



NATIONALT
GENOM CENTER

Statusrapport Erfaringer med national implemen- tering af helgenomsekventering

Patientgruppen
Arvelig hæmatologisk sygdom



Indholdsfortegnelse

Formål og grundlag for statusrapporten	1
Specialistnetværk for patientgruppen <i>arvelig hæmatologisk sygdom</i>.....	1
Patientgruppen <i>arvelig hæmatologisk sygdom</i>	3
Ledelsesresumé.....	5
Resumé af patientcases.....	5
Resumé af klinikerinterview	7
Resumé af litteraturgennemgang.....	8
Resumé af internationale erfaringer	9
Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen <i>arvelig hæmatologisk sygdom</i>	10
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	12
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering	12
Klinikerperspektiv	17
Litteraturgennemgang.....	21
Internationale erfaringer	33
Referenceliste	36
Ordforklaring	37
Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data.....	1
Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang	3
Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang	11
Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)	11
Samlet resultat af litteraturgennemgang	18
Resumé af 11 artikler inkluderet til evidenssyntese	19
Referencer til evidenssyntesen	39
Referencer angivet af specialistnetværket	40

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 *arvelig hæmatologisk sygdom*, 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 *arvelig hæmatologisk sygdom*

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

Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Peter Johansen (<i>formand</i>)
Region Sjælland	Hæmatologi	Sif Gudbrandsdottir
Region Syddanmark	Hæmatologi	Klas Raashou-Jensen
Region Hovedstaden	Hæmatologi	Eva Leinøe (<i>næstformand</i>)
Region Midtjylland	Hæmatologi	Peter Niekerk
Region Nordjylland	Hæmatologi	Kasper Røikjær Jensen
LVS*	Hæmatologi	Andreas Glenthøj
LVS	Hæmatologi	Mette Klarskov Andersen
LVS	Klinisk genetik	Charlotte Quist Lautrup
LVS	Pædiatri	Henrik Hasle
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram	RKKP's videnscenter	Tarec Christoffer El-Galaly
Danske Patienter		Karen Binger Holm

*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

Møde 1 den 17. januar 2024: Specialistnetværket godkendte det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) for patientgruppen, godkendte afsnit om internationale erfaringer og deltog i interview.

Møde 2 den 23. april 2024: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview forud for møde 2, og godkendte statusrapporten på møde 2.

Referater kan findes på ngc.dk.

Patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom*

Resumé af specialistnetværkets anbefalinger fra 2021 (med kommentar tilføjet april 2024 under *Uafklaret hæmolytisk anæmi*)

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 3. december 2021. Herunder følger et kort resumé af specialistnetværkets beskrivelse af den forventede effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Indikationer

Patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom* indeholder følgende indikationer:

1. Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme hos børn og voksne
2. Børn og voksne (0-50 år) med uafklaret cytopeni
3. Voksne patienter med arvelige trombocytdefekter
4. Uafklaret hæmolytisk anæmi

Diagnostisk udbytte

Specialistnetværket har estimeret nedenstående diagnostiske udbytte ved anvendelse af helgenomsekventering:

Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og voksne (0-50 år) med uafklaret cytopeni

Det er estimeret, at for børn og voksne vil ca. 60% og 30% respektivt få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering.

Voksne patienter med arvelige trombocytdefekter

50% af patienter med arvelig trombocytopeni forventes at få en diagnose ved helgenomsekventering. Mellem 10-20% af patienter med mistænkt trombocytopeni, hvor koagulationsfaktormangel er udelukket, forventes at få en diagnose ved helgenomsekventering.

Uafklaret hæmolytisk anæmi

Det er estimeret at overgangen til helgenomsekventering vil øge det diagnostiske udbytte med 15% og at 90% af patienterne derfor vil få en diagnose ved overgangen til helgenomsekventering. Et medlem af specialistnetværket har i 2024 opgjort de første 57 patienter hvor 43 (75%) fik en præcis diagnose ved overgangen til helgenomsekventering (Glenthøj et al., *in revision*). Dette dækker over

- Sjældne diagnoser, hvor en diagnose førhen ikke har kunnet stilles i Danmark
- Diagnostisk afklaring i tvivlstilfælde
- Modificerende genvarianter, som kan gøre standardbehandlingen farlig eller ændre anbefaling

Forventet klinisk effekt

Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og voksne (0-50 år) med uafklaret cytopeni

Alle patienter, der diagnosticeres med helgenomsekventering under indikationen, forventes at modtage en mere målrettet behandling.

Indførelse af helgenomsekventering for indikationen forventes at have betydning for følgende:

- Korrekt diagnose
- Hurtigere diagnose
- Valg af behandling
- Betydning for knoglemarvstransplantation (donorvalg og konditionering)
- Kontrolundersøgelser
- Betydning for familien

Voksne patienter med arvelige trombocytdfekter

Følgende forventes opnået ved overgang til helgenomsekventering for patienter under indikationen:

- At der undgås langvarige ofte årelange udredninger med komplekse trombocytundersøgelser og knoglemarvsundersøgelse.
- Forbedring af den hæmostatiske behandling ved blødning, kirurgi og fødsler.
- Forbedret livskvalitet.
- Mulighed for at tilbyde tæt monitorering og tidlig iværksættelse af behandling, hvilket formentlig forbedrer prognosen for patienter med arvelig trombocytopeni associeret til øget risiko for malign hæmatologisk sygdom.
- At der undgås skadelig behandling mod immun trombocytopeni.
- At resultaterne tillader familieudredning og genetisk rådgivning.

Uafklaret hæmolytisk anæmi

Følgende forventes opnået ved overgang til helgenomsekventering for patienter under indikationen:

- 50% af de ekstra diagnosticerede ved helgenomsekventering forventes at modtage en mere målrettet behandling.
- At mange flere i fremtiden vil modtage mere specifik behandling pga. nye behandlingsmuligheder.

Herudover forventes følgende merværdi ved overgang til helgenomsekventering:

- Hurtigere diagnose
- Kvalificerede valg af behandling og bedre prognose
- Ændrede udrednings- og/eller behandlingsforløb
- Tillade familieudredning og genetisk rådgivning.

Ledelsesresumé

Denne statusrapport belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom* ud fra fire perspektiver samt følger op på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen. I regi af NGC har patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom* fået tilbud om helgenomsekventering siden juli 2022, og de første prøver er sekventeret i foråret 2022 som en del af en opstartsfasen.

Der er sekventeret i alt 563 prøver i patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom*. Over de seneste 6 måneder (1/10 2023-1/4 2024) er der i gennemsnit modtaget 130% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter. Et medlem af specialistnetværket har i 2024 opgjort de første 57 patienter hvor 43 (75%) fik en præcis diagnose ved overgangen til helgenomsekventering (Glenthøj et al., *in revision*). Specialistnetværkede fremhævede på et møde i april 2024 at de klart anbefaler, at patientgruppen bør fortsætte med det nationale tilbud om helgenomsekventering. Specialistnetværket har på møde i april bemærket at de anser den høje implementeringsgrad som udtryk for, at alle afdelinger er kommet godt i gang. Det blev bemærket, at tilbuddet om helgenomsekventering var veletableret for nogle indikationer før/ved opstart, og herunder at stigningen i antal rekvisitioner illustrerer, at de indikationer, der ikke var helt så etableret ift. brug af WGS, nu også er kommet med.

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 *arvelig hæmatologisk sygdom* har leveret 5 patientcases

I én case beskriver en patient, hvad det har betydet at modtage en diagnose stillet ved helgenomsekventering:

Jeg har haft blødningstendens hele livet med følgende symptomer: Næseblødninger, kraftige menstruationer, blødning fra tarmen, blødning efter tandudtrækninger, blødt igennem plaster flere gange efter små operationer, og blodmangel. Inden jeg fik lavet en helgenomsekventering havde jeg diagnosen Blødningstendens UNS (‘uden specifikation’), og jeg tror ikke, at jeg helt havde forstået, at det var en rigtig diagnose. I hvert fald tog jeg ikke kontakt til hæmofili-centret, da jeg skulle have fjernet visdomstænder, som viste sig at være en stor operation, og min læge ellers havde sagt, at jeg skulle ringe, hvis jeg skulle opereres. Det resulterede i, at halvdelen af mit ansigt, var fyldt med hæmatom (blodansamling), og jeg måtte sygemeldes fra arbejde i 2 uger, da jeg ikke kunne spise eller snakke. Det havde en betydning for mig som patient at få den rigtige diagnose, for at jeg forstod vigtigheden af eksempelvis at ringe før operation. Jeg har sikkert kortvarigt tænkt på, om jeg skulle ringe, men jeg havde en følelse af ikke at være en rigtig patient, når jeg ikke havde en rigtig diagnose, og derfor ville jeg ikke unødigt tage klinikernes tid fra de rigtige patienter. Det er der ændret på nu, og det er nemmere at fortælle andre læger hvad man fejler, når det har et rigtigt navn. Jeg bliver helt sikkert mødt med større forståelse og følelse af at blive taget alvorligt i sundhedsvæsenet, når jeg nu i stedet kan sige, at jeg har factor II mangel.

I en anden case er en patient diagnosticeret med kronisk nedsat antal blodplader som 15-årig, og følges i voksenalderen pga. blødningstendens og forstørret milt. Der mistænkes grey platelet syndrome, men exomsekventering udført i 2014 var uden fund. Ved brug af helgenomsekventering kunne der identificeres en genetisk variant udenfor de kodende områder, som forklarede patientens symptomer. Der kendes 36 forskellige genetiske årsager til arvelig nedsat antal blodplader, og viden vokser hele tiden. Derfor er det nødvendigt at kunne reanalysere data fra helgenomsekventering fx pga. fund af nye sygdomsdisponerende gener,

hos patienter som er diagnostisk uafklaret. I dette tilfælde var patientens tid til diagnose 23 år, selvom der tidligt i forløbet var mistanke om grey platelet syndrome. Brugen af helgenomsekventering har derfor forkortet patientens udredningsforløb. Fundet af den nedarvede sygdom har medført, at patienten kan rådgives om arvegangen samt følges med relevant kontrol og specialiseret behandling fx ved kraftig blødning eller akut kirurgi. Det er vigtigt, at patienter mistænkt for arvelig nedsat antal blodplader henvises til helgenomsekventering, da patienter med disse sygdomme – ud over kraftig blødningstendens - er i risiko for at udvikle andre organsymptomer og malign hæmatologisk sygdom (fx blodkræft). Endvidere for at undgå unødvendige knoglemarvsundersøgelser.

En tredje case vedrører en patient, der blev fulgt som barn for let nedsat antal blodplader og udtalt blødningstendens. Som voksen følges patienten i 5 år på hæmatologisk afdeling, før diagnosen blev stillet ved helgenomsekventering. Her påvises en sjælden variant, som er nyopstået hos patienten, og som forklarer patientens symptomer. Sygdomsdisponerende varianter i det fundne gen er desuden forbundet med øget risiko for malign hæmatologisk sygdom (fx blodkræft) i ung alder, med en livstidsrisiko på 30%. Tidligere, da det ikke var muligt at foretage helgenomsekventering, måtte der anvendes en række tidskrævende funktionelle tests, som sjældent gav en specifik diagnose. På grund af risiko for malign hæmatologisk sygdom bliver patienten fulgt med regelmæssige blodprøver, og kan henvises til knoglemarvsundersøgelse ved behov, ligesom patienten kan tilbydes knoglemarvstransplantation ved udvikling af hæmatologisk kræft. Familieudredningen viste, at søskende ikke har varianten og dermed er egnede donorer. Patienten og familie er glade for, at der er kommet en forklaring på patientens symptomer, ligesom de er blevet tilbudt genetisk rådgivning samt rådgivning om reproduktive valg.

I en fjerde case beskrives en patient, der tidligere var udredt med knoglemarvsundersøgelser for mild anæmi (blodmangel) og nedsat antal blodplader. Patienten var desuden kendt med familier arveligt forhøjet kolesterol, ledsmerter, betændelse af akillesenen og mavesmerter, men årsagen til patientens symptomer var uafklaret. Patienten var gravid og tilbydes derfor helgenomsekventering, som påviste en genetisk variant, som kan forklare alle patientens symptomer. Varianten ses meget sjældent i Nordeuropa, og diagnosen ville formentlig ikke være fundet på anden vis (end ved genetisk udredning), dvs. at udredningsforløbet er forkortet. Da patienten var gravid, og fundet gav anledning til øget risiko for blodpropper, blev hun sat i forebyggende blodfortyndende behandling. Efter overstået graviditet og amning kan hun opstarte diæt og målrettet behandling, hvorved blodpropper i ung alder kan forebygges. Patienten fik pba. diagnosen mulighed for genetisk rådgivning og udredning af familiemedlemmer. Desuden kan undgås yderligere knoglemarvsundersøgelse pga. manglende diagnose.

I femte case beskrives en patient der blev knoglemarvstransplanteret som barn pga. medfødt svær blodmangel. På baggrund af patientens sygdomsbillede antog man, at patientens knoglemarvssygdom skyldtes en nedarvet sygdom, der giver øget risiko for knoglemarvssvigt og blodkræftsygdomme. Der var dengang ikke mulighed for genetisk diagnostik af sygdommen. Patienten har siden været fulgt med relevante og omfattende kontroller for denne sygdom. Som voksen bliver patienten henvist til genetisk rådgivning pga. graviditetsønske. For at kunne tilbyde fosterdiagnostik laves helgenomsekventering mhp prædisposition (medfødt genetisk årsag) til knoglemarvssygdommen. Her findes en sygdomsdisponerende variant i et gen, der specifikt er relateret til en anden knoglemarvssygdom, som kan have overlappende symptomer, men som har et andet nedarvningsmønster, hvor risikoen for at videregive sygdommen til eventuelle børn er højere end ved den først antagede sygdom. Patientens diagnose er således revideret efter helgenomsekventering. Det har været turbulent for patienten at få ændret en diagnose, der har været en del af patientens identitet siden barndommen. Samtidig har det givet afklaring og sikkerhed for, at der kan tilbydes fosterdiagnostik, og at det ændrede, mindre omfattende kontrolprogram er relevant, ligesom familiemedlemmer kan tilbydes genetisk rådgivning.

Interviewdeltagernes erfaringer ift. de få tilfældighedsfund, de har oplevet, var, at patienterne i begge tilfælde var taknemmelige over fundene, men de er samtidigt opmærksomme på, at det kan være både "gode" og "dårlige" tilfældighedsfund. Generelt er det oplevelsen, at det ikke fylder meget i den kliniske hverdag, men at der er en vigtig formidlingsopgave ift. at forklare, at en helgenomsekventering ikke dækker alt.

Resumé af klinikerinterview

Interview med klinikere kaster lys over to overordnede emner:

Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Interviewdeltagerne meldte samstemmende tilbage, at adgangen til helgenomsekventering har stort betydning for patientgruppen.

For arvelige maligne hæmatologiske sygdomme inkl. børn med uafklaret cytopeni er der fundet patogene betydende varianter hos 17%, hvilket er lidt under, hvad man vil forvente. Klinikerne fremførte at der med helgenomsekventering er en klar afledt klinisk effekt hos størstedelen af patienterne (estimeret hos op mod 60-75%), også hos patienter hvor der ikke er fundet en patogen variant. Dette kan f.eks. være at man kan bruge søskendedonor til transplantation. Svartiden kan nedbringes ved at samle/strømlinje analysen, og analysen er økonomisk fordelagtigt. Det er desuden en ekstra gevinst ved muligheden for at udvide analysen fx med gener, man ikke som udgangspunkt kiggede efter, samt at reanalysere data. Der var en oplevelse af, at arbejdsgangene er blevet glattere og hurtigere ved adgangen til helgenomsekventering.

Det øgede samarbejde om helgenomsekventerings-analyseresultater gør, at kvaliteten af svarene er blevet bedre (mulighed for bedre tolkning/forståelse af de genforandringer der ses), hvilket giver bedre diagnostik og behandling for patienterne. Endelig giver helgenomsekventering mulighed for at søge bredere i de tilfælde, hvor analysen ikke giver svar indenfor det spektrum, som man søgte ud fra det fænotypiske billede, eller hvis/når der kommer nye sygdomsgener.

Det har en række kliniske konsekvenser til følge, at der kan stilles diagnose, herunder muligheden for at stille en sikker diagnose ved klinisk overlappende tilstande. Klinikerne giver eksempler på betydningen af en diagnose, fx i forhold til tilrettelæggelse af kontrolforløb, for valg/fravalg af behandling, mulighed for familieudredning samt evt. reproduktive muligheder. Ved helgenomsekventering får klinikerne i nogle tilfælde genetisk information, der ultimativt kan betyde forskel på liv og død for patienten. Desuden bidrager genetisk diagnostik med viden om arvelighed af sygdomme, hvilket har stor betydning fx i forhold til valg/fravalg af donorer til knoglemarvstransplantationer. Adgangen accelererer skridt mod ny behandling gennem kliniske forsøg med målrettet behandling.

Supplerende var der enighed om, at der mangler ressourcer til fortolkning over hele linjen, og at det er vigtigt at få tilført ressourcer både til fortolkning, men også til fortsat at kunne holde MDT'er, som vurderes meget udbytterigt og afgørende for at få det fulde udbytte af helgenomsekventeringen.

Endelig blev det også bredt tilkendegivet, at det er ressourcetungt at indhente samtykke og informere om risiko for sekundære fund. Vurderingen var, at det er hos under en procent, der gøres sekundære fund. Der blev, på baggrund af erfaringer fra Sverige, lagt op til, at det evalueres specifikt, hvordan samtykket fungerer, herunder ressourcetrækket til det.

Interviewdeltagerne meldte, at adgangen til helgenomsekventering har ændret måden, de arbejder på. Det har givet muligheder, klinikerne ikke havde før, og mange flere patienter får stillet en diagnose. Desuden er

der udviklet funktionelle tests til at be- og afkræfte nye varianter i nye gener, dvs. det har øget værktøjskassen, de har til rådighed til at stille diagnoser

Interviewdeltagerne fremhævede, at genetisk udredning er et område, som udvikler sig meget hurtigt – alene i tiden fra arbejdet med afgrænsning af patientgruppen til nu, er der sket et spring i diagnostisk strategi, og patientgruppen kan derfor være afgrænset for snævert, hen imod at bruge helgenomsekventering som førstevalg i flere og flere tilfælde pga. forbedrede muligheder for diagnostik og behandling.

Vurderingen fra klinikerne er, at en eventuel tilbagerulning vil have konsekvenser for forskning og udvikling for patientgruppen. Det kan også vise sig at være dyrere at gå tilbage, og vi mister værdifuld viden ift. patienterne. En egentlig tilbagerulning blev set som et kæmpe tilbageskridt, hvor Danmarks hurtigt ville tabe terræn udviklings- og forskningsmæssigt, hvorimod hvis vi bygger videre på det, der er sat i gang fx ved at opbygge nationalt tilgængelige databaser som man kan lave populationsbaseret forskning på, kan det bringe Danmark i front internationalt.

Patientrepræsentanten pegede på, at brugen af omfattende genetiske analyse har et stort potentiale ift. diagnosticering, særligt for sjældne sygdomme, hvor der desværre ses årelange udredningsforløb. Korrekt diagnosticering bidrager positivt ift. behandlingsforløb, dialog mellem patient og sundhedsprofessionelle og patientens egenmestring. Patientrepræsentanten opfordrede endvidere til, at det bliver evalueret som et selvstændigt punkt, hvad det betyder for patienterne (både i forhold til praktik, livskvalitet og etiske spørgsmål) at få informationer om tilfældighedsfund, både af overvejelser ifm. indhentelse af skriftligt samtykke til helgenomanalysen og efterfølgende ved oplysning om eventuelle sekundære fund.

Brede perspektiver på national implementering

Interviewdeltagerens oplevelse var, at den nationale implementering har medført gode samarbejdsrelationer nationalt og internationalt, og at det er kommet patienterne til gode, og har været med at give større lighed på tværs af landet.

Implementeringen har også skabt samarbejde på tværs af landegrænser. Fx sender Malmø nu prøver til Danmark, og der er proces i gang med at etablere en nordisk hub, hvilket betyder, at Danmark får prøver fra Norge og Sverige. Det øgede internationale samarbejde afføder også publikationer.

Klinikerne vurderer, at for arvelig hæmatologisk sygdom er det danske tilbudt er klart bedre end hvad der tilbydes i udlandet.

Efter processen med det nationale afgrænsningsarbejde i specialistnetværkene var det nogle af interviewdeltagerens oplevelse, at det var svært at holde samarbejdet kørende ude i regionerne, og der har manglet støtte til at få det videre implementeringsarbejde organiseret godt.

Afslutningsvist pegede interviewdeltagerne på, at den vigtigste læring indtil nu er, at den nationale implementering har givet et højt diagnostisk outcome, men også at der mangler ressourcer særligt til fortolkning, og der har manglet mere national samordning fx ift. opsætning af genpaneler.

Resumé af litteraturgennemgang

Ved litteraturgennemgangen blev identificeret i alt 11 artikler (otte sekundærtikler og tre primærtikler), som vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser hos patienter med arvelige hæmatologiske sygdomme. Artiklerne vurderes at være repræsentative for patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom*, samt at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

I artiklerne beskrives de arvelige hæmatologiske sygdomme som komplekse, ofte med et bredt klinisk spektrum, som yderligere kan være kompliceret af ikke-hæmatologiske (syndromiske) manifestationer og/eller øget risiko for kræft. De er klinisk og genetisk heterogene tilstande, som kan være vanskelige at skelne klinisk/paraklinisk, hvorfor (omfattende) genetisk diagnostik fremhæves som centralt ift. diagnostisk afklaring af patienterne. Foreneligt hermed anbefaler fire kliniske retningslinjer/position papers fra internationale faglige organisationer at der tilbydes (omfattende) genetisk udredning. Blandt andet anbefales helgenomsekventering som førstevalg ved malign arvelig hæmatologisk sygdom, hvor der mistænkes en underliggende medfødt arvelig årsag (såkaldt germline prædisposition).

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som at bidrage til diagnostisk afklaring, herunder at give patienterne en forklaring på symptomerne. En rettidig og korrekt diagnose bidrager til korrekt klassifikation, hvilket kan have prognostisk betydning, fx forudsige sværhedsgrad af sygdommen så behandlingsniveauet kan fastlægges. En korrekt diagnose kan have behandlingsmæssig betydning, fx forudsige respons på behandling (fx immunosuppressiv behandling, splenektomi (fjernelse af milten) eller knoglemarvstransplantation), ligesom forventet respons på nye lægemidler kan have betydning for adgang til kliniske forsøg. Desuden sikres identifikation af de syndromiske former, hvor der kan være behov for ekstra kontrol eller fx forebyggende behandling, ligesom yderligere unødvendige og evt. skadelige undersøgelser og behandlinger undgås.

Ved de maligne arvelige hæmatologiske sygdomme beskrives klinisk effekt af *somatiske* varianter i tumor at bidrage til diagnostisk afklaring, samt give information om prognose og terapeutiske muligheder. Klinisk effekt af en præcis genetisk diagnose i form af en *germline* prædisposition beskrives som essentielt for at sikre korrekt klinisk håndtering, da patienter med en germline prædisposition kan have særlige behov ift. behandling, fx timing og forbehandling ved knoglemarvstransplantation, eller behov for særlig opfølgning efter transplantation pga. risiko for komplikationer. En genetisk diagnose rækker udover patienten, da den giver mulighed for genetisk rådgivning og reproduktive valg, samt mulighed for familieudredning, herunder opfølgning af risikopersoner i familien. Familieudredning fremhæves særligt i de tilfælde, hvor brug af knoglemarvs-donor indenfor familien overvejes, så brug af familiedonor der bærer samme prædisposition undgås.

Nogle studier fremhæver, at klinisk/paraklinisk diagnostik på området kan være kompleks, hvorfor der er behov for specialiseret multidisciplinært samarbejde. Flere studier understreger behov for opmærksomhed på fordele og ulemper ved forskellige sekventeringsmetoder, da strukturelle varianter spiller en betydelig rolle indenfor nogle sygdomme, og tekniske begrænsninger (fx ved genpaneler eller exomsekventering) kan medføre at genetiske diagnoser overses, mens helgenomsekventering har bedre detektion af strukturelle varianter og nye sygdomsgener, men ulemper ift. komplekse data og potentielt flere varianter af usikker betydning og evt. sekundære fund. Desuden nævnes behov for yderligere forskning, herunder udvikling/udvidelse af databaser, bl.a. med prospektive data, mhp. at forbedre diagnostik og behandling dermed livskvalitet for patienterne, samt behov for yderligere ressourcer til dette arbejde. Vurdering af evidenskvalitet af de 11 inkluderede artikler indikerer, at der foreligger varierende evidens for anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen.

Resumé af internationale erfaringer

Ved sammenligning med, hvilke indikationer, man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering på i England, Frankrig og til dels Sverige, ses for patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom* stort set fuldt overlap til Frankrig, og mindre overlap til England og Sverige trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer.

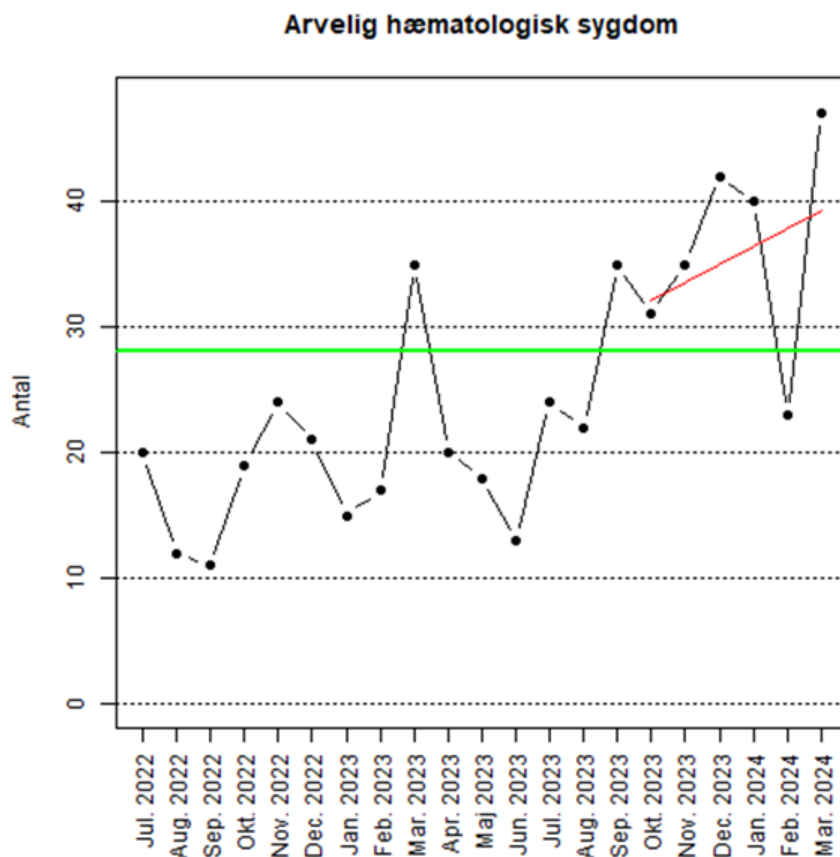
Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom*

I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen blev det estimeret, at der skal anvendes ca. 335 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter samt et antal tidligere henviste patienter.

Der er sekventeret i alt 563 prøver i patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom*. Over de seneste 6 måneder (1/10 2023-1/4 2024) er der i gennemsnit modtaget 130% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter på 28 prøver per måned. Specialistnetværket har på møde i april 2024 bemærket at de anser den høje implementeringsgrad som udtryk for, at alle afdelinger er kommet godt i gang. Det blev bemærket, at tilbuddet om helgenomsekventering var veletableret for nogle indikationer før/ved opstart, og herunder at stigningen i antal rekvisitioner illustrerer, at de indikationer, der ikke var helt så etableret ift. brug af WGS, nu også er kommet med, samt at der også er rekvireret prøver for en stor del af de tidligere henviste patienter.

Forventningen er, at antallet har stabiliseret sig, evt. at det fremover vil falde en smule, da der nu vurderes at være rekvireret WGS til de fleste tidligere henviste patienter.

Specialistnetværket bemærkede, at der er en – måske – for stor forskel på antal mellem regionerne, dog også at det kan skyldes, at patienterne primært udredes på specifikke afdelinger, fx de større hospitaler med højt specialiseret funktion.



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

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

Region/sted	Okt. 2023	Nov. 2023	Dec. 2023	Jan. 2024	Feb. 2024	Mar. 2024
Hovedstaden	12	16	21	24	10	28
Midtjylland	6	6	7	6	7	11
Nordjylland	1	2	2	0	0	1
Sjælland	2	2	4	7	1	1
Syddanmark	10	9	8	2	5	6
Færøerne	0	0	0	1	0	0
Total	31	35	42	40	23	47

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering

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

Patientcase 1 er indsendt via patientrepræsentanten fra specialistnetværk for arvelig hæmatologisk sygdom og er udarbejdet af en patient. Der er indhentet samtykke til offentliggørelse af patientcasen i statusrapporten.

Patientcase 1

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

Jeg har haft blødningstendens hele livet med følgende symptomer: Næseblødninger, menoragi, blødning fra tarmen, blødning efter tandudtrækninger, blødt igennem plaster flere gange efter fjernelse af modermærke. Haft anæmi fra menarche frem til egen læge startede mig på tramexamsyre, da jeg var 25 år.

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

Inden jeg fik lavet en helgenomsekventering havde jeg diagnosen Blødningstendens UNS, og jeg tror ikke, at jeg helt havde forstået, at det var en rigtig diagnose.

I hvert fald tog jeg ikke kontakt til hæmofili-centret, da jeg skulle have fjernet visdomstænder, som viste sig at være en stor operation, og min læge ellers havde sagt, at jeg skulle ringe, hvis jeg skulle opereres. Det resulterede i at halvdelen af mit ansigt, var fyldt med hæmatom, og jeg måtte sygemeldes fra arbejde i 2 uger, da jeg ikke kunne spise eller snakke (arbejde i skadestuen).

Da jeg efterfølgende skulle have fjernet det sidste af visdomstænderne (2-trinsoperation), blev det gjort på Rigshospitalet og jeg var forbi hæmofilicentret inden, for at få behandling. Denne gang gik det rigtig godt og her var ingen hæmatom.

Det havde en betydning for mig som patient, at få den rigtige diagnose, for at jeg forstod vigtigheden af eksempelvis at ringe før operation. Jeg har sikkert kortvarigt tænkt på, om jeg skulle ringe, med jeg havde en følelse af ikke at være en rigtig patient, når jeg ikke havde en rigtig diagnose, og derfor ville jeg ikke unødigt tage klinikernes tid fra de rigtige patienter.

Det er der ændret på nu, og det er nemmere at fortælle fx øre-næse-halslæge, gynækolog, tandlæge, gastroenterolog hvad man fejler, når det har et rigtigt navn.

I forbindelse med førnævnte tandoperation med det store hæmatom, havde jeg blodigt opkast og skulle ringe til 1813. Jeg fortalte dem, at jeg havde en blødningstendens og nu de her opkastninger.

De tog det meget roligt og sendte mig på apoteket for at købe Gaviscon. Jeg ved nu, at jeg selvfølgelig skulle have ringet til hæmofili-vagten i stedet for til 1813, men det gjorde mig utryk, at de hos 1813 ikke forstod betydningen af blødningstendens. Jeg bliver helt sikkert mødt med større forståelse og følelse af at blive taget alvorligt i sundhedsvæsnet, når jeg nu i stedet kan sige, at jeg har factor II mangel.

Patientcase 2

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

Patient diagnosticeret med kronisk trombocytopeni (nedsat antal blodplader) som 15-årig og i voksenalderen haft et forløb pga. blødningstendens forstørret milt og moderat trombocytopeni. Fik foretaget

knoglemarvsundersøgelse, som var normal. Der mistænkes grey platelet syndrome, men WES (hel-exom-sekventering) udført 2014 var uden fund af varianter i trombocytgenpanelet. I 2023 udført NGC hel-genomsekventering, hvor der ved analyse af trombocytgenpanel identificeres en homozygot intron-variant (variant udenfor det kodende område af genen), som årsag til grey platelet syndrome.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient, herunder om analysen primært blev rekvireret mhp. germline eller somatisk analyse:

Der rekvireres NGC helgenomsekventering (germline), fordi patienten er diagnostisk uafklaret.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient ift. både germline og somatiske varianter (hvor relevant):

Der er 36 forskellige genetiske årsager til arvelig trombocytopeni herunder flere, som giver grey platelets. Viden vokser hele tiden og derfor er det nødvendigt at kunne reanalysere DNA, når in silico genpanelet er udvidet (fx pga. fund af nye sygdomsdisponerende gener) hos patienter, som er diagnostisk uafklaret.

I dette tilfælde blev intron-varianten ikke fundet ved WES analysen. Patientens tid til diagnose var 23 år, selvom der tidligt i forløbet var klinisk mistanke om grey platelet syndrome.

Grey platelet syndrome giver anledning til blødningstendens, splenomegali (forstørret milt), fibrose (ophobning af bindevæv) i knoglemarven, øget forekomst af autoimmune sygdomme og infektionstendens. Patienten er henvist til infektionsmedicinsk afd. mhp. udredning for immundefekt pga. hyppige infektioner. Fundet af den recessivt nedarvede trombocytdefekt har medført, at patienten kan rådgives om arvegangen. Forældrene er beslægtede, men der er dog ingen søskende, som har lignende symptomer eller trombocytopeni.

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

- *Ensartet tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen nationalt? (eks. hvis der ikke tidligere har været tilbud om helgenomsekventering/omfattende genetisk udredning til den pågældende patientgruppe/indikation eller regionale forskelle):*

Det er vigtigt, at patienter mistænkt for arvelig trombocytopeni henvises til helgenomsekventering, da mange trombocytdefekter er associerede med udtalt blødningstendens og risiko for at udvikle andre organsymptomer, malign hæmatologisk sygdom (fx blodkræft eller kræft i knoglemarvens bloddannende celler) og udtalt blødningstendens. Endvidere for at undgå unødvendige knoglemarvsundersøgelser.

- *Udredningsforløbet vurderes at være kortere, end hvis patienten ikke havde fået tilbud om en helgenomsekventering? Ja helt sikkert!*
- *Tværregional MDT har givet øget nationalt samarbejde? Ja*
- *Større udbredelse af viden om værdi af genetisk analyse til patientgruppen som helhed.*
- *Rekvirent er efterfølgende blevet kontaktet af andre afdelinger nationalt/internationalt, som ønskede at dele erfaringer pba. lignende fund?*

Ja! Grey platelet syndrome er en yderst sjælden sygdom som er beskrevet i < 70 tilfælde i litteraturen. Vi har derfor bidraget med en tidligere case diagnosticeret ved WES til en artikel om patienter med grey platelet syndrome (PMID 32633597). Det er vigtigt at dele informationer om disse meget sjældne syndromer.

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

Patienten har fået en forklaring på sine symptomer. Patienten er tilknyttet hæmofiliklinikken under diagnosen grey platelet syndrome og såfremt patienten indlægges med kraftig blødning eller mhp. akut kirurgi, vil der blive taget kontakt til hæmofilivagten på Rigshospitalet eller i Århus som hurtigt kan danne sig et overblik over diagnosen grey platelet syndrome og håndtere blødninger med trombocyttransfusioner og tranexamsyre (middel til at mindske blødning).

Patientcase 3**Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering:**

Patienten var blevet fulgt på børneafdelingen for mild trombocytopeni (nedsat antal blodplader) og udtalt blødningstendens. Som voksen henvises patienten til hæmatologisk afdeling.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient, herunder om analysen primært blev rekvireret mhp. germline eller somatisk analyse:

Diagnosen var uafklaret og familien havde et stort ønske om at finde en forklaring.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient ift. både germline og somatiske varianter (hvor relevant):

Der foretages NGC helgenomsekventering, som påviser en sjælden variant, som er kendt associeret til dominant nedarvet trombocytopeni og blødningstendens pga. trombocytopenia (defekt funktion af blodpladerne). Patogene (sygdomsdisponerende) varianter i genet er også kendt associeret til hæmatologisk malign sygdom herunder ALL (akut lymfatisk leukæmi), AML (akut myeloid leukæmi) og MDS (myelodysplastisk syndrom) med en livtidsrisiko omkring 30%. Den påviste variant er ikke påvist i baggrundsbefolkningen (gnomAD). Den medfører ændring af en højt konserveret aminosyre og er lokaliseret i ETS-DNA binding domain, hvor der er beskrevet hyppig forekomst af patogene varianter.

Vi anvendte helgenomsekventering-fundet til at foretage målrettede funktionelle test af trombocytterne (blodpladerne), som vi kunne anvende sammen med familieudredning af forældre og søskende til at klassificere varianten som formentlig patogen. Tidligere, da det ikke var muligt at foretage helgenomsekventering, måtte vi forlade os på en række tidskrævende funktionelle tests, som sjældent gav en specifik diagnose. Familieudredningen viste, at varianten var opstået de novo (nyopstået hos patienten). Da varianten giver øget risiko for at udvikle MDS og akut leukæmi i en ung alder, vil patienten blive fulgt med regelmæssige blodprøver herunder fuldt blodbillede. Såfremt, der optræder nye ændringer i blodbilledet, vil der blive foretaget en knoglemarvsundersøgelse. Ved udvikling af MDS eller akut leukæmi vil patienten blive henvist mhp. knoglemarvstransplantation. Vi ved allerede fra familieudredningen, at søskende ikke har varianten og dermed er egnede donorer.

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

- Ensartet tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen nationalt (eks. hvis der ikke tidligere har været tilbud om helgenomsekventering/omfattende genetisk udredning til den pågældende patientgruppe/indikation eller regionale forskelle)
- *Udredningsforløbet vurderes at være kortere, end hvis patienten ikke havde fået tilbud om en helgenomsekventering?* Ja, patienten blev fulgt i 5 år indtil diagnosen blev stillet ved helgenomsekventering.

- Tværregional MDT har givet øget nationalt samarbejde.
- Større udbredelse af viden om værdi af genetisk analyse til patientgruppen som helhed.
- *Rekvirent er efterfølgende blevet kontaktet af andre afdelinger nationalt/internationalt, som ønskede at dele erfaringer pba. lignende fund?* Ja! Vi har sammen med en gruppe i Tyskland som udfører immunfluorescens analyser (særlig metode til at undersøge celler i mikroskop) af trombocytterne publiceret et studie om cases, hvor immunfluorescens analysen anvendes som et nyt værktøj til at identificere denne form for arvelig trombocytopeni (PMID 37985135).

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

Patienten og familie er glade for at der er kommet en forklaring på blødningssymptomer og de lave blodplader. Familien er blevet tilbudt genetisk rådgivning. Der er 50% sandsynlighed for at patienten kan give sin variant videre til sine børn. Patienten er informeret om mulighed for ægsortering og har dermed mulighed for at undgå at få børn med øget risiko for at udvikle leukæmi. Patientens blødningstendens kan nu målrettet håndteres med trombocyttransfusioner da vi ved, at trombocytterne har en funktionsdefekt.

Patientcase 4

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

Patienten var tidligere udredt med knoglemarvsundersøgelser for mild anæmi og trombocytopeni (nedsat antal blodplader). Patienten var kendt med familiær hyperkolesterolemia (arveligt forhøjet kolesterol), ledsmerter, bilateral akillessene tendinitis (dobbeltsidig betændelse af akillessenen) og mavesmerter.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient, herunder om analysen primært blev rekvireret mhp. germline eller somatisk analyse:

Patientens symptomer var uafklarede og patienten var gravid.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient ift. både germline og somatiske varianter (hvor relevant):

Der blev påvist et genetisk fund som kan forklare alle hendes symptomer og er relateret til udskillelse af plantesteroler. Herunder dannes xanthomer på achillessenerne og tidlige forekomst af atherosklerose (åreforkalkning) og myokardieinfarkt (blodprop i hjertet) i 3. dekade af livet. Meget sjældent i Nordeuropa og formentlig ville diagnosen ikke være fundet på anden vis (end ved genetisk udredning). Da patienten var gravid og fundet gav anledning til øget risiko for blodpropper blev hun sat i relevant forebyggende blodfortyndende behandling under graviditet. Efter overstået graviditet og amning kan hun opstarte diæt og en målrettet behandling for at nedbringe niveauet af steroler i blodet.

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

Udredningsforløbet vurderes at være kortere, end hvis patienten ikke havde fået tilbud om en helgenomsekventering? Ja! Helt sikkert.

Tværregional MDT har givet øget nationalt samarbejde? Ja!

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

Mulighed for genetisk rådgivning og udredning af familiemedlemmer. Undgå blodpropper i tidlig alder. Undgå yderligere knoglemarvsundersøgelse pga. manglende diagnose for bipeni (anæmi og trombocytopeni). Forklaring på symptomer herunder på akilleseneproblemerne som formentlig kan bedres ved reduktion af sterolniveauet.

Patientcase 5

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

Patienten blev knoglemarvstransplanteret som barn pga. medfødt svær anæmi (blodmangel). På baggrund af patientens fænotype antog man, at patientens knoglemarvssygdom skyldtes en recessivt nedarvet sygdom, der giver øget risiko for knoglemarvsvigt, MDS, AML og andre kræftsygdomme. Der var dengang ikke mulighed for genetisk diagnostik af sygdommen. Patienten har siden været fulgt med relevante og omfattende kontroller for den recessive sygdom.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient, herunder om analysen primært blev rekvireret mhp. germline eller somatisk analyse:

Som voksen bliver patienten henvist til genetisk rådgivning pga. graviditetsønske. For at kunne tilbyde prænatal diagnostik (fosterdiagnostik) rekvireres germline helgenomsekventering på DNA fra dyrkede fibroblaster fra en hudbiopsi mhp. prædisposition (medfødt genetisk årsag) til knoglemarvssygdommen.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient ift. både germline og somatiske varianter (hvor relevant):

Ved helgenomsekventering findes en patogen (sygdomsdisponerende) variant i et gen, der specifikt er relateret til en anden knoglemarvssygdom, der nedarves autosomt dominant. Patientens diagnose er således revideret efter helgenomsekventering. Den oprindelige diagnose og den reviderede diagnose kan have overlappende fænotyper, og knoglemarvstransplantation er ved begge diagnoser indiceret. Den ændrede diagnose betyder, at der kan tilbydes prænatal diagnostik, at risikoen for samme sygdom hos eventuelle børn er langt højere end ved en recessiv nedarvet sygdom, og at familiemedlemmer kan tilbydes genetisk rådgivning. Derudover er patienten selv blevet henvist til relevant kontrolprogram, der er mindre omfattende.

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

Den aktuelle historie viser, at helgenomsekventering kan være af betydning for korrekt diagnostik i tilfælde, hvor der ikke tidligere er udført genetisk udredning. Det har medført, at der på lokale og nationale MDT'er er blevet gjort opmærksom på, at man skal være særligt opmærksom på muligheden for genetisk diagnostik af sjældne arvelige sygdomme, der ikke tidligere er udredt med helgenomsekventering.

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

Det har været turbulent at få information om, at den oprindeligt mistænkte diagnose ikke var korrekt, da den har været en del af patientens identitet siden barndommen. Samtidig har det givet afklaring og sikkerhed for, at der kan tilbydes præcis prænatal diagnostik og at det ændrede, mindre omfattende kontrolprogram er relevant.

Klinikerperspektiv

Det semistrukturerede fokusgrupeinterview blev afholdt den 17. januar 2024 med deltagelse af 11 personer. Deltagerne var sundhedsfagligt personale fra to specialistnetværk: *Arvelig hæmatologisk sygdom og Hæmatologisk kræft*, suppleret med eksterne deltagere inviteret af regionale kontaktpersoner for personlig medicin samt patientrepræsentant fra specialistnetværk for arvelig hæmatologisk sygdom. Sammenfatningen af interviewet har været forelagt og er godkendt af deltagerne. Interviewet afspejlede nedenstående perspektiver.

Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Patientgruppen har nu haft adgang til helgenomsekventering i en periode, hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for patientgruppen? (behandling/diagnose/afklaring?) Hvordan stemmer effekterne med jeres forventninger?

Interviewdeltagerne meldte samstemmende tilbage, at adgangen til helgenomsekventering har stort betydning for patientgruppen. Det diagnostiske udbytte vurderes at være op mod 60% for en stor del af indikationerne både ved arvelig hæmatologisk sygdom og ved hæmatologisk kræft, og i nogle tilfælde endda højere. NGC har modtaget skriftlig kommentar fra et medlem, der fremfører, at for arvelige maligne hæmatologiske sygdomme inkl. Børn med uafklaret cytopeni er der fundet patogene betydende varianter hos 17%, hvilket er lidt under, hvad man vil forvente. Ca. 1/3 af analyserne er lavet på børn.

I den skriftlige kommentar oplyses også, at for hæmatologisk kræft er det for tidligt at lave en opgørelse. Den store udfordring er svartiden på helgenomsekventering, som ikke kan matche de svartider, der er nu på 2-3 døgn, og som er et krav for korrekt differentieret behandling.

Det har en række kliniske konsekvenser til følge, at der kan stilles diagnose, herunder muligheden for at stille en sikker diagnose ved klinisk overlappende tilstande. Klinikerne giver eksempler på betydningen af en diagnose, fx i forhold til tilrettelæggelse af kontrolforløb, for valg/fravalg af behandling, mulighed for familieudredning samt evt. reproduktive muligheder. Ved helgenomsekventering får klinikerne i nogle tilfælde genetisk information, der ultimativt kan betyde forskel på liv og død for patienten. Desuden bidrager genetisk diagnostik med viden om arvelighed af sygdomme, hvilket har stor betydning fx i forhold til valg/fravalg af donorer til knoglemarvstransplantationer. Adgangen accelererer skridt mod ny behandling gennem kliniske forsøg med målrettet behandling.

Adgangen til helgenomsekventering forbedrer således såvel diagnostik som forståelsen af, hvordan nuværende behandling skal/ikke skal tilbydes og giver mulighed for forsøg med ny behandling, der i fremtiden kan udvikles, evt. sammen med medicinalindustrien.

Der var blandt interviewdeltagerne en oplevelse af accelereret viden både om nye sygdomsfremkaldende gener, men også overordnet om genetisk udredning. I forhold til hæmatologisk kræft er der i dag et langt bredere fokus på genetisk udredning, godt hjulpet på vej af regionale MDT'er, og det betyder, at flere patienter kommer med. I relation til den ny viden, der hele tiden kommer til, blev muligheden for reanalyse af data også fremhævet som en særlig positiv gevinst ved helgenomsekventering.

Oplevelsen var også, at tid til diagnose forkortes med helgenomsekventering, og at analysen derfor også er økonomisk fordelagtig. Dog ville diagnosen ofte også kunne stilles med andre analysetyper, men det er ikke alle analysetyper, der kan optimeres på (fx cytogenetik), og det kan derfor være ressourcekrævende for laboratoriet at anvende dem. Der var en oplevelse af, at arbejdsgangene er blevet glattere og hurtigere ved

adgangen til helgenomsekventering. Det gælder især ved arvelig hæmatologisk sygdom, men også hæmatologisk kræft er i en god proces med at strømline de bioinformatiske arbejdsgange ved helgenomsekventering, så flere analysetyper kan samles i én analyse.

Det øgede samarbejde om helgenomsekventerings-analyseresultater gør, at kvaliteten af svarene er blevet bedre (mulighed for bedre tolkning/forståelse af de genforandringer der ses), hvilket giver bedre diagnostik og behandling for patienterne. Endelig giver helgenomsekventering mulighed for at søge bredere i de tilfælde, hvor analysen ikke giver svar indenfor det spektrum, som man søgte ud fra det fænotypiske billede, eller hvis/når der kommer nye sygdomsgener.

Opsummerende var tilbagemeldingen, at der med helgenomsekventering er en klar diagnostisk gevinst, op mod 60-75% for arvelige hæmatologiske sygdomme, og også et godt udbytte for hæmatologisk kræft. Svartiden kan nedbringes ved at samle/strømline analysen, og analysen er økonomisk fordelagtigt. Det er desuden en ekstra gevinst ved muligheden for at udvide analysen fx med gener, man ikke som udgangspunkt kiggede efter, samt at reanalysere data.

Supplerende var der enighed om, at der mangler ressourcer til fortolkning over hele linjen, og at det er vigtigt at få tilført ressourcer både til fortolkning, men også til fortsat at kunne holde MDT'er, som vurderes meget udbytterigt og afgørende for at få det fulde udbytte af helgenomsekventeringen.

Endelig blev det også bredt tilkendegivet, at det er ressourcetungt at indhente samtykke og informere om risiko for sekundære fund. Vurderingen var, at det er hos under en procent, der gøres sekundære fund. I den forbindelse blev der fra deltagerne fremlagt eksempel fra Karolinska Institutet, hvor man alene indhenter samtykke til omfattende genetiske analyser hos børn, hvor der er mistanke om genetisk syndrom. I forlængelse heraf blev der lagt op til, at det evalueres specifikt, hvordan samtykket fungerer, herunder ressourcetrækket til det.

Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for jeres arbejde?

Hvordan stemmer det med jeres forventninger?

Interviewdeltagerne meldte, at adgangen – for arvelig hæmatologisk sygdom – har ændret måden, de arbejder på. Det har givet muligheder, klinikerne ikke havde før, og mange flere patienter får stillet en diagnose. Desuden er der udviklet funktionelle tests til at be- og afkræfte nye varianter i nye gener, dvs. det har øget værktøjskassen, de har til rådighed til at stille diagnoser. Herudover har det fremmet internationalt samarbejde, som har resulteret i publikationer om nye cases og nye metoder.

For hæmatologisk kræft er betydningen ikke slået igennem i samme grad endnu. Her er klinikerne ved at teste op imod andre analysetyper, men også her ser klinikerne et potentiale.

Interviewdeltagerne fremhævede, at genetisk udredning er et område, som udvikler sig meget hurtigt – alene i tiden fra arbejdet med afgrænsning af patientgruppen til nu er der sket et spring i diagnostisk strategi hen imod at bruge helgenomsekventering som førstevalg i flere og flere tilfælde pga. forbedrede muligheder for diagnostik og behandling. Det har vendt udredningstilgangen lidt på hoved; hvor man tidligere udredte efter lange algoritmer med forskellige, ofte komplicerede undersøgelser, som ikke alle kan lave, til nu at begynde med helgenomsekventering. Endvidere bidrager udviklingen af funktionelle analyser til, at flere patienter får et svar. Det vurderes også at være mere rationelt sundhedsøkonomisk.

Hvad er alternativet til helgenomsekventering?

Deltagerne meldte tilbage, at man selvfølgelig altid kan gå tilbage til den genetiske diagnostik, man tidligere anvendte, men at den tidligere rutinemæssige udredning også er dyrt og ressourcekrævende. I en del tilfælde laves der flere analyser på samme patient, før der findes diagnose, og at de analyser tilsammen potentielt er dyrere end en helgenomsekventering.

Snarere end en tilbagerulning, så var opfattelsen, at vi ser ind i omstruktureringer fx henimod flere bioinformatikere og fortolkere og færre laboranter. En egentlig tilbagerulning blev set som et kæmpe tilbageskridt, hvor Danmarks hurtigt ville tabe terræn udviklings- og forskningsmæssigt, hvorimod hvis vi bygger videre på det, der er sat i gang fx ved at opbygge nationalt tilgængelige databaser som man kan lave populationsbaseret forskning på, kan det bringe Danmark i front internationalt.

Opsummerende var det vurderingen, at en eventuel tilbagerulning vil have konsekvenser for forskning og udvikling for begge patientgrupper. Det kan også vise sig at være dyrere at gå tilbage, og vi mister værdifuld viden ift. patienterne.

Spørgsmål til patientrepræsentanten ift. til patientperspektivet:

Hvilke evt. erfaringer har du eller hører du fra dit bagland som patientrepræsentant, ift. brug af omfattende genetiske analyser som helgenomsekventering?

Patientrepræsentanten pegede på, at brugen af omfattende genetiske analyse har et stort potentiale ift. diagnosticering, særligt for sjældne sygdomme, hvor der desværre ses årelange udredningsforløb. Korrekt diagnosticering bidrager positivt ift. behandlingsforløb, dialog mellem patient og sundhedsprofessionelle og patientens egenmestring. Patientrepræsentanten opfordrede endvidere til, at det bliver evalueret som et selvstændigt punkt, hvad det betyder for patienterne (både i forhold til praktik, livskvalitet og etiske spørgsmål) at få informationer om tilfældighedsfund, både af overvejelser ifm. indhentelse af skriftligt samtykke til helgenomanalysen og efterfølgende ved oplysning om eventuelle sekundære fund.

Er der cases med negative konsekvenser ved helgenomsekventeringer?

Interviewdeltagernes erfaringer ift. de få tilfældighedsfund, de har oplevet, var, at patienterne i begge tilfælde var taknemmelige over fundene, men de er samtidigt opmærksomme på, at det kan være både "gode" og "dårlige" tilfældighedsfund. Generelt er det oplevelsen, at det ikke fylder meget i den kliniske hverdag, men at der er en vigtig formidlingsopgave ift. at forklare, at en WGS ikke dækker alt.

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

For arvelig hæmatologisk sygdom er det vurderingen, at det danske tilbud er klart bedre end hvad der tilbydes i udlandet.

For hæmatologisk kræft gælder, at der både er eksempler på, at Danmark er foran og bagud ift. udenlandske tilbud. Men hvis vi holder kadencen som nu, vil Danmark blive ved med at være i front.

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

Erfaringen viser, at patientgruppen pt. måske er afgrænset for snævert. Indikationerne ændrer sig i takt med udviklingen og at der opnås større viden. Det gælder for begge patientgrupper.

Brede perspektiver på national implementering

Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet?

For jer som fagfolk? (fx videndeling/erfaringsudveksling/samarbejdsrelationer/nye fællesskaber)

For patienterne? (fx opdage patientgrupper/lighed på tværs/nye standarder)

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

Interviewdeltagernes oplevelse var, at den nationale implementering har styrket det nationale, tværfaglige samarbejde, og bidraget til at højne kvaliteten både for eksperter på området og i bredere klinisk sammenhæng, ligesom det har bidraget ift. uddannelsestilbud/diagnostisk udvikling på speciallægeniveau. Processen har gjort meget for klinisk genetik som felt. Det har været et afsæt for at kunne møde kolleger til gavn for patienterne, i sidste ende ved at de får stillet en diagnose.

Implementeringen har også skabt samarbejde på tværs af landegrænser. Fx sender Malmø nu prøver til Danmark, og der er proces i gang med at etablere en nordisk hub, hvilket betyder, at Danmarks får prøver fra Norge og Sverige. Det øgede internationale samarbejde afføder også publikationer.

Efter processen med det nationale afgrænsningsarbejde i specialistnetværkene var det nogle af interviewdeltagernes oplevelse, at det var svært at holde samarbejdet kørende ude i regionerne, og der har manglet støtte til at få det videre implementeringsarbejde organiseret godt.

Opsummerende blev det konkluderet, at den nationale implementering har medført gode samarbejdsrelationer nationalt og internationalt, og at det er kommet patienterne til gode, og har været med at give større lighed på tværs af landet.

Afslutningsvist pegede interviewdeltagerne på, at den vigtigste læring indtil nu er, at den nationale implementering har givet et højt diagnostisk outcome, men også at der mangler ressourcer særligt til fortolkning, og der har manglet mere national samordning fx ift. opsætning af genpaneler.

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 *arvelig hæmatologisk sygdom*?”. 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 *arvelig hæmatologisk sygdom* indeholder fire indikationer:

- Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme hos børn og voksne
- Børn og voksne (0-50 år) med uafklaret cytopeni
- Voksne patienter med arvelige trombocytdefekter
- Uafklaret hæmolytisk anæmi

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

Søgning i PubMed databasen blev gennemført i januar 2024, med søgning efter engelsksproget sekundærlitteratur publiceret indenfor de seneste fem år. Artikler identificeret ved databasesøgning, samt referencer angivet af specialistnetværket, blev screenet ud fra inklusionskriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Kun studier der vedrører heleksom- og/eller helgenomsekventering (WES/WGS), og som opgjorde en form for klinisk effekt som outcome blev inkluderet. Desuden blev artikler med snævert fokus på specifikke gener/sygdomme ekskluderet for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

Ved screeningen blev identificeret i alt 11 artikler (otte sekundærartikler og tre primærartikler), der udgør evidensgrundlag for litteraturgennemgangen. Af disse er fem sekundærartikler identificeret ved databasesøgning (Clark et al. 2023; Fermo et al. 2021; Gomez et al. 2021; Gurnari et al. 2023; Speight et al. 2023), mens seks artikler er angivet af specialistnetværket, herunder tre sekundærartikler (Baliakas et al. 2019; Downes et al. 2020; Gebetsberger et al. 2023) og tre primærartikler (Atmar et al. 2022; McReynolds et al. 2022; Songdej et al. 2022).

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

De udvalgte artikler relateret til patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom*

De 11 inkluderede artikler vedrører børn og voksne med arvelig hæmatologisk sygdom, herunder malign arvelig hæmatologisk sygdom (Baliakas et al. 2019; Clark et al. 2023; Gurnari et al. 2023; Speight et al. 2023), cytopeni (Atmar et al. 2022; McReynolds et al. 2022), arvelig trombocytdefekt (Downes et al. 2020; Gebetsberger et al. 2023; Gomez et al. 2021), og hæmolytisk anæmi (Fermo et al. 2021; Songdej et al. 2022). Artiklerne vedrører populationer primært udgået fra vestlige lande, og vurderes samlet set at være repræsentative for patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom*.

Artiklerne vedrører klinisk brug af genetisk diagnostik ved arvelig hæmatologisk sygdom, herunder omfattende genetisk diagnostik med WGS (n=3), WES (n=3) eller begge metoder (n=5), og vurderes at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

I artiklerne beskrives de arvelige hæmatologiske sygdomme overordnet at være klinisk og genetisk heterogene tilstande, ofte med et bredt klinisk spektrum fra milde (evt. asymptomatiske) til alvorlige tilstande, som yderligere kan være kompliceret af ikke-hæmatologiske (syndromiske) manifestationer og/eller øget risiko for kræft. Pga. overlappende symptomer, som kan være vanskelige at skelne klinisk/paraklinisk, fx tidligt i forløbet eller i atypiske tilfælde, fremhæves (omfattende) genetisk diagnostik som centralt ift. diagnostisk afklaring af patienterne. Foreneligt hermed anbefaler fire kliniske retningslinjer/position papers fra nordiske, europæiske og internationale faglige organisationer at der tilbydes (omfattende) genetisk udredning. Blandt andet anbefales WGS som førstevalg ved malign arvelig hæmatologisk sygdom, hvor der mistænkes en underliggende medfødt arvelig årsag (såkaldt germline prædisposition) (Baliakas et al. 2019; Downes et al. 2020; Gomez et al. 2021; Gurnari et al. 2023).

Diagnostisk udbytte beskrives varierende, og afhænger bl.a. af om der er tale om en arvelig (ikke-malign) hæmatologisk sygdom, eller en malign hæmatologisk sygdom hvor der mistænkes en arvelig (germline) prædisposition. For eksempel rapporteres diagnostisk udbytte på 16.5% til 100% hos patienter med arvelig hæmatologisk sygdom, hvor forskelle i diagnostisk udbytte bl.a. relateres til forskelle i indikationer/studiepopulationer og sværhedsgrad (fx højere udbytte ved komplicerende ikke-hæmatologiske (syndromiske) manifestationer) (Atmar et al. 2022; Downes et al. 2020; Fermo et al. 2021; Gebetsberger et al. 2023; McReynolds et al. 2022; Songdej et al. 2022). Ved de maligne arvelige hæmatologiske sygdomme rapporteres fund af germline prædisposition hos 4-15% (Baliakas et al. 2019; Gurnari et al. 2023).

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives overordnet som at bidrage til diagnostisk afklaring, herunder at give patienterne en forklaring på symptomerne. En rettidig og korrekt diagnose er nødvendig for korrekt klassifikation, hvilket kan have prognostisk betydning, fx forudsige sværhedsgrad af sygdommen, så behandlingsniveauet kan fastlægges. En korrekt diagnose kan have betydning for klinisk håndtering, fx forudsige respons på medicinsk behandling (fx gavn/ikke gavn af immunosuppressiv behandling), eller på invasive indgreb (fx gavn/ikke gavn af splenektomi (fjernelse af milten) eller knoglemarvstransplantation), ligesom forventet respons på nye lægemidler kan have betydning for adgang til kliniske forsøg. Desuden sikres sondring mellem de isolerede hæmatologiske tilstande, og de syndromiske former med risiko for symptomer fra andre organsystemer og/eller udvikling af kræft, hvor en præcis diagnose kan sikre relevant forebyggelse og/eller rettidig intervention, ligesom yderligere unødvendige og evt. skadelige undersøgelser og behandlinger undgås.

Ved de maligne arvelige hæmatologiske sygdomme beskrives klinisk effekt af *somatiske* genvarianter (fra analyse af tumorvæv) at bidrage til diagnostisk afklaring, samt give information om prognose og terapeutiske muligheder. Klinisk effekt af en præcis genetisk diagnose i form af en *germline* prædisposition beskrives som essentielt for at sikre korrekt klinisk håndtering, da disse patienter kan have særlige behov ift. behandling, fx timing og forbehandling (konditionering) ved knoglemarvstransplantation, eller behov for særlig opfølgning efter transplantation pga. risiko for komplikationer.

En genetisk (germline) diagnose har betydning udover patienten, da det giver mulighed for genetisk rådgivning og reproduktive valg, samt mulighed for familieudredning, herunder opfølgning af risikopersoner i familien. Familieudredning fremhæves særligt i de tilfælde, hvor brug af knoglemarvs-donor indenfor familien overvejes, så brug af familiedonor der bærer samme prædisposition undgås

Nogle studier nævner overordnede begrænsninger ift. at den kliniske/parakliniske diagnostik kan være kompleks og tidskrævende, hvorfor der anbefales multidisciplinær tilgang i specialiserede centre. Desuden fremhæves nødvendigheden af, at klinikere er opmærksomme på fordele og ulemper ved forskellige sekventeringsmetoder, da kopitalsvarianter (CNV'er) og strukturelle varianter spiller en betydelig rolle indenfor nogle

sygdomme, og tekniske begrænsninger kan medføre at genetiske diagnoser overses. Fx nævnes begrænsninger ved genpaneler (kræver hyppig opdatering med behov for revalidering) og WES (manglende dækning i ikke-kodende områder og dårlig detektion af CNV'er og strukturelle varianter), mens WGS har bedre detektion af CNV'er, strukturelle varianter og nye sygdomsgener, men ulemper ifa. komplekse data og potentielt flere VUS/sekundære fund. Endelig nævner nogle studier manglende standardisering, og betydelig variation i tilgængelighed af genetisk diagnostik (fx indenfor europæiske ekspert-centre for knoglemarvstransplantation), hvor forsinket eller usikker/manglende diagnose har direkte kliniske konsekvenser for patienterne, hvilket understreger behovet for harmonisering. Flere studier nævner manglende viden på området, hvorfor der er behov for yderligere forskning og udvikling/udvidelse af databaser, bl.a. med prospektive data, mhp. at forbedre diagnostik og behandling af patienterne og dermed patienternes livskvalitet. Desuden understreges behov for yderligere ressourcer til dette arbejde.

Evidenssyntese

De 11 inkluderede artikler præsenteres alfabetisk, bortset fra artikel nr. 3 og 4, hvor artiklen af Clark et al. der præsenteres efter artiklen af Speight et al., da den repræsenterer en opfølgende anbefaling for en undergruppe af patienter fra Speight et al.

De 11 inkluderede artikler omfatter:

Fire sekundærartikler vedrørende malign arvelig hæmatologisk sygdom:

1. Nordisk klinisk anbefaling af Baliakas et al. om medfødt prædisposition til myeloid neoplasi, inkl. genetisk diagnostik med WES/WGS, på vegne af the Nordic MDS study group (NMDSG) (Baliakas et al. 2019).
2. Position paper af Gurnari et al. om germline prædisposition hos patienter med myelodysplastisk syndrom, med fokus på allogene hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). Anbefalingerne udgår fra the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) og vedrører bl.a. genetisk diagnostik inkl. WES/WGS (Gurnari et al. 2023).
3. Konsensus guideline af Speight et al. om patienter med malign hæmatologisk sygdom med mulig germline prædisposition, inkl. genetisk diagnostik med WGS, på vegne af the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and NHS England Haematological Oncology Working Group (Speight et al. 2023).
4. Konsensus guideline af Clark et al. om patienter med malign hæmatologisk sygdom med mulig germline prædisposition, hvor der planlægges blod- eller knoglemarvstransplantation, inkl. genetisk diagnostik med WGS, på vegne af the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT) (Clark et al. 2023).

To primærartikler vedrørende cytopeni:

5. Multicenter studie fra Holland af Atmar et al. med 50 børn med svær cytopeni/knoglemarvssvigt, inkl. genetisk diagnostik med WES (Atmar et al. 2022).
6. Kohortestudie af McReynolds et al. med 732 børn og voksne fra USA med svær aplastisk anæmi, som gennemgik hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) pga. formodet erhvervet tilstand; inkl. genetisk udredning med WES (McReynolds et al. 2022).

Tre sekundærartikler vedrørende arvelige trombocytdefekter:

7. Kliniske anbefalinger af Downes et al. vedr. genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos patienter med arvelige trombocytdefekter, fra en international arbejdsgruppe under The Subcommittee on Genomics in Thrombosis, Hemostasis at The Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (Downes et al. 2020).
8. Gebetsberger et al. præsenterer en diagnostisk algoritme for genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos patienter med arvelige trombocytdefekter, baseret på ikke-systematisk review af litteraturen (Gebetsberger et al. 2023).
9. Klinisk retningslinje af Gomez et al. om udredning af arvelige blodpladesygdomme, inkl. genetisk diagnostik med WGS, på vegne af the British Society for Haematology (BSH), baseret på semi-systematisk litteraturgennemgang (Gomez et al. 2021).

To artikler (én sekundær- og én primærtartikel) vedrørende hæmolytisk anæmi:

10. Systematisk review af Fermo et al. vedrører udredning af patienter med arvelig hæmolytisk anæmi, inkl. genetisk diagnostik med WES/WGS (Fermo et al. 2021).
11. Kohortestudie af Songdej et al. vedrører 21 børn fra Thailand med uafklaret svær formodet arvelig hæmolytisk anæmi, med genetisk diagnostik med bl.a. WES (Songdej et al. 2022).

Fire sekundærartikler vedrørende malign arvelig hæmatologisk sygdom

Ad. 1:

Baliakas et al. præsenterer nordiske kliniske anbefalinger ved medfødt (germline) prædisposition til myeloid neoplasi hos voksne, herunder anbefalinger for genetisk diagnostik med WES/WGS. Anbefalingerne er udarbejdet af en arbejdsgruppe under the Nordic MDS study group (NMDSG) baseret på ekspert-konsensus og ikke-systematisk litteraturgennemgang, med det formål at sikre ensartet diagnostik og behandling af patienter og risikopersoner i deres familie (Baliakas et al. 2019).

Anbefalinger

- Kriterier for genetisk germline analyse omfatter bl.a. positiv familieanamnese, tegn på arvelig tilstand, somatiske genomiske varianter der indikerer germline variant og/eller kromosom 7-varianter hos unge (<50 år) med MDS eller AML.
- Den anbefalede diagnostiske strategi afhænger af kriterier og kliniske indikationer, og omfatter bl.a. genetisk diagnostik med WES/WGS som førstevalg, alternativt stort NGS panel og CNV analyse, mhp. en solid og rettidig genetisk diagnostik.
- Genetisk rådgivning anbefales i høj grad forud for prædiktiv/præsymptomatisk genetisk test for germline prædisposition, herunder fx ved test af potentielle donorer indenfor familien. Desuden anbefales prækonceptuel genetisk rådgivning af bærere.
- Personer med germline prædisposition anbefales surveillance, hvor starttidspunkt og kontrolprogram afhænger af den specifikke lidelse og familieanamnese, med det formål at sikre intervention før udvikling af højrisikosygdom.

Diagnostisk udbytte

Nyere litteratur finder patogene germline varianter i cancer prædispositions gener hos 5-15% af voksne og 4-13% af børn med myeloid neoplasi, og der opdages løbende nye gener associeret med myeloid neoplasi både med og uden (syndromisk) komorbiditet.

Klinisk effekt

Korrekt og rettidig (genetisk) diagnostik af medfødt prædisposition til myeloid neoplasi beskrives som vanskelig pga. de sjældne tilstande med betydelig klinisk heterogenitet. Klinisk effekt af en præcis genetisk diagnose i form af en germline prædisposition beskrives som:

- Psykologisk betydning (forklaring på sygdommen).
- Klinisk betydning ift. at målrette/individualisere behandling, diktere timing af alloge hæmatopoietisk stamcelletransplantation (allo-HSCT) og valg af evt. donor indenfor familien.
- Muliggør relevant forebyggelse, rettidig intervention, eller undgå evt. unødvendig eller skadelig behandling.
- Giver mulighed for genetisk rådgivning og opfølgning af risikopersoner i familien.

Forfatterne konkluderer, at genetisk diagnostik mhp. germline prædisposition ved myeloid neoplasi er et område i hastig vækst, og som har betydelige kliniske konsekvenser for patienterne og deres familie. Forfatterne beskriver, at der fortsat er betydelige mangler i viden på området, hvorfor de præsenterede kliniske anbefalinger er konservative og bør opdateres regelmæssigt for at følge udviklingen på området. Samtidig er der et presserende behov for yderligere forskning mhp. at øge viden om de kliniske konsekvenser af germline prædisposition til myeloid neoplasi.

Ad. 2:

Gurnari et al. præsenterer et position paper om germline prædisposition hos patienter med myelodysplastiske syndromer ifm. alloge hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). Udgivelsen sker på vegne af the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), baseret på spørgeskemaundersøgelse blandt 26 europæiske ekspert-centre for HSCT, samt litteraturgennemgang og input fra internationale eksperter, og vedrører genetisk diagnostik for germline prædisposition inkl. WES/WGS (Gurnari et al. 2023).

Anbefalinger

- Genetisk udredning for germline prædisposition ved myelodysplastiske syndromer bør følges af relevant præ- og post-test genetisk rådgivning.
- Udredning anbefales som udgangspunkt at ske samtidig med diagnosticering af myelodysplastisk syndrom for at undgå forsinkelse af HSCT (giver tid til analyse af kontrolvæv for germline variant samt til familieudredning, fx ved brug af donor indenfor familien).
- Udredning med WGS ($\geq 30 \times$) anses som optimalt (pga. mulighed for SNV- og CNV-detektering samt udvidelse af analysen ved behov), sammenlignet med fx WES eller genpaneler.

Diagnostisk udbytte

Et studie af 3008 voksne patienter med hhv. knoglemarvssvigt og myeloid neoplasi fandt germline varianter hos hhv. 9.7% og 5.3% af patienterne.

Klinisk effekt

Forfatterne beskriver, at den relativt høje forekomst af germline prædisposition hos patienter med myelodysplastisk syndrom er vigtig at erkende, da det kan have kliniske implikationer bl.a. ifm. HSCT.

Klinisk effekt af en præcis genetisk diagnose i form af en germline prædisposition omfatter:

- Essentiel for korrekt klinisk håndtering, da patienter med arvelig prædisposition kan have særlige komplikationer under HSCT og særlig behov for opfølgning, fx pga. risiko for yderligere malignitet. Fx stiger

risiko for myeloid neoplasi fra nær nul ved 40-årsalderen til 50% ved 90-årsalderen hos patienter med germline varianter i DDX41-genet.

- En genetisk prædisposition kan have betydning for klinisk håndtering både før- og efter HSCT, hvor målrettet/gen-specifik håndtering kan være relevant fx for forbehandlingen (konditionering), eller pga. særlig risiko for post-HSCT-komplikationer, fx graft-versus-host disease (GVHD).
- Vigtigt for donorudvælgelse (fx ift. familiedonorer, så brug familiedonor der bærer samme prædisposition undgåes).
- Identificerer patienter med risiko for organspecifikke komplikationer med behov for målrettet opfølgning (fx Fanconi-anæmi og telomeropatier).
- Mulighed for genetisk rådgivning af pårørende.

Forfatterne konkluderer, at opmærksomhed på/udredning for germline prædisposition er centralt ifm. allo-gen HSCT hos patienter med myelodysplastisk syndrom. Pga. de komplekse kliniske problemstillinger bør patienterne håndteres i specialiserede centre med multidisciplinær involvering. Forfatterne nævner, at trods begrænsninger ved brug af spørgeskemaundersøgelse identificerede de en række områder med betydelig variation i international praksis, fx: Stor variation ift. anvendt NGS-platform og antal undersøgte gener; tilgængelighed af/tilbud om genetisk diagnostik for germline prædisposition; tidspunkt for udredning; og DNA-kilde (kontrolvæv). Disse forskelle havde klinisk betydning, fx ift. valg af konditioneringsstrategi eller anvendelse af alternativ donor, hvilket understreger behovet for harmonisering på området.

Ad. 3:

Speight et al. præsenterer konsensus guideline vedrørende patienter med malign hæmatologisk sygdom med mulig eller bekræftet germline prædisposition, på vegne af centrale aktører i England: the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and NHS England Haematological Oncology Working Group. Anbefalingerne vedrørende bl.a. genetisk diagnostik med WGS (Speight et al. 2023).

Anbefalinger (primære)

- Der anbefales tæt samarbejde om variantfortolkning mellem somatiske- og germline-teams.
- MDT-samarbejde er nødvendigt for at sikre den bedste behandling af patienterne.
- Der bør indsamles prospektive data mhp. at underbygge best-practice i fremtiden.

Klinisk effekt

Forfatterne beskriver, at NGS indgår rutinemæssigt i udredning af patienter med formodet hæmatologisk malignitet, mens kombineret analyse af tumor- og normalvæv kan bidrage til at identificere evt. germline prædisposition til hæmatologisk malignitet.

Klinisk effekt af genetisk diagnostik (somatisk analyse) samt en genetisk diagnose ved germline prædisposition omfatter:

- Identifikationen af somatiske genvarianter kan bidrage ift. diagnostisk afklaring samt give information om prognose og terapeutiske muligheder.
- Identifikation af germline prædisposition til hæmatologisk malignitet kan have klinisk betydning for bærerne, herunder for klinisk håndtering og opfølgning/kontrol; muliggør kaskadescreening af familiemedlemmer; og kan have betydning for valg af donor til knoglemarvstransplantation (fx indenfor familien).

Forfatterne opnåede konsensus om best-practice på områderne: somatisk rapportering (fx ved germline variant med potentiel klinisk betydning); kontrol-test samt egnet væv ved mistanke om germline variant; patientinformation (bl.a. mulighed for fund af germline variant); behov for tværfagligt samarbejde (MDT); samt

at alder for prædiktiv test og håndtering af bærere bør individualiseres pba. genotypen og familiehistorie. Samtidig er der behov for yderligere forskning og indsamling af prospektive data mhp. at forbedre gen-specifik fortolkning og klinisk praksis, herunder behov for yderligere ressourcer til dette arbejde. Forfatterne nævner begrænsninger, fx at der ikke kunne opnås konsensus om screening hos bærere af visse sygdomsdisponerende varianter, bl.a. pga. begrænset evidens for gavn af screening hos disse bærere.

Ad. 4:

Clark et al. præsenterer konsensus guidelines fra centrale aktører i England: the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT). Anbefalingerne bygger bl.a. på konsensus guideline af Speight et al. (inkluderet i nærværende litteraturgennemgang (Speight et al. 2023)), og vedrører en undergruppe af patienter med malign hæmatologisk sygdom med mulig eller bekræftet germline prædisposition, nemlig patienter hvor der planlægges blod- eller knoglemarvstransplantation, herunder bl.a. genetisk diagnostik med WGS (Clark et al. 2023).

Anbefalinger

Anbefalingerne fokuserer på de unikke udfordringer ved udredning og valg af knoglemarvs-donor indenfor familien, herunder balancering af de presserende behov hos den berørte patient med de potentielle implikationer af test hos raske risikopersoner i familien, og omfatter bl.a.:

- Patienter med behov for knoglemarvstransplantation bør vurderes for evt. arvelig årsag (germline prædisposition).
- Man bør undgå utilsigtet brug af en rask slægtning, der bærer familiens germline prædisposition, som donor. Dette kræver høj grad af klinisk opmærksomhed, samt relevant og rettidig udredning af patienten og mulige donorer indenfor familien.
- Ved mistanke om germline prædisposition bør udredning af potentielle ikke-beslægtede frivillige donorer og beslægtede donorer laves sideløbende, for at undgå forsinkelse ift. afklaring af donor.
- Ved påvisning af germline prædisposition bør formodede donorer indenfor familien tilbydes hurtig adgang til genetisk rådgivning vedr. mulighed for test og mulige resultater.
- I tilfælde med stærk familieanamnese/syndromiske træk, men fravær af en bekræftet genetisk diagnose, anbefales tværfaglig konference (MDT) og henvisning til klinisk genetik mhp. udredning.

Klinisk effekt

Der er stigende opmærksomhed på, at medfødte varianter i visse gener er forbundet med signifikant øget risiko for hæmatologisk malignitet, ofte kombineret med andre ikke-maligne træk. Varianter i samme gener kan også forekomme som erhvervede (somatiske) mutationer ved myeloid neoplasi, hvor de har prognostisk og behandlingsmæssig betydning for den enkelte patient, men uden at det har helbreds-mæssig betydning for andre familiemedlemmer.

Klinisk effekt af en germline prædisposition omfatter:

- Betydning for klinisk håndtering ved allogent knoglemarvstransplantation, fx ift. timing og valg af donor.
- Hos patienten kan der være risiko for leukæmi i de transplanterede (donor) celler, fx hvis donor er beslægtet bærer af familiens germline prædisposition.
- Nogle germline varianter er (ud over risiko for hæmatologisk malignitet) forbundet med ikke-maligne træk (fx trombocytopeni, lymfødeme eller luftvejssygdom) med betydning for håndtering ifm. transplantation og langsigtet opfølgning.

To primærartikler vedrørende cytopeni

Ad. 5:

Et prospektivt multicenterstudie af Atmar et al. omfatter 50 hollandske børn med svær cytopeni/knoglemarvssvigt, med omfattende udredning inkl. germline WES for varianter associeret med knoglemarvssvigt (Atmar et al. 2022). Tyve børn (40%) fik stillet en sikker diagnose, heraf 18 (36%) via WES. Hos børn med isoleret knoglemarvssvigt (uden andre/syndromale træk) fik 29% en diagnose, mens 75% med knoglemarvssvigt og andre/syndromale træk fik en diagnose. Forfatterne beskriver knoglemarvssvigt hos børn som klinisk og genetisk heterogene tilstande, hvor en præcis og rettidig (genetisk) diagnose er afgørende for at sikre relevant behandling og opfølgning, fx: overvågning for organpåvirkning eller udvikling af kræft, undgå uhensigtsmæssig immunosuppressiv terapi (IST), rettidig initiering af hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), samt valg af raske søskendedonorer til transplantation. Blandt de 50 patienter blev 28 (56%) behandlet med HSCT, inkl. seks med en genetisk diagnose. Yderligere fem (10%) modtog støttende eller behandling baseret på den genetiske diagnose, fx opstart af målrettet behandling eller undgik (unødvendig) invasiv behandling som HSCT. Hos 16 patienter (34%), heraf ni med genetisk diagnose, var der ikke behov for anden behandling end tæt kontrol baseret på deres kliniske tilstand og/eller diagnose. Forfatterne konkluderer, at studiets standardiserede, omfattende diagnostiske protokol øger det diagnostiske udbytte, herunder hos patienter der ikke har typiske (syndromale) kliniske træk ud over cytopeni, og sikrer rettidig og relevant behandling samt i nogle tilfælde forebygger unødvendige indgreb/behandlinger. Forfatterne beskriver potentielle udfordringer ved studiet med risiko for fund af VUS eller sekundære fund, samt evt. overlappende diagnostiske undersøgelser, men at tilgangen bidrog til påvisning af diagnoser der ellers ville være blevet overset. De manglende diagnoser hos 60% relateres til generelle begrænsninger ved bl.a. WES, fx manglende dækning, varianter i ikke-kodende områder eller evt. epigenetiske forandringer.

Ad. 6:

Kohorte-studie af McReynolds et al. omfatter 732 børn og voksne med svær aplastisk anæmi, som gennemgik hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) på mistanke om erhvervet (ikke-arvelig) sygdom (McReynolds et al. 2022). Genetisk udredning med WES stillede en genetisk diagnose hos 16,5% (121/732), hvoraf 48 patienter (i alt 6,6%) havde en medfødt genetisk årsag til deres knoglemarvssvigt og dermed opfyldte kriterierne for et ikke-erkendt knoglemarvssvigts-syndrom (IBMFS); af disse var 33% voksne. Patienter med ikke-erkendt IBMFS havde signifikant dårligere overlevelse efter HSCT end patienter uden IBMFS (dvs. uden genetisk diagnose), primært pga. organsvigt (HR=4,88; $P < 0,0001$). Forfatterne konkluderer, at resultaterne har direkte behandlingsmæssig konsekvens, da patienter med IBMFS typisk ikke reagerer på immunosuppressiv terapi (IST), og kræver sygdomsspecifik opfølgning pga. risiko for særlige komplikationer (fx solide tumorer ved Fanconi-anæmi eller lungefibrose ved telomersygdom). Samlet understreger resultaterne vigtigheden af omfattende genetisk diagnostik hos alle patienter med svær aplastisk anæmi uanset alder, fænotype og familiehistorie, pga. de heterogene tilstande med overlappende fænotyper, hvor (klinisk) diagnostik yderligere er kompliceret af nedsat penetrans, variabel ekspressivitet mm. Forfatterne nævner begrænsninger ved studiet i form af bl.a. konservativ tilgang til variantfortolkning, hvorfor visse sygdomsdisponerende varianter kan være overset.

Tre sekundærartikler vedrørende arvelige trombocytdefekter

Ad. 7:

Downes et al. præsenterer kliniske anbefalinger for (omfattende) genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos patienter med arvelige trombocytdefekter; udarbejdet af en international arbejdsgruppe under The Subcommittee on Genomics in Thrombosis, Hemostasis at The Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (Downes et al. 2020).

Anbefalinger

- Ved klinisk diagnostik af arvelige trombocytdedefekter anbefales (omfattende) genetisk udredning med targeteret eller virtuelt multigen-panel med kendt sygdomsdisponerende gener, fortolket ud fra ACMG-kriterier af relevante eksperter i en multidisciplinær setting.
- Klinisk diagnostik med omfattende genetisk udredning bør kun varetages af en klinisk ekspert, der: (a) forstår kompleksiteten af genotype-fænotype-sammenhænge ved arvelige trombocytdedefekter; (b) kan rådgive en patient/familie herom før test; og (c) fortolke og korrekt formidle resultaterne, inkl. implikationen af varianter af usikker klinisk betydning (VUS).
- Ved omfattende genetisk diagnostik anbefales informeret samtykke baseret på præ-test rådgivning, herunder hvad resultatet evt. kan betyde for klinisk håndtering af patienten.

Diagnostisk udbytte

Arvelige trombocytdedefekter beskrives som særdeles heterogene, associeret med >60 kendt sygdomsdisponerende gener. Et nyere oversigtsstudie fandt, at diagnostisk udbytte i høj grad afhænger af inklusionskriterier, fx med diagnostisk udbytte på hhv. 47,8% og 26,1% hos patienter med hhv. arvelig trombocytopeni og trombocytopeni.

Klinisk effekt

Arvelige trombocytdedefekter kan præsentere med et bredt klinisk spektrum, fra milde til svære blødningsmanifestationer, spontant eller ved traume, men kan også være asymptomatisk, og kan være forbundet med associerede (syndromiske) træk eller øget risiko for kræft.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som:

- Giver diagnostisk afklaring, herunder til patienten (forklaring på hvorfor symptomerne opstår).
- Information om prognose (fx sværhedsgrad af blødningstendens) og behandling, samt familieplanlægning og rådgivning.
- Kan påvirke klinisk håndtering (fx individualiseret behandling til udvalgte tilstande).
- Kan forhindre unødvendige eller potentielt skadelige indgreb (fx splenektomi).
- Kan identificere patienter/bærere med øget risiko for hæmatologisk malignitet, hvilket muliggør rettidig overvågning og potentielt kan påvirke behandlingen hvis der udvikles kræft.
- Muliggør valg af rask (ikke-afficeret) familiemedlem som donor til allogen knoglemarvstransplantation.
- Giver prognostisk information om specifikke (syndromiske) symptomer, fx risiko for høretab eller nyresvigt, og muliggør overvågning eller forebyggelse, fx undgå nefrotoksisk medicin til risikopersoner.

Forfatterne beskriver, at omfattende genetisk udredning kan bidrage med hurtig og omkostningseffektiv diagnostisk afklaring, men også rummer begrænsninger pga. vekslende tilgængelighed, pris og svartid (fx på tværs af laboratorier), samt etiske spørgsmål (fx risiko for utilsigtede fund som øget risiko for leukæmi, eller evt. sekundære fund), ligesom nogle genetiske diagnoser overses pga. tekniske begrænsninger. Samlet konkluderer forfatterne, at de præsenterede anbefalinger vedrørende omfattende klinisk genetisk diagnostik for arvelige trombocytdedefekter bør implementeres af de nationale hæmatologiske selskaber, under hensyntagen til de konkrete nationale forhold.

Ad. 8:

Gebetsberger et al. beskriver en diagnostisk algoritme for High-Throughput sekventering inkl. WES/WGS hos patienter med arvelige trombocytdedefekter baseret på ikke-systematisk review af litteraturen, med det formål at forbedre diagnostik og behandling af patienterne (Gebetsberger et al. 2023).

Anbefalinger

- Der anbefales en struktureret diagnostisk proces med tidlig anvendelse af genetisk udredning, og analyse af kendt sygdomsdisponerende gener fortolket ud fra ACMG-kriterier.
- Præ-test genetisk rådgivning anbefales, inkl. information om risiko for fund af gener med syndromisk eller onkogenetisk potentiale samt evt. fund af bærerstatus (fx af X-bunden sygdom).
- Det anbefales at komplekse patienter drøftes i en interdisciplinær setting.

Diagnostisk udbytte

Arvelige trombocytdefekter beskrives som heterogene med >60 kendt sygdomsdisponerende gener. På trods af udvikling på området er mange patienter fortsat uden en molekylær (præcis) diagnose. Fx fandt to studier af børn med formodet arvelige trombocytdefekter en genetisk årsag hos hhv. 26% og 53%.

Klinisk effekt

Det kliniske spektrum ved arvelige trombocytdefekter er meget bredt, fra næsten ubetydelig til livstruende, selv indenfor den samme sygdomstype. Hertil kommer, at omkring halvdelen af de arvelige trombocytdefekter er associeret med syndromer fra andre organsystemer, fx syndromale former eller risiko for malignitet, hvilket understreger vigtigheden af en tidlig og præcis genetisk diagnose.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som:

- Giver information om prognose og derigennem klinisk håndtering af tilstanden, herunder det relevante niveau for kontrol/opfølgning.
- Identifikation af evt. kompleks/syndromal tilstand eller risiko for udvikling af malignitet, og derved behov for specifik opfølgning.
- Mulighed for genetisk rådgivning og familieplanlægning (reproduktive muligheder).
- Understøtter stratificering af genotype-fænotype sammenhænge.

Forfatterne konkluderer, at arvelige trombocytdefekter er komplekse tilstande med ofte dårligt standardiseret og tidskrævende udredning, der efterlader mange patienter udiagnosticerede eller dårligt klassificerede. En rationel diagnostisk tilgang som den anbefalede, herunder tidlig brug af genetisk diagnostik, kan bidrage til en rettidig og præcis diagnose hos patienterne. Udvidet brug af genetisk diagnostik, samt de kontinuerligt ekspanderende databaser og forskning på området, vil forbedre diagnose og behandling og dermed gavne patienternes livskvalitet.

Ad. 9:

Gomez et al. præsenterer klinisk retningslinje for udredning af arvelige blodpladesygdomme med bl.a. high-throughput sekventering (HST) inkl. WGS, fra the British Society for Haematology (BSH), baseret på semi-systematisk litteraturgennemgang og GRADE-vurdering af evidensen (Gomez et al. 2021).

Anbefalinger (styrken af anbefalinger):

- Genetisk udredning bør tilbydes alle patienter mistænkt for at have en arvelig blodpladesygdom (1B).
- Hvis der anvendes genpanel, skal det inkludere alle de gener, der er angivet af the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) som årsag til arvelig blodpladesygdom (1B).
- Præ-test genetisk rådgivning bør omfatte begrænsninger og ulemper ved den anvendte metode, mulighed for fund af VUS og tilfældighedsfund, og implikationer for patienten og familiemedlemmer (1B).

Klinisk effekt

De arvelige blodpladesygdomme er klinisk heterogene, og mange er – ud over blodpladedefekt - forbundet med multisystemsygdom. Viden om risiko for symptomer fra andre organsystemer er afgørende for patientbehandling.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som:

- En præcis diagnose muliggør individualiseret håndtering af patienterne.
- Angiver, hvilke patienter der skal følges pga. risiko for syndromiske manifestationer (fx risiko for leukæmi, nyresygdom/nyresvigt, døvhed, øjensygdom og/eller tidlig åreforkalkning forbundet med specifikke gener).
- Forhindrer yderligere unødvendig (fx diagnostisk) udredning eller behandling hos patienter med isoleret (ikke-syndromisk) sygdom.

Forfatterne beskriver, at HST i høj grad har øget effektiviteten og tilgængeligheden af genetisk diagnostik ved arvelige blodpladesygdomme, særligt ved små genetiske varianter (SNVs). Andre typer af genetiske varianter (fx CNV'er og større kromosomale rearrangementer) kan spille en betydelig rolle i nogle sygdomme, men kan være vanskelige at påvise ved visse metoder, hvorfor det er væsentligt at klinikere er opmærksomme på begrænsningerne ved forskellige sekventerings-metoder.

To artikler vedrørende hæmolytisk anæmi

Ad. 10:

Det systematiske review af Fermo et al. beskriver diagnostiske værktøjer til udredning af patienter med arvelig hæmolytisk anæmi, inkl. genetisk diagnostik med WES/WGS, ud fra gennemgang af eksisterende retningslinjer og litteraturgennemgang (Fermo et al. 2021).

Diagnostisk udbytte

Arvelige hæmolytiske anæmier beskrives som sjældne heterogene tilstande der skyldes forandringer i en række gener relateret til de røde blodlegemer. Forskellige studier har fundet diagnostisk udbytte på 60-100%, og højest når NGS benyttes i kombination med konventionelle diagnostiske teknikker.

Klinisk effekt

De arvelige hæmolytiske anæmier beskrives at have overlappende kliniske og parakliniske fund, der vanskeliggør diagnostikken, særligt i milde og atypiske tilfælde.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som:

- En genetisk diagnose tillader en sikker klassificering. For eksempel, i ét studie ændrede genetisk diagnostik den indledende (kliniske) diagnose i op mod 45% af tilfældene.
- Bidrager til korrekt klinisk håndtering, da kliniske overlappende tilstande kan kræve vidt forskellig behandling. For eksempel kan splenektomi (fjernelse af milten) være helbredende ved nogle sygdomme; give delvis lindring ved andre sygdomme; mens indgrebet kan være kontraindiceret hos nogle.
- En genetisk diagnose kan være afgørende ift. at forudsige patienters respons på (nye) lægemidler, og herved bidrage til at styre behandling samt evt. adgang til nye lægemidler.
- Endelig reducerer en korrekt diagnose uhensigtsmæssige eller unødvendige undersøgelser og forsinket eller uhensigtsmæssig behandling.

Forfatterne opsummerer, at rutinemæssig klinisk/paraklinisk diagnostik af arvelig hæmolytisk anæmi bør suppleres med genetisk udredning (fx genpanel eller WES/WGS) mhp. at bekræfte diagnosen, evt. suppleret

med funktionelle tests i specialiserede referencelaboratorier for at bekræfte diagnosen eller validere patogenicitet af nye varianter. Forfatterne drøfter fordele og ulemper ved forskellige metoder, bl.a. begrænsninger ved genpaneler, der kræver hyppig opdatering med behov for revalidering, mens WGS har bedre detektion af CNV'er og nye sygdomsgener, men ulemper ifa. kompleksiteten af data og potentielt mange VUS.

Ad. 11:

Studiet af Songdej et al. vedrører 21 thailandske børn med uafklaret svær formodet arvelig hæmolytisk anæmi (Songdej et al. 2022). Genetisk diagnostik med bl.a. WES fandt en diagnose hos 100%. Kobling til kliniske data viste, at fire hyppige genetiske varianter i den thailandske befolkning, der var ansvarlig for 90% af diagnoserne, resulterede i de sværeste fænotyper, herunder hydrops fœtalis og livslangt transfusionsbehov. Overordnet beskrives de arvelige hæmolytiske anæmier at have et bredt klinisk spektrum, fra (alvorlig) hydrops fœtalis til svær neonatal gulsot/anæmi, evt. med livslangt transfusionsbehov, hvor den genetiske årsag er det vigtigste parameter for prognosen og det kliniske forløb. På baggrund af resultaterne opfordrer forfatterne til at der udvikles screeningstest for membranopati, der kan bruges sideløbende med den rutinemæssige screening for thalassæmi (hæmoglobinopati) i svangreomsorgen, da det vil bidrage til hurtig prænatal diagnostik og forebygge alvorlige postnatale forløb.

Bemærkning vedr. evidens

Litteraturgennemgangen omfatter ét systematisk review, der generelt vurderes at repræsentere en højere grad af evidens, og seks kliniske retningslinjer/position papers og ét review, samt tre primærstudier, der generelt vurderes at have en lav grad af evidens. På trods af forskelle imellem de 11 studier, beskrives overlappende fund vedr. diagnostisk udbytte og klinisk effekt, og studierne skønnes overordnet set at være repræsentative ift. patientgruppen.

En individuel vurdering af evidenskvalitet for de 11 studier via Silvi.ai er beskrevet i bilag 3. De tre primærstudier er karakteriseret ved at være prospektive og/eller retrospektive kohortestudier med varierende grader af follow-up (klassificeret med evidenskvalitet 2b), men med fravær af fx randomiserede kontrollerede studier. De otte sekundærartikler er klassificeret med evidenskvalitet imellem 2b (n=1 systematisk review) og 4 (n=4) til 5 (n=3), og repræsenterer således varierende grader af evidenskvalitet, når man tager det videnskabelige område i betragtning (et felt i udvikling med undersøgelse af personer med sjældne sygdomme med helgenomsekventering). Samlet indikerer vurderingen af evidenskvalitet at der foreligger varierende evidens for anvendelse af WGS til patientgruppen blandt de 11 inkluderede artikler.

I forhold til evidensniveau kan det i øvrigt bemærkes, at det er et velbeskrevet fænomen, at 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 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 klinisk effekt ved anvendelse af WES/WGS hos patienter med sjældne sygdomme eller cancer (Parker et al. 2023; Walcott et al. 2021).

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 *arvelig hæmatologisk sygdom*.

Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgrupperne *arvelig hæmatologisk sygdom* i sammenlignelige lande

Nedenfor beskrives hvilke indikationer, der tilbydes helgenomsekventering samt (for kræftgrupperne) evt. supplerende analyser som fx RNA-sekventering til i de udvalgte lande.

Danmark

Patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom* omfatter følgende indikationer:

- Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme hos børn og voksne
- Børn og voksne (0-50 år) med uafklaret cytopeni
- Voksne patienter med arvelige trombocytdefekter
- Uafklaret hæmolytisk anæmi, hvor der mistænkes arvelig form

Yderligere information om indikationer og underliggende kriterier for patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom* kan læses [her](#).

England

Genomics England ([GE](#)) og [National Health Service \(NHS\)](#) tilbyder helgenomsekventering til udvalgte indikationer indenfor området *arvelig hæmatologisk sygdom*, herunder bl.a.:

- Akut leukæmi (børn og voksne), hvor der hos nogle kan være (mistanke om) arvelig disposition.
- Hæmatologisk cancer (børn og voksne), hvor andre behandlingsmuligheder er udtømt, hvor der hos nogle kan være (mistanke om) arvelig disposition.

Der tilbydes helgenomsekventering for både normalvæv og dyb sekventering af DNA fra blod (det syge væv). Desuden tilbydes flere forskellige andre typer af genetiske undersøgelser som hel-exomsekventering (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 overlappende indikationer indenfor området *arvelig hæmatologisk sygdom*:

- Kræft hos børn og unge samt unge voksne med pædiatrisk cancer eller leukæmi, der oplever behandlingssvigt, hvor der hos nogle kan være (mistanke om) arvelig disposition.

- Recidiverende eller refraktær akut leukæmi hos voksne, hvor der hos nogle kan være (mistanke om) arvelig disposition.
- Knoglemarvssvigt (børn og voksne) hvor der er mistanke om arvelig disposition.
- Børn med kronisk svær neutropeni med eller uden komorbiditeter, hvor andre årsager er udelukket.
- Medfødte blødningssygdomme, herunder trombocytdefekter.
- Patienter med svær, kronisk uforklarlig anæmi og/eller hæmolyse.

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. På kræftområdet tilbydes helgenomsekventering i forskningsregi til alle børn, der diagnosticeres med kræft, ligesom der er iværksat pilotprojekter vedrørende hæmatologisk kræft og solide tumorer. GMS har et dedikeret mål om at implementere helgenomsekventering for flere patientgrupper, herunder kræft nationalt.

Opsummering af tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom* i sammenlignelige lande

Ved sammenligning med, hvilke indikationer, man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering på i England, Frankrig og til dels Sverige, ses for patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom* stort set fuldt overlap til Frankrig, og mindre overlap til England og Sverige trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer.

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

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

På tidspunktet for udarbejdelse af anbefalingerne for patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom*, blev specialistnetværket ikke spurgt specifikt til internationale erfaringer, og har derfor ikke angivet oplysninger herom. I anbefalingerne for patientgruppen *hæmatologisk kræft* er anført, at behandlingsvalg baseret på drug screen kombineret med omfattende genetisk karakterisering, inkl. WGS, bl.a. er planlagt i en stort europæisk klinisk trial om AML og MDS-behandling. Der er etableret et stærkt nordisk samarbejde (ledet af Prof Kimmo Porrka) og med UK (prof Jude Fitzgibbon). Desuden væsentlige samarbejder omkring anvendelse af WGS i kliniske trials i nordisk MDS gruppe og Stand up to Cancer, Epigenetics Dream Team.

Overlappende indikationer i sammenlignelige lande for patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom* (udgangspunktet er de danske indikationer)

Bemærk, at sammenligningen ikke nødvendigvis er udtømmende. Dette skyldes, at patientgruppen er heterogen, og omfatter mange forskellige indikationer/diagnoser, og som potentielt kan høre under flere forskellige indikationer.

Danmark: Indikationer for patientgruppen <i>arvelig hæmatologisk sygdom</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
Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme hos børn og voksne	Akut leukæmi (børn og voksne), hvor der hos nogle kan være (mistanke om) arvelig disposition. Hæmatologisk cancer (børn og voksne), hvor andre behandlingsmuligheder er udtømt, hvor der hos nogle kan være (mistanke om) arvelig disposition.	Kræft hos børn og unge samt unge voksne med pædiatrisk cancer eller leukæmi , der oplever behandlingssvigt, hvor der hos nogle kan være (mistanke om) arvelig disposition. Recidiverende eller refraktær akut leukæmi hos voksne, hvor der hos nogle kan være (mistanke om) arvelig disposition.	På tre universitetshospitaler tilbydes WGS som førstevalg ved mistanke om sjældne sygdomme. Yderligere regioner/universitetshospitaler er under implementering, med dedikeret mål om national implementering på sigt. På kræftområdet tilbydes helgenomsekventering i forskningsregi til alle børn, der diagnosticeres med kræft, ligesom der er iværksat pilotprojekter vedrørende hæmatologisk kræft og solide tumorer.
Børn og voksne (0-50 år) med uafklaret cytopeni		Knoglemarvssvigt (børn og voksne) hvor der er mistanke om arvelig disposition. Børn med kronisk svær neutropeni med eller uden komorbiditeter, hvor andre årsager er udelukket.	I forskningsartikel af Stranneheim et al. (Stranneheim et al., 2021) beskrives erfaringer med klinisk helgenomsekventering ved sjældne sygdomme og cancer fra universitetshospitalet i Stockholm i perioden 2015 til 2019. Vurderet ud fra de rekvirerede analyser, blev helgenomsekventering tilbudt til indikationerne targeted gene panel og OMIM morbid gene panel, hvori der kan være arvelige hæmatologiske sygdomme.
Voksne patienter med arvelige trombo-cytdefekter		Medfødte blødningssygdomme, herunder trombo-cytdefekter.	
Uafklaret hæmolytisk anæmi		Patienter med svær, kronisk uforklarlig anæmi og/eller hæmolyse.	

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

- Atmar K, Ruivenkamp CAL, Hooimeijer L, Nibbeling EAR, Eckhardt CL, et al. 2022. Diagnostic Value of a Protocolized In-Depth Evaluation of Pediatric Bone Marrow Failure: A Multi-Center Prospective Cohort Study. *Front Immunol*. 13:
- Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, Stray-Pedersen A, Friis LS, et al. 2019. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. *Hemasphere*. 3(6):
- Clark A, Thomas S, Hamblin A, Talley P, Kulasekararaj A, et al. 2023. Management of patients with germline predisposition to haematological malignancies considered for allogeneic blood and marrow transplantation: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub (GLH) Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT). *Br J Haematol*. 201(1):
- Downes K, Borry P, Ericson K, Gomez K, Greinacher A, et al. 2020. Clinical management, ethics and informed consent related to multi-gene panel-based high throughput sequencing testing for platelet disorders: Communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 18(10):2751–58
- Fermo E, Vercellati C, Bianchi P. 2021. Screening tools for hereditary hemolytic anemia: new concepts and strategies
- Gebetsberger J, Mott K, Bernar A, Klopocki E, Streif W, Schulze H. 2023. State-of-the-Art Targeted High-Throughput Sequencing for Detecting Inherited Platelet Disorders. *Hamostaseologie*. 43(4):244–51
- Gomez K, Anderson J, Baker P, Biss T, Jennings I, et al. 2021. Clinical and laboratory diagnosis of heritable platelet disorders in adults and children: a British Society for Haematology Guideline
- Gurnari C, Robin M, Godley LA, Drozd-Sokołowska J, Włodarski MW, et al. 2023. Germline predisposition traits in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a survey-based study and position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Lancet Haematol*. 10(12):e994–1005
- 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):
- McReynolds LJ, Rafati M, Wang Y, Ballew BJ, Kim J, et al. 2022. Genetic testing in severe aplastic anemia is required for optimal hematopoietic cell transplant outcomes. *Blood*. 140(8):
- Parker G, Hunter S, Ghazi S, Hayeems RZ, Rousseau F, Miller FA. 2023. Decision impact studies, evidence of clinical utility for genomic assays in cancer: A scoping review. *PLoS One*. 18(3 March):
- 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:
- Songdej D, Kadegasem P, Tangbubpha N, Sasanakul W, Deelerthaweesap B, et al. 2022. Whole-exome sequencing uncovered genetic diagnosis of severe inherited haemolytic anaemia: Correlation with clinical phenotypes. *Br J Haematol*. 198(6):1051–64
- Speight B, Hanson H, Turnbull C, Hardy S, Drummond J, et al. 2023. Germline predisposition to haematological malignancies: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and the NHS England Haematological Oncology Working Group. *Br J Haematol*. 201(1):
- Stenzinger A, Moltzen EK, Winkler E, Molnar-Gabor F, Malek N, et al. 2023. Implementation of precision medicine in healthcare—A European perspective
- Walcott SE, Miller FA, Dunsmore K, Lazor T, Feldman BM, Hayeems RZ. 2021. Measuring clinical utility in the context of genetic testing: a scoping review. *Eur J Hum Genet*. 29(3):378–86

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 kliniker, der har udarbejdet patienthistorien, der har vurderet behov for samt indhentet evt. samtykke.

Klinikerperspektiv

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

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

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

Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang

Baggrund

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

Litteraturgennemgangen indeholder følgende elementer:

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

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

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

Systematisk litteraturgennemgang, PICO modellen

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

Den systematiske litteraturgennemgang er baseret på PICO modellen, der er akronym for Population, Intervention, Comparator og Outcomes. PICO benyttes til at strukturere og definere et klinisk spørgsmål, og der ved 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.
Inklusionskriterier	Sprog: Engelsk Periode: Sekundærlitteratur sidste 5 år. Primærlitteratur sidste 2 år (evt. længere efter konkret vurdering). Art: Human Publikationstyper: Ved databasesøgning søges som udgangspunkt efter sekundærlitteratur med den højeste grad af evidens, fx kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews.
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

Der søges som udgangspunkt efter sekundærlitteratur med den højeste grad af evidens, herunder fx kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews publiceret indenfor de sidste 5 år. I helt særlige tilfælde kan søgningen overvejes udvidet med søgning efter primærlitteratur indenfor de sidste 2 år, fx hvis der ikke findes relevant sekundærlitteratur, der besvarer det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO). 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 og/eller cancer.

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 kan ved behov suppleres 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. 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 vil blive beskrevet ved behov.

I tilfælde hvor databasesøgningen frembringer 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. Kan indgå 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 (fx ofte små, heterogene patientgrupper blandt de sjældne sygdomme og til dels patienter med cancer) og outcomes, der ofte rapporteres heterogent og evt. case-baseret (Hayeems et al. 2020; Parker et al. 2023; Walcott et al. 2021).

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.

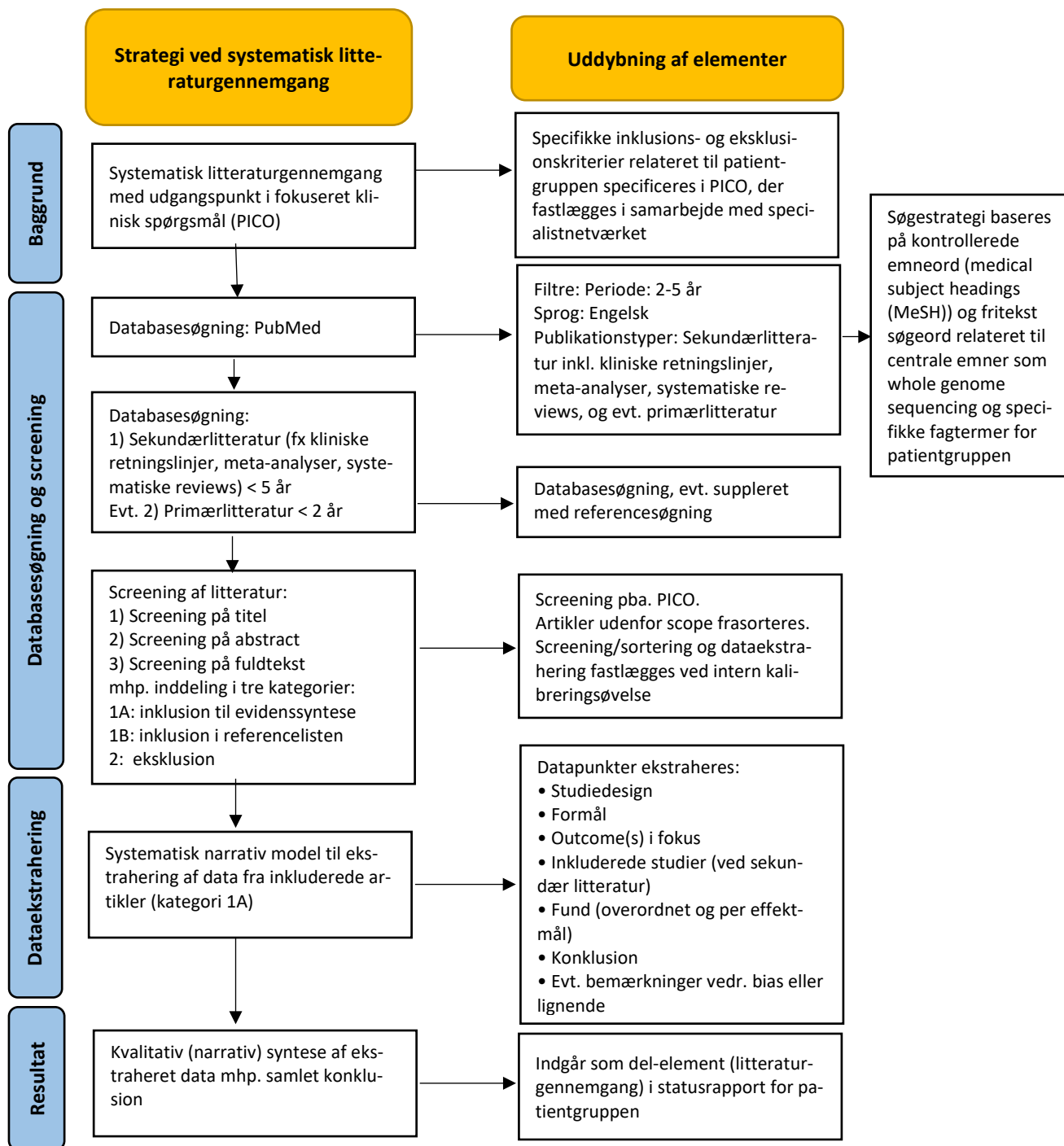
I de tilfælde, hvor Silvi.ai bidrager som reviewere, vil Silvi.ai vurdere kvalitet af evidens ud fra [Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence \(March 2009\)](#). Vurdering af evidenskvalitet fra Silvi.ai inddrages da i den samlede vurdering af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen.

I forhold til evidensniveau kan det i øvrigt bemærkes, at det er et velbeskrevet fænomen, at 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 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 klinisk effekt ved anvendelse af WES/WGS hos patienter med sjældne sygdomme eller cancer (Parker et al. 2023; Walcott et al. 2021).

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 litteraturgennemgang:



Referencer

- Hayeems, R. Z., Dimmock, D., Bick, D., Belmont, J. W., Green, R. C., Lanpher, B., Jobanputra, V., Mendoza, R., Kulkarni, S., Grove, M. E., Taylor, S. L., & Ashley, E. (2020). Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genomic Medicine*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/S41525-020-00164-7>
- Parker, G., Hunter, S., Ghazi, S., Hayeems, R. Z., Rousseau, F., & Miller, F. A. (2023). Decision impact studies, evidence of clinical utility for genomic assays in cancer: A scoping review. *PLoS ONE*, 18(3 March). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280582>
- Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L. A., Altman, D. G., Booth, A., Chan, A. W., Chang, S., Clifford, T., Dickersin, K., Egger, M., Gøtzsche, P. C., Grimshaw, J. M., Groves, T., Helfand, M., ... Whitlock, E. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 350. <https://doi.org/10.1136/BMJ.G7647>
- Walcott, S. E., Miller, F. A., Dunsmore, K., Lazor, T., Feldman, B. M., & Hayeems, R. Z. (2021). Measuring clinical utility in the context of genetic testing: a scoping review. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 29(3), 378–386. <https://doi.org/10.1038/S41431-020-00744-2>

Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang

I dette notat:

1. afgrænses patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom* 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 ved mistanke om arvelig hæmatologisk sygdom, fx som led i diagnostisk eller prognostisk afklaring, eller til afklaring af behandlingsmuligheder. Der er tiltagende evidens for brug af omfattende genetiske analyser som diagnostisk værktøj, mens konkret klinisk effekt af WES/WGS er mindre velbelyst (Hayeems et al. 2020; Parker et al. 2023; Walcott et al. 2021). Vi planlægger en systematisk litteraturgennemgang vedr. kvalitativ evidens for klinisk effekt af WES/WGS i patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom*, med det formål at besvare følgende fokuserede kliniske spørgsmål (PICO):

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

Hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering (WGS) hos børn og voksne, hvor der er mistanke om arvelig hæmatologisk sygdom, som afgrænset i patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom*?

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

Inklusionskriterier

Population (P)

- Børn og voksne med (mistanke om) arvelig hæmatologisk sygdom, herunder:
 - Børn og voksne som udgangspunkt 0-50 år med (mistanke om) malign arvelig hæmatologisk sygdom på baggrund af anamnese/familieanamnese.
 - Børn og voksne (0-50 år) med uforklaret, vedvarende cytopeni.
 - Voksne patienter ≥ 18 år med arvelige trombocytdefekter.
 - Børn og voksne med uafklaret hæmolytisk anæmi, hvor der mistænkes arvelig/genetisk tilgrundliggende årsag.

Intervention (I)

- Helgenomsekventering (WGS) eller helexomsekventering (WES) udført på tumornæv (somatisk analyse) og/eller blod/relevant normalt væv (mhp. germline og somatisk analyse) eller alene udført på tumornæv (somatisk analyse).

Comparison (sammenligning (C))

- Ikke udført WES/WGS på tumornæv og/eller på blod/normal væv.

Outcomes (O) (effekt mål)

Rapportering af målbar ændring i/opgørelse af klinisk effekt af germline og/eller somatiske varianter fundet ved WES/WGS, fx:

- Primære helbredsmæssige effekt mål (fx morbiditet/helbredsmæssig status, funktionsniveau, (sygdomsfri) overlevelse, progressionsrate, responsrate, Growth Modulation Index (GMI) eller lignende).

- Diagnostisk ift. bidrag til diagnostisk eller prognostisk afklaring med betydning for klinisk håndtering (fx behandlingsintensitet, undgå unødvendig behandling/undersøgelser, bidrag til beslutningsstøtte eller lignende).
- *Konkret* eller *mulig* behandlingsmæssig betydning for patienten fx
 - Nyt/ændret behandlingsmulighed, hvor der ikke tidligere var (målrettet) tilbud.
 - Kortsigtet aktiv klinisk håndtering (fx ændring i medicin, diæt, procedurer og/eller behandling inkl. mere målrettet behandling), eller mulighed herfor (fx beskrevet som 'actionable findings' eller 'targetable genomic aberrations'), og/eller adgang til kliniske forsøg.
 - Langsigtet opfølgning (fx diagnostiske undersøgelser, kontrolprogram fx kræftovervågning (surveillance), henvisning til specialist, sociale services eller livsstilsændringer).
- Studier der belyser tid til diagnose/behandling eller mere kvalitative parametre som fx forbedret rådgivning, eller evt. forbedret livskvalitet kan indgå.
- 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 (fx ved germline analyse mhp. at stille en prædispositionsdiagnose) også belyser klinisk effekt (fx tid til diagnose eller andre helbredsmæssige effekter) kan indgå.

Eksklusionskriterier

Population

- Studier der alene vedrører voksne ældre end ca. 70 år, baseret på afgrænsningen af patientgruppen og rådgivning fra specialistnetværket.
- Studier der ikke relaterer til børn og voksne hvor der mistænkes arvelig hæmatologisk sygdom.
- WES/WGS foretaget som led i prænatal genetisk diagnostik ekskluderes som udgangspunkt.

Begrundelse for afgrænsning:

Patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom* er yderst heterogen, og vanskelig at beskrive og afgrænse fyldestgørende, hvorfor der er valgt en bred fænotypisk afgrænsning af populationen. Studier, der 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.

Begrundelse for afgrænsning:

WES/WGS baseret analyse er valgt mhp. fokusering af litteraturgennemgangen, selvom outcome (fx klinisk effekt af diagnostisk afklaring eller afklaring af behandlingsmuligheder) 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 (ved germline analyse) risiko for sekundære fund eller tilfældighedsfund, hvilket taler for en særskilt vurdering af klinisk effekt ved WES/WGS.

Outcome

- Publikationer der ikke opgør en form for klinisk effekt af WES/WGS (fx helbredsmæssig effekt/ændret klinisk håndtering/tid til diagnose), eller kun beskriver hypotetisk 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 (ved germline analyse) 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 litteraturnemgangen.

Referencer

- Hayeems, R. Z., Dimmock, D., Bick, D., Belmont, J. W., Green, R. C., Lanpher, B., Jobanputra, V., Mendoza, R., Kulkarni, S., Grove, M. E., Taylor, S. L., & Ashley, E. (2020). Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genomic Medicine*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/S41525-020-00164-7>
- Parker, G., Hunter, S., Ghazi, S., Hayeems, R. Z., Rousseau, F., & Miller, F. A. (2023). Decision impact studies, evidence of clinical utility for genomic assays in cancer: A scoping review. *PLoS ONE*, 18(3 March). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280582>
- Walcott, S. E., Miller, F. A., Dunsmore, K., Lazor, T., Feldman, B. M., & Hayeems, R. Z. (2021). Measuring clinical utility in the context of genetic testing: a scoping review. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 29(3), 378–386. <https://doi.org/10.1038/S41431-020-00744-2>

Resultat af litteraturgennemgang

Søgestrategi og procedure for udvælgelse af studier

Søgestrategi - databasesøgning

Patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom* indeholder fire indikationer:

1. Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme hos børn og voksne
2. Børn og voksne (0-50 år) med uafklaret cytopeni
3. Voksne patienter med arvelige trombocytdefekter
4. Uafklaret hæmolytisk anæmi

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 januar 2024 i PubMed databasen. Vi søgte efter engelsksproget sekundærlitteratur publiceret i perioden 2018 – januar 2024, med en kombination af MeSH-termer og fritekst søgeord relateret til patientgruppen. Frem søgte artikler, samt artikler angivet af specialistnetværket, blev først screenet på titel og abstract, og herefter evt. på fuldtekst ud fra dels de generelle kriterier for inklusion/eksklusion, fx publikationstype, periode og sprog, dels ud fra kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Vi ekskluderede artikler, 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) 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	25/1 2024

Søgekriterier

Sprog	Engelsk
Periode	Sekundærlitteratur: 2018 – 25/1 2024
Publikationstyper	Sekundærlitteratur herunder practice guideline, meta-analyse, systematisk review, Health Technology Assessment, expert opinion, consensus statement, expert statement, joint position paper, scientific statement

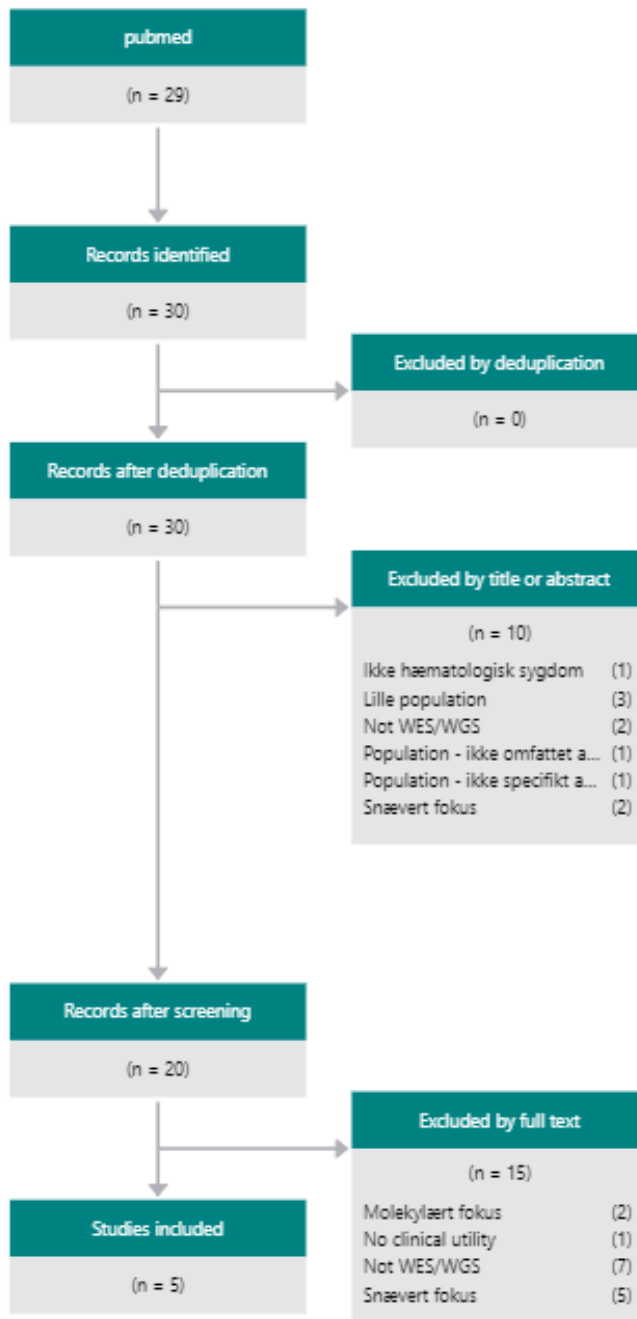
Søgeprotokol - sekundærlitteratur

Search	Query	Results
#1	Search: "bone marrow diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/pathology"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/congenital"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/diagnosis"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/genetics"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/pathology"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/congenital"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/genetics"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/pathology"[MeSH Terms] OR "hematological cancer*[Text Word] OR "haematological cancer*[Text Word] OR "hematological malignanc*[Text Word] OR "haematological malignanc*[Text Word] OR "myeloid neoplas*[Text Word] OR "myeloid malignanc*[Text Word] OR "bone marrow failure syndrome*[Text Word] OR "inherited bone marrow failure*[Text Word] OR "blood platelet disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "blood platelet disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "blood platelet disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "blood platelet disorders/pathology"[MeSH Terms] OR "inherited thrombocyto*[Text Word] OR "hereditary thrombocyto*[Text Word] OR "inherited platelet disorder*[Text Word] OR "anemia/congenital"[MeSH Terms] OR "anemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "anemia/genetics"[MeSH Terms] OR "anemia/pathology"[MeSH Terms] OR "hereditary hemolytic anemia*[Text Word] OR "hereditary anemia*[Text Word] OR "inherited hemolytic anemia*[Text Word] Sort by: Publication Date	195.603
#2	Search: (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*[Text Word]) OR "Genetic test*[Text Word] OR "Next generation sequenc*[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*[text word] OR "Exome sequenc*[text word] OR "Genome sequenc*[text word]) AND ("bone marrow diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/pathology"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/congenital"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/diagnosis"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/genetics"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/pathology"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/congenital"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/genetics"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/pathology"[MeSH Terms] OR "hematological cancer*[Text Word] OR "haematological cancer*[Text Word] OR "hematological malignanc*[Text Word] OR "haematological malignanc*[Text Word] OR "myeloid neoplas*[Text Word] OR "myeloid malignanc*[Text Word] OR "bone marrow failure syndrome*[Text Word] OR "inherited bone marrow failure*[Text Word] OR "blood platelet disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "blood platelet disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "blood platelet disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "blood platelet disorders/pathology"[MeSH Terms] OR "inherited thrombocyto*[Text Word] OR "hereditary thrombocyto*[Text Word] OR "inherited platelet disorder*[Text Word] OR "anemia/congenital"[MeSH Terms] OR "anemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "anemia/genetics"[MeSH Terms] OR "anemia/pathology"[MeSH Terms] OR "hereditary hemolytic anemia*[Text Word] OR "hereditary anemia*[Text Word] OR "inherited hemolytic anemia*[Text Word]) Sort by: Publication Date	5.260
#3	Search: (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "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 "guideline*[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 sequenc*[text word] OR "Genome sequenc*[text word]) AND ("bone marrow diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/pathology"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/con-	44

Search	Query	Results
	<p>genital"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/diagnosis"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/genetics"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/pathology"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/congenital"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/genetics"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/pathology"[MeSH Terms] OR "hematological cancer*[Text Word] OR "haematological cancer*[Text Word] OR "hematological malignanc*[Text Word] OR "haematological malignanc*[Text Word] OR "myeloid neoplas*[Text Word] OR "myeloid malignanc*[Text Word] OR "bone marrow failure syndrome*[Text Word] OR "inherited bone marrow failure*[Text Word] OR "blood platelet disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "blood platelet disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "blood platelet disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "blood platelet disorders/pathology"[MeSH Terms] OR "inherited thrombocyto*[Text Word] OR "hereditary thrombocyto*[Text Word] OR "inherited platelet disorder*[Text Word] OR "anemia/congenital"[MeSH Terms] OR "anemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "anemia/genetics"[MeSH Terms] OR "anemia/pathology"[MeSH Terms] OR "hereditary hemolytic anemia*[Text Word] OR "hereditary anemia*[Text Word] OR "inherited hemolytic anemia*[Text Word])) Sort by: Publication Date</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 "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 "guideline*[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 sequenc*[text word] OR "Genome sequenc*[text word]) AND ("bone marrow diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/pathology"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/congenital"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/diagnosis"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/genetics"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid/pathology"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/congenital"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/genetics"[MeSH Terms] OR "pancytopenia/pathology"[MeSH Terms] OR "hematological cancer*[Text Word] OR "haematological cancer*[Text Word] OR "hematological malignanc*[Text Word] OR "haematological malignanc*[Text Word] OR "myeloid neoplas*[Text Word] OR "myeloid malignanc*[Text Word] OR "bone marrow failure syndrome*[Text Word] OR "inherited bone marrow failure*[Text Word] OR "blood platelet disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "blood platelet disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "blood platelet disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "blood platelet disorders/pathology"[MeSH Terms] OR "inherited thrombocyto*[Text Word] OR "hereditary thrombocyto*[Text Word] OR "inherited platelet disorder*[Text Word] OR "anemia/congenital"[MeSH Terms] OR "anemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "anemia/genetics"[MeSH Terms] OR "anemia/pathology"[MeSH Terms] OR "hereditary hemolytic anemia*[Text Word] OR "hereditary anemia*[Text Word] OR "inherited hemolytic anemia*[Text Word])))) Sort by: Publication Date</p>	30

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 fem sekundærartikler (Clark et al. 2023; Fermo et al. 2021; Gomez et al. 2021; Gurnari et al. 2023; Speight et al. 2023).

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 sekundærartikler (Baliakas et al. 2019; Downes et al. 2020; Gebetsberger et al. 2023) og tre primærartikler (Atmar et al. 2022; McReynolds et al. 2022; Songdej et al. 2022). Vurdering af alle referencer fra specialistnetværket fremgår af oversigt sidst i dokumentet.

I alt danner 11 artikler dermed grundlag for evidenssyntesen. De inkluderede artikler fremgår af referencelisten (Referencer til evidenssyntesen) nedenfor.

Resumé af 11 artikler inkluderet til evidenssyntese

Forklaring til tabeller med resumé:

Tabellerne indeholder resumé af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen, alfabetisk efter forfatter. Resuméet er baseret på data ekstraheret via Silvi.ai samt manuel gennemgang af artiklerne, og er på publikationssproget (primært engelsk).

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

For uddybende information henvises til artiklerne.

Sekundærlitteratur

Tablet: Baggrundsinformation for sekundærlitteratur vedr. arvelig hæmatologisk sygdom

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations	Evidence level (Oxford)
Baliakas et al. 2019	Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up	Patients with potential hereditary myeloid neoplasms (i.e. myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML))	Sweden, Norway, Finland, and Denmark	Adults	Clinical recommendations based on a review	Nordic recommendations for diagnostics, surveillance and management for germline predisposition to myeloid neoplasms by a working group under the Nordic MDS study group (NMDSG) based on consensus among the members and non-systematic review of current literature.	Genetic testing for suspected germline predisposition to myeloid neoplasms. Includes considerations and description of WES and WGS.	Limitations relating to the study/guideline include: There is limited literature on the topic. The proposed criteria for germline testing are focused mainly on known genetic predisposition syndromes to MDS or AML. The proposed age threshold of 50 years at the time of diagnosis is arbitrary and may reflect limitations in the current knowledge, and should be considered in relation to the specific clinical context.	5 (expert opinion based on review, however nonsystematic)

Clark et al. 2023	Management of patients with germline predisposition to haematological malignancies considered for allogeneic blood and marrow transplantation: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub (GLH) Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT)	Patients with haematological malignancy with potential or confirmed germline predisposition who are considered for allogeneic blood and marrow transplantation.	United Kingdom	Children and adults	Consensus guidelines	The consensus guideline was developed following a workshop held in July 2022 on the impact of germline predisposition to haematological malignancies related to allogeneic BMT by a number of key stakeholder groups including the UKCGG, the Cancer Research UK (CRUK) funded CanGene-CanVar research programme (CGCV), NHS England GLH-Haematological Oncology Malignancies Working Group and the BSBMTCT; and based on a previous workshop detailed in a companion manuscript (Speight et al. 2023, included below).	Constitutional and somatic Whole Genome Sequencing (WGS), either paired (synchronous) or unpaired (asynchronous), with focus on identifying germline variants.	None reported in relation to the consensus guideline.	4 (collection of expert recommendations based on experience)
-------------------	--	---	----------------	---------------------	----------------------	---	--	---	--

Downes et al. 2020	Clinical management, ethics and informed consent related to multi-gene panel-based high throughput sequencing testing for platelet disorders: Communication from the SSC of the ISTH	Patients with inherited platelet disorders (IPD)	International (authors from UK, Belgium, USA, Germany, Denmark, Italy).	Children and adults	Clinical recommendations	Recommendations for the use of high-throughput sequencing (HST) in clinical diagnostics (not intended for research). Developed by a multidisciplinary team of international experts through the Subcommittee on Genomics in Thrombosis, Hemostasis under The Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Methods not described further.	Genetic testing for IPD with high-throughput sequencing (HTS) including whole exome and whole genome sequencing (WES/WGS).	HTS tests for IPD can result in rapid and cost-effective diagnoses, but also have limitations including variable costs and turn-around time and ethical issues e.g. risk of unsolicited findings (such as increased risk of leukemia associated with some IPDs, knowledge of carrier status or potential secondary findings). Furthermore, some genetic diagnoses are missed due to technical limitations of the test.	5 (Opinions of several experts)
Fermo et al. 2021	Screening tools for hereditary hemolytic anemia: new concepts and strategies.	Patients with hereditary hemolytic anemias	Italy	Children and adults	Systematic review	Systematic review of tools for the diagnosis of hereditary hemolytic anemias based on available recommendations in this field combined with a systematic	Genetic testing for hereditary hemolytic anemia with NGS including targeted gene panels and whole-	NGS technology can be used in targeted gene panels or WGS/WES; the choice of using one approach rather than another is mostly due to availability, turnaround time, cost-effectiveness, and both have advantages and disadvantages. A major disadvantage of targeted panels is	2b (Systematic review on studies with several patient groups)

						review of three databases for publications in English from 2000 to 2020 in regards to diagnostic aspects of hereditary hemolytic anemias.	exome/genome sequencing (WES/WGS).	that it requires frequent updating of new genes, with complete redesign and revalidation. WGS is best suited for determination of CNVs, and may identify novel causative genes, however, the complexity of data and potential for a huge number of Variants of Unknown clinical Significance (VUS) is still an inconvenience.	
Gebetsberger et al. 2023	State-of-the-Art Targeted High-Throughput Sequencing for Detecting Inherited Platelet Disorders	Patients with inherited platelet disorders (IPDs)	Germany (authors) / International (review of literature)	Children and adults	Review (non-systematic)	Review (non-systematic) of literature including references to international surveys and clinical guidelines. Methods not described further.	Genetic testing for IPD with high-throughput sequencing (HTS) including whole exome and whole genome sequencing (WES/WGS).	Advantages and disadvantages of different sequencing methods for genetic testing are described. No limitations relating to the review is described.	5 (unsystematic review / expert recommendations)
Gomez et al. 2021	Clinical and laboratory diagnosis of heritable platelet disorders in adults and children: a British Society	Patients with heritable platelet disorders (HPD)	UK	Children and adults	Guideline	Guideline from the British Society for Haematology (BSH) based on semi-structured literature review, using the BSH-process (see	High-throughput sequencing (HTS also called NGS) including genomic testing with	HST has greatly improved the efficiency and accessibility of testing for SNVs. Other types of genetic abnormality such as CNVs or gross rearrangements are less easy (or not) detected by these methods. Clinicians need to be aware of the limitations of different	4 (guidelines and case series compiled by experts)

	for Haematology Guideline.					<p>https://bsh.org.uk/), and GRADE to evaluate evidence-level and strength of recommendations. The manuscript was reviewed by the BSH Haemostasis and Thrombosis Task Force, the BSH Guidelines Committee and the BSH-board.</p>	whole genome sequencing (WGS).	HTS platforms when requesting analysis and the sensitivity for different types of genetic variation. For some diseases this is critical.	
Gurnari et al. 2023	Germline predisposition traits in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a survey-based study and position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT	Patients with myelodysplastic syndromes; with focus on evaluation of germline predisposition in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation (HSCT).	European/International (position paper from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), based on input	Children and adults	Position paper	We took a snapshot of the European situation in 2023 by disseminating an electronic survey to 72 selected EBMT centres with high expertise in HSCT and myelodysplastic syndromes, with responses from 26 centres (36%) from 12 countries. Results were discussed by an international group of experts, and	Genetic testing for germline predisposition for myeloid disorders including whole exome and whole genome sequencing (WES/WGS).	Many efforts have been dedicated to establish guidelines for deciding whom (age criterion), how (platform) and what (germline DNA source) to test. Despite inherent limitations to such a survey, including a response rate of 1/3, several key areas were identified that require harmonization: financial issues (cost of testing); a high variance in testing platforms and availability of NGS for germline testing; time of testing; DNA source (control tissue) to verify germline variants; and size of gene panels. Highlighting variation in practice, detec-	4 (Position paper with guidelines based on expert panel)

			from international experts).			served as basis for the position paper, combined with comprehensive review of the scientific literature.		tion of a germline predisposition led to differing strategies regarding the use of an alternative donor or conditioning strategies.	
Speight et al. 2023	Germline predisposition to haematological malignancies: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and the NHS England Haematological Oncology Working Group	Patients with haematological malignancy with potential or confirmed germline predisposition.	United Kingdom	Children and adults	Consensus guidelines	Best practice consensus guideline from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and NHS England Haematological Oncology Working Group, based on a workshop held in April 2022 aiming to establish consensus guidelines on clinical and laboratory pathways. Prior to the meeting, a background document including extensive literature review and a scoping survey was sent to delegates. Consensus was reached through structured discussion	Genetic testing for haematological malignancies including multi-gene panels or whole genome sequencing (WGS), with analysis of tumour only, or paired germline and tumour analysis.	Despite discussion and reframing of best practice statements, we could not reach consensus regarding the type and frequency of screening, or if screening should be offered at all to carriers of specific genes/variants; highlighting that gene-specific guidance is required and that there is a lack of evidence regarding the utility of screening for specific patient groups. Unique challenges arose related to donor selection for patients requiring allogeneic transplant when potential related donors carry/are at risk of inheriting a constitutional variant predisposing to haematological malignancy.	4 (recommendations based on 146 stakeholders' expertise)

						and in-meeting polling when ≥80% agreed.			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabel: Resultater for sekundærlitteratur vedr. arvelig hæmatologisk sygdom

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Baliakas et al. 2019	The rarity of hereditary MDS and AML combined with the heterogeneous clinical presentation makes identification of these patients challenging. The purpose of this initiative was creating and implementing common Nordic clinical guidelines to ensure uniformity in diagnostic procedures and management of patients and their family members at risk.	Current literature suggests that about 5-15% of adults and 4-13% of pediatric patients with MDS or AML carry germline pathogenic variants in cancer susceptibility genes, and several new genes associated with familial MDS or AML, with or without syndromic features, have been recently discovered.	Recognition of a specific germline predisposition in a patient with myeloid neoplasm is important not only for psychological reasons providing an explanation for the disease, but also because of clinical implications as it may tailor therapy, dictate the selection of donor for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), determine the conditioning regimen, enable relevant prophylactic measures and early intervention or contribute to avoid unnecessary or even harmful medication. Finally, it allows for genetic counseling and follow-up of at-risk family members.	Figure 1. Diagnostic algorithm for the detection of germline variants predisposing to myeloid neoplasms.	Germline predisposition to myeloid neoplasms is a rapidly emerging field, which significantly impacts therapy and care. These Nordic guidelines intend to support clinicians dealing with patients with a potential germline predisposition to MDS or AML. The working group is aware that the criteria are conservative reflecting the variable availability of genetic testing in the Nordic countries. However, these recommendations are aimed at identifying highly penetrant germline disorders, and need to be updated regularly. Due to limited understanding of many germline disorders with increased risk of MDS or AML, further research is urgently needed. Recommendations include: <ul style="list-style-type: none"> • Criteria for genetic germline testing include family history, symptoms/signs indicative of hereditary conditions, somatic variants indicative of germline variants, and/or chr7 aberrations in patients <50 years with MDS or AML. • The diagnostic algorithm includes up-front testing with WES/WGS, alterna-

					<p>tively large NGS panel and CNV analysis in order to provide solid and timely genetic testing.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In predictive/presymptomatic testing for germline predisposition, genetic counseling is highly recommended. Also, reproductive genetic counseling of carriers is recommended, preferably before pregnancy. • Surveillance is recommended for individuals with a germline predisposition and/or who fulfill clinical criteria, with individualized start of surveillance according to the specific disorder, to ensure intervention prior to the development of high-risk disease.
Clark et al. 2023	Here, we present best practice consensus guidelines arrived at following a meeting convened by a number of key stakeholder groups.	Not reported (recommendations)	There is a growing recognition that constitutional variants in certain genes are associated with a significantly increased risk of haematological malignancy, often combined with other non-malignant features. Mutations in these genes can also be acquired somatic mutations in myeloid neoplasms and confer prognostic significance for the affected individual, while not having implications for other family members. Clinical implications of a germline predisposition include:	TABLE 2 Statements on which consensus was reached.	<p>The consensus guidelines focused on challenges unique to BMT, particularly in relation to testing and selection of related donors, balancing the urgent needs of the affected patient against the potential impact of testing on at-risk asymptomatic relatives.</p> <p>Recommendations include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients requiring BMT should be assessed for potential heritable cause. • It is important to avoid inadvertently using a carrier relative as a donor. This requires a high index of suspicion, and appropriate, timely testing of patients and their potential family donors. • Where there are concerns about heritable risk, evaluation of potential unrelated volunteer donor(s) and related

			<ul style="list-style-type: none"> • Relevant for decision-making in allogeneic BMT i.e. for timing and choice of donor. • For the patient there is a risk of donor-derived leukaemia (DDL) i.e. if they receive HSC donation from a related donor with a germline predisposition. • Some germline variants are associated with non-malignant phenotypes (e.g. thrombocytopenia, lymphoedema or respiratory disease), with implications peri-transplant and for long-term follow-up. 		<p>donors should happen in parallel to allow donor options to be assessed without delay.</p> <ul style="list-style-type: none"> • When a germline variant is identified, putative donor relatives should be offered urgent access to genetic counselling on their own options for testing and outcomes. • If concerned about a strong family history/syndromic features in the absence of a confirmed genetic diagnosis, discussion in MDT is recommended, and the family should be referred to clinical genetics service for further advice and management.
Downes et al. 2020	To improve clinical HTS testing, the ISTH-SSC for Genetics in Thrombosis and Hemostasis has recently curated the “diagnostic-grade genes” which are updated annually. With this communication, we provide information and also points of consideration for laboratories and	Inherited platelet disorders (IPD) are extremely heterogeneous and caused by germline variation in >60 genes involved in the function and/or formation of platelets. A recent review found that the diagnostic rate strongly depends on the patient inclusion criteria, e.g. with diagnostic rate of 47.8% and 26.1% in patients with suspected inherited thrombocytopenia and platelet function disorders, respectively.	IPD typically result in mild to severe bleeding symptoms, spontaneous or related to i.e. trauma, surgery or delivery, but may also be asymptomatic, but some are associated with broader clinical phenotypes (i.e. syndromic features or increased risk of malignancy). Clinical utility of a genetic diagnosis includes: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic clarification - explains why symptoms occur. • May prevent unnecessary or potentially harmful 	TABLE 1 Guidance for discussion and recommended text to be included in an informed consent for HTS of IPD. FIGURE 1 Recommendation when applying a multi-gene panel test for IPD diagnostics for clinicians and laboratories.	In conclusion, we suggest that these ISTH-SSC recommendations regarding diagnostic HTS for IPD and obtaining consent from the patient or parent are taken up by national thrombosis and hemostasis societies and adjusted to account for prerequisites that differ between countries. Recommendations include: <ul style="list-style-type: none"> • We recommend that for clinical diagnostics, HTS for IPD should use a targeted or virtual multigene panel of curated diagnostic-grade genes; with variant-interpretation by relevant experts following ACMG criteria, in a multidisciplinary setting.

	<p>clinicians who develop and use HTS for IPD in a diagnostic setting; however, genetic research studies are outside of the scope.</p>		<p>treatments such as a splenectomy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informs prognosis (i.e. predict bleeding severity) and management (i.e. individualized treatment for certain conditions). • Allows family planning and counseling. • Identify patients/carriers at risk of hematologic malignancy, enable timely surveillance and may impact treatment at the time of cancer diagnosis. • Informs careful selection of a non-affected family member as a stem cell donor for BMT. • Provides prognostic information for potential syndromic symptoms, i.e. risk of hearing loss or kidney failure, to allow surveillance or prevention, i.e. avoid nephrotoxic medications. 		<ul style="list-style-type: none"> • Critically, we advise that clinical HTS testing should only be ordered by a clinical expert that is: (a) fully aware of the complexity of genotype-phenotype correlations for IPD; (b) able to discuss these complexities with a patient/family before testing; and (c) able to interpret and appropriately communicate the results of a HTS diagnostic report, including the implication of variants of uncertain clinical significance (VUS). • Each patient should know what an HTS test could mean for his or her clinical management before initiating a test.
Fermo et al. 2021	<p>In the present review, the main tools currently adopted in routine hematologic investigation for the diagnosis of</p>	<p>Hereditary hemolytic anemias are rare heterogeneous disorders caused by defects of red blood cell (RBC) membrane and metabolism, with several disease-associated genes. The diag-</p>	<p>Hereditary hemolytic anemias may overlap clinically, making differential diagnosis complicated, particularly in mild and atypical forms. Clinical utility of a genetic diagnosis includes:</p>	<p>Figure 1. Diagnostic workflow for hereditary hemolytic anemias.</p>	<p>The recent development of specific molecules and treatments for hereditary hemolytic anemias and the increased interest in translational research raised the attention on differential diagnosis and the demand for novel diagnostic assays and devices. Automatic blood cell analyzers, omic- approaches including NGS</p>

	<p>hereditary hemolytic anemias are described, together with the new diagnostic approaches that are being to be developed in the next future.</p>	<p>nostic rate of panels including variable number of genes for hereditary hemolytic anemias range from 60 to 100% in several studies, and is higher when NGS is used in combination with conventional diagnostic techniques.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A genetic diagnosis permits definite classification. For example, in one study, genetic testing changed the initial (clinical) diagnosis in up to 45% of cases. • Important for correct handling of patients, since different (clinically overlapping) hereditary hemolytic anemias may need completely different treatments; e.g. splenectomy may be curative in some diseases; give only partial benefit in others; while being greatly contraindicated in yet other diseases. • May be crucial when directing treatment, including access to new therapies, since it may predict patients' response to (novel) drugs. • Reduces inappropriate or unnecessary investigations and delayed or inappropriate treatment. 		<p>technologies, and development of new automated tools based on artificial neural networks definitely represent the future strategies in this field, and are expected to increase efficacy and reduce costs of diagnosis.</p> <p>A future vision of diagnosis (recommendations) is described as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • An initial diagnostic suspect should arise in general laboratories spread at local level, through analysis of automatic red cell parameters and development of diagnostic algorithms. Patients' history and clinical information combined with targeted NGS panels or WES/WGS should then confirm the diagnosis, and finally networking activities and highly specialized reference laboratories should perform functional tests to confirm the diagnosis and to validate pathogenicity of new variants.
<p>Gebetsberger et al. 2023</p>	<p>We aim to elucidate the state-of-the-art high-throughput sequencing (HTS) in the diagnosis of</p>	<p>IPDs are heterogeneous rare disorders caused by variants in >60 genes. Despite the progress in targeted HTS, a significant proportion of patients with IPDs still fail to receive a</p>	<p>The clinical complications of IPDs are highly variable, even within the same disease type, ranging from almost negligible to life threatening. Furthermore, approximately half of all IPDs are part of more</p>	<p>Fig. 1 Diagnostic algorithm for inherited platelet disorders (IPDs). Table 1 Advantages and</p>	<p>IPDs are often complex disorders with overall poorly standardized and time-consuming diagnostics, leaving many undiagnosed or poorly classified. A rational diagnostic approach including early genetic testing can contribute with a definite diagnosis in patients with suspected</p>

	IPDs, discuss advantages and disadvantages of this method, and challenges related to diagnosis and management of patients with IPDs.	molecular diagnosis. For example, two studies in children with (suspected inherited) platelet disorders found diagnostic rates of 26% and 53%.	complex syndromes, with symptoms from other organ systems, or with a predisposition for neoplastic disease. Consequently, an early and accurate diagnosis of the underlying (genetic) disorder is of great relevance for: <ul style="list-style-type: none"> • Prognosis and management of the IPD, including relevant level of medical follow-up. • Identification of potential complex/syndromic disorder where specific follow-up is needed. • Allows genetic counseling and family planning. • Supports stratification of genotype–phenotype associations. 	disadvantages of different sequencing methods for genetic testing of IPDs.	IPD. HTS helps to elucidate the molecular cause of IPDs, with continuously expanding databases that helps to identify (non)-pathogenic variants. Future research on IPD genes will improve diagnosis and treatment thereby benefit the IPD patients' quality of life. Recommendations (based on international guidelines and expert committees) include: <ul style="list-style-type: none"> • A structured process for interpretation is recommended with analysis of known disease-genes using ACMG stratification. • Pre-test counseling is recommended including potential to identify genes with syndromic or oncogenic potential, or carrier status (e.g. for X-linked disease). • Interdisciplinary discussion of complex patients is recommended.
Gomez et al. 2021	This guideline replaces the previous British Committee for Standards in Haematology guideline on laboratory diagnosis of heritable platelet disorders (HPD) from 2011, due to significant advances in the clinical assessment of HPD. The	None reported	Many platelet disorders are associated with multisystem syndromes, and recognising this is central for patient management. Clinical utility of a genetic diagnosis is described as: <ul style="list-style-type: none"> • A precise diagnosis in the clinically heterogeneous platelet abnormalities enables individualized management of the patients. 	Appendix III. Case studies highlighting issues that might arise during diagnosis of heritable platelet disorders.	Recommendations (strength of recommendations): <ul style="list-style-type: none"> • Genetic analysis should be offered to all patients suspected of having a HPD (1B). • If a HTS panel is used, it should include all the genes listed by the ISTH as causative of HPDs (1B). • The consent process for genetic testing should discuss the limitations and drawbacks of the methodology used, including the possibility of variants of

	remit has been expanded to include clinical diagnosis and heritable thrombocytopenia under the overarching term of HPD.		<ul style="list-style-type: none"> • Indicates which patients require monitoring for syndromic manifestations (e.g., with increased risk of leukaemia, or risk of renal impairment, deafness, cataracts and/or premature atherosclerosis associated with specific genes). • Prevents unnecessary (i.e. diagnostic) testing and unnecessary follow-up for patients with isolated (non-syndromic) HPDs. 		uncertain significance (VUS) and incidental findings, and implications for patients and family members (1B).
Gurnari et al. 2023	We generated a survey to snapshot both the current European situation and the opinion of global experts in the field on germline predisposition evaluation in allogeneic HSCT for myelodysplastic syndromes within the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).	In one study, application of a germline variant panel in 3008 adult patients with bone marrow failure syndromes and patients with myeloid neoplasms, found germline variants in 9.7% and 5.3%, respectively. Given this frequency of germline variants, the consideration of germline traits might have important clinical implications.	<p>Germline predisposition in patients with myelodysplastic syndromes has important clinical repercussions for HSCT. Clinical utility of precise recognition of germline variants includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pivotal for correct management as patients with a hereditary predisposition might have additional complications during HSCT and long-term follow-up, including risk of additional malignancies; e.g. penetrance for myeloid neoplasm in DDX41 germline mutation carriers is almost 	Table: Assessment and recommendation of methodology for germline variant testing in myelodysplastic syndromes. Figure 3: Proposed algorithm for patients with myelodysplastic syndromes and suspicion of germline predisposition eligible for HSCT.	In the current molecular era, consideration of germline predisposition should be a mainstay in the practice of allogeneic HSCT in patients with myelodysplastic syndromes. Given the high level of expertise required for the clinical management, referral to dedicated centres should be carefully considered. A multidisciplinary approach is of paramount importance and ethical and psychological issues must be accounted for. Recommendation relating to germline variant testing in myelodysplastic syndromes include: <ul style="list-style-type: none"> • All germline genetic testing must be carried out with appropriate pre-test and post-test counselling. • Testing is recommended at diagnosis of myelodysplastic syndromes to avoid delay of HSCT.

			<p>none at 40 years but rapidly increases to 50% at 90 years.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Important for pre- and post-HSCT management, e.g. may affect conditioning regimen as well as complications including graft rejection. • Important for donor selection (including use of family donors). • Identifies patients with risk of organ-specific complications needing specific monitoring (e.g. Fanconi anaemia and telomeropathies). • Enables genetic counselling for relatives. 		<ul style="list-style-type: none"> • Testing with WGS ($\geq 30 \times$) is considered optimal (allows SNV and CNV detection and easy expansion), compared to e.g. WES or gene panels.
Speight et al. 2023	There are currently no national or international best practice guidelines on management of carriers of germline predisposition to haematological malignancy or their at-risk relatives. To address this gap, the UK Cancer Genetics Group (UKCGG),	No genetic findings are reported, other than stating that: NGS is now standard of care in diagnostic evaluation of patients with suspected haematological malignancies. Tumour-based (bone marrow or leukaemic blood cells) testing or paired tumour and germline sequencing can also identify individuals with potential or confirmed germline predisposition to haematological malignancy.	<p>Clinical utility of genetic testing/a genetic diagnosis is discussed briefly including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The identification of somatic gene variants can inform diagnosis, prognosis and therapeutic options. • Identification of germline predisposition to haematological malignancy may affect surveillance, and enables the possibility of cascade predictive testing in family members and may inform bone marrow donor selection. 	TABLE 2 Statements on which consensus was reached.	<p>Consensus was reached on best practice relating to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • somatic reporting (i.e. report possible germline origin of a variant with potential clinical significance); • confirmatory testing of suspected germline variants (i.e. in the proband first when possible, before cascade testing in relatives); • suitability of different sample types (with a ranked list of sample options); • the need for patient information/support (including recommendation to inform patients of the possibility of finding germline variants);

	<p>CanGene- CanVar and the NHS England Haematological Oncology Working Group held a workshop over two days on 28– 29th April 2022, with the aim of establishing consensus guidelines on relevant clinical and laboratory pathways</p>				<ul style="list-style-type: none"> • MDT working including Clinical Genetics input (i.e. pathway for referral); • Age of predictive testing and management of carriers should be individualised considering the genotype and family history. • Further work (requiring resources) is needed to develop gene-specific variant interpretation guidance, to capture prospective data, and to further develop/share patient and educational materials. <p>Key recommendations included:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. There should be close liaison between somatic and germline teams for variant interpretation. 2. There is a need for MDT working to provide the best patient care. 3. Prospective data should be collected to inform future best practice.
--	---	--	--	--	---

Primærlitteratur

Tabel: Baggrundsinformation for primærlitteratur vedr. arvelig hæmatologisk sygdom

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations	Evidence level (Oxford)
Atmar et al. 2022	Diagnostic Value of a Protocolized In-Depth Evaluation of	Children with bone marrow failure (BMF): 50 patients from four Dutch Academic Medical	Netherlands	Children (Median: 8 years. Range: 1	Multi-center prospective cohort study	After exclusion of malignant and transient causes of BMF, patients entered thorough diagnostic evaluation including bone marrow analysis, WES,	Germline analysis with whole exome sequencing (WES) for the detection of BMF related variants.	A calculated risk of our approach was the possibility of detecting VUS or incidental findings with clinical consequences, which was explained to	2b (Exploratory prospective diagnostic study)

	Pediatric Bone Marrow Failure: A Multi-Center Prospective Cohort Study	Centers aged between 0-18 years with suspected BMF without an identifiable cause		month–18 years)		functional and immunological evaluation. Here we report the outcomes of the first 50 patients (2017-2021) evaluated by this approach.		participants prior to inclusion. Another prior criticism to our approach was the possibility of abundance due to overlap between functional and molecular tests. Nevertheless, we were unable to identify an underlying cause for the BMF in 60%, which may be due to limitations of genetic analysis (related to coverage and noncoding regions) or the possibility of an epigenetic cause.	
McReynolds et al. 2022	Whole Exome Sequencing in Severe Aplastic Anemia Identifies Unrecognized Inherited Subset with Inferior Survival after Hematopoietic Cell Transplant	732 patients with severe aplastic anemia (SAA) who underwent hematopoietic cell transplant (HCT) for the indication of acquired SAA.	USA	Children and adults	Real-world cohort study	This study included 732 patients who underwent HCT between 1989 and 2015 for the indication of acquired SAA, with an available blood sample. Patients with known inherited disorders were excluded. We identified patients with an unrecognized inherited bone marrow failure syndrome (IBMFS) and evaluated the effect of variant status on HCT outcomes.	Germline analysis with exome sequencing of DNA from pre-HCT peripheral blood, with analysis of 104 genes associated with IBMFS, using ACMG/AMP criteria.	Strengths of our study include large sample size in a rare disease, comprehensive genetic assessment and detailed clinical outcome data. A limitation is only blood samples for germline exome sequencing. We were not able to measure telomere length with the clinically approved flow cytometry because of a lack of appropriate samples. Our conservative approach to variant interpretation may have led to an undercounting of potentially significant variants.	2b (Real-world prospective cohort study)

Songdej et al. 2022	Whole-exome sequencing uncovering genetic diagnosis of severe inherited haemolytic anaemia: Correlation with clinical phenotypes	21 unrelated Thai paediatric patients with non-thalassaemic inherited haemolytic anaemia (IHA).	Thailand	Children (age at referral 5 days to 11.5 years)	Retropective and prospective cohort study	This study explored the molecular diagnostic spectrum of severely affected Thai paediatric patients with severe non-thalassaemic IHAs (i.e. presenting hydrops fetalis and/or becoming transfusion-dependent for 1 year or more or throughout their lifespan). Correlations with clinical and haematologic features were also described. We recruited patients attending our clinic from October 2018 to April 2021, whose conditions were previously undiagnosed.	Germline genetic testing including Sanger and whole-exome sequencing (WES, in n=15).	None reported	2b (Cohort study with both retropective and prospective arm)
---------------------	--	---	----------	---	---	--	--	---------------	--

Tabel: Resultater for primærlitteratur vedr. arvelig hæmatologisk sygdom

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Atmar et al. 2022	Previous studies report low rates of identifiable causes of pediatric BMF, rendering most patients with a descriptive	In 20 patients (40%) a causative diagnosis was made, including 18 diagnoses made by genetic analysis. A diagnosis was found in 75% of children with BMF and additional (syndromal) features, and in 29%	BMF are heterogeneous hematological disorders with overlap between inherited BMF-syndromes (IBMFS), and other (inherited) conditions, with an increasing number of genes associated with IBMFS.	Figure 3: Diagnostic outcome and management.	A standardized in-depth diagnostic protocol as presented here can increase the frequency of identifiable causes within the heterogeneous group of pediatric BMF, and highlights the importance of full genetic analysis of all patients as genetic causes are not limited to patients

	<p>diagnosis. We developed a diagnostic protocol for pediatric patients suspected of BMF with genetic and functional diagnostics. We conducted a prospective multi-center cohort study and report the results in the first 50 patients since implementation of this renewed diagnostic procedure, to evaluate the diagnostic value of the approach.</p>	<p>of children without any additional (syndromal) features. In two male patients, a BRCA1 mutation was identified as an incidental finding.</p>	<p>Timely and accurate identification of an underlying cause for BMF is essential to ensure appropriate medical care, including risk-adapted organ monitoring, cancer risk assessment and family counseling; and to prevent inappropriate administration of immunosuppressive therapy (IST), ensure timely initiation of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), selection of unaffected HLA-matched sibling donors, and adapting the conditioning regimen to avoid toxicity. Among the 50 patients, 28 (56%) were treated by HSCT, including six with a genetic diagnosis. For the remaining group, n=5 (10%) received supportive or tailored care based on the genetic diagnosis, i.e. new treatment or prevent more invasive treatment options such as HSCT. In 16 patients (34%), including nine with genetic diagnosis, no treatment other than close monitoring was necessary based on their clinical condition and/or diagnosis.</p>		<p>with typical (syndromal) clinical characteristics beyond cytopenia. In addition, genome wide genetic analysis is important since novel genes are frequently discovered in this group. Timely diagnostics is essential to improve patient management as it has implications for the choice of treatment and may prevent invasive therapies, including HSCT. In addition, close collaboration between treating physicians and other relevant experts is crucial to improve diagnosis and management. Altogether, comprehensive genetic screening offers significant opportunities for personalized therapy and follow-up.</p>
McReynolds et al. 2022	<p>Patients with severe aplastic anemia (SAA) can</p>	<p>Exome sequencing revealed P/LP variants in 16.5% (121/732) patients. Forty-eight</p>	<p>IBMFS often have associated congenital abnormalities, and</p>	<p>Figure 2. Genetic information by age</p>	<p>This study conclusively shows the importance of comprehensive germline ge-</p>

	<p>have an unrecognized inherited bone marrow failure syndrome (IBMFS) because of phenotypic heterogeneity. We included 732 patients who underwent HCT for the indication of acquired SAA and identified patients with unrecognized IBMFS carrying (likely) pathogenic variants in IBMFS genes and evaluated the effect of variant status on HCT outcomes.</p>	<p>(6.6%) patients had an undiagnosed germline genetic cause of their BM failure, meeting the criteria for an unrecognized IBMFS; 33% of these were adults.</p>	<p>are often considered diseases of childhood, but there is growing recognition that IBMFS can present without typical findings and/or family history, leading to delayed or misdiagnosis, particularly in adults. The phenotypic spectrum is complicated by incomplete penetrance, variable expressivity, genetic anticipation, and/or overlapping phenotypes. In this cohort, patients with an unrecognized IBMFS, but not carriers, had significantly worse post-HCT survival than those without an IBMFS (log-rank $P = .0066$). The excess mortality risk in unrecognized IBMFS attributed to death from organ failure (HR=4.88; $P < .0001$). Our findings have direct clinical implications because patients with IBMFS do not typically respond to immunosuppressive therapy (IST), require modified conditioning regimens, and are at risk of disease-specific complications (e.g. malignancies).</p>	<p>and year of HCT of the 48 patients with SAA found to have an unrecognized IBMFS. Figure 3. Overall survival by variant status.</p>	<p>netic testing for all patients with SAA regardless of age, physical phenotype, comorbid conditions, or family history, with a few exceptions, as patients with IBMFS, but not carriers, may need disease-specific transplant regimens to improve their outcomes. HCT for patients with SAA should be informed by genetic testing as these data show inferior outcomes for those with unrecognized inherited disease compared with immune-mediated SAA.</p>
<p>Songdej et al. 2022</p>	<p>We employed WES to explore the molecular diagnostic spec-</p>	<p>Molecular diagnosis was obtained for all 21 patients enrolled (100%), most frequently (95%) in the genes <i>SPTB</i> (n=17) and <i>ANK1</i> (n=3), highlighting</p>	<p>Inherited haemolytic anaemia (IHA) are described as genetic disorders resulting in non-immune anaemia of the fetus and newborn, with a</p>	<p>FIGURE 1 Algorithm for molecular diagnosis of severe</p>	<p>In conclusion, a greater awareness must be created of biallelic SPTB mutations as a likely predominant cause of severe non-thalassemic IHAs in Thai popula-</p>

	<p>trum of 21 paediatric patients with non-thalassemic IHA. The ultimate aim of this study was to potentially identify population-specific common causative mutations and urge the necessity of carrier screening, similar to that performed for thalassemia.</p>	<p>RBC membranopathy as likely major cause of severe IHA in Thailand.</p>	<p>clinical spectrum from (severe) hydrops fetalis to less extreme phenotypes with severe neonatal jaundice/anaemia. Many become life-long transfusion-dependent from childhood. The genetic cause is the most important predictor of the clinical courses and outcomes. This study found a genetic diagnosis in 100%, and showed that four recurring mutations in SPTB accounted for the vast majority (90%), biallelic inheritance of which resulted in the most severe phenotypes: hydrops fetalis and life-long transfusion dependency.</p>	<p>non-thalassemic inherited haemolytic anaemias (IHAs). TABLE 2 Clinical, laboratory and mutational characteristics of the patients.</p>	<p>tions. This urges the development of carrier screening tests to be used in antenatal care, in parallel with the routine thalassemia carrier screening tests. This will lead to prompt prenatal diagnosis and prevention of subsequent severely affected births.</p>
--	---	---	---	---	--

Referencer til evidenssyntesen

- Atmar K, Ruivenkamp CAL, Hooimeijer L, Nibbeling EAR, Eckhardt CL, et al. 2022. Diagnostic Value of a Protocolized In-Depth Evaluation of Pediatric Bone Marrow Failure: A Multi-Center Prospective Cohort Study. *Front Immunol.* 13:
- Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, Stray-Pedersen A, Friis LS, et al. 2019. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. *Hemasphere.* 3(6):
- Clark A, Thomas S, Hamblin A, Talley P, Kulasekararaj A, et al. 2023. Management of patients with germline predisposition to haematological malignancies considered for allogeneic blood and marrow transplantation: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub (GLH) Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT). *Br J Haematol.* 201(1):
- Downes K, Borry P, Ericson K, Gomez K, Greinacher A, et al. 2020. Clinical management, ethics and informed consent related to multi-gene panel-based high throughput sequencing testing for platelet disorders: Communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 18(10):2751–58
- Fermo E, Vercellati C, Bianchi P. 2021. Screening tools for hereditary hemolytic anemia: new concepts and strategies
- Gebetsberger J, Mott K, Bernar A, Klopocki E, Streif W, Schulze H. 2023. State-of-the-Art Targeted High-Throughput Sequencing for Detecting Inherited Platelet Disorders. *Hamostaseologie.* 43(4):244–51
- Gomez K, Anderson J, Baker P, Biss T, Jennings I, et al. 2021. Clinical and laboratory diagnosis of heritable platelet disorders in adults and children: a British Society for Haematology Guideline
- Gurnari C, Robin M, Godley LA, Drozd-Sokołowska J, Włodarski MW, et al. 2023. Germline predisposition traits in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a survey-based study and position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Lancet Haematol.* 10(12):e994–1005
- McReynolds LJ, Rafati M, Wang Y, Ballew BJ, Kim J, et al. 2022. Genetic testing in severe aplastic anemia is required for optimal hematopoietic cell transplant outcomes. *Blood.* 140(8):
- Songdej D, Kadegasem P, Tangbubpha N, Sasanakul W, Deelerthaweesap B, et al. 2022. Whole-exome sequencing uncovered genetic diagnosis of severe inherited haemolytic anaemia: Correlation with clinical phenotypes. *Br J Haematol.* 198(6):1051–64
- Speight B, Hanson H, Turnbull C, Hardy S, Drummond J, et al. 2023. Germline predisposition to haematological malignancies: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and the NHS England Haematological Oncology Working Group. *Br J Haematol.* 201(1):

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

Referencer angivet af specialistnetværket	Vurdering efter screening	Baggrund for vurdering
Sekundærlitteratur		
Alter, B.P., Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. <i>Blood</i> , 2017. 130(21): p. 2257-2264.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2018
Arber, D.A., et al., The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. <i>Blood</i> , 2016. 127(20): p. 2391-405.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2018
Baliakas, P., et al., Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. <i>Hemasphere</i> , 2019. 3(6): p. e321.	Inkluderet	
Downes K, Borry P, Ericson K, Gomez K, Greinacher A, Lambert M, Leino E, Noris P, Van Geet C, Freson K; Subcommittee on Genomics in Thrombosis, Hemostasis. Clinical management, ethics and informed consent related to multi-gene panel-based high throughput sequencing testing for platelet disorders: Communication from the SSC of the ISTH. <i>J Thromb Haemost</i> . 2020 Oct;18(10):2751-2758. doi: 10.1111/jth.14993. PMID: 33079472; PMCID: PMC7589386.	Inkluderet	
Gebetsberger J, Mott K, Bernar A, Klopocki E, Streif W, Schulze H. State-of-the-Art Targeted High-Throughput Sequencing for Detecting Inherited Platelet Disorders. <i>Hamostaseologie</i> . 2023 Aug;43(4):244-251. doi: 10.1055/a-2099-3266. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37611606.	Inkluderet	
Godley, L.A. and A. Shimamura, Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. <i>Blood</i> , 2017. 130(4): p. 424-432	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2018
Primærlitteratur		
Al-Mulla, Abdulla, Frances Austin, og Marieka Helou. "Utility of Whole Exome Sequencing in the Early Diagnosis of Atypical Diamond-Blackfan Anemia". <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 45, nr. 3 (1. april 2023): 159–61. https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002616 .	Ekskluderet	Snævert fokus
Atmar, Khaled, Claudia A. L. Ruivenkamp, Louise Hooimeijer, Esther A. R. Nibbeling, Corien L. Eckhardt, Elise J. Huisman, Arjan C. Lankester, m.fl. "Diagnostic Value of a Protocolized In-Depth Evaluation of Pediatric Bone Marrow Failure: A Multi-	Inkluderet	

Center Prospective Cohort Study". <i>Frontiers in Immunology</i> 13 (2022): 883826. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.883826		
Bandini P, Borràs N, Berruenco R, Gassiot S, Martin-Fernandez L, Sarrate E, Comes N, Ramírez L, Hobeich C, Vidal F, Corrales I. Gaining Insights into Inherited Bleeding Disorders of Complex Etiology in Pediatric Patients: Whole-Exome Sequencing as First-Line Investigation Tool. <i>Thromb Haemost.</i> 2023 Dec 29. doi: 10.1055/s-0043-1778070. Epub ahead of print. PMID: 38158197.	Ekskluderet	Snævert fokus (lille kohorte)
Brøns N, Zaninetti C, Ostrowski SR, Petersen J, Greinacher A, Rossing M, Leinøe E. A novel homozygous GFI1B variant in 2 sisters with thrombocytopenia and severe bleeding tendency. <i>Platelets.</i> 2021 Jul 4;32(5):701-704. doi: 10.1080/09537104.2020.1786041. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32633597.	Ekskluderet	Snævert fokus (case report)
Chetruengchai, Wanna, Prasit Phowthongkum, og Vorasuk Shotelersuk. "Carrier Frequency Estimation of Pathogenic Variants of Autosomal Recessive and X-Linked Recessive Mendelian Disorders Using Exome Sequencing Data in 1,642 Thais". <i>BMC Medical Genomics</i> 17, nr. 1 (2. januar 2024): 9. https://doi.org/10.1186/s12920-023-01771-w	Ekskluderet	Population (raske, ikke patienter med arvelig hæmatologisk sygdom)
Downes K, Megy K, Duarte D, Vries M, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. <i>Blood.</i> 2019 Dec 5;134(23):2082-2091. PMID: 31064749; PMCID: PMC6993014.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021 og intervention <WES/WGS
Fager Ferrari M, Leinoe E, Rossing M, Norström E, Zetterberg E. A rare heterozygous variant in FGB (Fibrinogen Merivale) causing hypofibrinogenemia in a Swedish family. <i>Blood Coagul Fibrinolysis.</i> 2020 Oct;31(7):481-484. doi: 10.1097/MBC.0000000000000951. PMID: 32852326.	Ekskluderet	Snævert fokus (case report)
Galera, P., et al., Donor-derived MDS/AML in families with germline GATA2 mutation. <i>Blood</i> , 2018. 132(18): p. 1994-1998.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Kobayashi, S., et al., Donor cell leukemia arising from preleukemic clones with a novel germline DDX41 mutation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Leukemia</i> , 2017. 31(4): p. 1020-1022.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Gok, Veysel, Alper Ozcan, Sinem Ozer, Filiz Karaman, Esra Aykutlu, Ebru Yilmaz, Musa Karakukcu, Atil Bisgin, og Ekrem Unal. "Aceruloplasminemia Presenting with Microcytic Anemia in a Turkish Boy Due to a Novel Pathogenic Variant". <i>Pediatric Hematology and Oncology</i> 40, nr. 7 (2023): 673–81. https://doi.org/10.1080/08880018.2022.2140235 .	Ekskluderet	Snævert fokus (case report)
Hamada, Motoharu, Sayoko Doisaki, Yusuke Okuno, Hideki Muramatsu, Asahito Hama, Nozomu Kawashima, Atsushi Narita, m.fl. "Whole-Exome Analysis to Detect Congenital Hemolytic Anemia Mimicking Congenital Dyserythropoietic Anemia". <i>International Journal of Hematology</i> 108, nr. 3 (september 2018): 306–11. https://doi.org/10.1007/s12185-018-2482-7	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Hamada, Motoharu, Hideki Muramatsu, Yusuke Okuno, Ayako Yamamori, Taro Yoshida, Masayuki Imaaya, Manabu Wakamatsu, m.fl. "Diagnostic Whole Exome Sequencing for 166 Patients with Inherited Bone Marrow Failure Syndrome". <i>Blood</i>	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021

136 (5. november 2020): 9. https://doi.org/10.1182/blood-2020-143241 .		
Hantawee pant, Chattree, Bhoom Suktitipat, Manop Pithukpakorn, Yingyong Chinthammitr, Chanin Limwongse, Nawaporn Tansiri, Surasak Sawatnatee, m.fl. "Whole Exome Sequencing and Rare Variant Association Study to Identify Genetic Modifiers, KLF1 Mutations, and a Novel Double Mutation in Thai Patients with Hemoglobin E/Beta-Thalassemia". <i>Hematology (Amsterdam, Netherlands)</i> 28, nr. 1 (december 2023): 2187155. https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2187155 .	Ekskluderet	Snævert fokus
Lacy, Jessica N., Jacob C. Ulirsch, Rachael F. Grace, Meghan C. Towne, John Hale, Narla Mohandas, Samuel E. Lux, Pankaj B. Agrawal, og Vijay G. Sankaran. "Exome Sequencing Results in Successful Diagnosis and Treatment of a Severe Congenital Anemia". <i>Molecular Case Studies</i> 2, nr. 4 (juli 2016): a000885. https://doi.org/10.1101/mcs.a000885 .	Ekskluderet	Snævert fokus (case report)
Leinøe E, Brøns N, Rasmussen AØ, Gabrielaite M, Zaninetti C, Palankar R, Zetterberg E, Rosthøj S, Ostrowski SR, Rossing M. The Copenhagen founder variant GP1BA c.58T>G is the most frequent cause of inherited thrombocytopenia in Denmark. <i>J Thromb Haemost.</i> 2021 Nov;19(11):2884-2892. doi: 10.1111/jth.15479. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34333846; PMCID: PMC9292710.	Ekskluderet	Snævert fokus
Leinøe E, Gabrielaite M, Østrup O, Funding E, Greinacher A, Ostrowski SR, Zetterberg E, Rossing M. Outcome of an enhanced diagnostic pipeline for patients suspected of inherited thrombocytopenia. <i>Br J Haematol.</i> 2019 Jul;186(2):373-376. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30908598.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Leinoe E, Kjaersgaard M, Zetterberg E, Ostrowski S, Greinacher A, Rossing M. Highly impaired platelet ultrastructure in two families with novel IKZF5 variants. <i>Platelets.</i> 2021 May 19;32(4):492-497. doi: 10.1080/09537104.2020.1764921. Epub 2020 May 18. PMID: 32419556.	Ekskluderet	Snævert fokus (case report)
Leinøe E, Zetterberg E, Kinalis S, Østrup O, Kampmann P, Norström E, Andersson N, Klintman J, Qvortrup K, Nielsen FC, Rossing M. Application of whole-exome sequencing to direct the specific functional testing and diagnosis of rare inherited bleeding disorders in patients from the Öresund Region, Scandinavia. <i>Br J Haematol.</i> 2017 Oct;179(2):308-322. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28748566; PMCID: PMC5655919.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Mansour-Hendili, Lamisse, Abdelrazak Aissat, Bouchra Badaoui, Mehdi Sakka, Christine Gameiro, Valérie Ortonne, Orianne Wagner-Ballon, m.fl. "Exome sequencing for diagnosis of congenital hemolytic anemia". <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 15, nr. 1 (8. juli 2020): 180. https://doi.org/10.1186/s13023-020-01425-5 .	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
McReynolds, Lisa J., Maryam Rafati, Youjin Wang, Bari Ballew, Valencia Owens, Jung Kim, Neal D. Freedman, m.fl. "Whole Exome Sequencing in Severe Aplastic Anemia Identifies Unrecognized Inherited Subset with Inferior Survival after Hematopoietic Cell Transplant". <i>Blood</i> 138, nr. Supplement 1 (5. november 2021): 605. https://doi.org/10.1182/blood-2021-146982 .	Inkluderet	

Megy K, Downes K, Morel-Kopp MC, Bastida JM, Brooks S, et al.. GoldVariants, a resource for sharing rare genetic variants detected in bleeding, thrombotic, and platelet disorders: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Genomics in Thrombosis and Hemostasis. <i>J Thromb Haemost.</i> 2021 Oct;19(10):2612-2617. doi: 10.1111/jth.15459. Epub 2021 Aug 5. Erratum in: <i>J Thromb Haemost.</i> 2023 Apr;21(4):1067. PMID: 34355501; PMCID: PMC9291976.	Ekskluderet	Ikke primært fokus på genetisk diagnostik
Shen, Yingying, Qi Liu, Hangchao Li, Wenbin Liu, Huijin Hu, Yuechao Zhao, Yuzhu Li, m.fl. "Whole-Exome Sequencing Identifies FANCD1 Heterozygous Germline Mutation as an Adverse Factor for Immunosuppressive Therapy in Chinese Aplastic Anemia Patients Aged 40 or Younger: A Single-Center Retrospective Study". <i>Annals of Hematology</i> 102, nr. 3 (marts 2023): 503–17. https://doi.org/10.1007/s00277-023-05086-9	Ekskluderet	Snævert fokus
Sims MC, Mayer L, Collins JH, Bariana TK, Megy K, et al. Novel manifestations of immune dysregulation and granule defects in gray platelet syndrome. <i>Blood.</i> 2020 Oct 22;136(17):1956-1967. doi: 10.1182/blood.2019004776. PMID: 32693407; PMCID: PMC7582559.	Ekskluderet	Snævert fokus
Smolag KI, Fager Ferrari M, Zetterberg E, Leino E, Ek T, Blom AM, Rosling M, Martin M. Severe Congenital Thrombocytopenia Characterized by Decreased Platelet Sialylation and Moderate Complement Activation Caused by Novel Compound Heterozygous Variants in GNE. <i>Front Immunol.</i> 2021 Nov 9;12:777402. doi: 10.3389/fimmu.2021.777402. PMID: 34858435; PMCID: PMC8630651.	Ekskluderet	Snævert fokus (case report)
Songdej, Duantida, Praguwan Kadegasem, Noppawan Tangbubpha, Werasak Sasanakul, Bhurichaya Deelerthaweesap, Ampaiwan Chuansumrit, og Nongnuch Sirachainan. "Whole-Exome Sequencing Uncovered Genetic Diagnosis of Severe Inherited Haemolytic Anaemia: Correlation with Clinical Phenotypes". <i>British Journal of Haematology</i> 198, nr. 6 (september 2022): 1051–64. https://doi.org/10.1111/bjh.18356	Inkluderet	
Wang, Wendi, Jian Wang, Jingjing Wang, Jingting Liu, Jianying Pei, Wanyi Li, Yanxia Wang, m.fl. "Whole-Exome Sequencing Identified a Homozygous Novel RAG1 Mutation in a Child with Omenn Syndrome". <i>Allergologia Et Immunopathologia</i> 50, nr. 6 (2022): 32–46. https://doi.org/10.15586/aei.v50i6.529 .	Ekskluderet	Snævert fokus (case report)
Xiao, H., et al., First report of multiple CEBPA mutations contributing to donor origin of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Blood</i> , 2011. 117(19): p. 5257-60.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Zaninetti C, Rivera J, Vater L, Ohlenforst S, Leinøe E, et al. Aggregates of nonmuscular myosin IIA in erythrocytes associate with GATA1- and GF11B-related thrombocytopenia. <i>J Thromb Haemost.</i> 2023 Dec 15:S1538-7836(23)00872-3. doi: 10.1016/j.jth.2023.12.007. Epub ahead of print. PMID: 38103735.	Ekskluderet	Snævert fokus; ikke primært fokus på genetisk diagnostik
Zaninetti C, Baschin M, Vater L, Karastaneva A, Holzhauer S, Leinøe E, Ørsløv Rasmussen A, Wesche J, Freyer C, Seidel MG, Greinacher A. Platelet expression of the transcription factor ETV6 associates with ETV6-related thrombocytopenia and can	Ekskluderet	Publikationstype (letter)

<p>be detected by immunofluorescence on the blood film. Br J Haematol. 2023 Nov 20. doi: 10.1111/bjh.19211. Epub ahead of print. PMID: 37985135.</p>		
<p>Zaninetti C, Leinøe E, Lozano ML, Rossing M, Bastida JM, Zetterberg E, Rivera J, Greinacher A. Validation of immunofluorescence analysis of blood smears in patients with inherited platelet disorders. J Thromb Haemost. 2023 Apr;21(4):1010-1019. doi: 10.1016/j.jtha.2022.12.031. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36732160.</p>	<p>Ekskluderet</p>	<p>Ikke primært fokus på genetisk diagnostik</p>



**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

