

Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til *endokrinologiske patienter*

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



Indledning	3
Resumé af anbefalinger	5
1: Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>endokrinologiske patienter</i>	10
<u>1.</u> Multiple endokrine neoplasier.....	10
<u>2.</u> Fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme	15
<u>3.</u> Monogen diabetes.....	20
<u>4.</u> Sjældne thyreoideasygdomme	25
<u>5.</u> Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme	30
<u>6.</u> Organisk hypoglykæmi	35
<u>7.</u> Disorders of sex development (DSD)	41
<u>8.</u> Vækst- og fedmesyndromer	46
<u>9.</u> Hypogonadotrop hypogonadisme	51
<u>10.</u> Medfødt multipel hypofysedefekt.....	56
 2: Laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen <i>endokrinologiske patienter</i>	 61
3: Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling	65
4: Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger	71
5: Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger	72
6: Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper.....	74
7: Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)	77
8: Indstilling af ny patientgruppe til klinisk anvendelse af helgenomsekventering	78

Indledning

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

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

Specialistnetværket for *endokrinologiske patienter*

Specialistnetværket består af kliniske eksperter, udpeget jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper* (side 74). Specialistnetværket bidrager med rådgivning om den pågældende patientgruppe for Nationalt Genom Center og rådgivningen indgår i den videre sagsbehandling om implementering af patientgruppen. Specialistnetværkets opgave har været:

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

Specialistnetværkene har desuden en tredje opgave vedr. opfølgning på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen og vurdering af den kliniske effekt, der endnu ikke er afsluttet.

De indstillinger, der ligger til grund for udvælgelsen af patientgruppen *endokrinologiske patienter* findes i deres fulde længde fra side 78.

Proces for kommentering af anbefalinger og forelæggelse for styregruppen

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering har kommenteret anbefalingerne og *arbejdsgruppen for fortolkning* har kommenteret de laboratorie- og analyse-mæssige behov forud for behandlingen i styregruppen. Arbejdsgruppernes kommentering findes hhv. på side 71 og 72.

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

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

Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Lene Heickendorff (<i>formand</i>)
Region Midtjylland	Endokrinologi	Claus Højbjerg Gravholt (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Endokrinologi	Bo Abrahamsen
Region Syddanmark	Endokrinologi	Jeppe Gram
Region Hovedstaden	Endokrinologi	Åse Krogh Rasmussen
Region Nordjylland	Endokrinologi	Peter Vestergaard
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Anja Lisbeth Frederiksen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk akademiker	Klaus Brusgaard
Lægevidenskabelige Selskaber	Endokrinologi	Henrik Christesen
Regioners Kliniske Kvalitets- Udviklingsprogram		Elisabeth Svensson
Danske Patienter		Ingen udpeget

Specialistnetværkets møderække: 23. marts, 15. april, 19. maj, 17. juni og den 31. august 2021 (referater kan findes [her](#)).

Resumé af anbefalinger

Styregruppen for implementering af personlig medicin forlægger anbefalinger for implementering i skriftlig høring.

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *endokrinologiske patienter*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 10.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
Indikationer	Patientgruppen <i>endokrinologiske patienter</i> indeholder følgende 10 indikationer: 1. Multiple endokrine neoplasier 2. Fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme 3. Monogen diabetes 4. Sjældne thyreoideasygdomme 5. Sjældne Calcium- og knoglemetaboliske sygdomme 6. Organisk hypoglykæmi 7. Disorders of sex development (DSD) 8. Vækst og fedmesyndromer 9. Hypogonadotrop hypogonadisme 10. Medfødt multipel hypofysedefekt
Forventet antal patienter per år (nationalt)	Samlet 320 nyhenviste patienter per år. I alt 700 tidligere henviste patienter ønskes helgenomsekventeret over 5 år. Der skal benyttes 605 helgenomsekventering årligt de første 5 år for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, trioanalyser, samt et antal tidligere henviste patienter.
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	For den samlede patientgruppe anbefales en differentieret diagnostisk strategi afhængigt af diagnostisk udbytte ved nuværende genetiske diagnostik. Ved mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel/exom-undersøgelse er relativt højt, anbefales det at anvende helgenomsekventering som supplement til nuværende genetiske diagnostik. Ved mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelser er relativt lavt, anbefales helgenomsekventering i stedet for nuværende genetiske diagnostik.

Ved sygdomme uden en specifik klinisk manifestation/diagnose anbefales helgenomsekventering i stedet for nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.

Diagnostisk udbytte

Nuværende diagnostik

Multiple endokrine neoplasier

70% af patientgruppen får en positiv genetisk diagnose ved klinisk stærk mistanke om MEN.

Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme, monogen diabetes, Disorders of sex development (DSD) og hypogonadotrop hypogonadisme

Skønnet **30% af patientgruppen får en genetisk diagnose.**

Sjældne thyreoideasygdomme

Mere end 75% af patienterne anslås i øjeblikket at få en genetisk diagnose.

Sjældne Calcium- og knoglemetaboliske sygdomme

Primær hyperparathyroidisme (E210-9): skønnet **70% får en genetisk diagnose.**

Hypoparathyroidisme (ikke-kirurgisk): skønnet **10% får en genetisk diagnose.**

Organisk hypoglykæmi

Hyperinsulinisme: **45% får en genetisk diagnose.**

Patologisk ketotisk hypoglykæmi og anden hypoglykæmi: **10% får en genetisk diagnose.**

Vækst og fedmesyndromer

Skønnet **50% får en genetisk diagnose.**

Medfødt multipel hypofysedefekt

Baseret på den tilgængelige litteratur finder man på nuværende tidspunkt en genetisk årsag i **mindre end 10%** af cases (1-3).

Ved indførelse af helgenomsekventering

Multiple endokrine neoplasier

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne **øges fra 70% til 80-95%** efter helgenomsekventering.

Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne **øges fra 30% til 65-80%** efter helgenomsekventering.

Monogen diabetes

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne **øges fra 30% til ca. 65%** efter helgenomsekventering.

Sjældne thyreoideasygdomme

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne **øges fra 75% til 85%** efter helgenomsekventering.

Sjældne Calcium- og knoglemetaboliske sygdomme

Det diagnostiske udbytte for patienter med hypoparathyroidisme (ikke-kirurgisk) forventes at kunne **øges fra 10% til 50-60%** efter helgenomsekventering.

Det diagnostiske udbytte for patienter med sjældne former for primær hyperparathyroidisme forventes at kunne **øges fra 70% til 80-90%** efter helgenomsekventering.

Organisk hypoglykæmi

Blandt de patienter, hvor der ikke ved nuværende standard genetiske undersøgelser med relevant gen-panel påvises årsag, estimeres det, at helgenomsekventering kan føre til diagnosen hos:

35% af de uafklarede (hyperinsulinisme).

35% af de uafklarede (patologisk ketotisk hypoglykæmi og anden hypoglykæmi).

Disorders of sex development (DSD)

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne **øges fra 30% til 50-60%** efter helgenomsekventering.

Vækst og fedmesyndromer

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne **øges fra 50% til 65%** efter helgenomsekventering.

Hypogonadotrop hypogonadisme

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne **øges fra 30% til 50-70%** efter helgenomsekventering.

Medfødt multipel hypofysedefekt

Baseret på den tilgængelige litteratur vil man finde en genetisk årsag i **mindst 16% af cases** ved overgang til helgenomsekventering.

Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

For alle indikationer forventes følgende at kunne opnås i større eller mindre grad ved overgang til helgenomsekventering:

- Hurtigere diagnose
- Mindre indgribende behandling
- Forbedring af prognose (i visse tilfælde)

Mere præcis:

- Diagnostik
- Behandling
- Opfølgning

Herudover forventes også:

- Mulighed for familieopsporing
- Genetisk vejledning af familien
- Vejledning i relation til familieførøgelse
- Mulighed for billigere forløb.

Multiple endokrine neoplasier

Udelukkelsen af diagnosen vil føre til at nogle patienter og deres familie kan fjernes fra et ambulant kontrolforløb.

Organisk hypoglykæmi

Mulighed for individuel tilrettelagt kontrol af kvinder ved kommende graviditeter, hvor der hos tidligere børn er påvist glukoseforstyrrelser, idet glukoseforstyrrelses-tilstande evt. kan medføre væksthæmning eller overvækst af foster.

Disorders of sex development

Bedre at kunne fastslå vigtige spørgsmål som fremtidig fertilitet, kønsbestemmelse og eventuelt behov for kirurgisk behandling.

Analyse- og laboratoriemæssige behov

Nødvendige for igangsættelse:

- Germline på DNA fra blod
- CNV analyser

Ikke nødvendige for igangsættelse:

- Andre strukturelle varianter (alle indikationer)
- Hurtig svartid for visse patienter (organisk hypoglykæmi)
- Analyser på andet væv end blod (fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme og organisk hypoglykæmi)
- Somatisk pipeline (fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme)
- Repeat expansions (disorders of sex development og monogen diabetes)

- Mosaik analyse (disorders of sex development og vækst og fedmesyndromer).

1: Anbefalinger fra specialistnetværket for *endokrinologiske patienter*

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

Den fulde beskrivelse kan læses i nedenstående skemaer.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen (nationalt)

Patientgruppe (godkendt ved skriftlig høring den 7. oktober)	
Angiv navnet for specialistnetværket	Nationalt specialistnetværk for <i>endokrinologiske patienter</i>
Indikation for <i>endokrinologiske patienter</i>	
Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.	1. Multiple endokrine neoplasier • E31.21 MEN1 • E31.22 MEN2A • E31.23 MEN2B • D44.8A MEN4 Multipel endokrin adenomatosis • D44.8 Ikke specificeret tumor i flere endokrine kirtler • E31 Funktionsforstyrrelser i flere endokrine kirtler • E31.1 Polyglandulær hyperfunktion • E31.8 Anden polyglandulær funktionsforstyrrelse • E34 Sygdomme i andre endokrine kirtler • E34.8 Anden sygdom i endokrine kirtler
Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)	Multiple endokrine neoplasier (MEN) betegner en gruppe autosomalt dominante syndromer, hvor patienterne udvikler flere forskellige benigne og evt. maligne endokrine tumorer eller hyperplasi - ofte ledsaget af hormonal hypersekretion. MEN inddeles i forskellige undergrupper.
Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation	

Uafklaret patogenese/ætiologi?	Ja
Skal der være familiær disposition?	Nej, ikke nødvendigvis – bl.a. vil de novo betinget sygdom ikke optræde med familiær ophobning. Normalt er arvegangen autosomal dominant. En betydelig del af beskrevne varianter har været de novo. Famileanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.
Er der særlige alderskriterier?	Nej
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Ja. Kliniske symptomer der godtgør mistanken om MEN.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Biokemiske analyser / radiologiske fund, som peger på MEN, se nærmere i NBV. Ved MEN1/MEN4 skal patogen variant i MEN-1 og CDKN1B genet være udelukket. Ved MEN2 skal patogen variant i RET genet (patogene varianter kan ses her: http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php) være udelukket med relevante genpaneler (exom eller targeteret panel). Se i øvrigt NBV, som undergår konstant opdatering - https://endocrinology.dk/nbv/andre-endokrinologiske-sygdomme/men/
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Ikke udfyldt.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej

Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)

Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for MEN og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).

Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?

Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtnings risiko.

Andet?

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

10 nyhenviste patienter per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

☒ Ja ☐ Nej

Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 25 tidligere henviste patienter.

Ja, der findes nogle patienter med uafklaret diagnose, ca. 25 patienter. Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart for patientgruppen. Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor

1 år ☐

2 år ☐

3 år ☐

4 år ☐

5 år ☒

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik. Beskriv	Ud fra vurdering af diagnostisk udbytte anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom fastholdes. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering. Exom ikke krav forud for helgenomsekventering.	
Foretages analysen kun på proband/indexpatient?	Hvis MEN diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer formentligt bekræftes med simpel PCR test for samme ændring.	
Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)	Ja, trioanalyse kan være aktuel. Ca. 5 indexpatienter per år.	
Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient	Andet prøvemateriale end blod (beskriv behov) Analyse af somatiske varianter (beskriv behov) Analyse af mosaicisme (beskriv behov) Behov for anden dækning af genomet (beskriv behov) Gentagne analyser under et patientforløb (beskriv behov) Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) (beskriv behov) Andre behov	☒ Nej ☐ Ja (beskriv) ☒ Nej ☐ Ja (beskriv) ☒ Nej ☐ Ja (beskriv) ☒ Nej ☐ Ja (beskriv) ☒ Nej ☐ Ja (beskriv) ☒ Nej ☐ Ja (beskriv)
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.	Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 20. Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 5 per år inden for de første 5 år.	

I alt ca. 25 helgenomsekventeringer per år i de første fem år efter opstart, derefter 20 per år.

Diagnostisk udbytte og merværdi

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

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

70% af patientgruppen får en positiv genetisk diagnose ved klinisk stærk mistanke om MEN med nuværende genetiske diagnostik (genpaneler/exom).

Grundlaget for disse tal baseret på viden om MEN, litteratur og opgørelser (1).

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

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne øges fra 70% til 80-95% efter helgenomsekventering.

Grundlaget for disse tal er baseret på viden om MEN, litteratur og opgørelser (1).

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Skønnet 95%, forstået at ved en positiv diagnose, vil man behandle patienten som havende MEN og også lave familieopsporing.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

Nogle får en diagnose, hvor de før ikke fik nogen diagnose. Ca. 15% af MEN-1/MEN-4 patienter opfylder de kliniske kriterier for MEN-1/MEN4, men uden påviselig patogen variant i MEN-1 eller CDKN1B genet. En påvist genetisk årsag vil få betydning i forhold til follow-up og i forhold til familieopsporing.

F.eks. ved at:

- **give hurtigere diagnose**
- **forbedre prognose**
- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**

Det vil give grundlag for præcis behandling og kontrolforløb, kunne identificere andre i familien og i visse tilfælde forbedre prognosen. Præcis diagnostik giver mulighed for vejledning i relation til familieførøgelse (børn). Ligeledes vil udelukkelsen af MEN diagnosen ved både negativ genetik og en nærmere gennemgang af en families symptomatologi i visse tilfælde føre til at patienter og deres familie kan fjernes fra et ambulant kontrolforløb.

- ændre valg af behandling

Indikation for *endokrinologiske patienter*

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

2. Fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Et fæokromocytom eller paragangliom er en svulst der udgår fra binyre eller sympatisk væv og producerer adrenalin og noradrenalin. Kan give anfaldsvise symptomer i form af hypertension, hovedpine, palpitationer og svedtendens.

Andre binyresygdomme omfatter diagnostisk uafklarede bilaterale binyretumorer/hyper-/ hypoplasier (adrenal hypoplasia congenita NROB1) og adrenoleucodystrofi. Sjældne diagnostisk uafklarede binyretumorer, såsom bl.a. pigmenteret nodular adrenocortical disease.

D350 Godartet tumor i binyre.

E275 Øget katekolaminsekretion.

Desuden Carney complex, en meget sjælden tilstand, hvor ptt. har en øget risiko for non-cancer tumorer (myxoma i hjertet) og andre steder i kroppen, som hud og indre organer og f.eks. hypofysen.

Der findes ingen specifikke diagnosekoder hertil.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Under alle omstændigheder.

Skal der være familiær disposition?

Nej. Normalt er arvegangen autosomal dominant, samtidig er der nedsat penetrans, dvs. ikke alle bærere udvikler nødvendigvis symptomer, hvilket kan vanskeliggøre erkendelse af, at der rent faktisk er familiær disposition. Men det er da muligt, at andre arvege også kan ses ved de ptt, som vi endnu ikke diagnosticerer. En betydelig del af beskrevne varianter har været de novo.

	Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.
Er der særlige alderskriterier?	Nej
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Ja. Kliniske symptomer der godtgør mistanken om fæokromocytom/paragangliom vil i mange tilfælde være til stede, som f.eks. højt blodtryk, hovedpine og svedtendes. Mange ptt har dog ingen symptomer, og tumor findes som tilfældighedsfund efter en CT af hele kroppen (1).
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Biokemiske analyser / radiologiske fund som tyder i retning af fæokromocytom/paragangliom med forhøjet niveau af metanefriner og normal genetisk udredning med hidtidigt anvendte genpaneler (exom eller targeteret panel). Se i øvrigt NBV, som undergår konstant opdatering https://endocrinology.dk/nbv/hypofyse-og-binyresygdomme/faekromocytom-og-paragangliom/ .
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Nej, ikke efter gennemført biokemisk og billeddiagnostisk udredning.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for MEN og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtnings risiko.
Andet?	

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

60 nyhenviste patienter per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

☒ Ja ☐ Nej

Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 50 tidligere henviste patienter.

Ja, der findes nogle patienter med uafklaret diagnose, ca. 50 patienter. Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart af patientgruppen.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år ☐

2 år ☐

3 år ☐

4 år ☐

5 år ☒

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Ud fra vurdering af diagnostisk udbytte anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom fastholdes. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering.

Exom ikke krav forud for helgenomsekventering.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Hvis diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer formentligt bekræftes med simpel PCR test for samme ændring.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

Ja, trioanalyse kan være aktuel. Ca. 2 indexpatienter per år.

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

Andet prøvemateriale end blod ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov)

Ja, i tilfælde hvor tumor også skal analyseres.

Analyse af somatiske varianter ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov)

I nye videnskabelige studier har man sekventeret tumorer fra disse ptt, som i visse tilfælde giver den genetiske diagnose. Det er på nuværende tidspunkt ikke klart, hvor mange ptt der kan få gavn af denne tilgang. Der er tale om udvalgte ptt, hvor man ikke i blod har kunnet finde en germline-variant, der giver en genetisk diagnose.

Analyse af mosaicisme ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Det er muligt, at dette vil kunne ske i fremtiden ved malignt fæokromocytom.

Andre behov ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1.

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 65 (inkl. trio).

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 10 per år inden for de første 5 år.

I alt ca. 75 helgenomsekventeringer per år i de første fem år efter opstart, derefter 65 per år.

Diagnostisk udbytte og merværdi

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

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?	Skønnet 30% af patientgruppen får en diagnose med nuværende diagnostik, der bl.a. omfatter genpanelundersøgelse, hvor der for nuværende er nogen variation i hvilke genpaneler, der anvendes. Dvs. at 70% af patientgruppen vil være diagnostisk uafklaret med nuværende genetiske diagnostik. Grundlaget for disse tal er baseret på skøn og viden om fækromocytom, litteratur (2,3) og opgørelser.
Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?	Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne øges fra 30% til 65-80% efter tillæg af helgenomsekventering. Det forventes således, at 50-70% af de patienter, der er diagnostisk uafklaret med nuværende gendiagnostik, vil kunne få en diagnose på baggrund af den efterfølgende helgenomsekventering. Grundlaget for disse tal er baseret på viden om fækromocytom, litteratur (2,3) og opgørelser.
Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?	Skønnet 50% af dem der får en genetisk diagnose vil kunne få en mere specifik behandling, blive mere specifikt stratificeret med henblik på fremtidig risiko for recidiv, samt mulighed for malign transformation af tilstanden. Grundlaget for disse tal er baseret på skøn og viden om fækromocytom, litteratur (2,3) og opgørelser.
Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik? F.eks. ved at: • give hurtigere diagnose • forbedre prognose • ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb • tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning	En præcis genetisk diagnose vil kunne afkorte et diagnostisk forløb og eventuelt gøre dette billigere. En præcis genetisk diagnose vil på nuværende tidspunkt kunne føre til en bedre og mere præcis behandling og mere viden om, hvilken type opfølgning en given patient med en given genotype skal have. Det vil give grundlag for præcis behandling og en genetisk diagnose vil endvidere kunne anvendes til at teste og identificere andre i familien med risiko for udvikling af fækromocytom.

- **ændre valg af behandling**

1. Ebbehøj A, Stochholm K, Jacobsen SF, Trolle C, Jepsen P, Robaczyk MG, Rasmussen Å K, Feldt-Rasmussen U, Thomsen RW, Søndergaard E, Poulsen PL. Incidence and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma: A Population-based Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):e2251-e2261.
2. Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley JP, Welander J, Tops CM, Firth H, Dwight T, Ercolino T, Mannelli M, Opocher G, Clifton-Bligh R, Gimm O, Maher ER, Robledo M, Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):233-247.
3. Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker SA, Aylwin SJB, Baudin E, Buffet A, Burnichon N, Clifton-Bligh RJ, Dahia PLM, Fassnacht M, Grossman AB, Herman P, Hicks RJ, Januszewicz A, Jimenez C, Kunst HPM, Lewis D, Mannelli M, Naruse M, Robledo M, Taïeb D, Taylor DR, Timmers H, Treglia G, Tufton N, Young WF, Lenders JWM, Gimenez-Roqueplo AP, Lussey-Lepoutre C. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(7):435-444.

Indikation for endokrinologiske patienter

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

3. Monogen diabetes

DE13.X (monogen diabetes)

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

En arvelig type af sukkersyge der skyldes patogen forandring(er) i et enkelt gen og derved adskiller sig fra såvel type 1 og type 2 diabetes.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Ja

Skal der være familiær disposition?

Nej, men det vil der være i de fleste tilfælde. Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.

Er der særlige alderskriterier?

Nej

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Ja. Kliniske symptomer der godtgør mistanken om diabetes.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Objektive fund og biokemiske analyser, som peger på diabetes. De biokemiske analyser vil oftest inkludere autoantistoffer, C-peptid og insulinmåling, og disse biokemiske analyser samt familieanamnese skal bidrage til at udelukke type 1 og type 2 diabetes. Relevant exom baseret panel kan være udført, såfremt man vurderer, at kendte genetiske former for diabetes ligger til grund for tilstanden. Kan i visse tilfælde springe direkte til WGS, hvis vurderes mest hensigtsmæssigt.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Type 1 og 2 diabetes mellitus skal være udelukket.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for MEN og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtninges risiko.
Andet?	

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

50 nyhenviste patienter per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Angiv forventet samlet antal: 50 patienter.

Ja, der findes nogle patienter med uafklaret diagnose, i alt ca. 50 tidligere henviste patienter.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år ☐

2 år ☐

3 år ☐

4 år ☐

5 år ☒

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel/exom undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik fastholdes. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering. Det gælder fx ved mistanke om de bedst beskrevne typer af MODY, som MODY 1-5.

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelse er relativt lavt, anbefales det at undersøge med helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.

Ved sygdomme uden en specifik klinisk manifestation/diagnose anbefales helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Hvis Monogen Diabetes diagnose bekræftes, kan efterfølgende verifikation blandt familiemedlemmer være relevant.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

Ja, trioanalyse kan være aktuel og det vurderes, at 5 indekspatienter per år skal analyseres på denne måde.

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

Andet prøvemateriale end blod
behov)

☒ Nej ☐ Ja (beskriv

Analyse af somatiske varianter
behov)

☒ Nej ☐ Ja (beskriv

Analyse af mosaicisme
behov)

☒ Nej ☐ Ja (beskriv

Behov for anden dækning af genomet
behov)

☒ Nej ☐ Ja (beskriv

Gentagne analyser under et patientforløb
behov)

☒ Nej ☐ Ja (beskriv

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

Andre behov

☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1.

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 60 (inkl. trio).

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 10 per år inden for de første 5 år.

I alt ca. 70 helgenomsekventeringer per år i de første fem år efter opstart, derefter 60 per år.

Diagnostisk udbytte og merværdi

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

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?	Skønnet 30% af patientgruppen får en diagnose med nuværende diagnostik, der bl.a. omfatter genpanelundersøgelse, hvor der for nuværende er nogen variation i hvilke genpaneler, der anvendes. Dvs. at 70% af patientgruppen vil være diagnostisk uafklaret med nuværende genetiske diagnostik. Grundlaget for disse tal er baseret på viden om monogen diabetes, litteratur (1) og opgørelser.
Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?	Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne øges fra 30% til ca. 65% efter tillæg af helgenomsekventering. Det forventes således, at 50% af de patienter, der er diagnostisk uafklaret med nuværende gendiagnostik, vil kunne få en diagnose på baggrund af den efterfølgende helgenomsekventering. Grundlaget for disse tal er baseret på viden om monogen diabetes, litteratur (1) og opgørelser.
Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?	Det vurderes, at 50% af dem der får en diagnose med WGS på nuværende tidspunkt vil få en mere specifik behandling og/eller mere præcis genetisk rådgivning.
Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik? F.eks. ved at: • give hurtigere diagnose • forbedre prognose • ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb • tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning • ændre valg af behandling	Nogle patienter får en diagnose, hvor de før ikke fik nogen diagnose. Helgenomsekventering vil give grundlag for præcis og mindre indgribende behandling (f.eks. kan insulinbehandling i visse tilfælde erstattes med tabletbehandling), kunne identificere andre i familien og i visse tilfælde forbedre prognosen. Præcis diagnostik giver mulighed for vejledning i relation til familieførøgelse (børn).

1. Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, Carlsson A, Franks PW, Greeley SAW, Nolan JJ, Pearson ER, Zeitler PS, Hattersley AT. Monogenic Diabetes: From Genetic Insights to Population-Based Precision in Care. Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2020;43(12):3117-3128.

Indikation for endokrinologiske patienter

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

4. Sjældne thyreoideasygdomme

Hyper- og hypothyreose samt struma (DE03, DE04, DE05, DE07 herunder specielt øget calcitonin sekretion [DE070] (obs. Se eventuelt også under Multipel Endokrin neoplas).)

C-celle hyperplasi [DE070A] (obs. Se eventuelt også under Multipel Endokrin neoplas).

Pendreds syndrom [DE071A]).

Kongenit hypothyreose (DE030) og nedsat sensitivitet til thyroideahormon-syndromer.

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Gruppe af monogenetiske sygdomme hvor forskellige trin i dannelsen af stofskiftehormon er påvirket og forstyrret.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Ja. Specielt skal de hyppige autoimmune tilstande (f.eks. TRAB og TPO relaterede) og lægemiddelinducerede tilstande (f.eks. cordarone) være udelukket, ligesom jodmangelstruma og relaterede tilstande skal være udelukket.

Skal der være familiær disposition?

Nej, ikke nødvendigvis. Recessiv samt de-novo betinget sygdom vil ikke vise familiær ophobning. Dette er dog meget hyppige sygdomme, hvorfor der bør være fokus på betydende familiær ophobning ($\geq$ tre 1. gradsslægtninge pga. risiko for "pseudoarv" ved tilfældig ophobning f.eks. af struma).

Er der særlige alderskriterier?

<40 år.

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Ja, forenelige med hyper- eller hypothyreose og/eller struma samt evt. syndromale træk.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Målinger af thyroideahormoner og thyroidea billeddiagnostik (thyroideaskintigrafi eller UL) skal foreligge.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Normal screening af enkeltgen US, NGS-panel(er), array, imprinting-analyse (f.eks. Pendrin, NKX2-1, PAX8, FOXE1, TSHR) kan foreligge. Patogen variant i Pendrin eller DICER1 og PTEN ved struma hos individ < 20 år. Udelukkelse af RET protoonkogen ved medullær thyreoideacancer.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Nej, kan være monogen med senere debut.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for MEN og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse, herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtnings risiko.
Andet?	Nej

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

10 nyhenviste patienter per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

☒ Ja ☐ Nej

Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 50 tidligere henviste patienter.

Ja, der findes nogle patienter med uafklaret diagnose, ca. 25 patienter. Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart for patientgruppen. Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor

1 år ☐

2 år ☐

3 år ☐

4 år ☐

5 år ☒

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel/exom undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik fastholdes. Det gælder fx ved mistanke om Pendreds syndrom.

Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering.

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelse er relativt lavt, anbefales det at undersøge med helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.

Ved sygdomme uden en specifik klinisk manifestation/diagnose anbefales helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i

	disse tilfælde nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.	
Foretages analysen kun på proband/indexpatient?	Nej, forudsat negativt relevant NGS-panel anbefales trio/quadro-WGS, hvis muligt. Antal index patienter skønnet 1-2 per år.	
Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)	Ved ny genetisk årsag er det oftest nødvendigt med trio/quadro-analyse. Der kan endvidere være afficerede søskende.	
Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient	Andet prøvemateriale end blod	☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
	Analyse af somatiske varianter	☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
	Analyse af mosaicisme	☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
	Behov for anden dækning af genomet	☐ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
	Ved ikke	
	Gentagne analyser under et patientforløb	☐ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
	Ved ikke	
	Andre behov	☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov)
	Funktionelle studier ved patogene varianter påvist i nye gener.	
	Sammenligning med andre databaser ved patogene varianter påvist i nye gener.	
Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1.		
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.	Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 15. Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 10 per år inden for de første 5 år. I alt ca. 25 helgenomsekventeringer per år i de første fem år efter opstart, derefter 15 per år.	

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

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

Mere end 75% af patienterne anslås i øjeblikket at få en diagnose, hvilket er baseret på et skøn.

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

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne øges fra 75% til 85% efter tillæg af helgenomsekventering. Det forventes således, at 40-50% af de patienter, der er diagnostisk uafklaret med nuværende gendiagnostik, vil kunne få en diagnose på baggrund af den efterfølgende helgenomsekventering.

Grundlaget for disse tal er baseret på viden om sjældne stofskiftelidelser og et skøn.

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Skønnet alle der får en genetisk diagnose vil kunne få en mere specifik behandling,

Grundlaget for dette er et skøn og viden om sjældne stofskiftelidelser.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

Hurtigere diagnose i forhold til ikke at have en genetisk diagnose ved alm. genetik. Hurtigere diagnose i forhold til paneler afhænger af performance.

F.eks. ved at:

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

En specifik diagnose forventes i nogle tilfælde at forbedre behandling og dermed prognose jf. precision medicine. I nogle tilfælde kan udredningen afkortes ved en hurtig genetisk diagnose.

Klare fordele for familiemedlemmer at få afklaring om de har sygdommen/er bærer.

Indikation for *endokrinologiske patienter*

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

5. Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme

- Idiopatisk hypoparathyroidisme E200
- Primær hyperparathyroidisme E210-5
- Forstyrrelser i fosforomsætningen og fosfataser E833
- Hypofosfatæmi E833A
- Familiær hypofosfatæmi E833A1
- D-vitaminresistent rickets E833B
- Forstyrrelser i calciumomsætningen E835, E835C, E835D
- Familiær hypokalcurisk hyperkalcæmi E835A
- Osteoporose M80, M81

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Sjældne calcium og knoglemetaboliske sygdomme er en heterogen gruppe af sygdomme, hvor der er forstyrrelser i den normale omsætning af calcium og fosfat og/eller den normale omsætning af knogler.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Ja, specielt skal der ved meget hyppige sygdomme som osteoporose (M80+M81) være tidlig debut (<50 år) og/eller ≥ 2 afficerede 1. gradsslægtninge. Hyppige årsager til sekundær osteoporose såsom hyperthyreose skal være udelukket.

Generelt skal sygdommen ikke være velforklaret af plausible sekundære årsager som f.eks. systemisk steroidbehandling ved osteoporose eller lithiumbehandling hos patienter med primær hyperparathyroidisme.

Skal der være familiær disposition?

Primær hyperparathyroidisme (E210): Nej, ikke nødvendigvis (f.eks. ved adoption), ellers i fravær af tidlig debut (<50 år), skal der være mindst to 1. gradsslægtninge.

	Osteoporose (M80+M81): I fravær af tidlig debut (<50 år), skal der være mindst tre 1. gradsslægtninge og svær osteoporose med lavenergifrakture.
Er der særlige alderskriterier?	Primær hyperparathyroidisme (E210): <50 år ved diagnose i fravær af disposition hos 1. gradsslægtninge eller hvor der ved alder <50 år ved operation er konstateret flerglandelsygdom. Osteoporose (M80+M81): Debut <50 år i fravær af mindst tre 1. gradsslægtninge og svær osteoporose med lavenergifrakture.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Ja. Kliniske symptomer og/eller radiologiske/biokemiske fund, der godtgør mistanken om sjælden calcium- eller knoglemetabolisk lidelse. For osteoporose (M80 og M81) skal der foreligge lavenergifrakture.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Biokemiske analyser / radiologiske fund som tyder i retning af sjælden calcium-knoglemetabolisk sygdom. Almindelig forekommende monogen sygdom skal være udelukket via standard genetiske paneler efter seneste konsensus.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Alle sekundære tilstande som steroidinduceret osteoporose, lithiuminduceret hyperparathyroidisme, jerninduceret hypofosfatæmi og lignende.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for calcium og knoglemetaboliske og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).

Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?

Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtnings risiko.

Andet?

Intet angivet.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

100 nyhenviste patienter per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

☒ Ja ☐ Nej

Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 250 tidligere henviste patienter.

Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart for patientgruppen.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år ☐

2 år ☐

3 år ☐

4 år ☐

5 år ☒

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel/exom undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik fastholdes. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret

	suppleres med helgenomsekventering. Det gælder fx ved mistanke om Familiær hypokalcurisk hyperkalcæmi. Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelser er relativt lavt, anbefales det at undersøge med helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom. Det gælder fx ved mistanke om Idiopatisk hypoparathyroidisme. Ved sygdomme uden en specifik klinisk manifestation/diagnose anbefales helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.	
Foretages analysen kun på proband/indexpatient?	Hvis sjælden calcium- knoglemetabolisk diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer formentligt bekræftes med simpel PCR test for samme ændring.	
Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)	Ja, trioanalyse kan være aktuel. Svært at vurdere, ca. 5 per år.	
Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient	Andet prøvemateriale end blod behov) ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)	
	Analyse af somatiske varianter behov) ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)	
	Analyse af mosaicisme behov) ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)	
	Behov for anden dækning af genomet behov) ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov)	
	Der kan være behov for at foretage andre analyse, såsom methyleringsanalyse i sjældne tilfælde.	
	Gentagne analyser under et patientforløb behov) ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)	
	Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)	

	Andre behov ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov) Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1.
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.	Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 110 (inkl. Trio). Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 50 per år inden for de første 5 år. I alt ca. 160 helgenomsekventeringer per år de første 5 år efter opstart, derefter 110 per år.

Diagnostisk udbytte og merværdi (Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)	
Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?	Primær hyperparathyroidisme (E210-9): skønnet 70% får en diagnose med nuværende diagnostik, der bl.a. omfatter genpanel undersøgelse. Hypoparathyroidisme (ikke-kirurgisk): skønnet 10% får en genetisk diagnose i dag. Se også NBV - https://endocrinology.dk/nbv/calcium-og-knoglemetabolisme/hypoparathyreoidisme/ . Der findes ingen ordentlige data på de forskellige meget små grupper af patienter, som denne indikation omfatter.
Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?	Det diagnostiske udbytte for patienter med sjældne former for primær hyperparathyroidisme forventes at kunne øges fra 70% til 80-90% efter tillæg af helgenomsekventering. Det forventes således, at 50% af de patienter, der er diagnostisk uafklaret med nuværende gendiagnostik, vil kunne få en diagnose på baggrund af den efterfølgende helgenomsekventering. Det diagnostiske udbytte for patienter med hypoparathyroidisme (ikke-kirurgisk) forventes at kunne øges fra 10% til 50-60% efter tillæg af helgenomsekventering. Det forventes således, at mere end 50% af de patienter, der er diagnostisk uafklaret med nuværende gendiagnostik, vil kunne få en diagnose på baggrund af den efterfølgende helgenomsekventering.

	Grundlaget for disse tal er baseret på skøn for de to sygdomme. Der findes ingen litteratur, der kan anvise ordentlige data. Ved de øvrige diagnoser er der ingen gode studier at læne sig op ad med hensyn til diagnostisk gevinst, men generelt antages en gevinst på 10-30%.
Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?	Det skønnes, at alle de patienter som modtager en diagnose som konsekvens af helgenomsekventering potentielt vil modtage en mere specifik behandling. Grundlaget for dette er et skøn.
Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik? F.eks. ved at: • give hurtigere diagnose • forbedre prognose • ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb • tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning • ændre valg af behandling	Nogle får en diagnose, hvor de før ikke fik nogen diagnose. En præcis genetisk diagnose vil kunne afkorte et diagnostisk forløb og eventuelt gøre dette billigere. En præcis genetisk diagnose vil på nuværende tidspunkt kunne føre til en bedre og mere præcis behandling og mere viden om, hvilken type opfølgning en given patient med en given genotype skal have. Det vil give grundlag for præcis behandling og en genetisk diagnose vil endvidere kunne anvendes til at teste og kunne identificere andre i familien med risiko for udvikling af calcium og knoglemetaboliske sygdomme.

Indikation for *endokrinologiske patienter*

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

6. Organisk hypoglykæmi

- (DE161A-D) anden form for hypoglykæmi
- (DE162) hypoglykæmi UNS)
- (DE169 og DE 169A) forstyrrelse af pancreas interne sekretion og hypoplasi af pancreas endokrine celler
- (DQ453C) medfødt misdannelse af pancreas UNS
- (DE74) andre forstyrrelser i kulhydratomsætningen
- (DE740) forstyrrelse i glykogenaflejringen

	• (DE748) anden forstyrrelse i kulhydratomsætningen • (DE749) forstyrrelse i kulhydratomsætningen UNS • (DD136) godartet tumor i pancreas • (DD137) godartet tumor i Langerhanske øer • (DD137A) insulinom
Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)	Organisk hypoglykæmi betegner primære sygdomme med lavt blodsukker, herunder hormonelle (Ex. kongenit hyperinsulinisme), metaboliske, eller diagnostisk uafklarede (ex. idiopatisk ketotisk hypoglykæmi). Genetik kan være en hurtig differential-diagnostisk genvej, men genetiske årsager kendes ikke ved en stor del af patienterne med de nuværende genetiske metoder (1-3).

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation	
Uafklaret patogenese/ætiologi?	Ja
Skal der være familiær disposition?	Nej, men familieanamnese er vigtig, idet nogle følger dominant arv, nogle recessiv eller X-bundet arv, andre er <i>de novo</i> .
Er der særlige alderskriterier?	Nej
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Ja, forenelige med hypoglykæmi og/eller ketose. Evt. syndromale træk.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Hypoglykæmi +/- patologisk hyperketose. Metabolisk og hormonal udredning inkonklusiv. Der foretages primær genetisk udredning med relevant gen-panel. I tilfælde, hvor den kliniske udredning ikke entydigt peger på en tilstand dækket af relevant genpanel, eks. syndromal hypoglykæmi +/- hyperketose, kan det vælges at gå direkte til WGS (og ikke til WES).
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej

Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Ja, kendt monogen årsag. Fysiologisk ketotisk hypoglykæmi hos småbørn. Transitorisk neonatal hypoglykæmi. Hypoglykæmi af exogen årsag.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for organisk hypoglykæmi og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse. Forhold omkring analyse af DNA forklares, herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtninges risiko samt være af betydning for anbefaling om follow-up.
Andet?	Nej

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering	
Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	20 nyhenviste patienter per år.
Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.	☒ Ja ☐ Nej Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 50 tidligere henviste patienter Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart for patientgruppen. Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor ☐ 1 år ☐ 2 år

3 år ☐

4 år ☐

5 år ☒

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

1. Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik fastholdes. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering. Det gælder fx ved kongenit hyperinsulinisme, hvor ca. 45% forklares ved genpanelanalyse (1).

2. Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelser er relativt lavt, anbefales det at undersøge med helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom. Det gælder fx ved patologisk, ketotisk hypoglykæmi, hvor ca. 10% forklares ved genpanelanalyse (2).

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Hvis en specifik diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer somme tider være relevant.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

Ved ikke tidligere kendt genetisk årsag er det oftest nødvendigt med trio/quadro-analyse. Der er ofte afficerede søskende. Det vil skønsmæssigt være 10 tilfælde per år.

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

Andet prøvemateriale end blod ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov) WGS på receseret pancreasvæv ved genetisk uafklaret kongenit hyperinsulinisme eller insulinom. Det skønnes at dreje sig om 4 patienter per år.

Analyse af somatiske varianter ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov) som ovenfor, specielt for imprinting.

Analyse af mosaicisme ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov) Ja, som ovenfor, mosaisk imprintingdefekter.

Behov for anden dækning af genomet ☐ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

	Ved ikke. Gentagne analyser under et patientforløb ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov) Andre behov ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov) Funktionelle studier ved mutationer påvist i nye gener. Sammenligning med andre databaser ved mutationer påvist i nye gener. Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1,1.
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.	65 helgenomsekventeringer per år de første fem år, herefter 55. Skøn ud fra 20 nyhenviste patienter årligt og 10 tidligere henviste patienter samt bidrag fra trio/quadro. Hertil kommer analyser af somatiske mutationer på pancreasvæv fra ca. 4 patienter per år.

Diagnostisk udbytte og merværdi (Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)	
Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?	Ved de nævnte rutine-analyser med relevant gen-panel findes en genetisk diagnose hos 45% (hyperinsulinisme) (1), hhv. 10% (patologisk ketotisk hypoglykæmi og anden hypoglykæmi) (2). Incidensen af hyperinsulinisme og anden hypoglykæmi har forholdet 1:9 med incidenser på hhv. 3:100.000 og 27:100.000 (3,4, 5). Dette giver samlet set en vægtet procent på $(4,5\%+9\%)=13,5\%$.
Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?	Blandt de resterende ca. 86%, hvor der ikke ved nuværende standard genetiske undersøgelser med relevant gen-panel påvises årsag, estimeres det, at helgenomsekventering kan føre til diagnosen hos: 35% af de uafklarede (hyperinsulinisme). 35% af de uafklarede (patologisk ketotisk hypoglykæmi og anden hypoglykæmi).

	Grundlaget for disse tal er baseret på viden og litteratur om den diagnostiske gevinst ved exom- og genomsekventering inden for området (1,2).
Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?	35-50% af dem, der har fået en WGS-baseret diagnose. Dette baseres på erfaringer om behandlingsmæssige gevinster ved tidl. påviste nye genetiske undertyper indenfor området (1,2), hvor dog ikke alle nye genetiske forklaringer fører til nye, specifikke behandlinger.
Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?	Hurtigere diagnose i forhold til ikke at have en genetisk diagnose ved alm. genetik.
F.eks. ved at:	En specifik diagnose forventes i ca. 1/3 af tilfældene at forbedre behandling og dermed prognose jf. precision medicine. I nogle tilfælde kan udredningen afkortes ved en hurtig genetisk diagnose og målrettet behandling kan initieres hurtigere.
• give hurtigere diagnose	
• forbedre prognose	Klare fordele for familiemedlemmer at få afklaring om de har sygdommen/er bærer og af hensyn til rådgivning af gentagelsessandsynlighed ved kommende graviditeter samt individuel tilrettelagt kontrol af kvinder ved kommende graviditeter, hvor der hos tidligere børn er påvist glukoseforstyrrelser, idet glukoseforstyrrelses-tilstande evt. kan medføre væksthæmning eller overvækst af foster.
• ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb	
• tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning	
• ændre valg af behandling	

Referencer:

1. Güemes M, Rahman SA, Kapoor RR, Flanagan S, Houghton JAL, Misra S, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):577-97.
2. Drachmann D, Hoffmann E, Carrigg A, Davis-Yates B, Weaver V, Thornton P, et al. Towards enhanced understanding of idiopathic ketotic hypoglycemia: a literature review and introduction of the patient organization, Ketotic Hypoglycemia International. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):173.
3. Kandaswamy L, Raghavan R, Pappachan JM. Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management. *Endocrine*. 2016;53(1):47-57. Yau D, Laver TW, Dastamani A, Senniappan S, Houghton JAL, Shaikh G, et al. Using referral rates for genetic testing to determine the incidence of a rare disease: The minimal incidence of congenital hyperinsulinism in the UK is 1 in 28,389. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228417.
4. Lang TF. Update on investigating hypoglycaemia in childhood. *Ann Clin Biochem*. 2011;48(Pt 3):200-11.

Indikation for endokrinologiske patienter

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

7. Disorders of sex development (DSD)

Q56.0 – Q56.9 Indeterminate sex and pseudohermaphrodisism.

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Der er tale om en yderst heterogen gruppe af sjældne sygdomme, hvor typisk udviklingen af kønsorganerne ikke er entydigt maskulin eller feminin, og hvor der er diskrepans mellem gonade, karyotype, indre og ydre kønsorganer.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Under alle omstændigheder.

Skal der være familiær disposition?

Nej. De fleste tilfælde er tilfældigt opstået. Arvegang, ved familiær disposition er ikke entydigt afklaret. En betydelig del af beskrevne varianter har været de novo.

Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.

Er der særlige alderskriterier?

Nej

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Tilstedeværelse af klinisk symptomer eller fund i overensstemmelse med mistanke om DSD.

Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.

Objektive fund, biokemiske analyser / radiologiske fund og almindelig karyotypering som peger på DSD. Normal genetisk udredning med hidtidigt anvendte genpaneler (exom eller targeteret panel), men man kan også vælge at skride direkte til helgenomsekventering, da man ofte har et lavt udbytte ved exom sekventering (1). Se i øvrigt specialeplan for DSD.

Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Ja, og disse vil normalt være udelukkede ved initiale karyotype, biokemiske og genetiske analyser, ex. Turner syndrom (inkl. varianter), Klinefelter syndrom, adrenogenitalt syndrom med kendt genetisk årsag.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for DSD og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtnings risiko samt være af betydning for anbefaling om follow-up.
Andet?	Intet angivet.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	Det forventede antal nyhenviste patienter er 20 per år.
Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.	☒ Ja ☐ Nej Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 25 tidligere henviste patienter Ja, der findes nogle tidligere henviste patienter med uafklaret diagnose. De tidligere henviste patienter forventes undersøgt inden for en periode af 5 år.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år ☐

2 år ☐

3 år ☐

4 år ☐

5 år ☒

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel/exom undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik fastholdes. Det gælder fx ved mistanke om androgen receptor defekt ved complete androgen insensitivity syndrome. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering.

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelse er relativt lavt, anbefales det at undersøge med helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom. Det gælder fx ved mistanke om 46,XY DSD uden oplagt årsag.

Ved sygdomme uden en specifik klinisk manifestation/diagnose anbefales helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Hvis DSD diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer somme tider være relevant.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

Ja, trioanalyse kan være aktuel. Skønsmæssigt 10 patienter per år.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient	Andet prøvemateriale end blod (behov)	☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
	Analyse af somatiske varianter (behov)	☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
	Analyse af mosaicisme (behov)	☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
	Behov for anden dækning af genomet	☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
	Gentagne analyser under et patientforløb (behov)	☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
	Andre behov	☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1.		

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.	Det forventede samlede antal helgenomsekventeringer er 45 per år de første fem år, herefter 40 per år.
	Skøn ud fra 20 nyhenviste patienter med bidrag fra trio med 20 WGS analyser og 5 tidligere henviste patienter årligt.

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

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?	Skønnet 30% af patientgruppen får en diagnose med nuværende diagnostik, der bl.a. omfatter genpanelundersøgelse, hvor der for nuværende er nogen variation i hvilke genpaneler, der anvendes.
	Dvs. at 70% af patientgruppen vil være diagnostisk uafklaret med nuværende genetiske diagnostik.
	Grundlaget for disse tal baseret på skøn og viden om DSD, litteratur (1,2).
Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose	Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne øges fra 30% til 50-60% efter anvendelse af helgenomsekventering.

på baggrund af helgenomsekventering?	Det forventes således, at omkring 50% af de patienter, der er diagnostisk uafklaret med nuværende gendiagnostik, vil kunne få en diagnose på baggrund af den efterfølgende helgenomsekventering. Tallet er baseret på viden om DSD, litteratur (1,2).
Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?	Skønnet 50% af dem der får en genetisk diagnose vil kunne få en mere specifik behandling, blive mere specifikt stratificeret med henblik på fremtidig valg af køn, bedste mulighed for fremtidig fertilitet og undgåelse af unødvendige operationer.
Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik? F.eks. ved at: • give hurtigere diagnose • forbedre prognose • ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb • tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning • ændre valg af behandling	Nogle får en diagnose, hvor de før ikke fik nogen diagnose. Det vil give grundlag for præcis behandling, kunne identificere andre i familien og i visse tilfælde forbedre prognosen. Præcis diagnostik giver mulighed for vejledning i relation til familieførøgelse (børn). Vigtige spørgsmål som fremtidig fertilitet, kønsbestemmelse og eventuel kirurgisk behandling kan blive fastslået bedre.

Referencer:

1. Délot EC, Vilain E. Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development. *Nat Rev Genet.* 2021.
2. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Denes FT, Domenice S, Mendonca BB. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *EndocrRev.* 2019;40(6):1547-1572.

Indikation for endokrinologiske patienter

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

8. Vækst- og fedmesyndromer

(Vækstforstyrrelser eller fedme er i sjældne tilfælde syndromal med kendt monogenetisk årsag i fx SHOX, PTPN11, FBN1, BRCA1, SLC25A24 (vækst) (1) og MC4R, POMC, LEP, LEPR (fedme) (2). Ved asymmetriske vækstforstyrrelser kan der være mosaicisme og somatiske DNA varianter i PIK3/AKT/mammalian target of rapamycin pathway (3). Andre patienter forbliver genetisk uafklarede ved genetiske rutinemetoder.

Der findes ikke specifikke diagnoser for de fleste syndromer, som må kodes under ICD10 koder som:

- E66.8 Anden overvægt
- Q87.1 Medfødt misdannelsessyndrom med dværgvækst
- Q87.3 Syndromer med medfødte misdannelser med tidlig højdevækst.

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Ekstrem fedme i tidlig alder som er uforklaret.

Vækstsyndromer omfatter nedsat vækst, hvor der oplagt ligger genetisk forklaring til grund, eller overvækst fx af arm, ben eller organ eller øget uforklaret højdevækst.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Under alle omstændigheder.

Skal der være familiær disposition?

Nej. De genetiske forandringer kan være arvelige, kimcelle *de novo* eller somatiske. Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.

Er der særlige alderskriterier?

Nej

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Ja. Kliniske symptomer der godtgør mistanken om genetisk årsag til overvægt og ændret vækst. Syndromale træk, inkl. segmental

	over/under-vækst, hemihypertrofi, KAN, men skal ikke, være til stede.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Biokemiske analyser / radiologiske fund som tyder i retning af genetisk årsag til overvægt og ændret vækst. Karyotype, array og genetiske paneler/exom kan være afprøvet før WGS, men ikke i alle tilfælde er der krav om paneler eller exom.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Familiær nanismus eller gigantisme uden syndromale træk, simpel adipositas uden familiær ophobning og Prader Willi syndrome.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for Vækst- og fedmesyndromer og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares, dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtninges risiko.
Andet?	

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

Det forventede antal nyhenviste patienter er 20 per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

☒ Ja ☐ Nej

Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 50 tidligere henviste patienter

Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart for patientgruppen.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år ☐

2 år ☐

3 år ☐

4 år ☐

5 år ☒

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske udredning fastholdes. Det gælder fx ved Noonan syndrom, hvor rasopati-genpaneler kan identificere kendte gendefekter hos tæt på 100%, og Prader-Willi syndrom (forsk. genetiske metoder) (4).

Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering..

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Hvis diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer formentligt bekræftes med simpel PCR test for samme ændring.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

Ja, trioanalyse kan være aktuel. Ca. 10 patienter per år.

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

Andet prøvemateriale end blod ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov)

US for somatiske varianter kan være indicerede ved segmentale forandringer/ asymmetri. 7 per år.

Analyse af mosaicisme ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov).

US for mosaicisme kan være indicerede ved segmentale forandringer/ asymmetri. 7 per år.

Behov for anden dækning af genomet ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Andre behov ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1,5 (44 på 30 ptt.).

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

Det forventede samlede antal helgenomsekventeringer er ca. 65 per år de første fem år, herefter 55 per år.

Skønnet baseres på 20 nyhenviste og 10 tidligere henviste patienter årligt plus 10 trio (20 ekstra WGS), 7 somatiske og 7 mosaik analyser.

Diagnostisk udbytte og merværdi

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

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

Skønnet 50% får en diagnose med anvendelse af relevante genpaneler. Præcise tal for den samlede gruppe af patienter findes ikke, men for undergrupper varierer detektionsraten ml. <1% til 80% (1, 4).

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?	Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne øges fra 50% til 65% efter tillæg af helgenomsekventering. Det forventes således, at 30% af de patienter, der er diagnostisk uafklarede med nuværende gendiagnostik, vil kunne få en diagnose på baggrund af den efterfølgende helgenomsekventering. Whole genome association studies (WGAS) har identificeret 106 signifikante nye signaler for antropometriske spor, heraf 6 i "non-genetic trait" områder og 25 uden for kodende gener (5).
Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?	Skønnet 50% af dem der får en genetisk diagnose efter WGS vil kunne få en mere specifik behandling, inklusiv genetisk familierådgivning.
Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik? F.eks. ved at: • give hurtigere diagnose • forbedre prognose • ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb • tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning • ændre valg af behandling	En præcis diagnose vil kunne afkorte et diagnostisk forløb og eventuelt gøre dette billigere. En præcis genetisk diagnose vil på nuværende tidspunkt kunne føre til en bedre og mere præcis behandling og mere viden om hvilken type opfølgning en given patient med en given genotype skal have. Det vil give grundlag for præcis behandling for eksempel med leptin ved svær overvægt med umåleligt lavt s-leptin trods normalt genetisk fedme-panel. Ved genetisk rådgivning vil man kunne identificere andre i familien og i visse tilfælde forbedre prognosen for kommende børn, specielt med henblik på fertilitet og risikoen for at føre tilstanden videre til børn.

Referencer:

1. Jee YH, Baron J, Nilsson O. New developments in the genetic diagnosis of short stature. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(4):541-7.
2. Clément K, Mosbah H, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: From gene to therapy. *Physiol Behav.* 2020;227:113134.
3. Akgumus G, Chang F, Li MM. Overgrowth Syndromes Caused by Somatic Variants in the Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT/Mammalian Target of Rapamycin Pathway. *J Mol Diagn.* 2017;19(4):487-97.
4. Eggermann T, Elbracht M, Kurth I, Juul A, Johannsen TH, Netchine I, et al. Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN). *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):144.

5. Tachmazidou I, Süveges D, Min JL, Ritchie GRS, Steinberg J, Walter K, et al. Whole-Genome Sequencing Coupled to Imputation Discovers Genetic Signals for Anthropometric Traits. Am J Hum Genet. 2017;100(6):865-84.

Indikation for <i>endokrinologiske patienter</i>	
Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.	9. Hypogonadotrop hypogonadisme - Isoleret nedsat sekretion af gonadotropin - DE230A Isoleret nedsat sekretion af gonadotropin - DE230D Kallmanns syndrom
Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)	Gruppen af patienter med hypogonadotrop hypogonadisme er en meget blandet gruppe, hvoraf nogle kun har hypogonadisme, mens andre har syndromlignende tilstande med involvering af andre organer også. Der er på nuværende tidspunkt mindst 26 kendte gener der kan være årsag til sygdom, men kun omkring 30% får i dag en genetisk diagnose (1).

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation	
Uafklaret patogenese/ætiologi?	Under alle omstændigheder.
Skal der være familiær disposition?	Nej. Arvegangen er varierende. En betydelig del af beskrevne varianter har været de novo. Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.
Er der særlige alderskriterier?	Nej
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Ja. Kliniske symptomer der godtgør mistanken om hypogonadotrop hypogonadisme.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt	Biokemiske analyser / radiologiske fund som tyder i retning af sjælden hypogonadotrop hypogonadisme. Genetiske paneler/exom

før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	kan være udført før helgenomanalyse. Men man kan også skride direkte til helgenomsekventering.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Ja, hypogonadotrope hypogonade tilstande der kan forklares på anden baggrund, som f.eks. morfika brug, anorexi, overtræning og andet. Endvidere konstitutionel sen vækst og pubertet, hypergonadotrop hypogonadisme og multipel hypofysehormon deficiens (2,3).
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for hypogonadisme og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtnings risiko.
Andet?	Nej

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	Det forventede antal nyhenviste patienter er 20 per år.
--	---

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

☒ Ja ☐ Nej

Angiv forventet samlet antal: 100 patienter.

Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart for patientgruppen.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år ☐

2 år ☐

3 år ☐

4 år ☐

5 år ☒

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel/exom undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik fastholdes. Det gælder fx ved mistanke om Kalmann syndrom. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering.

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelse er relativt lavt, anbefales det at undersøge med helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom. Det gælder fx ved mistanke om hypogonadotrop hypogonadisme uden oplagt årsag.

Ved sygdomme uden en specifik klinisk manifestation/diagnose anbefales helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?	Hvis diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer formentligt bekræftes med simpel PCR test for samme ændring.
Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)	Ja, trioanalyse kan være aktuel. Ca. 1-2 tilfælde per år.
Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient	Andet prøvemateriale end blod ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov) Analyse af somatiske varianter ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov) Analyse af mosaicisme ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov) Behov for anden dækning af genomet ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov) Der kan være behov for at foretage andre analyse, såsom methyleringsanalyse i sjældne tilfælde. Gentagne analyser under et patientforløb ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov) Andre behov ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov) Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.	Det samlede antal helgenomsekventeringer er 45 per år de første fem år, herefter 25 per år. Skøn ud fra 20 nyhenviste patienter, bidrag fra trioanalyser og 20 tidligere henviste patienter årligt.

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

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?	Skønnet 30% af patientgruppen får en diagnose med nuværende diagnostik, der bl.a. omfatter genpanelundersøgelse, hvor der for nuværende er nogen variation i hvilke genpaneler, der anvendes.
---	---

	Dvs. at 70% af patientgruppen vil være diagnostisk uafklaret med nuværende genetiske diagnostik. Grundlaget for disse tal er baseret på skøn og viden om hypogonadotrop hypogonadisme, litteratur (1-4) og opgørelser.
Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?	Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne øges fra 30% til 50-70% efter anvendelse af helgenomsekventering. Grundlaget for disse tal er baseret på viden om hypogonadotrop hypogonadisme, litteratur (1-4) og opgørelser.
Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?	Skønnet 30% af dem der får foretaget helgenomsekventering vil kunne få en mere specifik behandling, blive mere specifikt stratificeret med henblik på fremtidig chance for fertilitet og risiko for at give en bærertilstand videre til afkom. Grundlaget for disse tal er baseret på skøn og viden om hypogonadotrop hypogonadisme, litteratur (1-4) og opgørelser.
Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik? F.eks. ved at: • give hurtigere diagnose • forbedre prognose • ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb • tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning • ændre valg af behandling	En præcis diagnose vil kunne afkorte et diagnostisk forløb og eventuelt gøre dette billigere. En præcis genetisk diagnose vil på nuværende tidspunkt kunne føre til en bedre og mere præcis behandling og dette vil i nogle tilfælde også medføre en billigere behandling. Nogle får en diagnose, hvor de før ikke fik nogen diagnose. Det vil give grundlag for præcis behandling, kunne identificere andre i familien og i visse tilfælde forbedre prognosen, specielt med henblik på fertilitet og risikoen for at føre tilstanden videre til børn.

Referencer:

1. Délot EC, Vilain E. Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development. *Nat Rev Genet.* 2021.

2. Cangiano B, Swee DS, Quinton R, Bonomi M. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. *Hum Genet.* 2021;140(1):77-111.
3. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, Raivio T, Pitteloud N. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev.* 2019;40(2):669-710.
4. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(10):569-576.

Indikation for endokrinologiske patienter

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

10. Medfødt multipel hypofysedefekt

- ORPHA:95494 Multipel hypofysehormonmangel
- E23 Nedsat aktivitet og andre sygdomme i hypofysen

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Patienter har udfald af mere end 1 hypofysehormon; ingen kendt erhvervet forklaring (så som asfyksi, cerebrale tumorer, traumer, infektion eller blødning). Nogle er syndromale, fx med septo-optisk dysplasi (SOD), midtlinjedefekter, retardering, dysmorfe træk. Nogle identificeres kort efter fødslen (ex. drenge med mikropenis), andre har snigende debut over år.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Under alle omstændigheder.

Skal der være familiær disposition?

Nej, ofte er tilfælde med multipel hypofysedefekt de novo opståede.

Er der særlige alderskriterier?

Nej

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Ja. Kliniske symptomer der godtgør mistanken om genetisk årsag til multipel hypofysehormonmangel.

Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Biokemiske analyser / radiologiske fund MR som tyder i retning af genetisk årsag til multipel hypofysesvigt. Karyotype, array og genetiske paneler/exom kan være afprøvet før WGS, men ikke i alle tilfælde er der krav om paneler eller exom.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Tilstande med erhvervede årsager til multipel hypofysehormonmangel. Konstitutionel sen vækst og pubertet.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for medfødt multipel hypofysedefekt og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares, dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtnings risiko.
Andet?	

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	Det forventede antal nyhenviste patienter er 10 per år.
---	---

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

☒ Ja ☐ Nej

Angiv forventet samlet antal: 50 patienter.

Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart for patientgruppen.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år ☐

2 år ☐

3 år ☐

4 år ☐

5 år ☒

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel/exom undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik fastholdes. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering. Det gælder fx ved kendt hypofysesygdom i familien, som med patogene PIT eller PROP varianter.

I alle andre tilfælde anbefales det at undersøge med helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom. Det gælder fx ved mistanke om multipel hypofyseinsufficiens uden oplagt årsag.

Ved sygdomme uden en specifik klinisk manifestation/diagnose anbefales helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Hvis diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer formentligt bekræftes med simpel PCR test for samme ændring.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)	Ja, trioanalyse vil som hovedregel være aktuell.	
Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient	Andet prøvemateriale end blod	☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
	Analyse af somatiske varianter	☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
	Analyse af mosaicisme	☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
	Behov for anden dækning af genomet	☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
	Gentagne analyser under et patientforløb	☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
	Andre behov	☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventeringer per år for indikationen.	I alt 40 helgenomsekventeringer de første fem år, herefter 30. Skøn ud fra 10 nyhenviste patienter, bidrag med 20 fra trio og 10 tidligere henviste patienter årligt de første fem år.	

Diagnostisk udbytte og merværdi (Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)		
Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?	Baseret på den tilgængelige litteratur finder man på nuværende tidspunkt en genetisk årsag i mindre 10% af cases (1-3).	
Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?	Baseret på den tilgængelige litteratur vil man finde en genetisk årsag ved yderligere mindst 16% af cases (4).	
Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?	Skønnet 50% af dem der får stillet en diagnose efter WGS vil kunne få en mere specifik behandling og/eller en værdifuld genetisk familierådgivning (1).	

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

F.eks. ved at:

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

En præcis diagnose vil kunne afkorte et diagnostisk forløb og eventuelt gøre dette billigere. En præcis genetisk diagnose vil på nuværende tidspunkt kunne føre til en bedre og mere præcis behandling og mere viden om, hvilken type opfølgning en given patient med en given genotype skal have. Det vil give grundlag for præcis behandling. Genetisk rådgivning vil være værdifuld, fx ved påvist dominant arvegang trods evt. variabel fænotypi.

Referencer:

1. Cangiano B, Swee DS, Quinton R, Bonomi M. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. *Human genetics*. 2021;140(1):77-111.
2. Choi JH, Jung CW, Kang E, Kim YM, Heo SH, Lee BH, et al. Rare Frequency of Mutations in Pituitary Transcription Factor Genes in Combined Pituitary Hormone or Isolated Growth Hormone Deficiencies in Korea. *Yonsei Med J*. 2017;58(3):527-32.
3. Eggermann T, Elbracht M, Kurth I, Juul A, Johannsen TH, Netchine I, et al. Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):144.
4. Budny B, Zemojtel T, Kaluzna M, Gut P, Niedziela M, Obara-Moszyńska M, et al. SEMA3A and IGSF10 Are Novel Contributors to Combined Pituitary Hormone Deficiency (CPHD). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:368.

2: Laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen *endokrinologiske patienter* **Bemærk, at der er tale om et øjebliksbillede på daværende tidspunkt.**

Specialistnetværket har i løbet af deres arbejde identificeret og beskrevet, hvilke behov der er i den laboriemæssige håndtering samt hvilke specifikke analyser, der er nødvendige for at kunne diagnosticere og skabe direkte klinisk gavn og merværdi for den enkelte patient. Disse informationer er blevet vurderet af Nationalt Genom Center i forbindelse med beslutningsoplægget til styregruppen og udgør derfor ikke den endelige oversigt over tilgængelige analyser på Nationalt Genom Centers infrastruktur. Såfremt styregruppen godkender implementeringen af patientgruppen, vil de tekniske arbejdsgrupper blive involveret.

Indikationer:

1. Multiple endokrine neoplasier
3. Monogen diabetes
4. Sjældne thyroidea sygdomme
5. Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme
7. Disorders of sex development (DSD)
8. Sjældne vækstsyndromer og fedmesyndromer
9. Hypogonadotrop hypogonadisme
10. Medfødt multipel hypofysedefekt

Bioinformatiske analyser	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Bemærkninger
Trio analyse	Ja	
Germline	Ja	
CNV analyse	Ja	
Andre strukturelle varianter	Ja	Ikke nødvendigt for igangsættelse.
Somatiske varianter	Nej	
Mosaikker	Nej/ja	Ja, ved vækstsyndromer, DSD i nogle tilfælde. Ikke nødvendigt for igangsættelse men meget relevant ved vækstsyndromer.

Repeat expansions	Nej/ja	Ja, ved DSD og monogen diabetes. Ikke nødvendigt for igangsættelse
Øget dækning af genomet	Nej	Muligvis ifm. mosaikker
NGC's svartid (ekskl. Fortolkning)	Nej	
Prøvemateriale		
Blod	Ja	

Indikation:

2. Fækromocytom og paragangliom samt diagnostisk uafklarede bilaterale binyretumorer/hyper- /hypoplasier

Bioinformatiske analyser	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Bemærkninger
Trio analyse	Ja	
Germline	Ja	
CNV analyse	Ja	
Andre strukturelle varianter	I visse tilfælde	Ikke nødvendigt for igangsættelse.

Somatiske varianter	Ja	Ikke nødvendigt for igangsættelse.
Mosaikker	Nej	
Repeat expansions	Nej	
Øget dækning af genomet	Nej	Ved ønske om somatiske mutationer kan der fx ønskes dækning på 60x på tumurvæv.
NGC's svartid (ekskl. Fortolkning)	Nej	Angiv behov hvis helgenomsekventering (NGCs svartid) skal udføres hurtigere end 17-30 dage.
Prøvemateriale		
Blod	Ja	
Tumurvæv	Ja	Ikke nødvendigt for igangsættelse.

Indikation:

6. Glukoseforstyrrelser: organisk hypoglykæmi

Bioinformatiske analyser	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Bemærkninger
Trio analyse	Ja	
Germline	Ja	

CNV analyse	Ja	
Andre strukturelle varianter	Ja	Ikke nødvendigt for igangsættelse.
Somatiske varianter	Nej	
Mosaikker	Nej	
Repeat expansions	Nej	
Øget dækning af genomet	Nej	
NGC's svartid (ekskl. Fortolkning)	Nogle patienter behov for svar inden for 14 dage: ganske få inden for en uge	Angiv behov hvis helgenomsekventering (NGCs svartid) skal udføres hurtigere end 17-30 dage. Ikke nødvendigt for igangsættelse.
Prøvemateriale		
Blod	Ja	
Pancreasvæv	Ja	Ikke nødvendigt for igangsættelse.

3: Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling

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

Specialistnetværkets regionale repræsentanter har kortlagt det nuværende nationale set-up for udredning og behandling. Nedenstående oversigt er udarbejdet på baggrund af kortlægningen og udspecificerer hvilke regionale kliniske miljøer der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på genetiske undersøgelser for de enkelte indikationer. Dette skal bidrage til regionernes interne regionale organisering.

Indikation: Gælder samtlige indikationer for Region Nordjylland og Sjælland (godkendt den 7.10.2021)

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Nordjylland	- Exom - Mikroarray - Genpanel	- Endokrinologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital - Børneafdelingen, Aalborg Universitetshospital - Klinisk Genetisk afdeling, Aalborg Universitetshospital	Afd. for Molekylær Diagnostik, Aalborg Universitets Hospital (AAUH), eksterne nationale og internationale laboratorier	Afd. for Molekylær Diagnostik, AAUH, i samarbejde med Klinisk Genetik Afd., AAUH, eksterne nationale og internationale laboratorier	Rekvirerende afdelinger
Sjælland	Genpanel	Voksne: 1) Endokrinologiske ambulatorier på sygehusenes medicinske afdelinger. 2) Klinisk Genetikere. Børn: 1) Pædiatriske ambulatorier på sygehusene. 2) Klinisk Genetikere.	Klinisk Biokemisk Afdeling / Molekylærbiologisk Enhed SUH, Roskilde	Klinisk Biokemisk Afdeling / Molekylærmedicin Roskilde i samarbejde med de rekvirerende afdelinger og klinisk genetik. Molekylærbiologer i samarbejde med læger i KBA.	Den rekvirerende afdeling afgiver svar ud fra det kliniske svar der er udformet af den tolkende molekylærbiolog.

Indikation: 1. Multiple endokrine neoplasier (godkendt den 7.10.2021)

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Midtjylland	- Exom - Mikroarray - Genpanel	- Diabetes og hormonsygdomme, AUH - Pædiatrisk afd., AUH - Klinisk Genetisk afd., AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Rekvirerende afdelinger
Syddanmark	Genpanel	Endokrinologisk afd. M, OUH	Klin. Genetisk afd. OUH	Samme kliniske afdelinger som	Samme kliniske afdelinger som nævnt og

		- Endokrinologisk sektion, medicinsk afd., Svendborg, SLB, SSJ og SVS - Pædiatrisk afd., OUH, SLB, SSJ og SVS	Genomisk medicin, RH	nævnt og de klinisk genetiske afdelinger	de klinisk genetiske afdelinger
Hovedstaden	Genpanel	- Hormon-og Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet, KU - Klinisk Genetisk afdeling, KU	Genomisk medicin, Rigshospitalet, KU	Genomisk medicin, Rigshospitalet, KU og herefter evt. MDT konference med afd. for Hormon- og Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet, KU	Rekvirerende afdelinger

Indikation: 2. Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme (godkendt den 7.10.2021)

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Midtjylland	- Exom - Genpanel	- Diabetes og hormonsygdomme, AUH - Pædiatrisk afd., AUH - Klinisk Genetisk afd., AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Rekvirerende afdelinger
Syddanmark	Genpanel	- Endokrinologisk afd. M, OUH - Endokrinologisk sektion, medicinsk afd., Svendborg, SLB, SSJ og SVS - Pædiatrisk afd., OUH, SLB, SSJ og SVS	Genomisk Medicin, RH	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger
Hovedstaden	Genpanel	- Medicinske sygdomme, Hormon- og Stofskiftesygdomme, HGH, KU - Hormon-og Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet, KU - Klinisk Genetisk afdeling, Rigshospitalet, KU	Genomisk Medicin, RH	Genomisk medicin, Rigshospitalet, KU og herefter evt. MDT konference med afd. for Hormon- og Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet, KU	Rekvirerende afdelinger

Indikation: 3. Monogen diabetes (godkendt den 7.10.2021)

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Midtjylland	- Exom - Genpanel	- Diabetes og hormonsygdomme, AUH - Pædiatrisk afd., AUH - Klinisk Genetisk afd., AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Rekvirerende afdelinger

Syddanmark	- Exom - Genpanel	- Endokrinologisk afd. M, OUH - Endokrinologisk sektion, medicinsk afd., Svendborg, SLB, SSJ og SVS - Pædiatrisk afd., OUH, SLB, SSJ og SVS	Klin. Genetisk afd. OUH	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger
Hovedstaden	- Exom - Genpanel	Steno Diabetes Center, København Afd. for Børn og Unge, HGH, KU	Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, KU/ ved Prof. Torben Hansen	Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, KU/ ved Prof. Torben Hansen	Rekvirerende afdeling

Indikation: 4. Sjældne thyroidea sygdomme (godkendt den 7.10.2021)

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Midtjylland	- Exom - Mikroarray - Genpanel	- Pædiatrisk afd., AUH - Klinisk Genetisk afd., AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Rekvirerende afdelinger
Syddanmark	Genpanel	- Endokrinologisk afd. M, OUH - Endokrinologisk sektion, medicinsk afd., Svendborg, SLB, SSJ og SVS - Pædiatrisk afd., OUH, SLB, SSJ og SVS	- Klin. Genetisk afd., OUH - Genomisk Medicin, RH - Blueprint Genetics	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger
Hovedstaden	Exom	- Medicinske sygdomme, Hormon-og Stofskiftesygdomme, HGH, KU - Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, KU - Klinisk genetisk afd., Rigshospitalet, KU	- Genomisk medicin, Rigshospitalet, KU - Klinisk Genetisk afd., Rigshospitalet, KU	- Genomisk medicin, Rigshospitalet, KU - Klinisk Genetisk afd., Rigshospitalet, KU	Rekvirerende afdelinger

Indikation: 5. Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme (godkendt den 7.10.2021)

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Midtjylland	- Exom - Mikroarray - Genpanel	- Pædiatrisk afd., AUH - Klinisk Genetisk afd., AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Rekvirerende afdelinger
Syddanmark	- Exom - Genpanel	- Endokrinologisk afd. M, OUH - Endokrinologisk sektion, medicinsk afd.,	Klin. Biokemisk afd., AUH	Samme kliniske afdelinger som	Samme kliniske afdelinger som nævnt og

		Svendborg, SLB, SSJ og SVS	• Genomisk Medicin, RH	nævnt og de klinisk genetiske afdelinger	de klinisk genetiske afdelinger
Hovedstaden	Genpanel	• Pædiatrisk afd., OUH, SLB, SSJ og SVS • Hormon-og Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet, KU • Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, KU • Klinisk genetisk afd., Rigshospitalet, KU	• Genomisk medicin, Rigshospitalet, KU • Klinisk Genetisk afd., Rigshospitalet, KU	• Genomisk medicin, Rigshospitalet, KU • Klinisk Genetisk afd., Rigshospitalet, KU	Rekvirerende afdelinger

Indikation: 6. Organisk hypoglykæmi (godkendt den 7.10.2021)

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Midtjylland	• Exom • Mikroarray • Genpanel	• Pædiatrisk afd., AUH • Klinisk Genetisk afd., AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Rekvirerende afdelinger
Syddanmark	• Exom • Genpanel	• Endokrinologisk afd. M, OUH • Endokrinologisk sektion, medicinsk afd., Svendborg, SLB, SSJ og SVS • Pædiatrisk afd., OUH, SLB, SSJ og SVS	• Klin. Genetisk afd. OUH • Blueprint Genetics	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger
Hovedstaden	Genpanel	• Hormon-og Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet, KU • Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, KU	• Genomisk medicin, Rigshospitalet, KU • Klinisk Genetisk afd., Rigshospitalet, KU	• Genomisk medicin, Rigshospitalet, KU • Klinisk Genetisk afd., Rigshospitalet, KU	Rekvirerende afdelinger

Indikation: 7. Disorder of sex development (godkendt den 7.10.2021)

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Midtjylland	• Exom • Mikroarray • Genpanel	• Diabetes og hormonsygdomme, AUH • Pædiatrisk afd., AUH • Klinisk Genetisk afd., AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Rekvirerende afdelinger
Syddanmark	• Exom • Mikroarray	Pædiatrisk afd., OUH, SLB, SSJ og SVS	• Klin. Genetisk afd., OUH • Molekylær genetisk Laboratorium, RH	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger

Hovedstaden	Exom	- Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, KU - Hormon- og Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet, KU Klinisk Genetisk afd., Rigshospitalet, KU	Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet	Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet	De rekvirerende afdelinger
--------------------	--	--	---	---	----------------------------

Indikation: 8. Vækst og fedmesyndromer (godkendt den 7.10.2021)

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Midtjylland	- Exom - Mikroarray - Genpanel	- Pædiatrisk afd., AUH - Klinisk Genetisk afd., AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Rekvirerende afdelinger
Syddanmark	- Exom - Genpanel	- Endokrinologisk afd. M, OUH - Endokrinologisk sektion, medicinsk afd., Svendborg, SLB, SSJ og SVS - Pædiatrisk afd., OUH, SLB, SSJ og SVS	Blueprint Genetics	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger
Hovedstaden	- Exom - Genpanel	- Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, KU - Klinisk genetisk afd., Rigshospitalet, KU	Klinisk Genetisk afd., Rigshospitalet, KU	Klinisk Genetisk afd., Rigshospitalet, KU	Rekvirerende afdelinger

Indikation: 9. Hypogonadotrop hypogonadisme (godkendt den 7.10.2021)

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Midtjylland	- Exom - Mikroarray - Genpanel	- Diabetes og hormonsygdomme, AUH - Pædiatrisk afd., AUH - Klinisk Genetisk afd., AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Rekvirerende afdelinger
Syddanmark	- Exom - Genpanel	- Endokrinologisk afd. M, OUH - Endokrinologisk sektion, medicinsk afd., Svendborg, SLB, SSJ og SVS - Pædiatrisk afd., OUH, SLB, SSJ og SVS	Klin. Genetisk afd. , OUH og Blueprint Genetics	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger
Hovedstaden	Genpanel	Medicinske sygdomme, Hormon- og	Genomisk medicin, Rigshospitalet, KU	Genomisk medicin og hæmatologisk afd. Rigshospitalet	Rekvirerende afdelinger

		Stofskiftesygdomme, HGH, KU - Hormon-og Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet, KU - Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, KU	Klinisk Genetisk afdeling, Rigshospitalet, KU		
--	--	--	---	--	--

Indikation: 10. Medfødt multipel hypofysedefekt (godkendt den 7.10.2021)

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Midtjylland	- Exom - Mikroarray - Genpanel	- Diabetes og hormonsygdomme, AUH - Pædiatrisk afd., AUH - Klinisk Genetisk afd., AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Molekylær Medicinsk afdeling, AUH	Rekvirerende afdelinger
Syddanmark	- Exom - Genpanel	- Endokrinologisk afd. M, OUH - Endokrinologisk sektion, medicinsk afd., Svendborg, SLB, SSJ og SVS - Pædiatrisk afd., OUH, SLB, SSJ og SVS	Blueprint Genetics	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger	Samme kliniske afdelinger som nævnt og de klinisk genetiske afdelinger
Hovedstaden	Genom	- Medicinske sygdomme, Hormon- og Stofskiftesygdomme, HGH, KU - Hormon-og Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet, KU - Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, KU	- Genomisk medicin, Rigshospitalet, KU - Klinisk Genetisk afdeling, Rigshospitalet, KU	- Klinisk Genetisk afdeling, Rigshospitalet, KU - Genomisk medicin, Rigshospitalet, KU - herefter evt. MDT konference med afd. for Hormon- og Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet, KU	Rekvirerende afdelinger

4: Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger

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

Arbejdsgruppen drøftede de laboratorie- og analysemæssige behov på et møde den 13. oktober 2021.

Overordnet vurderede arbejdsgruppen, at de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen er dækkende beskrevet. Arbejdsgruppen tilkendegav, at den er enig i specialistnetværkets vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer, at implementering af patientgruppen til helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur påbegyndes.

Som en generel bemærkning fremførte arbejdsgruppen, at såfremt der inden for en indikation stilles mange diagnoser på baggrund af mosaikanalyse, bør helgenomsekventering som udgangspunkt ikke være første valg.

Som et generelt forbehold fremførte arbejdsgruppen, at patienter, der allerede er ekstensivt undersøgt genetisk for sygdomsdisponerende varianter, ikke er dem, der oplagt vil få størst diagnostiske udbytte og dermed heller ikke størst gavn af helgenomsekventering.

Følg [link](#) for medlemsliste.

5: Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger

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

Se [link](#) for medlemsliste.

Kommentering af anbefalinger fra specialistnetværk for *endokrinologiske patienter* (godkendt af arbejdsgruppen den 27. oktober 2021)

På baggrund af anbefalingerne tilslutter arbejdsgruppen sig, at patientgruppen tilbydes helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur.

Ja	Nej
X	

Kommentar:

Uddybende spørgsmål

Arbejdsgruppen vurderer:

- at den enkelte patient vil have klinisk gavn af adgang til helgenomsekventering i form af diagnostisk udbytte og merværdi ift. nuværende diagnostik.

I høj grad	I nogen grad	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
X				

Kommentar:

At den enkelte patient vil have klinisk gavn af adgang til helgenomsekventering i form af diagnostisk udbytte og merværdi ift. nuværende diagnostik.

- at helgenomsekventering tilfører klinisk værdi for den enkelte patient (eller patientgruppe), fx ved at afklare diagnose, betydning for prognose, forløb, valg af behandling mv.

I høj grad	I nogen grad	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
	X			

Kommentar:

- at helgenomsekventering giver særligt potentiale for de fremtidige patienter, hvor resultater, viden opsamling og forskning på kort sigt kan medføre forbedringer for patienterne og for fremtidig behandling baseret på forskning.

I høj grad X	I nogen grad	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
-----------------	--------------	---------------	-----------	-------------------

Kommentar:

- at tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen vil medføre adgang til hurtigere og bedre behandling nationalt.

I høj grad	I nogen grad X	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
------------	-------------------	---------------	-----------	-------------------

Kommentar:

Varierer for undergrupperne.

Evt. supplerende kommentarer

6: Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper

1. Baggrund

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

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

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

2. Nationale specialistnetværks formål og opgaver

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

Specialistnetværk har følgende overordnede opgaver:

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

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

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

2. Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling af patientgruppen.

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

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

3. Organisatorisk ramme

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

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

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

4. Specialistnetværkets medlemmer

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

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

Et specialistnetværk består af følgende medlemmer:

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

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

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

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

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

5. Møder og sekretariat

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

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

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

Kommissorium blev godkendt af styregruppen den 26. februar 2021.

Sagsnummer: 2104755. Dokumentnummer: 1650276.

7: Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)

Procesbeskrivelse: Ny proces for udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering.

På baggrund af drøftelsen på mødet i bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin den 30. januar 2020 har formandskabet udarbejdet en ny proces for udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur.

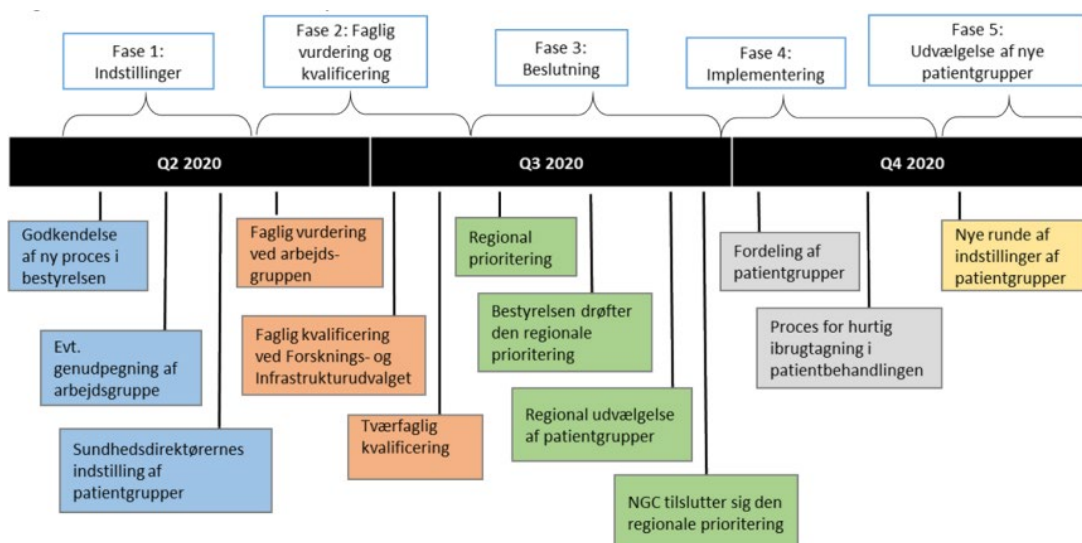
Processen består af fem faser, som skal sikre, at beslutningen om udvælgelse af patientgrupper både bliver transparent, af faglig høj kvalitet, og at de relevante parter bliver inkluderet i processen.

Overordnet tidsplan

Udvælgelsesprocessen er delt op i fem faser:

1. **Indstillinger:** Fasen skal sikre, at der er enighed om den nye proces og de faglige indstillinger, som allerede er blevet meldt ind. Derudover har regionernes sundhedsdirektører mulighed for at tilføje evt. yderligere indstillinger til udvælgelsesprocessen.
2. **Faglig vurdering og kvalificering:** De indstillinger, der er modtaget skal gennem en faglig vurdering og kvalificering, som skal danne grundlag for den endelige beslutning om udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering.
3. **Beslutning:** Regionernes sundhedsdirektører skal prioritere patientgrupperne på baggrund af de faglige vurderinger og kvalificeringer. Prioriteringen drøftes på et bestyrelsesmøde i bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin, hvorefter sundhedsdirektørerne foretager deres udvælgelse. Udvælgelsen tiltrædes af NGC.
4. **Implementering:** Beslutningen om udvælgelse af patientgrupper skal implementeres i sundhedsvæsenet med udgangspunkt i faglige behov, og at alle relevante patienter i hele landet får adgang til helgenomsekventering som en del af patientbehandlingen.
5. **Udvælgelse af nye patientgrupper:** Bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin og NGC skal initiere en ny proces for udvælgelse af yderligere patientgrupper til helgenomsekventering.

Figur 1 er et overblik over processen med overordnede tidsestimater:



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

- Voksne patienter med arvelige trombocytdfejekter. Indstillet af Dansk Hæmatologisk Selskab og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
- Børn og unge (0-17.9 år) med uafklaret cytopeni. Indstillet af Region Midt og Region Hovedstaden
- Patienter med arvelig hæmatologisk sygdom. Indstillet af Dansk Hæmatologisk Selskab
- Patienter med arvelig malign hæmatologisk sygdom. Indstillet af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik og Dansk Hæmatologisk Selskab

