparently nonsyndromic cataracts diagnosed in the first year of life, including six previously untested patients, and 14 probands without a diagnosis following previous microarray and exome or panel-based approaches.	Genome sequencing (GS)	None reported.
Reurink et al. 2023	Whole genome sequencing for USH2A-associated disease reveals sev-	100 patients with suspected USH2A-associated disease.	International	Children and adults	Cohort study	Subjects were included if they were clinically diagnosed with arRP (n=47), USH2 (n=49), or autosomal recessive hearing impairment (DFNB, n=3) in those who were still in the first or second decade of	Whole genome sequencing (WGS) was used to identify causative variants in USH2A or other USH/arRP-associated genes.	We were unable to provide a solid diagnosis to 51 of 100 probands. In most cases, one (likely) pathogenic USH2A variant is present, and therefore, another

	eral pathogenic deep-intronic variants that are amenable to splice correction					life. Subjects were screened using WGS. A particular focus was put on assessing splice-affecting properties of variants, both in silico and in vitro. For variants resulting in pseudoexon inclusion, we designed and evaluated antisense oligonucleotides (AONs) using minigene splice assays and patient-derived photoreceptor precursor cells.		USH2A variant in trans may not be seen due to technical limitations, or may be caused by variants in other IRD genes. Improved knowledge on USH2A regulatory elements or modifiers, or potential digenic inheritance patterns will result in more precise classification in the future.
--	---	--	--	--	--	---	--	---

Tabel: Resultater for primærlitteratur vedr. oftalmologi

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Kessel et al. 2021	Bilateral childhood cataracts can be caused by a metabolic disease, constitute a part of a syndrome, run in families, be sporadic or iatrogenic. The study aims to evaluate children with bilateral cataracts in Denmark to establish etiologies, including	A genetic cause of the cataract was established in 74 children (35.1% of all children). Targeted genetic analyses in 66 children led to a molecular genetic diagnosis in 42, yielding a positive pick-up rate of 63.6%.	The study found a high rate of systemic comorbidities, with cataract in combination with systemic disease in 40.8%, including 25 children (11.8%) with cataracts as part of a well-described syndrome. Eleven children had cataract related to metabolic disease, with potentially serious implications for morbidity and mortality. A case-example include the disorder CTX, where the untreated prognosis is sinister and ther-	N/A	Systemic comorbidities are very common in children with cataract and are not always known prior to the diagnosis of cataract. Genetic evaluation provided a molecular genetic diagnosis in a large proportion but also failed to provide a diagnosis in some. Most importantly, genetic work-up provided a diagnosis in some patients where it had therapeutic consequences and where the systemic disease would have caused irreversible damage, had it not been treated timely. Given the high prevalence of systemic disease, it seems advisable to co-manage children with bilateral cataracts with a pediatrician and to include genetic evaluation as

	genetic variants, and to evaluate the effect of work-up regimes in a large population.		apeutic intervention is available, why early diagnosis may be of profound significance. Apart from the visual consequences, bilateral childhood cataract may also be the presenting sign of severe underlying disease and knowing how to manage such patients and which type of work-up should be offered is essential in detecting and treating comorbidities timely.		part of standard first-line care to identify cases with treatable disease and offer genetic counselling to families.
Ma et al. 2021	In this study, we demonstrate the value of genome sequencing (GS) in improving diagnostic yield in congenital cataract patients and families	This is the first study applying GS to a large cohort of patients with congenital cataracts and highlights the additional diagnostic yield compared with conventional microarray with panel or ES. We found a high diagnostic yield of 77% across our entire cohort (40/52). Although ES or GS would have detected the variants in 35/52 (67%) of the cases, specific advantages of GS led to additional diagnoses in 10% (5/52), due to the enhanced ability of GS to detect small CNVs and indels in repetitive regions, and variants in GC-rich regions of the genome.	The use of ES or GS in patients with congenital cataracts has many benefits including: <ul style="list-style-type: none"> • Avoid additional unnecessary investigations of low yield. • Provide accurate diagnostic and family recurrence risk information that informs reproductive planning, access to prenatal genetic counseling, and preimplantation genetic diagnosis. • Remove diagnostic uncertainty and provide management and surveillance options, especially in syndromal cases, that would not be available based on clinical diagnosis alone. 	FIGURE 1 Overall yield and gene breakdown in combined cataract cohort of 52 patients.	We have demonstrated the high diagnostic utility of ES or GS in a cohort of congenital cataract patients. In this study, GS provided an overall improved diagnostic yield of 10% compared with conventional analysis with clinical ES and CMA. This is due to the benefit of GS in terms of diagnosing small deletions beyond the resolution of standard CMA, and improved detection in genomically complex regions. Overall, our diagnostic rate of 77% in congenital cataracts is very high and demonstrates the added benefit of GS in helping to accurately diagnose and inform families with congenital cataracts.

<p>Reurink et al. 2023</p>	<p>We aimed to identify missing variants in USH2A in a cohort of 100 largely mono-allelic arRP and USH2 subjects through WGS, followed by an improved pipeline for variant interpretation to provide a conclusive diagnosis. Also, we aimed to assess an effect on splicing of detected single nucleotide variants (SNVs), and to develop an AON-based splice correction strategy for specific deep-intronic variants.</p>	<p>Through our study, 49 out of 100 (49%) previously unsolved arRP and (suspected) USH individuals received a (possibly) conclusive genetic diagnosis through identification of biallelic variants in USH2A or arRP/USH-associated genes. We identified several variants that are not (easily) detected by WES or targeted sequencing, including pathogenic deep-intronic variants or structural variants. Thirteen variants were shown to affect USH2A pre-mRNA splicing, including four deep-intronic USH2A variants resulting in pseudoexon inclusion, which could be corrected upon AON treatment. Our analysis confirmed that WGS is a powerful method for solving cases that remained genetically unsolved by prior testing using WES or targeted sequencing.</p>	<p>We identified variants and splicing defects in USH2A exon 13. Currently a phase II/III clinical trial to induce exon 13 skipping is ongoing. Therefore, this information is very valuable for patients, as they might be eligible to receive future treatments. The impact of Milasen, an AON customized for a single subject suffering from Batten disease, has led to (inter)national initiatives to develop treatments for those ultra-rare cases with no commercial interest. Highlighting once again the importance of having a concise genetic diagnosis in order to become eligible for future therapeutic genetic interventions</p>	<p>Table 1: An overview of all samples including identified potentially pathogenic USH2A variants</p>	<p>In conclusion, we confirmed that our strategy, with elaborate WGS screening, thorough variant interpretation and assessment of splice defects, is effective to significantly improve diagnostic rates. As a result, we (possibly) solved 49 of 100 (49%) of genetically unexplained probands with suspected USH2A-associated disease. Fourteen subjects, who received a definite genetic diagnosis with (likely) pathogenic variants in USH2A exon 13, are now considered eligible for receiving Ultevorsen/QR-421a-mediated exon 13 skipping therapy when available. Moreover, we identified three novel pathogenic deep-intronic variants that result in pseudoexon inclusion, and we were able to develop effective AONs that redirected aberrant pre-mRNA splicing. Collectively, our experimental approach has been effective in the identification of novel, potentially treatable, disease-causing variants in USH2A and can be applied to the diagnostic pipelines for all inherited disorders known so far.</p>
----------------------------	--	---	--	---	---

Referencer til evidenssyntesen

- Black GC, Sergouniotis P, Sodi A, Leroy BP, Van Cauwenbergh C, et al. 2021. The need for widely available genomic testing in rare eye diseases: an ERN-EYE position statement. *Orphanet J Rare Dis.* 16(1):
- Britten-Jones AC, Gocuk SA, Goh KL, Huq A, Edwards TL, Ayton LN. 2023. The Diagnostic Yield of Next Generation Sequencing in Inherited Retinal Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis
- Jouret G, Poirsier C, Spodenkiewicz M, Jaquin C, Gouy E, et al. 2019. Genetics of Usher Syndrome: New Insights from a Meta-analysis. *Otology and Neurotology.* 40(1):
- Kessel L, Bach-Holm D, Al-Bakri M, Roos L, Lund A, Grønsvkov K. 2021. Genetic disease is a common cause of bilateral childhood cataract in Denmark. *Ophthalmic Genet.* 42(6):
- Ma A, Grigg JR, Flaherty M, Smith J, Minoche AE, et al. 2021. Genome sequencing in congenital cataracts improves diagnostic yield. *Hum Mutat.* 42(9):
- Reurink J, Weisschuh N, Garanto A, Dockery A, van den Born LI, et al. 2023. Whole genome sequencing for USH2A-associated disease reveals several pathogenic deep-intronic variants that are amenable to splice correction. *Human Genetics and Genomics Advances.* 4(2):

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

Referencerne er screenet med henblik på evt. inklusion i litteraturgennemgangen ud fra de generelle kriterier for inklusion/eksklusion (fx publikationstype eller -tidspunkt), samt kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Vurdering og begrundelse er beskrevet ud for referencerne.

Referencer angivet af specialistnetværket	Vurdering efter screening	Baggrund for vurdering
Sekundærlitteratur		
Amilon A, Bojsen LB, Østergaard SV, Rasmussen AH. Blinde og stærkt svagsynede: barrierer for samfundsdeltagelse. VIVE. Det Nationale Forsknings- og Analysecenter for Velfærd; 2017. 1–74 p. Available from: http://www.sfi.dk/resumé_blinde_og_stærkt_svagsynede_-_barrierer_for_samfundsdeltagelse-7640.aspx	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2018
de Bruijn SE, Fadaie Z, Cremers FPM, Kremer H, Roosing S. The Impact of Modern Technologies on Molecular Diagnostic Success Rates, with a Focus on Inherited Retinal Dystrophy and Hearing Loss. <i>Int J Mol Sci.</i> 2021 Mar 14;22(6):2943. PMID: 33799353	Ekskluderet	Outcomes – ingen kliniske outcomes
Primærlitteratur		
Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF, Rosenberg T. Prevalence of generalized retinal dystrophy in Denmark. <i>Ophthalmic Epidemiol.</i> 2014 Aug;21(4):217–23.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Kessel L, Bach-Holm D, Al-Bakri M, Roos L, Lund A, Grønsvov K. Genetic disease is a common cause of bilateral childhood cataract in Denmark. <i>Ophthalmic Genet.</i> 2021;42(6):650–8.	Inkluderet	
Al-Bakri M, Sander B, Bach-Holm D, Larsen DA, Jensen H, Kessel L. Children with congenital and childhood cataract require frequent follow-up visits and examinations in general anaesthesia: considerations for the strain on families. <i>Acta Ophthalmol.</i> 2019 Dec;97(8):778–83.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Jespersgaard C, Fang M, Bertelsen M, Dang X, Jensen H, Chen Y, et al. Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. <i>Sci Rep.</i> 2019;9(1):1219.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Ma A, Grigg JR, Flaherty M, Smith J, Minoche AE, Cowley MJ, et al. Genome sequencing in congenital cataracts improves diagnostic yield. <i>Hum Mutat.</i> 2021;42(9):1173–83.	Inkluderet	

Grønskov K, Redó-Riveiro A, Sandfeld L, Zibrandtsen N, Harris P, Bach-Holm D, et al. CYP1B1 Mutations in Individuals With Primary Congenital Glaucoma and Residing in Denmark. <i>J Glaucoma</i> . 2016;25(12):926–30.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Combs R, McAllister M, Payne K, Lowndes J, Devery S, Webster AR, et al. Understanding the impact of genetic testing for inherited retinal dystrophy. <i>Eur J Hum Genet</i> . 2013 Nov;21(11):1209–13.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Prokudin I, Li D, He S, Guo Y, Goodwin L, Wilson M, et al. Value of whole exome sequencing for syndromic retinal dystrophy diagnosis in young patients. <i>Clin Experiment Ophthalmol</i> . 2015 Mar;43(2):132–8.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2017;390(10097):849–60.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Lam BL, Davis JL, Gregori NZ, MacLaren RE, Girach A, Verriotto JD, et al. Choroideremia Gene Therapy Phase 2 Clinical Trial: 24-Month Results. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2019;197:65–73.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Halioua-Haubold C-L, Jolly JK, Smith JA, Pinedo-Villanueva R, Brindley DA, MacLaren RE. Potential lifetime quality of life benefits of choroideremia gene therapy: projections from a clinically informed decision model. <i>Eye (Lond)</i> . 2019;33(8):1215–23.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Ledford H. CRISPR treatment inserted directly into the body for first time. <i>Nature</i> . 2020;579(7798):185.	Ekskluderet	Publikationstype (Comment)
Dulla K, Aguila M, Lane A, Jovanovic K, Parfitt DA, Schulkens I, et al. SpliceModulating Oligonucleotide QR-110 Restores CEP290 mRNA and Function in Human c.2991+1655A>G LCA10 Models. <i>Mol Ther Nucleic Acids</i> . 2018 Sep 7;12:730–40.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Fadaie Z, Whelan L, Ben-Yosef T, et al. Whole genome sequencing and in vitro splice assays reveal genetic causes for inherited retinal diseases. <i>NPJ Genom Med</i> . 2021 Nov 18;6(1):97. PMID: 34795310	Ekskluderet	Outcomes – ingen kliniske outcomes
Reurink J, Weisschuh N, Garanto A, et al. Whole genome sequencing for USH2A-associated disease reveals several pathogenic deep-intronic variants that are amenable to splice correction. <i>HGG Adv</i> . 2023 Jan 18;4(2):100181. PMID: 36785559	Inkluderet	



**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

