



NATIONALT
GENOM CENTER

Statusrapport Erfaringer med national implemen- tering af helgenomsekventering

Patientgruppen
Neurogenetiske patienter



Indholdsfortegnelse

Formål og grundlag for statusrapporten	2
Specialistnetværk for patientgruppen <i>neurogenetiske patienter</i>	2
Patientgruppen <i>neurogenetiske patienter</i>	4
Ledelsesresumé.....	5
Resumé af patientcases.....	5
Resumé af klinikerinterview	5
Resumé af litteraturgennemgang.....	6
Resumé af internationale erfaringer	6
Status for implementering af helgenomsekventering for neurogenetiske patienter.....	7
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	9
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering	9
Klinikerperspektiv	11
Litteraturgennemgang.....	14
Internationale erfaringer	25
Referenceliste	28
Ordforklaring	30
Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data.....	1
Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang	3
Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang	10
Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen <i>neurogenetiske patienter</i>	10
Samlet resultat af litteraturgennemgang	21
Resumé af 15 artikler inkluderet til evidenssyntese	22
Referencer til evidenssyntesen (1A).....	44
Referencer angivet af specialistnetværket.....	45

Formål og grundlag for statusrapporten

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

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

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

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

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

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

Specialistnetværk for patientgruppen *neurogenetiske patienter*

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

Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Peter Johansen (<i>formand</i>)
Region Sjælland	Klinisk neurofysiologi	Martin Ballegaard
Region Syddanmark	Neurologi	Mustapha Itani
Region Hovedstaden	Neurologi	Jørgen Erik Nielsen
Region Midtjylland	Klinisk genetik	Uffe Birk Jensen (<i>næstformand</i>)
Region Nordjylland	Klinisk genetik	Tue Diemer
LVS*	Klinisk genetik	Suzanne Lindquist
LVS	Molekylærgenetisk diagnostik	Morten Dunø
LVS	Neurologi	Lena Hjerminde
LVS	Neuropædiatri	Line Carøe Sørensen
LVS	Klinisk neurologi	Jakob Christensen
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram		<i>Ingen udpeget</i>
Danske Patienter	Foreningen for ATAKSI / HSP	John Gerbild

*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

Møde 1 den 16. marts 2023: Specialistnetværket godkendte det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) for patientgruppen.

Møde 2 den 15. juni 2023: Specialistnetværket godkendte afsnit om internationale erfaringer, foreløbige resultater af litteratursøgning og deltog i interview.

Møde 3 den 7. september 2023: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview forud for møde 3, og godkendte statusrapporten på møde 3.

Møde 4 den 11. april 2024: Specialistnetværket drøftede opdatering af statusrapporten, herunder evt. nye væsentlige erfaringer, evt. supplerende patientcases samt opdateret driftsstatistik.

Referater kan findes på ngc.dk.

Patientgruppen *neurogenetiske patienter*

Resumé af specialistnetværkets anbefalinger fra 2022

De faglige anbefalinger for patientgruppen ([link](#)), som udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center, blev godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin den 7. juli 2022. Styregruppen godkendte i oktober 2023, at anbefalinger for og navn på indikationen *Tidlig debuterende demenssygdom, herunder FTD/ALS spektrum sygdom* blev suppleret med arvelig cerebral småkarssygdom, så det fremgår, at indikationen omfatter denne underindikation.

Herunder følger et kort resumé af specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen, dvs. indikationer for adgang til helgenomsekventering, samt specialistnetværkets beskrivelse af den forventede effekt af helgenomsekventering for patientgruppen (forventning på tidspunkt for udarbejdelse af den kliniske afgrænsning af patientgruppen).

Indikationer

For patientgruppen *neurogenetiske patienter* er følgende seks indikationer beskrevet i specialistnetværkets anbefalinger:

1. Tidligt debuterende demenssygdom og arvelig cerebral småkarssygdom
2. Hereditær neuropati
3. Hereditær ataksi og spastisk paraplegi
4. Mistanke om arvelig muskelsygdom
5. Arvelig basalgangliesygdom
6. Mistanke om arvelig epilepsi

Diagnostisk udbytte

Herunder er anført, hvor mange procent af patienterne, der forventes at få en genetisk diagnose ved anvendelse af helgenomsekventering:

- Tidligt debuterende demenssygdom, hereditær neuropati og arvelig basalganglie sygdom: ca. 35%
- Hereditær ataksi og spastisk paraplegi: ca. 40%
- Mistanke om arvelig muskelsygdom: ca. 30%
- Mistanke om arvelig epilepsi: ca. 25%.

Forventet klinisk effekt

- Hurtigere diagnose
- Identifikation af kompleks genetisk baggrund
- Identifikation af patogene varianter uden for de kodende områder
- Bedre prognostisering
- Tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- Mere specialiseret opfølgning
- Bedre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- Bedre praksis for patientgruppen
- Mere specifik behandling og forebyggelse
- Muliggøre prädiktiv test af raske, og give handlemuligheder i forbindelse med graviditet.

Ledelsesresumé

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

Der er sekventeret i alt 1645 prøver for patientgruppen neurogenetiske patienter. Over de seneste 6 mdr. (1/10 2023 - 1/4 2024) er der modtaget 68% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter på 149 prøver per måned for nyhenviste patienter dvs., at der over de seneste 6 måneder i gennemsnit er rekvireret 100 prøver pr. måned.

Specialistnetværket har bl.a. peget på følgende forhold, der vurderes at have påvirket antallet:

- Der har været et stort arbejde ift. at få basis for analyserne klar.
- Ventetid fra henvisning til at patienter får tid.
- Nogle patienter under denne patientgruppe bliver registreret under sjældne sygdomme.

Denne rapport indeholder ikke kliniske patientdata. Det er forventningen og forhåbningen, at perspektiverne fra denne statusrapport over tid underbygges med kliniske kvalitetsdata og følgeforskning. Erfaringerne indsamlet i denne statusrapport vil indgå i den afsluttende rapport for implementering af helgenomsekventering for patientgrupperne, der udfærdiges medio 2024.

Resumé af patientcases

En case viser, at hvis helgenomsekventering var brugt som førstevalg, fremfor mindre genetiske undersøgelser, så kunne patienten have fået en diagnose tidligere, da den pågældende genetiske ændring kun kunne findes med helgenomsekventering. Den genetiske diagnose har betydet mulighed for familieudredning, hvorved en ikke-afficeret bror fx kunne undgå et omfattende kontrolprogram, og at patienterne i fremtiden kan tilbydes individualiseret kontrolprogram samt evt. prænatal genetisk diagnostik eller ægsortering.

En anden case, præsenteret under interviewet, viser, at helgenomsekventering kan bruges til at bekræfte at patienten får den mest optimale behandling og derved forbedret overlevelse.

Et andet eksempel fra interviewet vedrører en patient med neuromuskulær sygdom, hvor helgenomsekventering viste en sygdomsdisponerende variant, der ikke var fundet ved tidligere genetiske analyser. Den genetiske diagnose betød bl.a. at patientens børn kunne frikendes genetisk.

Resumé af klinikerinterview

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

Erfaringer med implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Genetik bliver hurtigere en del af patientudredning end tidligere, og adgangen til helgenomsekventering opleves positivt, derved at patienterne får tilbudt den mest omfattende analyse i første omgang. Det vurderes, at det diagnostiske udbytte ved brug af helgenomsekventering ift. hidtil genetisk uafklarede patienter er øget med ca. fem procentpoint. Herudover er det forventningen, at udbyttet øges yderligere over tid via mulighed for reanalyse af helgenomdata. Den grundige udredning med helgenomsekventering betyder, at der spares andre undersøgelser, og at det giver andre typer af gevinster andre steder i sundhedssystemet, ikke mindst i forbindelse med udredning af børn. Øget volumen af prøver har medført øget svartid på prøverne, og det anbefales, at der arbejdes henimod at sikre bedre overensstemmelse mellem prøvevolumen og fortolkningskapacitet, samt at patientinformation optimeres.

Erfaringer med national implementering

National implementering har ført til bredere kontakt på tværs af teams og afdelinger, fx mellem kliniske genetikere og neurologer, og en fælles national platform opleves som en gevinst. Sidstnævnte har positiv betydning i flere sammenhænge, herunder i internationalt samarbejde samt i patientforeningers dialog eksempelvis med medicinalindustrien.

Interviewdeltagerne fremhævede, at den nationale implementering af helgenomsekventering er vigtig for udviklingen af viden, samt for at flere patienter får mulighed for deltagelse i det stigende antal kliniske forsøg med biologisk/personlig medicin, hvilket fremmer udviklingen af lægemidler.

På et opfølgende møde i specialistnetværket i april 2024 pegede specialistnetværket på, at det kan være tungt at få håndteret ændringsønsker til pipeline og reanalyse kan ligeledes være logistisk tungt at håndtere, fx pga. forskel mellem referencegenomer eller sekventeringsmaskiner.

Patientrepræsentanten understregede, at det har stort betydning for patienterne, at der er gjort et grundigt arbejde med udarbejdelse af nationale anbefalinger og at implementering er godt i gang nationalt. Det giver tryghed for patienterne, at der opleves bedre flow i arbejdet med at stille diagnoser.

Resumé af litteraturgennemgang

Litteraturgennemgangen inkluderer i alt 15 artikler, som vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser, herunder helexom - og/eller helgenomsekventering. Artiklerne vurderes at være repræsentative for patientgruppen samt at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen generelt.

I litteraturen fremhæves sjældne neurologiske/neurogenetiske tilstande som klinisk og genetisk heterogene, ofte med brede og overlappende fænotyper, hvorfor (omfattende) genetisk udredning spiller en central rolle i diagnostisk afklaring af patienterne. Foreneligt hermed anbefaler tre internationale kliniske retningslinjer, at der tilbydes omfattende genetisk udredning med helexom - og/eller helgenomsekventering som førstevalg hos hhv. børn og unge med udviklingsforstyrrelser/intellektuelt handicap og/eller medfødte misdannelser, hos personer med neuroudviklingsforstyrrelser, og hos personer med epilepsi af ukendt årsag.

Klinisk effekt for patientgruppen beskrives generelt som at opnå diagnostisk afklaring, hvilket kan have behandlingsmæssig eller prognostisk betydning. I forhold til patientgruppen fremhæver flere artikler særligt at en diagnose giver afslutning på en ofte langvarig diagnostisk odysse, der i ét studie i gennemsnit varede 75 måneder, med 68 hospitalsbesøg. Nogle studier rapporterer klinisk effekt hos 80-100% af dem, der får en genetisk diagnose. Konkret klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives at være ændret klinisk håndtering på kort eller lang sigt (fx ændret behandling eller individualiseret opfølgning/kontrol hos 16-46%), mulighed for genetisk rådgivning, familieudredning og reproduktive muligheder, samt for nogle adgang til kliniske forsøg. Vurdering af evidenskvalitet blandt de 15 inkluderede artikler indikerer, at der foreligger relativt solid evidens for anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen.

Resumé af internationale erfaringer

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

Status for implementering af helgenomsekventering for neurogenetiske patienter

I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen blev det estimeret, at der skal benyttes ca. 1790 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen for nyhenviste patienter. Derudover estimerede specialistnetværket, at der var behov for yderligere 714 helgenomsekventeringer til tidligere henviste patienter samlet over det første år. Der er sekventeret i alt 1645 prøver for patientgruppen neurogenetiske patienter. Over de seneste 6 mdr (1/10 2023 -1/4 2024) er der modtaget 68% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter på 149 prøver per måned for nyhenviste patienter.

Specialistnetværkede drøftede på møde den 7. september 2023 forholdet mellem estimeret antal prøver og faktisk antal rekvirerede prøver. For patientgruppen neurogenetiske patienter er det rekvireret 62% af det forventede antal nyhenviste patienter per august 2023.

Specialistnetværket pegede på følgende forhold, der vurderes at have påvirket antallet:

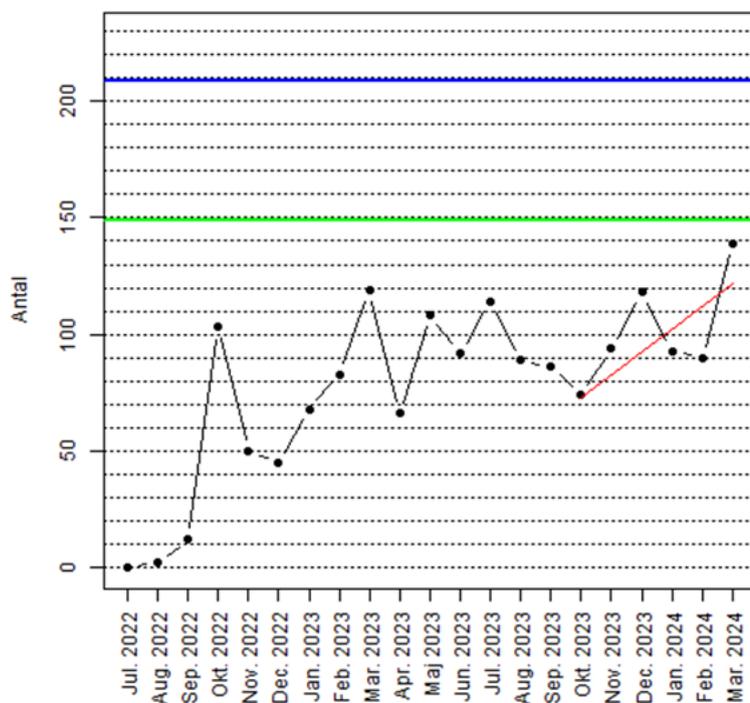
- Der har været et stort "startgebyr" ift. at få panelerne klar.
- Ventetid fra henvisning til at patienter får tid.
- Nogle patienter, som bliver registreret under sjældne sygdomme.
- Antal rekvirerede prøver fra Region Sjælland vurderes at være lavere end forventet, men det kan skyldes, at prøver fra patienterne i Region Sjælland kan blive rekvireret fra Region Hovedstaden ifm. at patienterne er blevet set på afdelinger, der har højt specialiseret funktion.

På et opfølgende møde i april 2024 havde specialistnetværket følgende bemærkninger til driftsstatistikken: Specialistnetværket noterede, at tendensen er opadgående, men pegede på, at der kan være flaskehalse fx på neurologiske afdelinger ift. at se patienterne og herunder få rekvireret prøver i de tilfælde, hvor patienterne opfylder kriterierne. Der opleves ikke barrierer ift. implementering af tilbuddet om helgenomsekventering.

Ift. børn er der overlap til patientgruppen børn og voksne med *sjældne sygdomme*, hvorfor et vist antal prøver kan være rekvireret under den gruppe.

Specialistnetværket nævnte ønske til udvidelse af de diagnostiske værktøjer i form af bedre detektion af repeat sygdomme ud fra WGS-data, hvorved andre supplerende analyser på sigt kunne udelades.

Neurogenetiske patienter



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

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

Region/sted	Okt. 2023	Nov. 2023	Dec. 2023	Jan. 2024	Feb. 2024	Mar. 2024
Hovedstaden	20	48	51	35	33	34
Midtjylland	25	25	39	20	23	45
Nordjylland	8	6	9	8	10	18
Sjælland	5	2	0	12	4	9
Syddanmark	15	13	19	18	18	30
Færøerne	0	0	0	0	2	3
Grønland	1	0	0	0	0	0
Total	74	94	118	93	90	139

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering

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

Patientcase fra patientgruppen neurogenetiske patienter

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

Ved prænatal jordemoderundersøgelse uge 38 blev abnorm hjerterytme observeret, hvilket resulterede i subakut kejsersnit. EKG viser 2. grad blok (forstyrrelse i hjertets ledningssystem). Hjerte ultralyd detekterer flere ekkogene foci (abnormiteter/hvide pletter) i hjertets muskelvæv. Resultaterne svarede til, hvad der kan ses ved tuberøs sklerose-kompleks (TSC), en tilstand som kan give knudedannelser (godartede tumorer), også kaldet hamartomer, i mange forskellige væv i kroppen. Knudedannelserne opstår hyppigst i hud, hjerne, hjerte, lunger, nyrer, øjne og tænder. Knudedannelserne er i sig selv godartede, men de kan trykke på og forstyrre funktionen af de normale celler og organer, og derved potentielt give mange forskellige symptomer.

CT-scanning af hjernen viste flere karakteristiske, godartede ændringer, som kan ses ved tuberøs sklerose-kompleks. Ingen tumorer blev identificeret. Ultralyd af nyrerne var normal. I en alder af 13 måneder beskriver klinisk undersøgelse en sund dreng.

I voksen alder har patienten udviklet angiomyolipomer (godartede knuder) i nyrerne i overensstemmelse med TSC. Angiomyolipomer forekommer hos 70-80 % af unge og voksne med TSC. Disse kan vokse sig store og forårsage smerter og eventuelt blødninger. Personer med TSC har desuden øget risiko for at udvikle nyrekræft i forhold til andre.

Der laves en grundig klinisk undersøgelse af forældrene, der omfattede hjerne-MR, nyre ultralyd og hudundersøgelse af uddannet hudlæge, som alle var negativ for TSC-relaterede ændringer.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Standard molekylær diagnostik afslørede ikke den patogene variant i de to gener, TSC1 og TSC2, som er forbundet med tuberøs sklerose-kompleks. Helgenomsekventering bekræftede, at exoner og exon-intronrænser var uden patogene varianter, men afslørede en de novo (nyopstået) dyb intronisk sygdomsfremkaldende variant hos patienten, der ikke blev påvist hos forældrene. Varianten var kun tidligere beskrevet i mosaikform hos én patient.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

På baggrund af påvisning af den sygdomsfremkaldende variant kan der tilbydes prænatal diagnostik i form af moderkageprøve, alternativt evt. ægsortering i forbindelse med evt. kommende graviditeter. Der er 50% risiko for at et barn får TSC, hvis én af forældrene har sygdommen. Desuden tilbydes patienter med tuberøs sklerose livslang opfølgning på relevante specialafdelinger, afhængigt af symptomer og kliniske fund, ligesom målrettet medicinsk behandling kan lindre symptomerne hos nogle patienter. Patientens bror kunne testes negativ for varianten, og slipper for at bekymre sig om at udvikle tuberøs sklerose og eller give sygdommen videre til fremtidige børn.

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

Udredning med helgenomsekventering som førstevalg ville potentielt kunne have forkortet udredningsforløbet sammenholdt med diverse panelundersøgelser.

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

For patienten og patientens familie har det haft stort betydning at få en forklaring (diagnose) på de symptomer, patienten oplevede. Det giver dem ro, at de nu kender diagnosen og ved, hvad der kan gøres (prænatal diagnostik og målrettet kontrol).

Klinikerperspektiv

Specialistnetværket havde på møde i april 2024 følgende tilføjelser til det tidligere afholdte interview: Specialistnetværket pegede på, at det kan være tungt at få håndteret ændringsønsker til pipeline. Omvendt blev det bemærket, at processen med at få lavet justeringer til specialistnetværkets oprindelige inklusionsindikationer og -kriterier forløb meget hurtigt.

Ift. reanalyse fremhævede specialistnetværket, at der har været flere tilfælde, hvor det har ført til diagnose. Dog kan reanalyse være logistisk tungt at håndtere, fx pga. forskel mellem referencegenomer eller sekventeringsmaskiner.

Patientrepræsentanten understregede, at det har stort betydning for patienterne, at der er gjort et grundigt arbejde med udarbejdelse af nationale anbefalinger og at implementering er godt i gang nationalt. Det giver tryghed for patienterne, at der opleves bedre flow i arbejdet med at stille diagnoser.

Det semistrukturerede fokusgruppeinterview med sundhedsfagligt personale og patientrepræsentant blev afholdt den 15. juni 2023. Der deltog i alt 11 personer i interviewet. Sammenfatningen af interviewet har været forelagt og er godkendt af deltagerne. Interviewet afspejlede nedenstående perspektiver.

Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for jeres arbejde?

Adgangen til at kunne tilbyde patienterne helgenomsekventering som led i diagnosticering har betydet, at genetik hurtigere bliver en del af patientudredning end tidligere. Klinikerne oplever adgangen til helgenomsekventering positivt, derved at patienterne får tilbudt den mest omfattende analyse i første omgang, og at analysen fx også omfatter kopitalsvarianter (CNV).

Også i de tilfælde, hvor der ikke findes patogene varianter, opleves brugen af helgenomsekventering positivt, idet klinikerne så ved, at der i form af genetisk diagnostik (for indeværende) ikke er yderligere analyser, der kan tilbydes patienterne.

Klinikerne fremhæver det også som en fordel at kunne fortælle patienterne, at man kan genbesøge data fra deres analyse, i takt med at der opnås ny viden om sygdomsgener eller varianter betydning.

Med adgangen til helgenomsekventering oplever klinikerne at have fået nogle fantastiske datasæt, som har gjort feltet endnu mere spændende, men samtidigt, i kraft af at flere patienter tilbydes genetisk udredning med helgenomsekventering, oplever klinikerne også øget svartid på prøverne, hvilket er en væsentlig belastning for patienterne.

Hvordan stemmer effekterne med jeres forventninger?

Klinikerne fremhævede, at teknologien har medført, at flere gener er blevet inkluderet i genpanelerne efter implementering af tilbuddet.

For nuværende vurderede klinikerne, at det diagnostiske udbytte ved brug af helgenomsekventering ift. hidtil genetisk uafklarede patienter er øget med ca. fem procentpoint.

Hvad er alternativet til helgenomsekventering?

Det nationale tilbud om helgenomsekventering har medført strukturelle ændringer på de kliniske afdelinger, ændringer af workflows, ansættelse mv., og i mange tilfælde er helgenomsekventering standardanalyse for patientgruppen. På den baggrund er muligheden for at rulle udviklingen tilbage utænkelig for klinikerne, der som alternativ til helgenomsekventering snarere har fokus på den videre teknologiske udvikling: *WGS short-read er det bedste vi kan nu, men det forbedres hele tiden – WGS er trin på vejen, mere end en forkromet løsning på alt. Men et vigtigt skridt.*

Endvidere blev det fremført, at patientforeninger indenfor dette område næppe vil kunne acceptere en tilbagerulning.

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

Interviewdeltagerne fremhævede en case med en ung mand, der har haft svær epilepsi siden barndommen, og som var generet af bivirkninger til medicinen. Helgenomsekventeringen viser kendt, patogen variant, og resultatet bekræfter, at hans medicin netop er den mest effektive behandling ved den type af epilepsi han har – havde han ikke fået rigtig medicin fra start, havde han formodentlig ikke overlevet så længe.

Et andet eksempel vedrører en patient med neuromuskulær sygdom, hvor tidligere genetisk undersøgelse var uden fund. Helgenomsekventering viste en sygdomsdisponerende variant (CNV i intron), der ikke ville være fundet ved de tidligere analyser. Den genetiske diagnose betød bl.a. at patientens børn kunne friken- des genetisk.

Hvilke udfordringer er der ved at tilbyde helgenomsekventering?

Interviewdeltagerne pointerede vigtigheden af at optimere patientinformationen, for at sikre at patienterne har den fornødne forståelse for hvad helgenomsekventering går ud på, herunder hvor omfattende analysen er. Klinikerne fremhævede igen, at volumen er en udfordring og understregede, at det er vigtigt at sikre, at det er de patienter, som forventes at have gavn af analysen, som får tilbuddet, samt at der arbejdes henimod at sikre bedre overensstemmelse mellem prøvevolumen og fortolkningskapacitet.

Herunder blev det endvidere understreget, at der fortsat bør være opmærksomhed på udførelse af relevante pa- rakliniske undersøgelser forud for helgenomsekventering.

Omvendt blev det også fremhævet, at den grundige udredning med helgenomsekventering betyder, at der spares andre undersøgelser, og at det giver andre typer af gevinster andre steder i sundhedssystemet, ikke mindst i forbindelse med udredning af børn.

Brede perspektiver på national implementering

Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet?

Arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer har ført til bredere kontakt på tværs af teams og afdelinger, fx mellem kliniske genetikere og neurologer.

Det blev herunder bemærket, at arbejdet med patientinformation knyttet til samtykkeerklæringen, særligt afsnit om sekundære fund, har haft den positive konsekvens, at det har bidraget til øget samarbejde mellem klinikere og kliniske genetikere.

Som en konsekvens af den nationale implementering er der blevet etableret netværk med de 17 patient- grupper som afsæt, og det opleves af klinikerne som en positiv gevinst, der bidrager til udvikling af områ- det.

Både blandt klinikere og patientrepræsentant blev der givet udtryk for, at det er en gevinst at have fået en fælles national platform. Det har positiv betydning i flere sammenhænge, herunder i internationalt samarbejde samt i patientforeningers dialog eksempelvis med medicinalindustrien.

Herudover blev det særligt fremhævet som en gevinst ved arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indi- kationer, at patientforeningen har været repræsenteret i arbejdet. Det giver et vigtigt input, som klinikerne ellers ikke nødvendigvis får i deres daglige arbejde.

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

Interviewdeltagerne fremhævede, at den nationale implementering af helgenomsekventering er vigtig for udviklingen af viden, samt for at flere patienter får mulighed for deltagelse i det stigende antal kliniske forsøg med biologisk/personlig medicin, hvilket fremmer udviklingen af lægemidler – det gælder overordnet og er ikke alene relateret til effekter specifikt for den enkelte patientgruppe.

Endvidere blev det understreget, at vi skal huske på, at der også ofte er behandlingsmæssig konsekvens, når der ikke er fund af en arvelig komponent. Det kan fx have betydning for hvilken type af behandling patienter tilbydes, herunder behandling man ikke tilbyder, hvis der er fund af en arvelig komponent.

Endelig blev det understreget, at det grundlæggende er vigtigt at kunne tilbyde state-of-the art undersøgelser til patienterne.

Litteraturgennemgang

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

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

Patientgruppen *neurogenetiske patienter* omfatter seks forskellige indikationer:

1. Tidligt debuterende demenssygdom herunder FTD/ALS spektrum sygdom
2. Arvelig neuropati
3. Arvelig ataksi og spastisk paraplegi
4. Mistanke om arvelig muskelsygdom
5. Arvelige basalgangliesygdomme
6. Mistanke om arvelig epilepsi

Patientgruppen *neurogenetiske patienter* er særdeles heterogen, og omfatter mange individuelt sjældne sygdomme, som yderligere kan have et bredt fænotypisk spektrum og dermed potentielt kan høre under flere indikationer. Litteraturgennemgangen søgte som udgangspunkt at belyse effekt af helgenomsekventering for patientgruppen som helhed.

Databasesøgning blev gennemført i april 2023 i PubMed databasen. Søgning efter sekundærlitteratur fra de seneste fem år resulterede i identifikation af artikler, der hovedsageligt omhandler neuroudviklingsforstyrrelser (neurodevelopmental disorders (NDD)) og epilepsi, og dermed ikke vurderes at være repræsentative for hele patientgruppen. Søgningen efter sekundærlitteratur er derfor suppleret med søgning efter primærlitteratur.

Artikler blev screenet ud fra inklusionskriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Kun studier, der benyttede helexom- og/eller helgenomsekventering (WES/WGS), og som opgjorde en form for klinisk effekt som outcome, blev inkluderet. Studier med få (færre end ti) patienter og/eller snævert fokus på specifikke gener/sygdomme blev ekskluderet for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

Ved litteraturgennemgangen blev identificeret i alt 15 artikler, der udgør evidensgrundlag i litteraturgennemgangen, herunder otte sekundærartikler (Koens et al. 2021; Malinowski et al. 2020; Manickam et al. 2021; Ontario Health (Quality) et al. 2020; Sheidley et al. 2022; Smith et al. 2023; Srivastava et al. 2019; Strnadová et al. 2022) og syv primærartikler (Grassano et al. 2022; Ibañez et al. 2022; Lee et al. 2021; McLean et al. 2023; Mitani et al. 2021; Smedley et al. 2021; van der Sanden et al. 2023).

De udvalgte artikler relateret til patientgruppen *neurogenetiske patienter*

De 15 inkluderede artikler vedrører børn (n=3), børn og voksne (n=8), eller voksne (n=2), mens populationen ikke er afgrænset aldersmæssigt i to artikler, der formodes at vedrøre primært hhv. børn og voksne (Srivastava et al. 2019; Strnadová et al. 2022). De fleste artikler vedrører kohorter fra og/eller studier udgået fra vestlige lande.

Blandt de otte sekundærartikler vedrører fem artikler neuroudviklingsforstyrrelser (neurodevelopmental disorders (NDD)) og/eller intellektuelt handicap (Malinowski et al. 2020; Manickam et al. 2021; Ontario Health (Quality) et al. 2020; Srivastava et al. 2019; Strnadová et al. 2022), mens to artikler vedrører epilepsi

(Sheidley et al. 2022; Smith et al. 2023), og én vedrører bevægeforstyrrelser på baggrund af medfødte stofskiftesygdomme (Koens et al. 2021).

De syv primærartikler omfatter et bredere spektrum af neurogenetiske tilstande, herunder to artikler vedrørende NDD (Mitani et al. 2021; van der Sanden et al. 2023), og tre artikler om neurogenetiske sygdomme i bred forstand (Ibañez et al. 2022; Lee et al. 2021; McLean et al. 2023). Én artikel vedrører patienter med sjældne sygdomme generelt, hvoraf neurologiske tilstande var blandt de hyppigste indikationer (Smedley et al. 2021), og én artikel vedrører patienter med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) (Grassano et al. 2022). Som nævnt ovenfor er der således særligt blandt sekundærartiklerne en overvægt af studier vedrørende NDD og epilepsi, mens artikler vedrørende specifikke indikationer som fx demens er underrepræsenteret. De inkluderede artikler vurderes dog samlet set at være repræsentative for patientgruppen *neurogenetiske patienter*.

De 15 artikler vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser, herunder WES og/eller WGS (n=13) eller WES (n=2), og vurderes at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen generelt.

De 15 inkluderede studier vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser, inklusive WES og/eller WGS (n=13) eller WES (n=2), hos patienter med et bredt spektrum af sjældne neurologiske/neurogenetiske tilstande, hvor hovedparten vedrører kohorter med neuroudviklingsforstyrrelser (NDD) og/eller intellektuelt handicap, epilepsi, eller brede kohorter med neurogenetiske tilstande.

Flere artikler fremhæver sjældne neurologiske/neurogenetiske tilstande som klinisk og genetisk heterogene, ofte med brede og overlappende fænotyper, hvorfor (omfattende) genetisk udredning spiller en central rolle i diagnostisk afklaring af patienterne. Foreneligt hermed anbefaler tre internationale kliniske retningslinjer/multidisciplinær konsensus statement omfattende genetisk udredning med WES og/eller WGS som førstevalg hos hhv. børn og unge med udviklingsforstyrrelser/intellektuelt handicap (DD/ID) og/eller medfødte misdannelser (congenital anomalies (CA)) (Manickam et al. 2021), hos personer med neuroudviklingsforstyrrelser (NDD) (Srivastava et al. 2019), og hos personer med epilepsi af ukendt årsag (Smith et al. 2023).

I fire systematiske reviews rapporteres diagnostisk udbytte af WES/WGS på 37-38% hos personer med DD/ID/CA (Manickam et al. 2021; Ontario Health (Quality) et al. 2020), og på 36% hos personer med NDD (Srivastava et al. 2019), mens diagnostisk udbytte var 24% og 48% ved hhv. WES-baseret og WGS-baseret analyse hos personer med epilepsi (Sheidley et al. 2022). Diagnostisk udbytte varierede yderligere på tværs af de 15 studier, fra 17% til 75.2% opgjort for den samlede kohorte. Forskelle i diagnostisk udbytte relateres til forskelle i studiepopulationer, anvendt metode, diagnostisk strategi mm. I flere studier rapporteres højere diagnostisk udbytte relateret til bl.a. analysemetode (højere udbytte ved WES/WGS-baseret analyse end mindre omfattende analyser), familiær disposition, konsanguinitet, tidlig sygdomsdebut, sværhedsgrad af sygdom og/eller forekomst af komorbiditeter.

Klinisk effekt beskrives forskelligt i de inkluderede studier, enten som case-eksempler, opgjort for kohorten som helhed, eller en kombination. Klinisk effekt beskrives bredt som at opnå diagnostisk afklaring, herunder klassifikation af evt. undertyper med behandlingsmæssig eller prognostisk betydning. Klinisk effekt af en genetisk diagnose rapporteres bl.a. som ændret klinisk håndtering (beskrevet hos 16.7-30%), supplerende undersøgelser eller opfølgning (beskrevet hos 10-46.4%), eller adgang til kliniske forsøg m.m. Nogle studier beskriver klinisk effekt for patienten/familien hos 80-100% med en genetisk diagnose, vurderet som afsluttet diagnostisk odysseé, mulighed for genetisk rådgivning, familieudredning og/eller reproduktive muligheder (Malinowski et al. 2020; Ontario Health (Quality) et al. 2020; Sheidley et al. 2022; Srivastava et al. 2019).

Nogle studier beskriver effekt bredere som personlig gavn, fx at opnå viden om eller få en genetisk diagnose (Strnadová et al. 2022), og studier af værdier og præferencer hos patienter og deres familier peger på konsekvent gavn af at søge en diagnose igennem genetisk udredning (Manickam et al. 2021; Ontario Health (Quality) et al. 2020).

Flere studier beskriver begrænsninger i form af at neurogenetiske tilstande er individuelt sjældne og heterogene, ofte publiceret i små og potentielt selekterede kohorter, med begrænset generaliserbarhed. Hertil kommer forskelle i studiepopulationer samt studie- og analysemetoder m.m., der vanskeliggør sammenligning på tværs af studierne. Flere studier nævner behov for mere og systematisk forskning om indikation for og effekt af genetisk diagnostik for patientgruppen. Desuden nævnes behov for standardisering ift. fx analyse og fortolkning.

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

Evidenssyntese

Sekundærlitteratur

De otte sekundærartikler omfatter:

Fem artikler vedrørende neuroudviklingsforstyrrelser (NDD):

1. Systematisk review af Malinowski et al. og en arbejdsgruppe under the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Review af 167 artikler om klinisk effekt af WES/WGS hos børn og unge med NDD, herunder udviklingsforstyrrelser/intellektuelt handicap (DD/ID) og/eller medfødte misdannelser (congenital anomalies (CA)) (Malinowski et al. 2020).
2. Health Technology Assessment (HTA) af Ontario Health (Quality), Canada, om brug af WES/WGS hos børn og voksne med DD/ID/CA (Ontario Health (Quality) et al. 2020).
3. Klinisk retningslinje af Manickam et al. fra the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) om brug af WES/WGS hos børn og unge med DD/ID/CA (Manickam et al. 2021).
4. Meta-analyse og multidisciplinær konsensus statement af Srivastava et al. om brug af WES hos personer med NDD (Srivastava et al. 2019).
5. Systematisk review af Strnadová et al. om holdninger til og erfaringer med genetisk udredning hos personer med intellektuelt handicap. Review af syv studier der bl.a. benytter WES (Strnadová et al. 2022).

To artikler vedrørende epilepsi:

6. Systematisk review af Sheidley et al. om diagnostisk udbytte og klinisk effekt af genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos børn og voksne med epilepsi (Sheidley et al. 2022).
7. Klinisk retningslinje af Smith et al. fra the National Society of Genetic Counselors om genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos børn og voksne med epilepsi (Smith et al. 2023).

Én artikel vedrørende bevægeforstyrrelser:

8. Systematisk review af Koens et al. om bevægeforstyrrelser på baggrund af medfødte stofskiftesygdomme. Review af 97 studier med unge og voksne udredt med next-generation sequencing (NGS) inkl. WES/WGS (Koens et al. 2021).

Fem sekundærartikler vedrørende neuroudviklingsforstyrrelser (NDD):

Ad 1, 2, og 3: Det systematiske review af Malinowski et al. (Malinowski et al. 2020) og Health Technology Assessment (Ontario Health (Quality) et al. 2020) vedrører genetisk udredning med WES/WGS hos (primært) børn og unge med NDD, herunder udviklingsforstyrrelser/intellektuelt handicap (DD/ID) og/eller medfødte misdannelser (congenital anomalies (CA)). De to studier danner grundlag for den kliniske retningslinje om brug af WES/WGS hos børn med DD/ID/CA (Manickam et al. 2021). De tre artikler beskrives samlet her.

Ad 1: Det systematiske review af Malinowski et al. er udgivet af en arbejdsgruppe under the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), og omfatter 167 artikler om klinisk effekt af WES/WGS hos børn og unge med DD/ID/CA (Malinowski et al. 2020).

Klinisk effekt

Klinisk effekt for patienten/familien blev rapporteret hos 95% efter WES/WGS, herunder:

- Ændring i medicinsk behandling eller diæt (rapporteret i hhv. 22 studier og 9 studier).
- Ændring i indgreb eller opfølgning (19 studier).
- Henvisning til specialist (6 studier).
- Behandling blev seponeret eller palliativ behandling opstartet (9 studier).
- Inklusion i/mulighed for inklusion i klinisk forskning (6 studier).
- Familie-fokuserede outcomes, fx familieudredning og/eller ændret klinisk håndtering hos familiemedlemmer (12 studier).
- Reproduktive outcomes (20 studier).
- Helbredsmæssig effekt som morbiditet og/eller mortalitet (3 studier).

Artiklen nævner, at de hyppigst rapporterede kliniske effekter var ændret klinisk håndtering samt reproduktive outcomes, hvorfor effekten af WES/WGS rækker ud over patienten. Artiklen konkluderer, at der er evidens for, at WES/WGS hos børn med DD/ID/CA bidrager til beslutning ift. klinisk håndtering og reproduktive muligheder, hvilket kan medføre forbedret helbredsmæssig effekt for patienterne og deres familie.

Ad 2: Health Technology Assessment (HTA) af Ontario Health (Quality) undersøger klinisk effekt og sundhedsøkonomiske aspekter ved brug af WES/WGS hos personer med DD/ID/CA via forskellige metoder (Ontario Health (Quality) et al. 2020). Evidens for klinisk effekt belyses ved systematisk review af 44 studier, mens patientperspektiver belyses kvantitativt og kvalitativt ved litteraturgennemgang og interviews.

Diagnostisk udbytte

Diagnostisk udbytte var 37% på tværs af de 44 studier. Udbyttet varierede fra 16% til 73%, hvilket blev tilskrevet forskelle i bl.a. teknologi og studiepopulation. Komparativ analyse af 9 studier viste diagnostisk udbytte på 38% for WES/WGS sammenlignet med 21% efter standard genetisk udredning (fx kromosomal mikroarray, enkeltgen, genpanel), om end standard genetisk udredning typisk var dårligt defineret.

Klinisk effekt

Ingen studier rapporterede langsigtet effekt for patienterne (fx ændret funktionsniveau eller livskvalitet), men nogle studier rapporterede mere kortsigtet effekt, der antages at påvirke outcome på lang sigt.

Klinisk effekt blev rapporteret som:

- Kortsigtet aktiv ændring i klinisk håndtering hos 6.3% af alle undersøgt med WES/WGS (sv.t. 16.7% af alle der fik en genetisk diagnose).
- Ændret langsigtet opfølgning hos 17.5% af alle undersøgt med WES/WGS (sv.t. 46.4% af alle der fik en genetisk diagnose).

- Nogle studier rapporterede klinisk effekt hos 100% med en genetisk diagnose, vurderet som fx afsluttet diagnostisk odysse, mulighed for genetisk rådgivning og reproduktive muligheder.
- Undersøgelse af værdier og præferencer hos patienter/familier peger mod konsistent motivation for og gavn af at opnå en diagnose igennem genetisk diagnostik.

Artiklen konkluderer, at hos personer med DD/ID/CA er diagnostisk udbytte efter WES/WGS 37%, hvilket er højere end ved standard genetisk udredning. Hos nogle resulterede en genetisk diagnose i ændret klinisk håndtering, fx ændret klinisk håndtering på kort eller lang sigt, men der er generelt lav kvalitet af den bagvedliggende litteratur, hvilket vanskeliggør en samlet konklusion. Patienter og familier beskrev konsekvent gavn af at søge en diagnose igennem genetisk udredning. Artiklen vurderer, at ved anvendelse tidligt i et udredningsforløb, som første eller andet valg, kan WES/WGS potentielt være omkostningseffektivt.

Ad 3: Den kliniske retningslinje af Manickam et al. på vegne af the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) vedrører brug af WES/WGS hos børn og unge med DD/ID/CA, baseret på meta-analyse af bl.a. de to ovenstående sekundærartikler (Malinowski et al. 2020; Ontario Health (Quality) et al. 2020) (Manickam et al. 2021).

Anbefalinger

- Den kliniske retningslinje anbefaler i høj grad WES og WGS som første- eller andet valg til udredning hos børn og unge med DD/ID/CA.
- Sammenlignet med standard genetisk udredning har WES/WGS højere diagnostisk udbytte og er potentielt omkostningseffektivt ved brug tidligt i et udredningsforløb.

Klinisk effekt

Baseret på meta-analyse opgøres klinisk effekt som:

- Kortsigtet aktiv ændring i klinisk håndtering hos 6.3-8% hos alle undersøgt med WES/WGS (inkl. patienter der ikke fik en diagnose).
- Ændret langsigtet opfølgning hos 10-17.5% af alle undersøgt med WES/WGS.
- Betydning for reproduktive beslutninger hos 9% af alle undersøgt med WES/WGS.
- Familie-fokuserede outcomes, fx familieudredning hos 4% af alle undersøgt med WES/WGS.

Forfatterne bemærker, at litteraturen indikerer, at der ikke er klinisk signifikant psykosocial skadelig effekt forbundet med at få svar på resultat af WES/WGS, fraset potentielt test-relateret stress, der kan reduceres ved relevant genetisk rådgivning.

Den kliniske retningslinje konkluderer, at litteraturen understøtter klinisk effekt og gavnlige effekter (clinical utility and desirable effects) af WES/WGS på kort- og langsigtet klinisk håndtering af børn og unge med DD/ID/CA, og på familiefokuserede- og reproduktive outcomes, med begrænset evidens for negative effekter, hvorfor WES/WGS anbefales som første- eller andet valg til patientgruppen.

Bemærkninger vedr. evidensniveau

Fælles for de tre sekundærartikler gælder, at der beskrives:

- betydelig heterogenitet blandt de tilgrundliggende studier ift. studiepopulation, studiedesign og anvendte metoder, og at klinisk effekt ofte blev rapporteret subjektivt, med repræsentative eksempler (cases) som dokumentation for effekt

- at evidensniveauet af de inkluderede studier generelt blev vurderet meget lavt og/eller med høj risiko for bias pga. iboende begrænsninger ved studier af sjældne sygdomme, der typisk er baseret på observationelle studier af få patienter, med fravær af randomiserede kontrollerede studier. Dette rummer risiko for bias og er vanskelige at generalisere, men er ofte eneste evidens hos patienter med sjældne sygdomme - som det også er kendt fra andre genetiske analyser, fx kromosomal mikroarray.
- Hertil kommer en ofte lang tidshorizont ift. måling af helbreds­mæssig effekt som fx morbiditet, mortalitet, klinisk håndtering eller reproduktive beslutninger.

Artiklerne konkluderer, at disse betragtninger vanskeliggør en systematisk og robust måling af klinisk effekt, hvorfor der er behov for flere undersøgelser for at tilvejebringe specifik evidens vedr. klinisk effekt af WES/WGS for patientgruppen.

Ad 4: På vegne af en international ekspertgruppe præsenterer Srivastava et al. en multidisciplinær konsensus statement om brug af WES hos personer med NDD, baseret på scoping review og meta-analyse af 30 artikler (Srivastava et al. 2019). NDD defineres som global udviklingsforstyrrelse (GDD), intellektuelt handicap (ID) og/eller autismespektrumforstyrrelser (ASD).

Anbefaling

- Ekspertgruppen anbefaler exomsekventering som førstevalg til genetisk udredning hos personer med uforklaret NDD.

Diagnostisk udbytte

Diagnostisk udbytte for WES var 36% (CI: 30–43%) på tværs af de 30 studier, fordelt på hhv. 31% og 53% for hhv. isoleret NDD og NDD med følgetilstande (dvs. syndromisk NDD). Forfatterne vurderer, at diagnostisk udbytte efter WES derved er 10-28% højere end diagnostisk udbytte ved kromosomal mikroarray (estimeret udbytte på 15-25%), der hidtil har været anbefalet som førstevalg ved udredning af personer med NDD.

Klinisk effekt

Klinisk effekt af en genetisk diagnose opgøres som:

- Ændret klinisk håndtering hos 30% (varierende fra 2-46% i n=6 studier).
- Betydning for reproduktive beslutninger hos 80% (varierende fra 42–100% i n=4 studier).

Artiklen konkluderer, at WES overgår kromosomal mikroarray ift. diagnostisk udbytte, og at udbyttet formodes at stige i takt med, at analyseværktøjer og databaser forbedres. På den baggrund anbefaler ekspertgruppen WES som førstevalg til genetisk udredning hos personer med uforklaret NDD. Artiklen nævner begrænsninger i form af heterogene og til tider dårligt afgrænsede studiepopulationer, og begrænsning i studier der rapporterer konkret klinisk effekt.

Ad 5: Det systematiske review af Strnadová et al. belyser holdninger til og erfaringer med genetisk udredning inkl. WES hos personer med intellektuelt handicap. De syv inkluderede studier omfatter primært voksne, og benytter både kvalitative og kvantitative metoder (Strnadová et al. 2022).

Klinisk effekt

Gennemgangen viser, at de fleste deltagere havde interesse for og evne til at opnå viden om genetisk udredning og en evt. genetisk diagnose, og oplevede personlig gavn (utility) af at opnå en genetisk diagnose. Holdning til genetisk diagnostik blandt deltagerne varierede betydeligt, på samme måde som det er tilfældet

hos baggrundsbefolkningen, herunder var der en generel opbakning til valgfrihed, fx ift. prænatal genetisk diagnostik.

Artiklen nævner begrænsninger i form af sparsom litteratur på området, herunder få studier med få deltagere. Artiklen konkluderer, at der er betydelige begrænsninger i viden om erfaringer og holdninger til genetisk diagnostik hos personer med intellektuelt handicap, og behov for yderligere studier.

To sekundærartikler vedrørende epilepsi:

Ad 6: Det systematiske review af Sheidley et al. belyser diagnostisk udbytte og klinisk effekt af genetisk diagnostik inkl. WES/WGS i 154 studier om børn og voksne med epilepsi (Sheidley et al. 2022).

Diagnostisk udbytte

Meta-analyse af 154 studier viser samlet diagnostisk udbytte på 17% for alle typer test. Udbyttet var højest ved WGS (48%; 4 studier (n=350)), fulgt af WES (24%; 40 studier (n=3079)), genpanel (19%; 81 studier (n=30.011)), og kromosomal mikroarray (9%; 43 studier (n=5654)). Samtidig forekomst af udviklingsforstyrrelse, epileptisk encephalopati og/eller NDD komorbiditeter var forbundet med signifikant højere udbytte.

Klinisk effekt

Klinisk effekt blev rapporteret i 43 studier som:

- Ændret anti-epileptisk behandling hos 12-80% med en genetisk diagnose (fx ændring i medicin, ketogen diæt eller undgå planlagt kirurgisk indgreb).
- Ændret klinisk håndtering ud over anti-epileptisk behandling (fx medicin, tilskud, diæt eller kontrol) blev rapporteret i mange studier.
- Adgang til klinisk forsøg (n=2 studier).
- Prognostisk betydning (fx sværhedsgrad eller risiko for udviklingsforstyrrelse) (n=10 studier).
- Betydning for vurdering af gentagelsesrisiko, mulighed for familieudredning og/eller reproduktive beslutninger (n=15 studier).
- Flere studier rapporterede psykosocial betydning fx ift. at afslutte diagnostisk odysse eller adgang til støttegrupper.

Forfatterne konkluderer, at det systematiske review danner grundlag for udvikling af kliniske retningslinjer for genetisk diagnostik hos personer med epilepsi, samt at den deskriptive analyse understøtter klinisk effekt af en genetisk diagnose, fx ændret klinisk håndtering eller betydning ift. prognose og reproduktive muligheder. Artiklen nævner begrænsninger i form af betydelig heterogenitet af de inkluderede studier, populationer, testmetoder, diagnostisk strategi mm, hvilket vanskeliggjorde sammenligning. Der er behov for prospektive studier, hvor særligt data om klinisk effekt indsamles formaliseret og systematisk.

Ad 7: Den kliniske retningslinje af Smith et al. fra the National Society of Genetic Counselors vedrører genetisk diagnostik hos børn og voksne med epilepsi (Smith et al. 2023). Retningslinjen er bl.a. baseret på ovenstående systematiske review af Sheidley et al. (Sheidley et al. 2022).

Anbefalinger

- Den kliniske retningslinje anbefaler i høj grad, at personer med epilepsi af ukendt årsag, uanset alder, tilbydes omfattende analyse med et bredt genpanel fx baseret på WES/WGS, og/eller multigen-panel (>25 gener) + CNV-analyse som førstevalg. WES/WGS-baseret analyse anbefales betinget som førstevalg over multigen-panel + CNV-analyse.

- Retningslinjen anbefaler i høj grad, at genetisk diagnostik (rekvirering, analyse og rådgivning) sker igennem kvalificerede sundhedspersoner.

Anbefalingerne begrundes i den tilgrundliggende evidens, der viser højt diagnostisk udbytte, særligt ved omfattende genetisk udredning som WES/WGS, og klinisk effekt ift. at målrette håndtering og behandling, vurdere prognose, samt mulighed for rådgivning og reproduktive beslutninger.

Forfatterne nævner begrænsninger i de inkluderede studier pga. tekniske forskelle (fx anvendt metode), hvilket begrænser muligheden for graduerede retningslinjer, ligesom indhold af genpaneler ikke kan angives (kun estimat for antal gener). Retningslinjen er målrettet personer med epilepsi af ukendt årsag, frem for personer med mistanke om specifik/syndromisk fremtræden.

En sekundærartikel vedrørende bevægeforstyrrelser:

Ad. 8: Det systematiske review af Koens et al. vedrører unge og voksne med bevægeforstyrrelser på baggrund af medfødte stofskiftesygdomme. Diagnostisk strategi belyses ved review af 97 artikler publiceret frem til 2019, med fokus på next-generation sequencing (NGS) inklusive WES og WGS (Koens et al. 2021).

Anbefalinger

På baggrund af det systematiske review anbefaler forfatterne NGS som førstevalg til udredning ved mistanke om en medfødt stofskiftesygdom, da alle medfødte stofskiftesygdomme er genetiske sygdomme. Forfatterne anbefaler targeteret analyse ved klinisk mistanke om en specifik metabolisk sygdom, mens NGS-baseret panel-analyse målrettet fænotypen (fx genpanel for bevægeforstyrrelser) anbefales, hvis der ikke er klinisk mistanke om en specifik metabolisk sygdom.

Anbefalingerne begrundes i, at medfødte stofskiftesygdomme hos unge og voksne kan have atypisk forløb/præsentation, hvilket gør dem vanskelige at diagnosticere, hvilket ofte medfører betydelig forsinkelse i diagnosen. Forfatterne fremhæver vigtigheden af tidlig diagnose, da det muliggør tidlig behandling, hvorved (yderligere) hjerneskade kan forebygges eller mindskes.

Klinisk effekt

Klinisk effekt beskrives som at opnå (rettidig) diagnostisk afklaring, herunder klassifikation af evt. undertyper med behandlingsmæssig eller prognostisk betydning. Artiklen giver eksempler på undergrupper, hvor diagnostisk afklaring har betydning for behandling og klinisk håndtering, fx multiple bevægeforstyrrelser, epilepsi, psykiatriske symptomer og/eller ved kognitiv påvirkning.

I konklusionen anbefaler forfatterne en moderne diagnostisk tilgang med fokus på genetisk diagnostik, for at sikre rettidig diagnose hos personer med bevægeforstyrrelser pga. medfødt stofskiftesygdom, der må formodes at have særlig gavn af rettidig behandling, og dermed forbedret outcome. Artiklen nævner begrænsninger, særligt at der er tale om sjældne sygdomme, med få publicerede patienter og risiko for publikationsbias, hvorfor der er behov for mere og systematisk forskning i patientgruppen.

Primærlitteratur

De syv primærartikler omfatter:

To artikler vedrørende neuroudviklingsforstyrrelser (NDD):

9. Mitani et al. beskriver kohorte fra Tyrkiet med 234 børn og voksne med et bredt spektrum af NDD-fænotyper. Genetisk udredning med WES, suppleret med WGS hos enkelte (Mitani et al. 2021).

10. van der Sanden et al. beskriver kohorte fra Holland med 150 børn og voksne med formodet genetisk betinget NDD, der udredes parallelt med hhv. standard udredning (WES-baseret analyse) og WGS-baseret analyse (van der Sanden et al. 2023).

Fire artikler vedrørende neurogenetiske tilstande (n=3) eller sjældne sygdomme generelt, hvoraf neurologiske tilstande var blandt de hyppigste indikationer (n=1):

11. Retrospektiv cross-sectional studie fra The UK 100,000 Genomes Project med 11.631 udiagnostiserede børn og voksne med formodet genetisk betinget neurologisk sygdom. Analyse af WGS-data for repeat expansions i 13 kendte loci forbundet med neurologisk sygdom (Ibañez et al. 2022).
12. Prospektiv kohortestudie af Lee et al. med 214 børn fra Taiwan med formodet neurogenetisk sygdom fordelt på fire undergrupper (hhv. NDD, epilepsi, neuromuskulære sygdomme og bevægeforstyrrelser). Genetisk udredning med WGS (Lee et al. 2021).
13. Retrospektivt studie af McLean et al. med 99 voksne med formodet neurogenetisk sygdom, hvoraf 76 udredes genetisk med bl.a. WES og/eller WGS (McLean et al. 2023).
14. Smedley et al. beskriver de foreløbige erfaringer fra The UK 100,000 Genomes Project, med WGS hos 4660 patienter (2183 familier) med et bredt spektrum af sjældne sygdomme, hvoraf neurologiske indikationer var blandt de hyppigste (Smedley et al. 2021).

Én artikel om amyotrofisk lateral sklerose (ALS):

15. Cross-sectional studie fra Italien med WGS-baseret analyse hos 1043 patienter med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) samt 755 raske kontroller (Grassano et al. 2022).

To primærartikler vedrørende neuroudviklingsforstyrrelser (NDD):

Ad 9: Mitani et al. beskriver studie af 234 børn og voksne med NDD undersøgt med WES, kombineret med WGS hos 12 familier uden fund ved WES. Studiet finder diagnostisk udbytte på 75.2% (176/234), med varianter i >200 forskellige gener, hvilket ifølge forfatterne understreger den enorme genetiske heterogenitet ved NDD. Klinisk effekt beskrives case-baseret som diagnostisk afklaring, mulighed for familieudredning og udvidelse af det fænotypiske spektrum (fx indenfor familien) (Mitani et al. 2021).

Ad. 10: van der Sanden et al. sammenligner standard genetisk udredning (WES-baseret) med WGS i parallel undersøgelse af 150 børn og voksne med formodet genetisk betinget NDD. Studiet finder ensartet diagnostisk udbytte ved WGS og standardudredning (hhv. 30%,n=45 og 28.7%,n=43), og fire yderligere mulige diagnoser ved WGS- end WES-baseret udredning (35 vs. 31), hvor alle seks yderligere diagnoser fundet ved WGS var kopitalsvarianter (CNV). Det diagnostiske udbytte ved standardudredning blev opnået ved integration af i gennemsnit 2,3 genetiske undersøgelser (WES kombineret med kromosomal mikroarray, FMR1 (repeat expansion) analyse m.fl.). Artiklen konkluderer, at trods ensartet diagnostisk udbytte ved WGS- og WES-baseret undersøgelse, kan WGS være relevant som førstevalg hos personer med NDD, da WGS finder alle klinisk relevante varianter i én og samme test, og derved potentielt bidrager til hurtigere diagnostisk afklaring (van der Sanden et al. 2023).

De to studier beskriver begrænsninger i form af bl.a. begrænset mulighed for at verificere fund ved segregationsanalyser og/eller funktionelle studier, samt generelt heterogene studiepopulationer med NDD i varierende sværhedsgrad samt evt. med komorbiditeter som fx medfødte misdannelser.

Fire artikler vedrørende neurogenetiske tilstande (n=3) eller sjældne sygdomme generelt, hvoraf neurologiske tilstande var blandt de hyppigste indikationer (n=1):

Ad 11: Ibañez et al. rapporterer analyse af WGS-data for repeat expansions i 13 kendte loci forbundet med neurologisk sygdom i en kohorte på 11.631 børn og voksne med formodet genetisk betinget neurologisk sygdom fra The UK 100,000 Genomes Project, hvor tidligere genetisk diagnostik (herunder standard (automatiseret) WGS-analyse samt PCR for repeat expansions) havde været uden fund. Studiet resulterer i yderligere 68 diagnoser, og indikerer at WGS kan skelne mellem normale og ekspanderede alleler med høj sensitivitet og specificitet i de 13 loci, sammenlignet med nuværende standard på området. Klinisk effekt beskrives case-baseret som diagnostisk afklaring, mulighed for genetisk rådgivning og familieudredning. Forfatterne konkluderer, at studiet understøtter, at WGS kan tjene som én analyse ved sjældne neurologiske sygdomme, der er genetisk heterogene og karakteriseret ved forskellige varianter (SNV, indels, CNV og repeat expansions) i et stort antal forskellige gener (Ibañez et al. 2022).

Ad 12: Lee et al. undersøger 214 børn med formodet neurogenetisk sygdom, fordelt i fire undergrupper med hhv. NDD, epilepsi, neuromuskulær sygdom og bevægeforstyrrelser. Genetisk udredning med WGS gav samlet diagnostisk udbytte på 43.9%, som varierede imellem undergrupperne (hhv. 62.5% ved neuromuskulære sygdomme, 47.5% ved epilepsi, 41.1% ved NDD og 15.4% ved bevægeforstyrrelser). Klinisk effekt beskrives som mulighed for genetisk rådgivning hos alle (100%) med en genetisk diagnose, mens diagnosen havde direkte behandlingsmæssig konsekvens hos 23.4% (fx ændret behandling eller diæt, eller at afbryde ineffektiv behandling). Forfatterne konkluderer, at WGS bidrager til diagnostisk afklaring hos børn med heterogene neurogenetiske tilstande, samt at en tidlig genetisk diagnose bidrager til individualiseret klinisk håndtering og dermed potentielt bedre outcome for patienterne (Lee et al. 2021).

Ad 13: McLean et al. præsenterer 99 voksne med formodet neurogenetisk sygdom vurderet i en multidisciplinær (dvs. tværfaglig) Neurogenomics klinik. Genetisk udredning hos 76 patienter med bl.a. WES og/eller WGS resulterer i diagnostisk udbytte på 29%. Klinisk effekt rapporteres som diagnostisk afklaring og prognostisering hos 37%; ændret klinisk håndtering hos 26%; henvisning til specialist eller supplerende undersøgelser hos 26%; tilbud om familieudredning hos 46%; og mulighed for reproduktive beslutninger hos 16%. Forfatterne konkluderer, at den tværfaglige strategi bidrager til højt diagnostisk udbytte, hvilket igen bidrager til forbedret håndtering og rådgivning af patienterne (McLean et al. 2023).

Ad 14: Smedley et al. beskriver foreløbige erfaringer fra The UK 100,000 Genomes Project, med WGS hos 4660 patienter (2183 familier) med et bredt spektrum af sjældne sygdomme, hvoraf neurologiske indikationer var blandt de hyppigste. Diagnostisk udbytte var samlet 25%, højest ved trio-analyser og ved sygdomme med formodet monogenetisk ætiologi (35%) frem for sygdomme med formodet kompleks ætiologi (11%). Diagnostisk udbytte var højest ved indikationerne intellektuelt handicap (40%), nedsat syn og -hørelse (50-55%), samt neurologiske sygdomme og NDD (30%). I alt blev 14% af diagnoserne stillet ved supplerende forskningsbaserede undersøgelser, der strakte sig ud over den rutinemæssige diagnostiske pipeline. Klinisk effekt beskrives som afslutning på langvarig diagnostisk odysse, der i gennemsnit varede 75 måneder, med i gennemsnit 68 hospitalsbesøg. Hos 25% havde den genetiske diagnose direkte behandlingsmæssig konsekvens, fx ændret medicinsk behandling, ændret opfølgning, adgang til kliniske forsøg eller/eller reproduktive muligheder. Forfatterne konkluderer, at studiet viser øget diagnostisk udbytte ved WGS tilbudt igennem det offentlige sundhedsvæsen for en række sjældne sygdomme (Smedley et al. 2021).

De fire studier beskriver begrænsninger bl.a. i form af små studiepopulationer (for de enkelte sygdomsgrupper), begrænset prospektiv indsamling af data om klinisk effekt, samt tekniske begrænsninger fx i forhold til ACMG-klassifikation (eks. varianter med begrænset evidens), eller ved short-read WGS-data ift. identifikation af fx strukturelle varianter, varianter i områder med dårlig dækning eller epigenetiske varianter.

En artikel om amyotrofisk lateral sklerose (ALS):

Ad 15: Grassano et al. opgør WGS-baseret analyse hos 1043 voksne med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) samt 755 raske kontroller. Diagnostisk udbytte hos ALS-patienterne var 26.9%, højest hos personer med vs. uden familieanamnese (hhv. 75.2% og 21.5%), og ved tidlig (<50 år) vs. sen sygdomsdebut (hhv. 43.9% og 19.7%). Klinisk effekt beskrives som diagnostisk, prognostisk og/eller terapeutisk. Særligt terapeutisk effekt fremhæves pga. flere igangværende kliniske forsøg bl.a. relateret til varianter i gener, der bæres af 13.8% af patienter i kohorten, der således potentielt kunne være kandidater til gen-baseret terapi. Forfatterne konkluderer, at studiet understøtter brug af WGS hos alle med ALS uanset debutalder, fænotype og familieanamnese. Forfatterne beskriver begrænsninger i form af manglende standardisering ved fortolkning, hvor forbedrede databaser fra større kohorter på sigt vil forbedre fortolkningen (Grassano et al. 2022).

Bemærkning vedr. evidens

Litteraturgennemgangen omfatter otte sekundærartikler, herunder fire systematiske reviews, én sundhedsteknologiske vurdering (Health Technology Assessment (HTA)), og tre kliniske retningslinjer/multidisciplinær konsensus statement, der generelt vurderes at repræsentere en højere grad af evidens, samt syv primærstudier, der generelt vurderes at have en lav grad af evidens. På trods af betydelige variationer imellem de 15 studier, beskrives overlappende fund vedr. diagnostisk udbytte og klinisk effekt, og studierne skønnes overordnet set at være repræsentative ift. patientgruppen.

En individuel vurdering af evidenskvalitet for de 15 studier via Silvi.ai er beskrevet i bilag 3. Vurderingen indikerer, sv.t. hvad studierne selv anfører som begrænsninger, at de syv inkluderede primærstudier er karakteriseret ved at være (primært) større eller mindre kohorter med varierende grader af follow-up (klassificeret med evidenskvalitet imellem 1b og 2b), men med fravær af fx randomiserede kontrollerede studier. De otte sekundærartikler er klassificeret med evidenskvalitet imellem 1a (hovedparten) og 2a, og repræsenterer således den højeste grad af evidens, når man tager det videnskabelige område i betragtning (et felt i udvikling med undersøgelse af personer med sjældne sygdomme med helgenomsekventering). Samlet indikerer vurderingen af evidenskvalitet, at der foreligger relativt solid evidens for anvendelse af WGS til patientgruppen blandt de 15 inkluderede artikler.

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

Internationale erfaringer

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

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

Danmark

For patientgruppen *neurogenetiske patienter* omfatter tilbuddet om helgenomsekventering følgende 6 indikationer:

- Tidligt debuterende demenssygdom herunder FTD/ALS spektrum sygdom og arvelig cerebral småkarssygdom
- Hereditær neuropati
- Hereditær ataksi og spastisk paraplegi
- Mistanke om arvelig muskelsygdom
- Arvelig basalgangliesygdom
- Mistanke om arvelig epilepsi

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

England

Genomics England ([GE](#)) og [National Health Service \(NHS\)](#) tilbyder helgenomsekventering til følgende 14 indikationer indenfor specialet neurologi:

- Leukodystrofi
- Sjældne neuromuskulære lidelser
- Arvelig ataksi
- Dystoni, chorea eller relaterede unormale bevægelser
- Neurodegenerative sygdomme
- Tidligt debuterende eller syndromisk epilepsi
- Arvelig spastisk paraplegi
- Arvelig neuropati eller smertelidelse
- Arthrogryposis
- Cerebellære anomalier
- Holoprosencephaly - ikke kromosomal
- Hydrocephalus
- Cerebral misdannelse
- Alvorlig mikrocefali

For en række andre neurologiske indikationer tilbydes flere forskellige typer af genetiske undersøgelser som hel-exomsekventering (WES), mikroarray og forskellige størrelser genpaneler.

Frankrig

The 2025 French Genomic Medicine Initiative ([PFMG 2025](#)) og the French National Health Authority (HAS) tilbyder helgenomsekventering til følgende 13 neurologiske og neuromuskulære indikationer:

- Arvelig ataksi hos unge
- Dystoni eller sjældne unormale bevægelser hos unge
- Perifer neonatal hypotoni af formodet neuromuskulær sygdomsoprindelse
- Leukodystrofi
- Neurodegenerative sygdomme hos unge
- Myopati
- Neurodegeneration med jernophobning i hjernen
- Arvelig spastisk paraparese hos unge
- Cerebrale forkalkninger
- Sjældne cerebrovaskulære sygdomme
- Arvelige perifere neuropatier
- Amyotrofisk lateral sklerose
- Tidligt debuterende lægemiddelresistent epilepsi

Sverige

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

Opsummering af tilbud om helgenomsekventering til neurogenetiske patienter i sammenlignelige lande

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

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

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

I anbefalingerne for patientgruppen *neurogenetiske patienter* beskrives, at der i England tilbydes helgenomsekventering under NHS til indikationen early onset dementia og ALS: For R58 Adult onset neurodegenerative disorder, (National Genomic Test Directory Rare and inherited disease eligibility criteria, NHS).

Da der aktuelt er behandlingsstudier i gang eller på vej for flere arvelige sent debuterende neurodegenerative sygdomme bliver molekylærgenetisk udredning tiltagende relevant for gruppen som helhed.

I England tilbydes også helgenomsekventering til indikationerne hereditær neuropati og hereditær ataksi/spastisk paraplegi samt Dystoni, chorea eller relaterede unormale bevægelser. Endvidere tilbydes helgenomsekventering som led i den diagnostiske udredning af arvelig muskelsygdom i England, Holland og Sverige.

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

Bemærk: Der gøres opmærksom på at sammenligningen ikke er udtømmende, og kun de vigtigste indikationer er medtaget nedenfor. Dette skyldes, at patientgruppen er særdeles heterogen, med mange individuelt sjældne sygdomme, som yderligere kan have et bredt fænotypisk spektrum og/eller forskellige manifestationer, og som bl.a. derfor potentielt kan høre under flere forskellige indikationer.

Danmark: Indikationer for patientgruppen <i>neurogenetiske patienter</i> , der tilbydes WGS i regi af NGC	England: Indikationer der tilbydes WGS i regi af NHS	Frankrig: Indikationer der tilbydes WGS i regi af PFMG 2025	Sverige: Indikationer der tilbydes WGS som førstevalg i regi af GMS på udvalgte hospitaler
Tidligt debuterende demenssygdom herunder FTD/ALS spektrum sygdom og arvelig cerebral småkarssygdom	Neurodegenerative sygdomme Leukodystrofi	Neurodegenerative sygdomme hos unge Amyotrofisk lateral sklerose Leukodystrofi	På tre universitetshospitaler tilbydes WGS som førstevalg ved mistanke om sjældne sygdomme. Yderligere regioner/universitetshospitaler er under implementering, med dedikeret mål om national implementering på sigt.
Hereditær neuropati	Arvelig neuropati eller smertelidelse	Arvelige perifere neuropatier	I forskningsartikel af Stranneheim et al. (Stranneheim et al. 2021) beskrives erfaringer med klinisk helgenomsekventering ved sjældne sygdomme fra universitetshospitalet i Stockholm i perioden 2015 til 2019. Vurderet ud fra de rekvirerede analyser, blev helgenomsekventering tilbudt til indikationerne neuromuskulære sygdomme, ataksi, neurodegenerative sygdomme og alvorlig infantilepilepsi samt targeted gene panel og OMIM morbid gene panel, hvori der kan være neurogenetiske sygdomme.
Hereditær ataksi og spastisk paraplegi	Arvelig ataksi og spastisk paraplegi Cerebellære anomalier Leukodystrofi	Arvelig ataksi hos unge Leukodystrofi	
Mistanke om arvelig muskelsygdom	Sjældne neuromuskulære lidelser	Myopati	
Arvelig basalgangliesygdom	Dystoni, chorea eller relaterede unormale bevægelser Leukodystrofi	Dystoni eller sjældne unormale bevægelser hos unge Leukodystrofi	
Mistanke om arvelig epilepsi	Tidligt debuterende eller syndromisk epilepsi	Tidligt debuterende lægemiddelresistent epilepsi	

Referenceliste

- Callahan KP, Mueller R, Flibotte J, Largent EA, Feudtner C. 2022. Measures of Utility Among Studies of Genomic Medicine for Critically Ill Infants: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 5(8):e2225980
- Grassano M, Calvo A, Moglia C, Sbaiz L, Brunetti M, et al. 2022. Systematic evaluation of genetic mutations in ALS: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 93(11):1190–93
- Hayeems RZ, Dimmock D, Bick D, Belmont JW, Green RC, et al. 2020. Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genom Med*. 5(1):
- Ibañez K, Polke J, Hagelstrom RT, Dolzhenko E, Pasko D, et al. 2022. Whole genome sequencing for the diagnosis of neurological repeat expansion disorders in the UK: a retrospective diagnostic accuracy and prospective clinical validation study. *Lancet Neurol*. 21(3):234–45
- Koens LH, de Vries JJ, Vansenne F, de Koning TJ, Tijssen MAJ. 2021. How to detect late-onset inborn errors of metabolism in patients with movement disorders - A modern diagnostic approach. *Parkinsonism Relat Disord*. 85:124–32
- Lee HF, Chi CS, Tsai CR. 2021. Diagnostic yield and treatment impact of whole-genome sequencing in paediatric neurological disorders. *Dev Med Child Neurol*. 63(8):934–38
- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, et al. 2020. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med*. 22(6):986–1004
- Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, et al. 2021. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 23(11):2029–37
- McLean A, Tchan M, Devery S, Smyth R, Shrestha R, et al. 2023. Informing a value care model: lessons from an integrated adult neurogenomics clinic. *Intern Med J*
- Mitani T, Isikay S, Gezdirici A, Gulec EY, Punetha J, et al. 2021. High prevalence of multilocus pathogenic variation in neurodevelopmental disorders in the Turkish population. *Am J Hum Genet*. 108(10):1981–2005
- Ontario Health (Quality), Willcocks D, Soulodre C, Zierler A, Cowan K, et al. 2020. Ontario Health (Quality). Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 20(11):1
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, et al. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 350:
- Sheidley BR, Malinowski J, Bergner AL, Bier L, Gloss DS, et al. 2022. Genetic testing for the epilepsies: A systematic review. *Epilepsia*. 63(2):375–87
- Smedley D, Smith KR, Martin A, Thomas EA, McDonagh EM, et al. 2021. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 385(20):1868–80
- Smith L, Malinowski J, Ceulemans S, Peck K, Walton N, et al. 2023. Genetic testing and counseling for the unexplained epilepsies: An evidence-based practice guideline of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 32(2):
- Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, et al. 2019. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 21(11):2413–21
- Stenzinger A, Moltzen EK, Winkler E, Molnar-Gabor F, Malek N, et al. 2023. Implementation of precision medicine in healthcare—A European perspective. *J Intern Med*
- Stranneheim H, Lagerstedt-Robinson K, Magnusson M, Kvarnung M, Nilsson D, et al. 2021. Integration of whole genome sequencing into a healthcare setting: high diagnostic rates across multiple clinical entities in 3219 rare disease patients. *Genome Med*. 13(1):

- Strnadová I, Nevin SM, Scully JL, Palmer EE. 2022. The opinions and experiences of people with intellectual disability regarding genetic testing and genetic medicine: A systematic review. *Genet Med.* 24(3):535–48
- van der Sanden BPGH, Schobers G, Corominas Galbany J, Koolen DA, Sinnema M, et al. 2023. The performance of genome sequencing as a first-tier test for neurodevelopmental disorders. *Eur J Hum Genet.* 31(1):81–88

Ordforklaring

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

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

Bilag til statusrapport



Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data

Status på implementering af helgenomsekventering

Antal helgenomsekventering per patientgruppe

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

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

Procestid

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

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

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Litteraturgennemgang

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

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

For uddybet metodebeskrivelse for litteraturgennemgang - se bilag 2.

Internationale erfaringer

Internationale erfaringer består af to dele:

a) Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen i sammenlignelige lande

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

b) Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

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

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

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

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

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

Klinikerperspektiv

Der er gennemført et semistruktureret fokusgruppeinterview med klinikere i forbindelse med specialistnetværkets andet møde om evaluering af patientgruppen.

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

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

Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang

Baggrund

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

Litteraturgennemgangen indeholder følgende elementer:

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

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

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

Systematisk litteraturgennemgang, PICO modellen

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

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

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

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

Søgeprotokol for systematisk litteraturgennemgang

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

de konkrete patientgrupper, valg af metoder/værktøjer, fastlæggelse af søgetermer mm. NGC er overordnet ansvarlig for litteraturgennemgangen.

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

NGC har udarbejdet søgestrategi, søgestreng og specifikke parametre for screening og dataekstrahering mm, som beskrevet i denne metodebeskrivelse. På baggrund af metodebeskrivelsen og uddybende vejledninger fra NGC har Silvi.ai bidraget med strukturering og gennemførelse af konkrete litteratursøgninger. Silvi.ai har endvidere bidraget med blindet dobbelt-review i hhv. screenings- og data-ekstraktionsfasen ud fra specifikke parametre beskrevet af NGC. Kvalitet af outcome er sikret ved stikprøvekontroller for alle indikationer/patientgrupper, samt løbende drøftelser og kalibreringsøvelser med Silvi.ai. NGC fungerer som 'resolver' i tilfælde af uenighed blandt de to Silvi-reviewere. NGC godkender det endelige resultat af hhv. screening og dataekstrahering. Silvi.ai har ikke indflydelse på valg af metode, søgestrategi, databehandling eller resultat af litteraturgennemgangen, der i øvrigt gennemføres som beskrevet i metoden herunder.

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

Inklusions- og eksklusionskriterier

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

Overordnede inklusions- og eksklusionskriterier (kort)

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

	reviews. Ved manglende relevante fund søges efter primærlitteratur der opgør effekt af WES/WGS.
Eksklusionskriterier	Sprog: Ikke-engelsksproget litteratur. Periode: Publikationer ældre end 5 år. Art: Andre end human Publikationstyper: Notes, letter, editorial, conference abstract, kommentarer. Uafsluttede studier. Abstract only. Grundforskning (fx studier der kun omhandler dyr eller cellestudier).

Informationskilder

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

Søgestrategi

Databasesøgning i to trin

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

Publikationstyper

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

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

Informationskilder

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

Referencesøgning

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

Sprog og periode

Litteratursøgningen afgrænses til engelsksprogede artikler og artikler vedr. mennesker. Dansksprogede artikler fx fremkommet ved referencesøgning kan inddrages efter konkret vurdering. For at fokusere på den nyeste litteratur på området vil litteratursøgningen periodemæssigt blive afgrænset til de sidste 5 år for sekundærlitteratur. For primærlitteratur afgrænses til de sidste 2 år, evt. længere efter konkret vurdering. Filtrering for sprog, art (human) og periode vil ske via søgestrengene i PubMed og ved efterfølgende manuel sortering.

Søgetermer

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

Screening, selektion og behandling af data

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

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

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

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

I de tilfælde, hvor litteratursøgningen udvides til at omfatte primærlitteratur, og der fremsøges et stort antal artikler, vil der være behov for at begrænse omfanget. I så fald vil strategi for screening/sortering mhp. inklusion blive beskrevet nærmere, men kunne fx foregå ved at frasortere artikler, der vedrører et lille antal patienter og/eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme. Sortering kunne yderligere ske ud fra

eks. sammenlignelighed med patientgruppen afgrænset af specialistnetværket og/eller klinisk kontekst, således at litteraturgennemgangen fokuseres på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur. Evt. uenighed ift. screening/sortering af litteratur, eller efterfølgende dataekstrahering, vil blive afklaret ved intern drøftelse blandt de videnskabelige medarbejdere.

Ved screening på artikelniveau inddeles publikationer i følgende tre kategorier:

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

Dataekstrahering

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

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

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

Derudover udtrækkes via Silvi.ai yderligere baggrundsoplysninger vedrørende population, land, alder, køn og etnicitet når disse foreligger

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

Kvalitetsvurdering/vurdering af risiko for bias

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

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

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

Via Silvi.ai vurderes kvalitet af evidens ud fra [Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence \(March 2009\)](#). Vurdering af evidenskvalitet fra Silvi.ai inddrages i den samlede vurdering af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen.

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

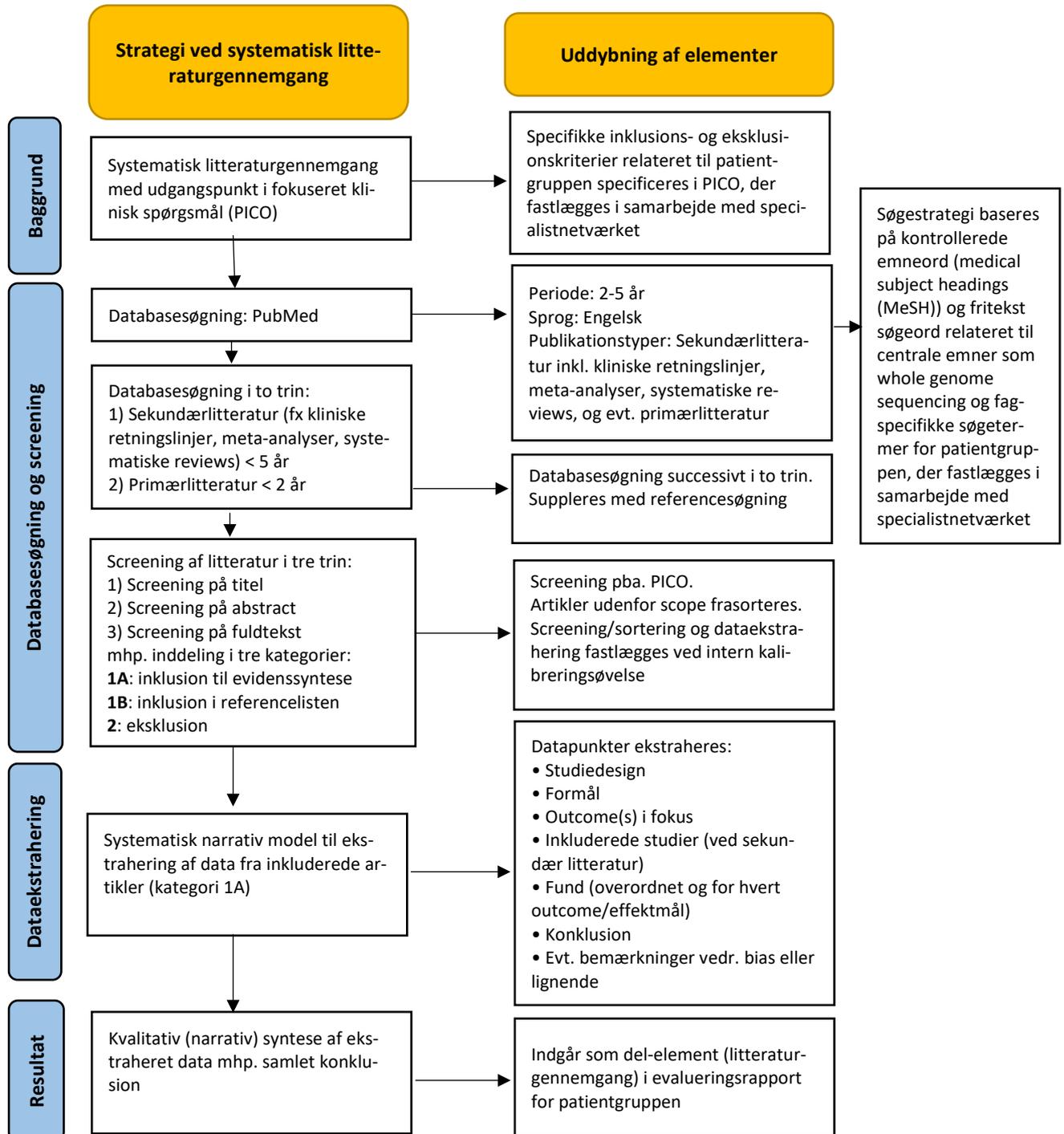
Beskrivelse af resultaterne

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

Referencer

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

Flowdiagram over strategi ved systematisk litteraturgennemgang



Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang

I dette notat:

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

Baggrund

Omfattende genetiske analyser, som helexomsekventering (WES) og helgenomsekventering (WGS), benyttes i stigende grad som led i diagnostisk afklaring ved mistanke om sjældne neurologiske tilstande med (mono)genetisk ætiologi. Der er tiltagende evidens for brug af omfattende genetiske analyser som diagnostisk værktøj, mens konkret klinisk effekt af WES/WGS er mindre velbelyst (se eks. Hayeems et al. 2020 vedr. manglende etablerede metoder til måling/vurdering af klinisk effekt af WES/WGS (Hayeems et al. 2020)).

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen *neurogenetiske patienter*

Med det formål at belyse effekten af helgenomsekventering i patientgruppen er der udført en systematisk litteraturgennemgang vedr. kvalitativ evidens for klinisk effekt af WES/WGS i patientgruppen. Det fokuserede kliniske spørgsmål var:

Hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering (WGS) hos personer, hvor der mistænkes en sjælden neurologisk tilstand med (mono)genetisk ætiologi, herunder tidligt debuterende demenssygdom herunder FTD/ALS spektrum sygdom, hereditær neuropati, hereditær ataksi og spastisk paraplegi, mistanke om arvelig muskelsygdom, arvelig basalgangliesygdom eller mistanke om arvelig epilepsi som defineret i patientgruppen neurogenetiske patienter?

Det fokuserede kliniske spørgsmål er godkendt af specialistnetværk for *neurogenetiske patienter* den 16. marts 2023.

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

Inklusionskriterier

Population (P)

- Børn og voksne hvor der er mistanke om en sjælden neurologisk tilstand med (mono)genetisk ætiologi, herunder tidligt debuterende demenssygdom herunder frontotemporal demens (FTD)/amyotrofisk lateral sklerose (ALS) spektrum sygdom, hereditær neuropati, hereditær ataksi og spastisk paraplegi, mistanke om arvelig muskelsygdom, arvelig basalgangliesygdom eller mistanke om arvelig epilepsi som defineret i patientgruppen neurogenetiske patienter?
- Tilstanden kan være opstået/dokumenteret/diagnosticeret både i barndommen og voksenalderen.
- Studier der omfatter både børn og voksne kan indgå. Se dog alderskriterier for voksne nedenfor.

Intervention (I)

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

Comparison (sammenligning (C))

- Ikke udført WES/WGS.

Outcomes (O) (effekt mål)

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

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

Eksklusionskriterier

Population

- Patienter/familier med neurologisk tilstand med kendt genetisk diagnose forud for WES/WGS.
- Studier der alene omfatter voksne ældre end 65 år, baseret på afgrænsning af indikationerne "tidligt debuterende demenssygdom" og "hereditær neuropati" med debut som udgangspunkt før hhv. 65 år og 55 år.
- WES/WGS hvor fokus som udgangspunkt ikke er mistanke om sjælden neurologisk tilstand med primært (mono)genetisk ætiologi, men i stedet erhvervede neurologiske tilstande som eksempelvis cerebral parese, multipel sclerose, vaskulær sygdom, intrakranielle traumer, eller betinget af fx alkohol eller medicin.
- WES/WGS foretaget alene som led i prænatal genetisk diagnostik.

Begrundelse for afgrænsning:

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

Intervention

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

Begrundelse for afgrænsning:

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

Outcome

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

Begrundelse for afgrænsning:

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

Reference

Hayeems RZ, Dimmock D, Bick D, Belmont JW, Green RC, et al. 2020. Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genom Med.* 5(1):

Resultat af litteraturgennemgang

Søgestrategi og procedure for udvælgelse af studier

Søgestrategi - databasesøgning

Patientgruppen *neurogenetiske patienter* omfatter 6 forskellige indikationer:

1. Tidligt debuterende demenssygdom herunder FTD/ALS spektrum sygdom
2. Hereditær neuropati
3. Hereditær ataksi og spastisk paraplegi
4. Mistanke om arvelig muskelsygdom
5. Arvelige basalgangliesygdomme
6. Mistanke om arvelig epilepsi

I samarbejde med specialistnetværket blev besluttet en søgestrategi hvor der som udgangspunkt søges efter sekundærlitteratur til belysning af effekt af helgenomsekventering for patientgruppen som helhed. Hvis der ikke identificeres (tilstrækkelig) relevant sekundærlitteratur, søges efter primærlitteratur.

Vi søgte først efter *sekundærlitteratur*, herunder kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews. Søgningen efter sekundærlitteratur blev udført i april 2023 i PubMed databasen med en kombination af MeSH-termer og frit tekst søgeord relateret til patientgruppen som helhed og de seks indikationer. Kun artikler publiceret på engelsk indenfor de sidste 5 år (perioden 2018-april 2023) blev inkluderet. Fremsøgte artikler blev screenet først på titel og abstract, og herefter evt. på fuldt tekst. Artiklerne blev screenet dels ud fra de generelle kriterier for inklusion/eksklusion, fx publikationstype, periode og sprog, dels ud fra kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Vi ekskluderede ikke-systematiske reviews, hvor WES/WGS kun blev nævnt helt overfladisk/hypotetisk, og/eller hvor der ikke blev rapporteret en form for data. Som beskrevet i den generiske metode bidrog Silvi.ai med blindet dobbelt-review i hhv. screenings- og data-ekstraktionsfasen ud fra specifikke parametre beskrevet af NGC, med løbende stikprøvekontroller og kalibreringsøvelser mhp. at sikre kvalitet af outcome.

Søgningen resulterede i identifikation af artikler, der hovedsageligt omhandler neuroudviklingsforstyrrelser (neurodevelopmental disorders) og epilepsi, og dermed ikke vurderes at være repræsentative for hele patientgruppen. Vi besluttede derfor at supplere med søgning efter primærlitteratur.

Søgning efter *primærlitteratur* blev udført i april 2023 i PubMed databasen med søgetermer relateret til hele patientgruppen samt de seks indikationer, kombineret med søgetermer specifikt relateret til helgenomsekventering, med det formål at fokusere søgningen til det mest relevante primærlitteratur. Kun artikler publiceret på engelsk indenfor de sidste 2 år (perioden 2021-april 2023) blev inkluderet. Screening foregik som beskrevet for sekundærlitteratur.

Søgningen resulterede i et større antal primærartikler, hvorfor der var behov for at afgrænse omfanget. Artikler der vedrører få patienter (færre end 10 patienter) og/eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme blev ekskluderet for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur. Ved søgning efter primærlitteratur blev identificeret sekundærartikler, som potentielt opfyldte inklusionskriterierne. Disse blev manuelt overflyttet til sekundærlitteratur og vurderet mhp. evt. inklusion som illustreret i nedenstående flowdiagrammer med resultat af litteratursøgningerne.

Den anvendte søgeprotokol og udvælgelsesproces for hhv. sekundær- og primærlitteratur, og det samlede resultat af litteraturgennemgangen er beskrevet nedenfor.

Søgeprotokol og udvælgelsesproces

Databasesøgning	Database	Dato for søgning
Sekundærlitteratur	PubMed	21/4-2023
Primærlitteratur	PubMed	24/4-2023

Søgekriterier

Sprog	Engelsk
Periode	Sekundærlitteratur: 2018 – april 2023 Primærlitteratur: 2021 – april 2023
Publikationstyper	Sekundærlitteratur herunder practice guideline, meta-analyse, systematisk review, Health Technology Assessment, validation study, comparative study, expert opinion, consensus statement, expert statement, joint position paper, scientific statement

Søgeprotokol - sekundærlitteratur

Search	Query	Results
#1	Search: "neurodegenerative diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "neurodegenerative diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodegenerative diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/diagnosis"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/etiology"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/genetics"[MeSH Terms] OR "neuromuscular diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "neuromuscular diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neuromuscular diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "epilepsy/congenital"[MeSH Terms] OR "epilepsy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epilepsy/genetics"[MeSH Terms] OR "neurogenetic*[text word] OR "rare neurological disorder*[text word] OR "inherited neurological disorder*[text word] OR "hereditary neurological disorder*[text word] OR "genetic neurological disorder*[text word] OR "alzheimer disease/congenital"[MeSH Terms] OR "alzheimer disease/diagnosis"[MeSH Terms] OR "alzheimer disease/genetics"[MeSH Terms] OR "frontotemporal dementia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "frontotemporal dementia/genetics"[MeSH Terms] OR "motor neuron disease/congenital"[MeSH Terms] OR "motor neuron disease/diagnosis"[MeSH Terms] OR "motor neuron disease/genetics"[MeSH Terms] OR "hereditary sensory and motor neuropathy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hereditary sensory and motor neuropathy/genetics"[MeSH Terms] OR "huntington disease/diagnosis"[MeSH Terms] OR "huntington disease/genetics"[MeSH Terms] OR "myotonia congenita/diagnosis"[MeSH Terms] OR "myotonia congenita/genetics"[MeSH Terms] OR "myotonic dystrophy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "myotonic dystrophy/genetics"[MeSH Terms] OR "spinal muscular atrophies of childhood/diagnosis"[MeSH Terms] OR "spinal muscular atrophies of childhood/genetics"[MeSH Terms] OR "muscular dystrophies/congenital"[MeSH Terms] OR "muscular dystrophies/diagnosis"[MeSH Terms] OR "muscular dystrophies/genetics"[MeSH Terms] OR "mitochondrial myopathies/congenital"[MeSH Terms] OR "mitochondrial myopathies/diagnosis"[MeSH Terms] OR "mitochondrial myopathies/genetics"[MeSH Terms] OR "myotonic disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "myotonic disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "myotonic disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "cerebellar ataxia/congenital"[MeSH Terms] OR "cerebellar ataxia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cerebellar ataxia/genetics"[MeSH Terms] OR "movement disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "movement disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "movement disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "basal ganglia diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "basal ganglia diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "basal ganglia diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "Epileptic syndromes: Epileptic Syndromes"[MeSH Terms] OR "early-onset dementia*[text word] OR "hereditary neuropath*[text word] OR "hereditary ataxia*[text word] OR "hereditary spastic paraplegi*[text word] OR "inherited neuromuscular disorder*[text word] OR "hereditary neuromuscular disorder*[text word] OR "genetic neuromuscular disorder*[text word] OR "muscular dystroph*[text word] OR "epileptic encephalopath*[text word] OR "childhood epileps*[text word] Sort by: Most Recent	405,119
#2	Search: ("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*[Text Word] OR "Genetic test*[Text Word] OR "Next generation sequenc*[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*[text word] OR "Exome sequencing"[text word] OR "Genome sequencing"[text word] Sort by: Most Recent	199,739

Search	Query	Results
#3	<p>Search: ("neurodegenerative diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "neurodegenerative diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodegenerative diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/diagnosis"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/etiology"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/genetics"[MeSH Terms] OR "neuromuscular diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "neuromuscular diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neuromuscular diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "epilepsy/congenital"[MeSH Terms] OR "epilepsy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epilepsy/genetics"[MeSH Terms] OR "neurogenetic**"[text word] OR "rare neurological disorder**"[text word] OR "inherited neurological disorder**"[text word] OR "hereditary neurological disorder**"[text word] OR "genetic neurological disorder**"[text word] OR "alzheimer disease/congenital"[MeSH Terms] OR "alzheimer disease/diagnosis"[MeSH Terms] OR "alzheimer disease/genetics"[MeSH Terms] OR "frontotemporal dementia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "frontotemporal dementia/genetics"[MeSH Terms] OR "motor neuron disease/congenital"[MeSH Terms] OR "motor neuron disease/diagnosis"[MeSH Terms] OR "motor neuron disease/genetics"[MeSH Terms] OR "hereditary sensory and motor neuropathy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hereditary sensory and motor neuropathy/genetics"[MeSH Terms] OR "huntington disease/diagnosis"[MeSH Terms] OR "huntington disease/genetics"[MeSH Terms] OR "myotonia congenita/diagnosis"[MeSH Terms] OR "myotonia congenita/genetics"[MeSH Terms] OR "myotonic dystrophy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "myotonic dystrophy/genetics"[MeSH Terms] OR "spinal muscular atrophies of childhood/diagnosis"[MeSH Terms] OR "spinal muscular atrophies of childhood/genetics"[MeSH Terms] OR "muscular dystrophies/congenital"[MeSH Terms] OR "muscular dystrophies/diagnosis"[MeSH Terms] OR "muscular dystrophies/genetics"[MeSH Terms] OR "mitochondrial myopathies/congenital"[MeSH Terms] OR "mitochondrial myopathies/diagnosis"[MeSH Terms] OR "mitochondrial myopathies/genetics"[MeSH Terms] OR "myotonic disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "myotonic disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "myotonic disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "cerebellar ataxia/congenital"[MeSH Terms] OR "cerebellar ataxia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cerebellar ataxia/genetics"[MeSH Terms] OR "movement disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "movement disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "movement disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "basal ganglia diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "basal ganglia diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "basal ganglia diseases/genetics"[MeSH Terms] OR Epileptic syndromes: "Epileptic Syndromes"[MeSH Terms] OR "early-onset dementia**"[text word] OR "hereditary neuropath**"[text word] OR "hereditary ataxia**"[text word] OR "hereditary spastic paraplegi**"[text word] OR "inherited neuromuscular disorder**"[text word] OR "hereditary neuromuscular disorder**"[text word] OR "genetic neuromuscular disorder**"[text word] OR "muscular dystroph**"[text word] OR "epileptic encephalopath**"[text word] OR "childhood epileps**"[text word]) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc**"[Text Word] OR "Genetic test**"[Text Word] OR "Next generation sequenc**"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test**"[text word] OR "Exome sequencing"[text word] OR "Genome sequencing"[text word]) Sort by: Most Recent</p>	17,150
#4	<p>Search: (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter] OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion**"[Title] OR "consensus statement**"[Title] OR "expert statement**"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "scientific statement**"[Title]) Sort by: Most Recent</p>	445,306
#5	<p>Search: (("neurodegenerative diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "neurodegenerative diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodegenerative diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/diagnosis"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/etiology"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/genetics"[MeSH Terms] OR "neuromuscular diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "neuromuscular diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neuromuscular diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "epilepsy/congenital"[MeSH Terms] OR "epilepsy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epilepsy/genetics"[MeSH Terms] OR "neurogenetic**"[text word] OR "rare neurological disorder**"[text word] OR "inherited neurological disorder**"[text word] OR "hereditary neurological disorder**"[text word] OR "genetic neurological disorder**"[text word] OR "alzheimer disease/congenital"[MeSH Terms] OR "alzheimer disease/diagnosis"[MeSH Terms] OR "alzheimer disease/genetics"[MeSH Terms] OR "frontotemporal dementia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "frontotemporal dementia/genetics"[MeSH Terms] OR "motor neuron disease/congenital"[MeSH Terms] OR "motor neuron disease/diagnosis"[MeSH Terms] OR "motor neuron disease/genetics"[MeSH Terms] OR "hereditary sensory and motor neuropathy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hereditary sensory and motor neuropathy/genetics"[MeSH Terms] OR "huntington disease/diagnosis"[MeSH Terms] OR "huntington disease/genetics"[MeSH Terms] OR "myotonia congenita/diagnosis"[MeSH Terms] OR "myotonia congenita/genetics"[MeSH</p>	133

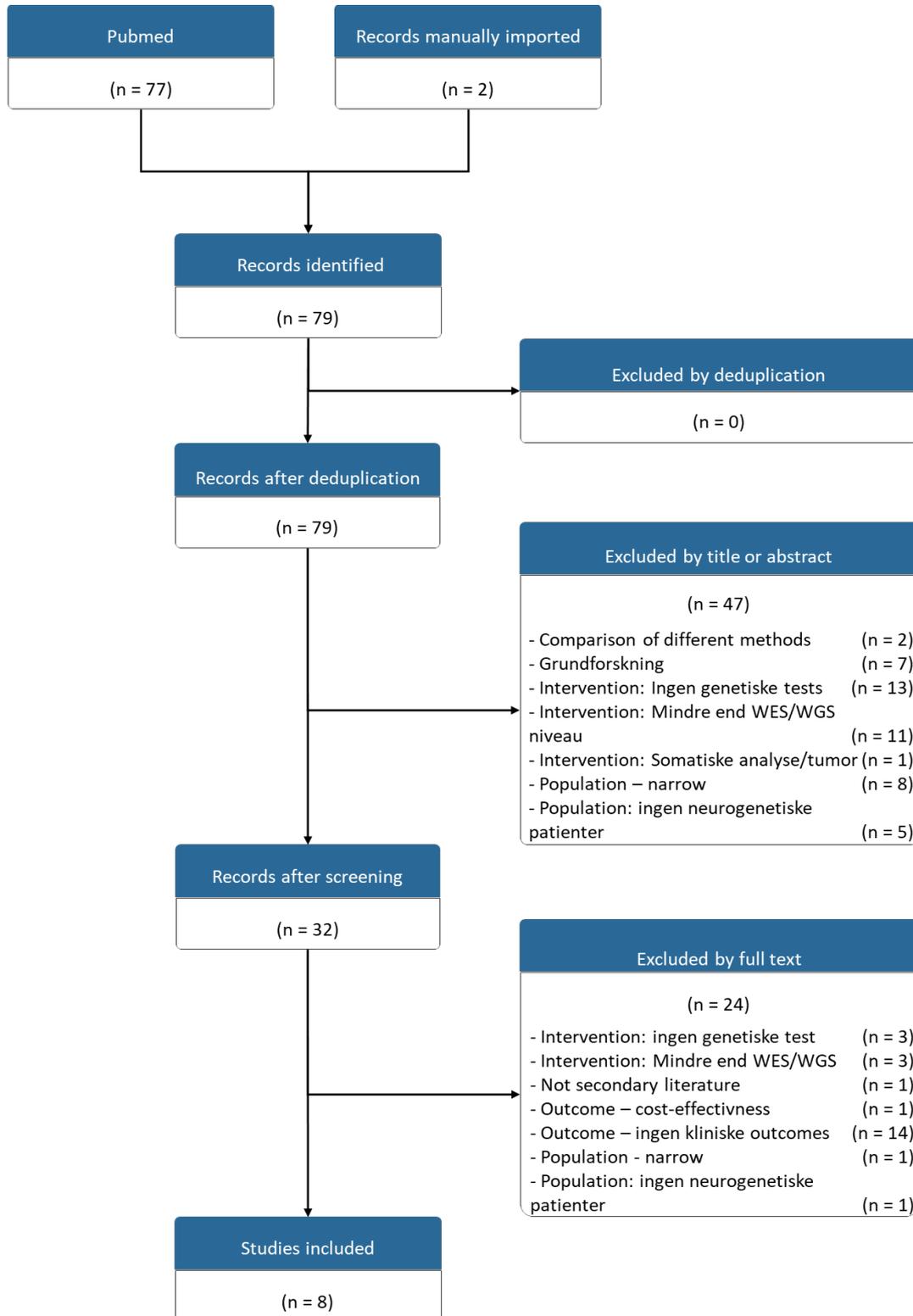
Search	Query	Results
	<p>Terms] OR "myotonic dystrophy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "myotonic dystrophy/genetics"[MeSH Terms] OR "spinal muscular atrophies of childhood/diagnosis"[MeSH Terms] OR "spinal muscular atrophies of childhood/genetics"[MeSH Terms] OR "muscular dystrophies/congenital"[MeSH Terms] OR "muscular dystrophies/diagnosis"[MeSH Terms] OR "muscular dystrophies/genetics"[MeSH Terms] OR "mitochondrial myopathies/congenital"[MeSH Terms] OR "mitochondrial myopathies/diagnosis"[MeSH Terms] OR "mitochondrial myopathies/genetics"[MeSH Terms] OR "myotonic disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "myotonic disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "myotonic disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "cerebellar ataxia/congenital"[MeSH Terms] OR "cerebellar ataxia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cerebellar ataxia/genetics"[MeSH Terms] OR "movement disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "movement disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "movement disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "basal ganglia diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "basal ganglia diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "basal ganglia diseases/genetics"[MeSH Terms] OR Epileptic syndromes: "Epileptic Syndromes"[MeSH Terms] OR "early-onset dementia"[text word] OR "hereditary neuropath"[text word] OR "hereditary ataxia"[text word] OR "hereditary spastic paraplegi"[text word] OR "inherited neuromuscular disorder"[text word] OR "hereditary neuromuscular disorder"[text word] OR "genetic neuromuscular disorder"[text word] OR "muscular dystroph"[text word] OR "epileptic encephalopath"[text word] OR "childhood epileps"[text word] AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc"[Text Word]) OR "Genetic test"[Text Word] OR "Next generation sequenc"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test"[text word] OR "Exome sequencing"[text word] OR "Genome sequencing"[text word])) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter] OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion"[Title] OR "consensus statement"[Title] OR "expert statement"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "scientific statement"[Title])) Sort by: Most Recent</p>	
#6	<p>Search: ("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND (((("neurodegenerative diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "neurodegenerative diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodegenerative diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/diagnosis"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/etiology"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/genetics"[MeSH Terms] OR "neuromuscular diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "neuromuscular diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neuromuscular diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "epilepsy/congenital"[MeSH Terms] OR "epilepsy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epilepsy/genetics"[MeSH Terms] OR "neurogenetic"[text word] OR "rare neurological disorder"[text word] OR "inherited neurological disorder"[text word] OR "hereditary neurological disorder"[text word] OR "genetic neurological disorder"[text word] OR "alzheimer disease/congenital"[MeSH Terms] OR "alzheimer disease/diagnosis"[MeSH Terms] OR "alzheimer disease/genetics"[MeSH Terms] OR "frontotemporal dementia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "frontotemporal dementia/genetics"[MeSH Terms] OR "motor neuron disease/congenital"[MeSH Terms] OR "motor neuron disease/diagnosis"[MeSH Terms] OR "motor neuron disease/genetics"[MeSH Terms] OR "hereditary sensory and motor neuropathy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hereditary sensory and motor neuropathy/genetics"[MeSH Terms] OR "huntington disease/diagnosis"[MeSH Terms] OR "huntington disease/genetics"[MeSH Terms] OR "myotonia congenita/diagnosis"[MeSH Terms] OR "myotonia congenita/genetics"[MeSH Terms] OR "myotonic dystrophy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "myotonic dystrophy/genetics"[MeSH Terms] OR "spinal muscular atrophies of childhood/diagnosis"[MeSH Terms] OR "spinal muscular atrophies of childhood/genetics"[MeSH Terms] OR "muscular dystrophies/congenital"[MeSH Terms] OR "muscular dystrophies/diagnosis"[MeSH Terms] OR "muscular dystrophies/genetics"[MeSH Terms] OR "mitochondrial myopathies/congenital"[MeSH Terms] OR "mitochondrial myopathies/diagnosis"[MeSH Terms] OR "mitochondrial myopathies/genetics"[MeSH Terms] OR "myotonic disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "myotonic disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "myotonic disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "cerebellar ataxia/congenital"[MeSH Terms] OR "cerebellar ataxia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cerebellar ataxia/genetics"[MeSH Terms] OR "movement disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "movement disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "movement disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "basal ganglia diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "basal ganglia diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "basal ganglia diseases/genetics"[MeSH Terms] OR Epileptic syndromes: "Epileptic Syndromes"[MeSH Terms] OR "early-onset dementia"[text word] OR "hereditary neuropath"[text word] OR "hereditary ataxia"[text word] OR "hereditary spastic paraplegi"[text word] OR "inherited neuromuscular disorder"[text word] OR "hereditary neuromuscular disorder"[text word] OR "genetic neuromuscular disorder"[text word] OR "muscular dystroph"[text word] OR "epileptic encephalopath"[text word] OR "childhood epileps"[text word]) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc"[Text Word]) OR "Genetic test"[Text Word] OR "Next generation</p>	78

Search	Query	Results
	<p>sequenc*[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*[text word] OR "Exome sequencing"[text word] OR "Genome sequencing"[text word])) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*[Title] OR "consensus statement*[Title] OR "expert statement*[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "scientific statement*[Title])))) Sort by: Most Recent</p>	
#7	<p>Search: ("english"[Language]) AND (("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND (((("neurodegenerative diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "neurodegenerative diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodegenerative diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/diagnosis"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/etiology"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/genetics"[MeSH Terms] OR "neuromuscular diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "neuromuscular diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neuromuscular diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "epilepsy/congenital"[MeSH Terms] OR "epilepsy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epilepsy/genetics"[MeSH Terms] OR "neurogenetic*[text word] OR "rare neurological disorder*[text word] OR "inherited neurological disorder*[text word] OR "hereditary neurological disorder*[text word] OR "genetic neurological disorder*[text word] OR "alzheimer disease/congenital"[MeSH Terms] OR "alzheimer disease/diagnosis"[MeSH Terms] OR "alzheimer disease/genetics"[MeSH Terms] OR "frontotemporal dementia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "frontotemporal dementia/genetics"[MeSH Terms] OR "motor neuron disease/congenital"[MeSH Terms] OR "motor neuron disease/diagnosis"[MeSH Terms] OR "motor neuron disease/genetics"[MeSH Terms] OR "hereditary sensory and motor neuropathy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hereditary sensory and motor neuropathy/genetics"[MeSH Terms] OR "huntington disease/diagnosis"[MeSH Terms] OR "huntington disease/genetics"[MeSH Terms] OR "myotonia congenita/diagnosis"[MeSH Terms] OR "myotonia congenita/genetics"[MeSH Terms] OR "myotonic dystrophy/diagnosis"[MeSH Terms] OR "myotonic dystrophy/genetics"[MeSH Terms] OR "spinal muscular atrophies of childhood/diagnosis"[MeSH Terms] OR "spinal muscular atrophies of childhood/genetics"[MeSH Terms] OR "muscular dystrophies/congenital"[MeSH Terms] OR "muscular dystrophies/diagnosis"[MeSH Terms] OR "muscular dystrophies/genetics"[MeSH Terms] OR "mitochondrial myopathies/congenital"[MeSH Terms] OR "mitochondrial myopathies/diagnosis"[MeSH Terms] OR "mitochondrial myopathies/genetics"[MeSH Terms] OR "myotonic disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "myotonic disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "myotonic disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "cerebellar ataxia/congenital"[MeSH Terms] OR "cerebellar ataxia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "cerebellar ataxia/genetics"[MeSH Terms] OR "movement disorders/congenital"[MeSH Terms] OR "movement disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "movement disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "basal ganglia diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "basal ganglia diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "basal ganglia diseases/genetics"[MeSH Terms] OR Epileptic syndromes: "Epileptic Syndromes"[MeSH Terms] OR "early-onset dementia*[text word] OR "hereditary neuropath*[text word] OR "hereditary ataxia*[text word] OR "hereditary spastic paraplegi*[text word] OR "inherited neuromuscular disorder*[text word] OR "hereditary neuromuscular disorder*[text word] OR "genetic neuromuscular disorder*[text word] OR "muscular dystroph*[text word] OR "epileptic encephalopath*[text word] OR "childhood epileps*[text word]) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*[Text Word]) OR "Genetic test*[Text Word] OR "Next generation sequenc*[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*[text word] OR "Exome sequencing"[text word] OR "Genome sequencing"[text word])) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*[Title] OR "consensus statement*[Title] OR "expert statement*[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "scientific statement*[Title])))) Sort by: Most Recent</p>	77

Resultat af litteratursøgning – sekundærlitteratur

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Søgeprotokol – primærlitteratur

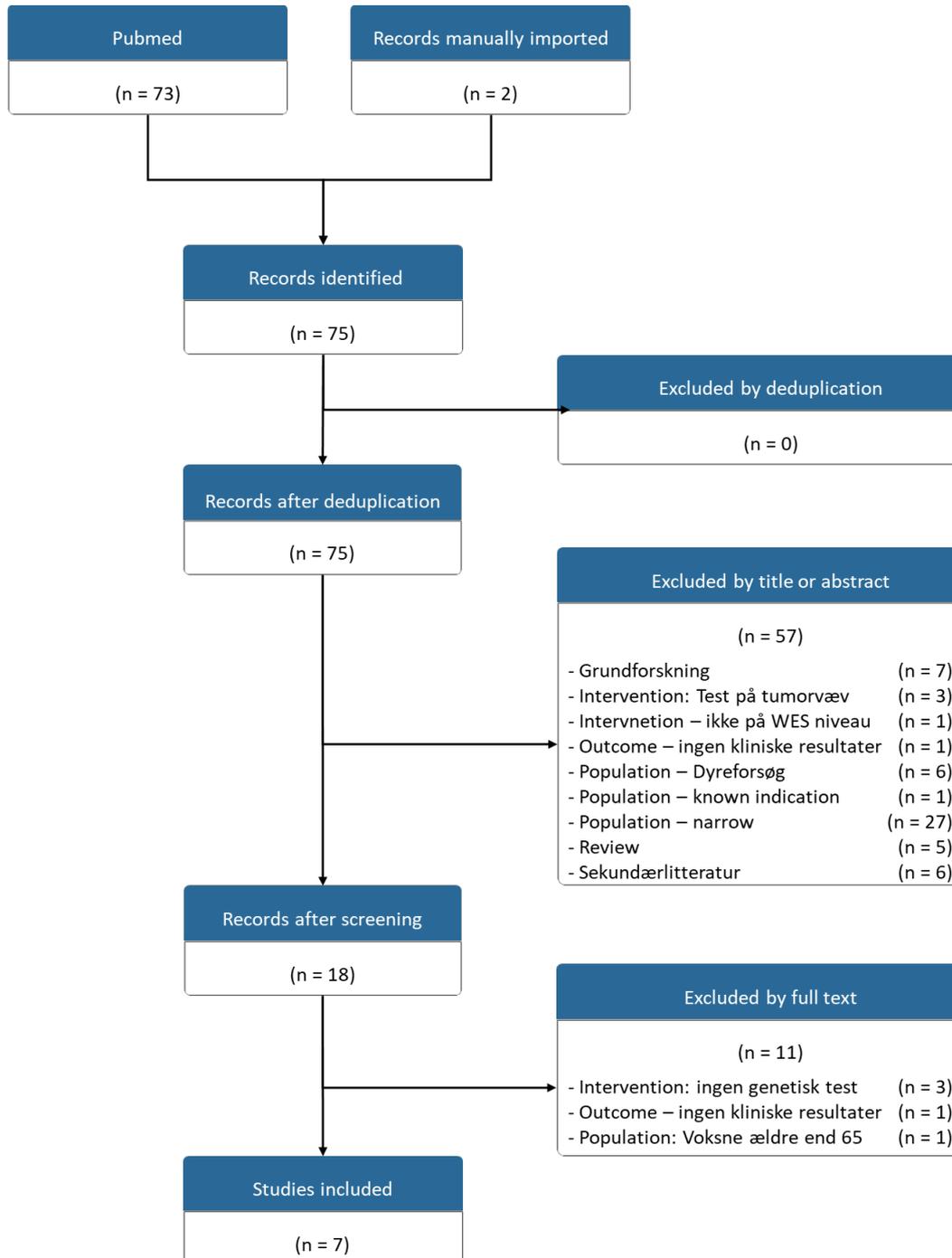
Search	Query	Results
#1	Search: "heredodegenerative disorders, nervous system/diagnosis"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/etiology"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/genetics"[MeSH Terms] OR "neurogenetic*[Text Word] OR "rare neurological disorder*[Text Word] OR "inherited neurological disorder*[Text Word] OR "hereditary neurological disorder*[Text Word] OR "genetic neurological disorder*[Text Word] Sort by: Most Recent	71.351
#2	Search: ("Whole Genome Sequencing"[Mesh:NoExp] OR ("whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*[Text Word] OR "genome sequenc*[Text Word]) AND ("heredodegenerative disorders, nervous system/diagnosis"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/etiology"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/genetics"[MeSH Terms] OR "neurogenetic*[Text Word] OR "rare neurological disorder*[Text Word] OR "inherited neurological disorder*[Text Word] OR "hereditary neurological disorder*[Text Word] OR "genetic neurological disorder*[Text Word]) Sort by: Most Recent	281
#3	Search: ("english"[Language]) AND (("Whole Genome Sequencing"[Mesh:NoExp] OR ("whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*[Text Word] OR "genome sequenc*[Text Word]) AND ("heredodegenerative disorders, nervous system/diagnosis"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/etiology"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/genetics"[MeSH Terms] OR "neurogenetic*[Text Word] OR "rare neurological disorder*[Text Word] OR "inherited neurological disorder*[Text Word] OR "hereditary neurological disorder*[Text Word] OR "genetic neurological disorder*[Text Word])) Sort by: Most Recent	274
#4	Search: ("2021/01/01"[Date - Publication] : "2023/04/24"[Date - Publication]) AND (("english"[Language]) AND (("Whole Genome Sequencing"[Mesh:NoExp] OR ("whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*[Text Word] OR "genome sequenc*[Text Word]) AND ("heredodegenerative disorders, nervous system/diagnosis"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/etiology"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/genetics"[MeSH Terms] OR "neurogenetic*[Text Word] OR "rare neurological disorder*[Text Word] OR "inherited neurological disorder*[Text Word] OR "hereditary neurological disorder*[Text Word] OR "genetic neurological disorder*[Text Word])))) Sort by: Most Recent	79
#5	Search: (("Animals"[Mesh]) OR (animal*)) NOT (("Humans"[Mesh]) OR (human*)) Sort by: Most Recent	4.934.857
#6	Search: (("2021/01/01"[Date - Publication] : "2023/04/24"[Date - Publication]) AND (("english"[Language]) AND (("Whole Genome Sequencing"[Mesh:NoExp] OR ("whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*[Text Word] OR "genome sequenc*[Text Word]) AND ("heredodegenerative disorders, nervous system/diagnosis"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/etiology"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system/genetics"[MeSH Terms] OR "neurogenetic*[Text Word] OR "rare neurological disorder*[Text Word] OR "inherited neurological disorder*[Text Word] OR "hereditary neurological disorder*[Text Word] OR "genetic neurological disorder*[Text Word])))) NOT (("Animals"[Mesh]) OR (animal*)) NOT (("Humans"[Mesh]) OR (human*)) Sort by: Most Recent	74*

* Søgning efter primærlitteratur er foretaget af Silvi.ai på samme dag og med samme søgestreng som præsenteret i tabel ovenfor. Søgningerne er tidsmæssigt forskudt. Det resulterer i 73 primærtikler, jf. nedenstående flowdiagram men 74 artikler jf. ovenstående søgeprotokol. Forskel i antal skyldes at én artikel er publiceret imellem de to søgninger. Søgningen foretaget af Silvi.ai er den gældende. Forskellen i antal har ikke betydning for det endelige resultat af litteraturgennemgangen.

Resultat af litteratursøgning – primærlitteratur

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for primærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Samlet resultat af litteraturgennemgang

Databasesøgning efter *sekundærlitteratur* resulterede i inklusion af otte sekundærartikler til litteraturgennemgangen (Koens et al. 2021; Malinowski et al. 2020; Manickam et al. 2021; Ontario Health (Quality) et al. 2020; Sheidley et al. 2022; Smith et al. 2023; Srivastava et al. 2019; Strnadová et al. 2022).

Databasesøgning efter *primærlitteratur* resulterede inklusion af syv artikler (Grassano et al. 2022; Ibañez et al. 2022; Lee et al. 2021; McLean et al. 2023; Mitani et al. 2021; Smedley et al. 2021; van der Sanden et al. 2023). De syv primærartikler omfatter to artikler (Smedley et al. 2021; van der Sanden et al. 2023) identificeret ved gennemgang af referencer angivet af specialistnetværket *neurogenetiske patienter*. Disse blev indført manuelt i søgningen som illustreret i ovenstående flowdiagram over resultat af litteratursøgning for primærlitteratur. Vurdering af alle referencer angivet af specialistnetværket fremgår af oversigt sidst i dokumentet.

I alt danner 15 artikler dermed grundlag for evidenssyntesen. De 15 artikler fremgår af referencelisten (Referencer til evidenssyntesen) nedenfor.

Resumé af 15 artikler inkluderet til evidenssyntese

Forklaring til tabeller med resumé:

For hver databasesøgning (hhv. sekundærlitteratur og primærlitteratur) findes én tabel med *baggrundsinformation* og én tabel med *resultater*.

Tabellerne indeholder resumé af de artikler, der er inkluderet i litteraturgennemgangen, baseret på data ekstraheret af Silvi.ai samt manuel gennemgang af artiklerne. NGC er i besiddelse af det samlede data ekstraheret af Silvi.ai.

For uddybende information henvises til artiklerne.

Sekundærlitteratur

Tablet: Baggrundsinformation for sekundærlitteratur vedr. neurogenetiske patienter

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations	Evidence level (Oxford)
Koens et al. 2021	How to detect late-onset inborn errors of metabolism in patients with movement disorders - A modern diagnostic approach	Patients with movement disorders in adolescent- and adult-onset inborn errors of metabolism (IEMs)	The Netherlands	Adolescents and adults (age 16 years and older)	Systematic review	Systematic review of 97 papers on movement disorders in adolescent- and adult-onset IEMs up to July 2019. The 97 papers consisted of case reports or case series of 35 different IEMs	The review includes recommendations on genetic testing, specifically next-generation sequencing (NGS), WES and WGS	IEMs are rare, and late-onset variants even more rare. Clinical information is often limited and incomplete, from a few patients, with potential publication bias towards more severe or unusual phenotypes. Applying our systematic approach and performing genetic testing will increase recognition of IEMs in adults with movement disorder.	1a (systematic review of research)
Malinowski et al. and ACMG, 2020	Systematic evidence-based review: outcomes from	Patients with congenital anomalies	International	Children	Systematic evidence-based	A working group under the American College of Medical	Specifically only includes reporting of outcomes from	We found substantial inherent limitations to the included studies: Most were observational (case	2a (Systematic review of good

	exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability.	(CA), developmental delay (DD), or intellectual disability (ID) diagnosed before 18 years			review (SER)	Genetics and Genomics (ACMG) performed a SER of primary literature from January 2007 to March 2019 describing health, clinical, reproductive, and psychosocial outcomes resulting from ES/GS in patients with CA/DD/ID. Narrative synthesis of 167 included studies. Most studies (79%) had <20 patients, while 36 had ≥ 20 patients.	exome sequencing (ES) or genome sequencing (GS)	reports /-series), with risk of bias and lack of generalizability, but often the only form of evidence in patients with rare diseases. There was substantial heterogeneity among indications and studies. Reporting of outcomes was not uniform or complete, with focus on genetic diagnosis rather than health outcomes, and often with only representative case examples documenting outcomes of interest. Few studies reported if change in management improved the clinical course. Moreover, outcome measures of morbidity, mortality, or family planning have long time horizons that are difficult to measure. Consequently, evidence supporting or refuting usefulness of ES/GS for patients with CA/DD/ID is significantly heterogeneous in terms of quality, methods, and reporting, as seen with CMA.	evidence)
--	--	---	--	--	--------------	---	---	--	-----------

Manickam et al. and ACMG, 2021	Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).	Patients with one or more congenital anomalies (CA) with onset prior to age 1 year or developmental delay (DD) or intellectual disability (ID) with onset prior to age 18 years	USA	Children	Evidence-based clinical guideline based on systematic review	Clinical guideline from the American Board of Medical Genetics and Genomics (ACMG). The Pediatric Exome Sequencing/Genome Sequencing Guideline Work Group used GRADE-based evidence from a recent ACMG systematic review and an Ontario Health Technology Assessment to develop evidence summaries and health-care recommendations for use of ES/GS in children with CA/DD/ID. Extensive internal and external peer review before approval. Outcomes in focus included: (1) short-term active clinical management, (2) long-term clinical management, (3) reproductive-focused outcomes, (4) family-focused outcomes, (5) diagnostic yield, (6)	Specifically only includes exome sequencing (ES) or genome sequencing (GS)	Limitations include: Evidence-based guidelines for rare diseases is challenging due to heterogeneity of genetic diagnoses and variation in timing of diagnosis/intervention. Randomized clinical trials (RCT) for diagnosis or treatment lack due to their rarity and no equivalent comparison. Most are case reports/-series with limited long-term outcomes. While receiving a diagnosis clearly offers direct clinical benefits for patients/families, quality of evidence of clinical utility was formally rated very low due to paucity of RCTs and reliance on observational studies with a higher risk of bias. The quality of evidence evaluating comparative diagnostic yield is moderate. There is growing evidence of value of reanalysis of ES/GS data, but optimal timing and strategy are still not clear, and improvements in analytic tools (i.e. for structural variants), knowledge, and	1a (Systematic review and meta-analysis of high quality studies, synthesised into expert clinical guideline)
--------------------------------	--	---	-----	----------	--	---	--	--	--

						psychosocial/behavioral outcomes, and (7) other relating to cost-effectiveness, equity and implementation.		public databases must be considered. Pairing genomics and omics-data may improve yield and actionability. Clinical management will improve with increased knowledge of the underlying (rare) disease, but more substantially is potential future advancements of i.e. targeted treatments or gene therapy.	
Ontario Health (Quality) et al. 2020	Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment.	People with unexplained developmental disabilities (DD) or multiple congenital anomalies (CA)	International / HTA from Canada.	Children and adults, though the authors comment that most studies were biased toward children	Systematic literature review and Meta-analysis	HTA addressing clinical evidence and economical evidence (not addressed here): Clinical evidence gathered through systematic literature review and meta-analysis, Prospero CRD42019123619. Search in 5 databases until 2019 and snowballing. Due to the large body of primary literature, evidence was mainly drawn from systematic reviews. Risk of bias and quality of evidence assessed by RoBANS and	Specifically focus on genome-wide sequencing including whole exome and whole genome sequencing (WES/WGS)	Overall, risk of bias among the 44 included studies was high, and the quality of the evidence was assessed as very low (GRADE) owing to the limitations of risk of bias, inconsistency, indirectness, and precision. Study-limitations discussed are related to the economic model, not the clinical literature review.	1a (Systematic review and meta-analysis with large amount of high quality primary and systematic reviews)

						GRADE. Narrative evidence synthesis. 44 studies (5 systematic reviews) were included. Quantitative and qualitative evidence on patient preferences and values collected through literature and interviews.			
Sheidley et al. 2022	Genetic testing for the epilepsies: A systematic review	Patients with epilepsy	International	Children and adults	Systematic evidence review	We performed a PRISMA-based SER, using PubMed, Embase, CINAHL, and Cochrane Central through December of 2020. We included 154 studies with genetic testing in cohorts (n ≥ 10) ascertained for epilepsy. Quality assessment by ROBINS-I. We estimated diagnostic yields with random effects meta-analyses from 154 studies; and narratively synthesized NYOs (nonyield outcomes i.e. changes in treatment and/or management, prognostic	Systematic review of studies using a range of genetic testing, including genome sequencing (GS) and exome sequencing (ES).	Limitations to included studies: Considerable heterogeneity among studies, cohorts/phenotypes, testing methods, diagnostic strategy etc. Lack of prospectively ascertained cohorts with systematic collection of information i.e. on phenotype and on clinical impact and utility of genetic diagnoses. Limitation to the SER included: Limit to English-language papers. Fairly strict inclusion criteria (ascertainment for primary epilepsy; no single-gene analysis). No grey literature included, which may limit emerging or other relevant data.	1a (Systematic literature review and meta analysis of cohort studies)

						information, recurrence risk determination, and genetic counseling) from 43 of the 154 studies.			
Smith et al. 2023	Genetic testing and counseling for the unexplained epilepsies: An evidence-based practice guideline of the National Society of Genetic Counselors.	Patients with epilepsy	USA	Children and adults	Evidence-based practice guideline	Recommendations for genetic testing in epilepsy based on a recent systematic review and meta-analysis of genetic test in epilepsy and other sources, using the GRADE framework. The panel considered benefits, harms, the certainty of evidence, patient value, impacts on health equity, the acceptability of the interventions to relevant stakeholders, feasibility of implementation and cost-effectiveness to inform the strength and direction of the recommendation.	Systematic review of genetic testing, including GS, ES, MGP and GCH/CMA	This practice guideline was based largely on the recently published SER (Sheidley et al., 2022), where limitations noted by the authors include: inclusion of studies using only ES, GS, MGP, or CGH/CMA (i.e. not single gene test), which may limit recommendations on i.e. tiered testing approaches. As content of gene panels was often unavailable, our guideline could only comment on the number of genes rather than the gene content. Our guideline was developed for patients with unexplained epilepsy, not for individuals with a specific, syndromic presentation.	1a (systematic review of research, synthesis into guidelines)
Srivastava et al. 2019	Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is	Individuals with isolated neurodevelopmental disorders (NDD), or NDD plus associated	International	Not specified but presumed mainly	Meta-analysis and multidisciplinary consensus	The NDD Exome Scoping Review Work Group performed scoping review and meta-analysis to investigate diagnostic yield of	Review and meta-analysis of specifically exome sequencing	Limitations include: The scoping review focused on ID and/or ASD where recommendations for genetic testing already exist. For reasons of con-	2a (Scoping review and meta-analysis)

	a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders.	conditions (i.e. syndromic).		children	statement	ES for NDDs. Study question: For individuals with NDDs, what is the diagnostic yield of ES compared with CMA? PubMed searched from 2014-june 2018 for studies with >10 participants with NDD defined as global developmental delay (GDD), intellectual disability (ID), and/or autism spectrum disorder (ASD). Diagnostic yield from 30 included articles determined by a random-effects model using logistic regression.		sistency our search strategy was strict, i.e. excluded less specific phenotypes such as "developmental delay" instead of GDD, potentially excluding relevant articles. We made inferences about the population in n= 9 studies (e.g., presuming "ID/DD" is ID/GDD). Several studies lacked formal definition of the basis for ASD or ID/GDD. The study populations were heterogeneous even in the isolated NDD group. Further, certain studies with heterogeneous cohorts were excluded if we could not ascertain the number of individuals with NDD.	of primary research and expert consensus)
Strnadova et al. 2022	The opinions and experiences of people with intellectual disability regarding genetic testing and genetic medicine: A systematic review.	People with intellectual disability (ID)	International. Study based in Australia.	Not specified but most included studies involve adults	Systematic literature review	Systematic PRISMA-based review. Prospero protocol CRD42021260266. Search in 5 online databases until 2021 for qualitative and quantitative studies on experiences, opinions, and resource needs of people with ID regarding genomic	Review of genetic testing, including references to studies using ES and multidisciplinary consensus statement recommending ES as first-tier clinical diagnostic test for NDD	The QualSyst tool recommend a cut-off threshold of 0.75 for an article to be included in a systematic review. Although 3 studies scored below the threshold, we decided to not exclude articles based on quality scores because of the sparsity of available literature, and testing and the need for	1b (systematic review of qualitative studies)

						testing. We assessed quality, accessibility, and inclusivity, and extracted data from 7 included studies. Deductive content analysis was performed.		qualitative and quantitative evidence synthesis for informing future health care policy. All studies were small, from a limited number of countries, and analysis showed limited evidence of inclusivity or accessibility.	
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

Tabel: Resultater for sekundærlitteratur vedr. neurogenetiske patienter

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Koens et al. 2021	We present a modern diagnostic approach that includes NGS focused and based on a systematic review of the available literature on adolescent- and adult-onset presentations of IEMs with movement disorders.	Recommendations include: <ul style="list-style-type: none"> • We recommend NGS as the first diagnostic approach to confirm an IEM, as IEMs are all genetic disorders. • A targeted analysis is recommended when clinical features suggest a specific metabolic disorder. • If the clinical suspicion is not focused on a specific IEM, the first-tier approach is targeted-panel NGS based on specific symptoms, i.e. a movement disorder panel. 	Adult-onset presentations of IEMs differ from childhood-onset phenotypes, which may lead to considerable diagnostic delay. Early identification of adult-onset phenotypes is important, since early treatment may prevent or lessen further brain damage. Examples of an early diagnosis on clinical management and utility is provided for different phenotypes, e.g. multiple movement disorders, epilepsy and psychiatric symptoms/cognitive decline.	N/A	To conclude, we propose a modern diagnostic approach that includes genetic testing to increase recognition of metabolic disorders in adolescent and adult patients with a movement disorder. Early recognition is important, especially in late-onset patients, as their often have milder symptoms and therefore are more likely to benefit most from timely treatment of the IEM. Furthermore, recognition and adequate classification of movement disorders, and thereby symptomatic treatment of the movement disorder itself can also improve quality of life.

Malinowski et al. 2020	The specific nature and frequency of outcomes describing clinical and personal utility resulting from ES/GS for patients with CA/DD/ID have not been well characterized; therefore, we initiated a systematic evidence review of the existing literature to document these.	N/A (Focus was on health outcomes. Studies presenting only diagnostic yield of ES/GS were excluded).	Among the 167 included studies, 95% reported a change to patient or family clinical management, including: change in medication (n=22 studies) or dietary management (n=9 studies); change of procedure or surveillance (n=19 studies); referral to specialists (n=6 studies); redirection of care; (n=9 studies) clinical trials (n=6 studies). Family-focused outcomes i.e. cascade testing or surveillance (n=12 studies) or reproductive-focused outcomes (n=20 studies). Most frequently reported outcomes were change in clinical management or reproductive outcomes. Health outcomes (mortality, morbidity) were reported in three studies. Included studies documented a change in clinical management in 95% after ES/GS, including change in medications, procedures, or referral to specialists, demonstrating that ES/GS can influence outcomes for individuals with CA/DD/ID and their family.	Table 3: Overview of the 36 studies with N≥20 patients and the reported health and clinical outcomes.	In summary, based on the SER there is a strong recommendation based on the available evidence to support the use of ES/GS as a first- (or second-) line test in patients with CA/DD/ID. ES/GS demonstrates clinical utility for the patients and their families with limited evidence for negative outcomes and the ever-increasing emerging evidence of therapeutic benefit.
Manickam et al. and ACMG, 2021	To develop an evidence-based clinical practice guideline for the use of	Diagnostic yield was not the main focus from the ACMG SER, but was gathered from the Ontario HTA. Compara-	Based on meta-analysis, clinical utility of ES/GE included: (1+2) short-term active clinical management in 6.3-8% and	Fig. 2: Forest plot of included studies showing summation for monitoring and	Recommendations: We strongly recommend ES and GS as a first-tier or second-tier test for children with CA/DD/ID.

	<p>exome and genome sequencing (ES/GS) in the care of pediatric patients with one or more congenital anomalies (CA) with onset prior to age 1 year or developmental delay (DD) or intellectual disability (ID) with onset prior to age 18 years.</p>	<p>tive analysis between standard genetic testing (typically CMA, single-gene- or large gene panel) and ES/GS showed diagnostic yield of 21% and 38%, respectively. The risk ratio (RR) thus favor ES/GE (RR 1.76 [95% CI 1.20–2.58]), with even larger yield among studies that used GS (43%) than ES (34%). Of note, parents placed strong value on negative test results, emphasizing that diagnostic yield is not a good proxy for parental perceived utility.</p>	<p>long-term clinical management in 10-17.5% in all patients receiving ES/GS, including patients with no diagnostic findings. (3+4) reproductive-focused and family-focused outcomes in 9% and in 4%, respectively, in all patients receiving ES/GS. (6) psychosocial/behavioral outcomes and (7) other including equity and implementation: There is no clinically significant psychosocial harms of returning results from ES/GS, except for potential test-related distress, reducible by genetic counseling. Studies of preferences and values of patients/families point to consistent motivations and benefits to obtaining a diagnosis through ES/GS; and support and information from genetic counseling is greatly valued.</p>	<p>long-term clinical management outcomes. Fig. 3 Forest plot of included studies showing summation for reproductive-focused outcomes. Fig. 4 Forest plot of included studies showing summation for family-focused outcomes</p>	<p>Compared with standard genetic testing, ES/GS has a higher diagnostic yield and may be more cost-effective when ordered early in the diagnostic evaluation.</p> <p>Conclusions: The literature supports the clinical utility and desirable effects of ES/GS on active and long-term clinical management of patients with CA/DD/ID, and on family-focused and reproductive outcomes with relatively few harms. In summary, there is a strong recommendation based on the available evidence to support the use of ES/GS as either a first- (or second-) line test in patients with CA/DD/ID. ES/GS demonstrates clinical utility for the patients and their families with limited evidence for negative outcomes and the ever-increasing emerging evidence of therapeutic benefit.</p>
<p>Ontario Health (Quality) et al. 2020</p>	<p>Overall goal: This health technology assessment evaluates the clinical and personal utility and the cost-effectiveness of genome-wide sequencing (including WES/WGS) for</p>	<p>Diagnostic yield across all 44 studies was 37% (CI 34%–40%), with an overall larger sample size for WES (34 studies, n = 9,142) than WGS (9 studies, n = 648). The yield varied (between 16% and 73%) due to several factors, most notably technology used and participant selection.</p>	<p>No study reported how WES/WGS affected long-term outcomes (i.e. functional outcomes or quality of life), but some studies reported intermediate activities presumed to potentially affect patient outcomes in the long term. Clinical utility included:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Short-term active clinical management (i.e. change in 		<p>Conclusions on clinical evidence: WES/WGS for people with unexplained DD/CA has a diagnostic yield of 37%, but we are very uncertain about this estimate (GRADE: Very Low). The yield for WES was observed to be similar to that of WES. Compared with standard genetic testing, WES/WGS could have a higher diagnostic yield (GRADE: Low). We found no evidence on how WES/WGS affects long-term patient outcomes. However, for</p>

	<p>people with unexplained DD or CA. It also evaluates the budget impact of publicly funding genome-wide sequencing and the experiences, preferences, and values of people with unexplained DD or CA.</p>	<p>Comparative analysis of 9 studies showed diagnostic yield of 38% after WES/WGS, compared to 21% after standard genetic testing (i.e. CMA, single-gene or gene panel), though standard genetic analysis was usually poorly defined. The yield for WGS was observed to be similar to that of WES.</p>	<p>medications, procedures, or treatment) was reported in 6.3% of all tested (16.7% of those with a genetic diagnosis).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Long-term management changes (i.e. referral to specialists, surveillance or lifestyle change) was reported in 17.5% of all tested (46.4% of those with a diagnosis). • Some studies reported clinical utility of 100% for people diagnosed, i.e. due to end to the diagnostic odyssey and allow genetic counselling and family planning. • Value-based outcomes: Patients and families consistently noted a benefit from seeking a diagnosis through genetic testing. 		<p>some people, it can prompt changes to active medical management as well as monitoring and long-term clinical management, but we are very uncertain (GRADE: Very Low).</p> <p>Conclusions on values and perspectives: Patient preferences and values obtained through interviews and review of the qualitative and quantitative evidence, point to consistent motivations and benefits to obtaining a diagnosis for unexplained DD or CA through WES/WGS. Patients and families also greatly value the support and information provided through genetic counselling when considering genetic test and learning of a diagnosis.</p>
Sheidley et al. 2022	<p>We present the first comprehensive systematic evidence review and meta-analysis of clinical genetic testing for the epilepsies. We quantify the yield of genetic testing, and analyze nonyield outcomes (NYOs) of a</p>	<p>Meta-analyses of diagnostic yield in 154 studies showed an overall diagnostic yield of 17% across all test modalities, with the highest yield for GS (48% in 4 studies (n=350)), followed by ES (24% in 40 studies (n=3079)), multigene panel (19% in 81 studies (n=30,011)), and CGH/CMA (9% in 43 studies (n=5654)). The only phenotypic factors</p>	<p>43 studies reported NYOs on clinical and personal utility of testing; however, none were designed to systematically assess NYOs. Clinical and personal utility included:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Change in treatment of seizures in 12%–80% with a genetic diagnosis (avoid, stop, or initiate specific medications, ketogenic diet or halt planned surgery). 	<p>FIG. 4 Forest plot of meta-analysis of yield from 40 exome sequencing studies. FIG. 5 Forest plot of meta-analysis of yield from four whole genome sequencing studies.</p>	<p>In summary, our systematic evidence review and meta-analysis of the epilepsy genetics literature demonstrated a range of outcomes of different test modalities, including ES/GS. We identified evidence supporting higher testing yields in patients with DEE and NDD, which will inform the development of formal guidelines and policy on coverage for genetic testing. Our descriptive evaluation of NYOs included changes in treatment, improved prognostic capacity, impact on recurrence risk estimation/family planning, and psychosocial benefits.</p>

	<p>genetic diagnosis— clinical and personal utility - for patients and families with epilepsy.</p>	<p>that were significantly associated with increased yield were (1) the presence of developmental and epileptic encephalopathy and/or (2) the presence of neurodevelopmental comorbidities.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Change in clinical management (i.e. specific medication, supplement, diet, surveillance) was reported in several studies. • Clinical trial eligibility was reported in two studies. • Ten studies reported prognostic impact, i.e. for severity of disease or developmental outcomes. • 15 publications reported (case-based) impact on recurrence risk estimation and/or family planning. • Several papers described psychosocial impact, i.e. end to diagnostic odyssey or access to support groups. 		<p>Our findings provide a comparative assessment of the yield of clinically available tests while identifying a need for prospective research in this area with standardization in the reporting of epilepsy and formal studies to assess the clinical and personal utility of testing. Together, our results will guide clinical decision-making, and should inform policy-making regarding insurance coverage and genetic test selection in patients with epilepsy.</p>
--	--	---	--	--	---

Smith et al. 2023	A recent systematic evidence review (SER) and meta-analysis on genetic testing in unexplained epilepsy (Sheidley et al., 2022) was used, with GRADE Evidence to Decision framework to create an evidence-based clinical practice guideline for genetic testing and counseling in epilepsy.	<p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • We strongly recommend individuals with unexplained epilepsy be offered genetic testing, without limitation of age, with comprehensive, multi-gene testing, such as ES/GS and/or multi-gene panel (>25 genes) as a first-tier test. We conditionally recommend ES/GS over MGP as the first-tier test. • We strongly recommend genetic tests are selected, ordered, and interpreted by a qualified healthcare provider and with appropriate pre-test and post-test genetic counseling. 	These recommendations are relevant to genetic testing and counseling for individuals with unexplained epilepsies. Clinical utility is described based on the included literature and the workgroups experiences to include: Inform treatment and management (i.e. medication for seizures diet (KD), alter plans for epilepsy surgery, referral to gene-specific clinical trials); inform prognosis (i.e. developmental outcomes or risk for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) where seizure monitoring may be relevant) and allows for genetic counseling and reproductive decision-making.	FIG. 1 Recommended genetic testing strategy. TABLE 2 Standard scope and limitations of testing modalities.	We recommend genetic testing for individuals with unexplained epilepsy. This evidence-based guideline is based on literature demonstrating the high diagnostic yields of GS, ES, MGP, and CMA, as well as the clinical utility of genetic testing to guide treatment/medical management, revise, or establish prognosis and/or provide reproductive risk counseling. Additionally, we recommend that the genetic testing in the unexplained epilepsy population be implemented by a qualified healthcare provider with appropriate pre- and post-test genetic counseling and interpretation of results.
Srivastava et al. 2019	To conduct an evidence-based consensus conference to provide recommendations for the use of ES in the diagnostic evaluation of individuals with NDD.	Yield of ES was 36% (CI: 30–43%) overall. For isolated NDD (n=21 articles), the yield was 31% (CI: 25–38%), and for NDD plus associated conditions (n=9 articles), the yield was 53% (CI: 41–64%). Our scoping review revealed that ES outperforms the currently accepted first-tier test for NDDs by 10–28%, assuming a range of 30–43% for ES and 15–20% for CMA. For isolated NDD, diagnostic yield was 16% in 5 articles	Several studies showed that a diagnosis could change clinical management. Among those with a diagnosis by ES, change in clinical management occurred in 30% (range: 2–46%; n=6 studies). Four studies discussed impact on reproductive planning and found that 80% (range: 42–100%) of diagnoses were informative for reproductive planning.	Fig. 2 Forest plot of meta-analysis subcategorized as NDD and NDD plus associated conditions. Fig. 3 Diagnostic algorithm incorporating exome sequencing (ES) in the clinical evaluation of individuals with	Our work establishes that ES consistently outperforms CMA for evaluation of unexplained NDDs, so by this criterion and as outlined in our algorithm (Fig.3), it should become a first-tier test. As our recommended algorithm is adopted, we anticipate numerous additional health and economic impact studies about changes in patient-related outcomes enabled by genome sequence-based diagnosis. A diagnosis can now be accomplished for many patients in a single test with an already impressively high molecular diagnostic yield. Such clinical diagnostic yields will increase with reannotation of the existing

		including individuals with primarily ASD; yield was 39% in 10 articles that included individuals with primarily ID, and yield was 39% in 6 articles that included individuals with a more heterogeneous mix of ID and/or ASD.		unexplained NDD.	data compared with new data sets and with new computational tools.
Strnadova et al. 2022	We conducted a systematic literature review to address the research questions: What are the experiences and opinions of people with ID of genetic counselling and testing?	N/A (Focus was on experiences and perspectives of people with ID on genetic testing).	The 7 studies were qualitative (n=4), mixed-methods (n=2) and quantitative (n=1). Overall findings include: Most participants showed both the desire and the capability to learn more about genetic conditions and genetic tests, including personal utility of having a genetic diagnosis. Participants expressed a wide variety of opinions about genetic tests, similar to the range of opinions of the general population, including, in general, a support for freedom of choice for prospective parents to undergo prenatal testing for the relevant indication.	Table 3 Main findings of the studies.	This review summarizes the current body of knowledge on the opinions and experiences of people with ID in genetic testing. It highlights major gaps and limitations in our knowledge, despite the increasing amount of genetic testing performed on people with ID, and provides foundation to build future inclusive research with people with ID to codesign a more inclusive genomic model of care to address this failure in health care accessibility and equity.

Primærlitteratur

Tabel: Baggrundsinformation for primærlitteratur vedr. neurogenetiske patienter

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations	Evidence level (Oxford)
Grassano et al. 2022	Systematic evaluation of genetic mutations in ALS: a population-based study	1043 patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and 755 healthy controls.	Italy	Adults	Cross-sectional	We analysed ALS patients from the Piemonte and Valle d'Aosta Register for ALS. 755 healthy individuals underwent WGS and were used as control data for mutation filtering	All individuals (patients + controls) were screened by WGS for variants in 42 ALS-related genes and for repeated expansions in C9orf72 and ATXN2.	The lack of definite criteria for variant interpretation increases risk of misclassification. Updated databases from larger cohorts and improved algorithms will enhance analysis.	2b (large retrospective study)
Ibanñez et al. 2022	Whole genome sequencing for the diagnosis of neurological repeat expansion disorders in the UK: a retrospective diagnostic accuracy and prospective clinical validation study.	Patients suspected of having neurological disorders who had previously been tested by PCR for repeat expansions known to cause neurological disease.	England	Children and adults	Retrospective cross-sectional	We retrospectively assessed diagnostic accuracy of WGS to detect common repeat expansion loci associated with neurological outcomes, using samples from NHS England from patients with suspected neurological disorders; with previous PCR results as reference. The clinical accuracy of WGS to detect repeat expansions was prospectively examined in previously genetically tested and undiagnosed patients from the 100.000 Genomes Project suspected of having	WGS. PCR was used to confirm results from WGS.	Patients were recruited to the 100.000 Genomes Project after standard of care genetic testing; therefore, the repeat expansions identified here represents an uplift of the diagnostic yield from standard NHS testing. We propose visual inspection for all calls classified as expanded to detect false positives, and for biallelic expansions for	2b (large retrospective study, non-current DNA databases)

						a genetic neurological disorder.		which only one expanded allele has been detected.	
Lee et al. 2021	Diagnostic yield and treatment impact of whole-genome sequencing in paediatric neurological disorders	214 Infants and children with suspected genetic neurological disorders	Taiwan	Children	Prospective cohort study	From January 2016 to December 2019, paediatric patients with suspected genetic neurological disorders were assessed using WGS. The phenotypes of eligible patients were divided into four groups: patients with neurodevelopmental disorders; epilepsy; neuromuscular disorders; and movement disorders.	WGS	Limitations include: There were no comparative data of diagnostic yield between singleton and trio WGS. Some cases/variants may be missed by ACMG classification because of insufficient evidence. WGS has technical restrictions i.e. large indels, trinucleotide repeats, epigenetic modifications, and unreachable coding sequences, which could be relevant. WGS can point to possible mutations in genes of uncertain function; thus, further research is needed.	1b/2b (prospective cohort)
McLean et al. 2023	Informing a value care model: lessons from an integrated adult	99 adult patients with suspected neurogenetic patients.	Australia	Adults. Mean age at referral 50 ± 15 years.	Retrospective review of patient data	99 consecutive patients who attended the Neurogenomics Clinic, Sydney, from January 2017 to April 2020. Clinical evaluation and plan for genetic testing through MDT clinic.	81/99 enrolled patients received genetic test, including WGS in 15, and ES-based panels in 43.	Limitations include: Single-center study with limited retrospective data, and no systematic capture of prospective data on utilities such	2b (small retrospective study)

	neurogenomics clinic.							as management implications after genetic diagnosis (or non-diagnosis). Future studies should prospectively assess benefits of genomic MDT clinics.	
Mitani et al. 2021	High prevalence of multilocus pathogenic variation in neurodevelopmental disorders in the Turkish population.	Turkish families with a spectrum of NDD phenotypes (Turkish brain malformation/NDD cohort #2 [TBM2])	Turkey	Children and adults. Age range from embryonic period (three fetuses) to 52 years.	Cohort study	We applied genome-wide screening, including exome sequencing (ES) and whole-genome sequencing (WGS), to identify the molecular etiology of 234 newly enrolled subjects and 20 previously unsolved Turkish NDD families.	Genome-wide screening including ES and WGS. Family-based ES (sequencing of parents, proband and/or additional family members) was performed in all families), and WGS in 12 family-trios who remained unsolved after ES.	Limitations include (1) inability to do segregation studies in all families due to lack of samples from relatives, (2) inability to detect brain-specific somatic mutations, which are well established in NDD, (3) lack of functional studies to corroborate potential pathogenic effects of purported disease-associated variant(s) and candidate genes.	2b (large cohort, no follow-up, no controls)
Smedley et al. and The 100,000 Genomes Project Pilot Investigators, 2021	100,000 Genomes Pilot on Rare Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report	Participants from The UK 100,000 Genomes Project with a broad spectrum of rare diseases. Neurologic, ophthalmologic, and tumor syndromes were	United Kingdom	Children (26%) and adult probands (74%)	Cohort study	Pilot study from the UK 100,000 Genomes Project involving 4660 participants (2183 families), with a broad spectrum of rare diseases who were undiagnosed after usual care before inclusion. We collected clinical features using Hu-	Whole-genome sequencing (WGS)	Our approach is limited to diagnoses that are readily made by means of short-read WGS. Fully phased, long-read sequencing better detects structural variation and delivers sequence information from parts of	1b (large cohort, good followup)

		commonly represented.				man Phenotype Ontology terms, undertook WGS with automated variant prioritization based on virtual gene panels/phenotypes, and identified novel pathogenic variants through research analysis.		the genome that are poorly captured by short-read sequencing.	
van der Sanden et al. 2023	The performance of genome sequencing as a first-tier test for neurodevelopmental disorders	150 consecutive index patients with neurodevelopmental delay (NDD) of suspected genetic origin	Netherlands	Children and adults. Median age 9 years (range 1 year –42 years)	Cohort study	The departments of Human Genetics of the Radboudumc and MUMC+ are tertiary referral centers for patients with NDD in the Netherlands. 150 consecutive index patients with NDD of suspected genetic origin were included between October 1st 2018 and July 1st 2019. All patients received two diagnostic pathways in parallel, i.e., the (ES-based) SOC diagnostic pathway and the GS pathway.	Two diagnostic pathways in parallel, i.e., the (ES-based) SOC diagnostic pathway and the Genome sequencing (GS) pathway	Limitations to study: absence of stringent clinical preselection allowed inclusion of any patient with NDD, including patients with full NDD-spectrum from mild, to moderate, to severe intellectual disability (ID), w/wo additional congenital anomalies. Limitations in ES include: Some pathogenic CNVs found in GS were not found in ES due to limitations in sensitivity and specificity of CNV variant calling in ES (n=4) or absence of targets in the ES enrichment procedure (n=2), emphasizing the value of equal cover-	2b (small cohort study without many inclusion criteria)

									age in GS for structural variant calling and breakpoint determination at base-pair resolution. Limitations of GS include: data interpretation of large numbers of variants and cost of sequencing.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabel: Resultater for primærlitteratur vedr. neurogenetiske patienter

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Grassano et al. 2022	To evaluate the diagnostic yield and advantages of WGS as a standard diagnostic genetic test for ALS.	279 ALS cases (26.9%) received a genetic diagnosis, namely 75.2% of patients with a family history of ALS and 21.5% of sporadic cases. Mutation rate among early-onset (<50 years) ALS patients was 43.9%, vs. 19.7% of late-onset patients. An additional 14.6% of the cohort carried a genetic factor that worsen prognosis.	Clinical utility is described to be diagnostic, prognostic and therapeutic. Therapeutic applications are highlighted due to ongoing clinical trials, i.e. antisense oligonucleotide therapy (ASO) targeting ATXN2. The authors note that considering ATXN2, C9orf72, SOD1 and FUS, all genes currently under study for the treatment with ASOs, at least 144 patients (13.8% of the cohort) could be candidates for gene-based therapy.	N/A	Our results support the use of WGS in ALS patients at the time of their diagnosis, irrespective of family history, age at onset or clinical phenotype. Because of its high diagnostic yield and increasingly competitive costs, along with the possibility of retrospectively reassessing newly described genes, WGS should be considered as standard genetic testing for all ALS patients. Additionally, our results provide a detailed picture of the genetic basis of ALS in the general population.
Ibañez et al. 2022	Whole genome sequencing is increasingly used as a first-line test for other rare genetic	Diagnostic accuracy of WGS to detect repeat expansions across 13 disease loci was assessed against positive and negative results obtained using gold-	Case-examples of clinical utility are provided, including findings of repeat expansions in eight children which fully explained the phenotype in	Table 1: Performance of WGS in detection of repeat expansions. Table 3:	We present evidence that clinical grade WGS with the potential to diagnose a range of rare neurological diseases typically presenting with single base, indel, or

	disorders, and we aimed to assess its performance in the diagnosis of patients with neurological repeat expansion disorders.	standard methods. We found a minimum of 97.3% sensitivity and 99.6% specificity, which improved after manual curation. Assessment using WGS in 11,631 undiagnosed patients in the 100,000 Genomes Project yielded 68 patients with explanatory findings. Our results indicate WGS can distinguish between non-expanded and expanded alleles with high sensitivity and specificity.	seven, and resulted in family testing and genetic counseling.	Patients in the 100,000 Genomes Project with pathogenic repeat expansions confirmed by PCR, by repeat expansion panel and clinical presentation	CNV could now be extended to repeat expansions. Because WGS provides a single test that can identify the most common repeat expansions, as well as enabling testing of point mutations and CNVs in genes associated with these conditions simultaneously, it offers the opportunity to identify most patients with these heterogeneous disorders who have not been diagnosed using locus-specific testing. The findings support implementation of WGS in clinical laboratories for patients with a neurological presentation consistent with a repeat expansion disorder.
Lee et al. 2021	To investigate the diagnostic yield and treatment impact of WGS in patients with paediatric neurological disorders.	A molecular diagnosis was found in 94/214 (43.9%) patients, with diagnostic rate of 62.5% in patients with neuromuscular disorders, 47.5% with epilepsy, 41.1% with neurodevelopmental disorders, and 15.4% with movement disorders.	Benefit of diagnosis included: All 94 patients with a WGS diagnosis were given access to genetic counselling, and 23.4% of patients had immediate changes in treatment strategies after undergoing WGS (i.e. change in medications or supplements, start ketogenic diet, or discontinue ineffective treatment or diet).	Table 1: Mutated genes of 94 patients with a molecular diagnosis, categorized by subgroup	Paediatric neurological disorders include a wide spectrum of clinical manifestations and diverse genetic heterogeneity. WGS allows paediatric neurologists to integrate genomic data into the clinical diagnosis and adjust management strategies. An early molecular diagnosis has a positive impact on patient care by ending an often long diagnostic process and provides personalized health care to improve clinical outcomes.
McLean et al. 2023	In this study, we retrospectively reviewed referral indications and outcomes of an integrated Multidisciplinary (MDT) clinic pathway for adults with suspected neurogenetic disorders.	Of the 76 patients who underwent diagnostic genetic testing, 22 (29%) received a molecular diagnosis.	Follow-up records were available for 19 patients with genetic diagnosis. Clinical utility included: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic clarity and prognostication in 37% (7/19). • Management changes in 26% (5/19) (i.e. new treatment, stop ineffective treatment, risk prevention (e.g. avoid statins)). 	Table 2. Molecular diagnoses achieved according to testing method. Figure 3. Diagnostic process and outcomes of patients referred to NG Clinic.	We present an integrated Multidisciplinary Neurogenomics Clinic pathway providing a diagnostic yield of 33% (30% excluding predictive testing cases), with costing implications. The relatively high diagnostic yield may be due to multidisciplinary input integrating accurate phenotyping of complex disorders and interpretation of genomic finding. Achieving a mo-

			<ul style="list-style-type: none"> • Referral to other specialists or further investigations in 26% (5/19). • Family letters provided for 46% (11/24) patients; and in 16% of patients the result was used to make informed reproductive decisions. 		<p>lecular diagnosis has important implications on management and reproductive planning for patients and their relatives.</p>
Mitani et al. 2021	In the current study (TBM2 cohort), we continued our enrollment efforts for the NDD cohort. We applied genome-wide screening, including ES and WGS, to identify the molecular etiology of 234 newly enrolled subjects and 20 previously unsolved Turkish NDD families.	We observed an overall molecular diagnostic rate of 75.2% (176/234) in the TBM2 cohort. Consanguinity ratio was higher in the families who received a molecular diagnosis (78.4% vs. 68.5%). We propose 86 candidate disease-trait-associated genes for an NDD phenotype. Importantly, we identified 51 families (51/176 =28.9%) with multilocus pathogenic variation (MPV), mostly driven by runs of homozygosity (ROHs) – reflecting genomic segments/haplotypes that are identical-by-descent.	Clinical utility is described case-based, largely by contributing to diagnostic clarification, phenotypic expansion, and enabling for family studies. Furthermore, of 176 solved families, deleterious variants were identified in 218 distinct genes, highlighting the enormous genetic heterogeneity of NDDs.	Fig. 1. Family recruitment and summary result of exome sequencing. Fig. 2. Genes identified in this study.	In summary, our study showed the tremendous genetic heterogeneity of NDD. We further elucidated: (1) evidence for the Clan Genomics hypothesis by emboldening the MPV model for a complex trait instead of single gene-single “Mendelian dogma,” (2) evidence that MPV is driven by AOH burden due to IBD, (3) evidence for multiple candidate genes linked to NDD, (4) how to increase diagnostic utility of ES through additional bioinformatic tools and a stepwise approach from ES to WGS, and (5) evidence that monoallelic-biallelic variants in the same gene might cause overlapping and/or distinct phenotypes. These studies provide a glimpse into the tremendous biology underlying brain development and dysfunction.
Smedley et al. 2021	To assess the effect of WGS on genetic diagnosis of rare diseases in the National Health Service (NHS), we carried out a pilot study in which we enrolled families	Diagnostic yields varied among family structures and were highest in trios and families with larger pedigrees. Diagnostic yields were much higher for disorders likely to have a monogenic cause (35%) than for disorders likely to have a complex cause (11%). We made genetic	Clinical utility included: <ul style="list-style-type: none"> • The findings ended long diagnostic odysseys for some participants and their families (median duration of odyssey was 75 months and median number of hospital visits was 68). 	Fig. 1. Overview of the Diagnostic and Research Pipeline and Source of Diagnoses. Table 2: Disease categories among the probands in the	Our pilot study of genome sequencing in a national health care system showed an increase in diagnostic yield across a range of rare diseases, and genome sequencing in the diagnosis of certain specific rare diseases in the new NHS National Genomic Test Directory. In patients with specific disorders, such as intellectual disability, genome sequencing is now the first-line test in the NHS. We hope that our findings

	and undertook detailed clinical phenotyping of the proband	diagnoses in 25% of the probands, with highest diagnostic yields in intellectual disability (40%), hearing- and vision disorders (50-55%). Diagnostic yield in neurologic and neurodevelopmental disorders was 30%. A total of 14% of the diagnoses were made through genome-wide, phenotype-agnostic research analysis that investigated beyond SNVs, indels, coding regions, and disease genes in the applied panels.	<ul style="list-style-type: none"> • 25% of the genetic diagnoses had immediate ramifications for clinical decision making for the patients or their relatives, including (with case-examples): change in medication (n=4), suggested additional surveillance (n=26), clinical trial eligibility (n=13), informed future reproductive choices (n=59), and other benefits (n=32). 	100.000 Genomes project pilot study.	will assist other health systems in considering the role of genome sequencing in the care of patients with rare diseases.
van der Sanden et al. 2023	We tested the hypothesis whether GS provides a higher diagnostic yield for patients with NDD when compared to current ES-based SOC, in a prospective study of 150 patient-parent trios with NDD.	The primary outcome was diagnostic yield, calculated from disease-causing variants affecting exonic sequence of known NDD genes. GS (30%,n=45) and SOC (28.7%,n=43) had similar diagnostic yield. GS yielded two more conclusive diagnoses, and four more possible diagnoses than ES-based SOC (35 vs. 31). Interestingly, these six variants detected only by GS were copy number variants (CNVs).	All 43 conclusive diagnoses obtained with SOC were also identified by GS. SOC, however, required integration of multiple test (i.e. genomic microarray profiling (n = 63), FMR1 (n = 66), or other (n = 25)), with on average 2.3 genetic tests per patient in the SOC pathway. We observed the broad phenotypic spectrum known to be associated with NDD in the cohort, but recognized a depletion for epilepsy.	Table 1. Concordance of diagnoses obtained in the SOC and GS pathways. Supplementary Table 7: Representativeness of cohort.	In conclusion, our data demonstrate the technical and clinical validity of GS as routine first-tier genetic test for patients with NDD. Despite the similar diagnostic yields observed between GS and SOC, GS successfully identified all clinically relevant variants in a single test. This contrasts with current routine testing which uses multiple tests to reach the same conclusions while potentially taking more time, suggesting GS is a more efficient workflow. Whether this increased efficiency, in absence of a significantly increased diagnostic yield, can compensate for the expected increase in costs when considering wide-spread implementation of GS, remains to be determined.

Referencer til evidenssynthesen (1A)

- Grassano M, Calvo A, Moglia C, Sbaiz L, Brunetti M, et al. 2022. Systematic evaluation of genetic mutations in ALS: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 93(11):1190–93
- Ibañez K, Polke J, Hagelstrom RT, Dolzhenko E, Pasko D, et al. 2022. Whole genome sequencing for the diagnosis of neurological repeat expansion disorders in the UK: a retrospective diagnostic accuracy and prospective clinical validation study. *Lancet Neurol*. 21(3):234–45
- Koens LH, de Vries JJ, Vansenne F, de Koning TJ, Tijssen MAJ. 2021. How to detect late-onset inborn errors of metabolism in patients with movement disorders - A modern diagnostic approach. *Parkinsonism Relat Disord*. 85:124–32
- Lee HF, Chi CS, Tsai CR. 2021. Diagnostic yield and treatment impact of whole-genome sequencing in paediatric neurological disorders. *Dev Med Child Neurol*. 63(8):934–38
- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, et al. 2020. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med*. 22(6):986–1004
- Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, et al. 2021. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 23(11):2029–37
- McLean A, Tchan M, Devery S, Smyth R, Shrestha R, et al. 2023. Informing a value care model: lessons from an integrated adult neurogenomics clinic. *Intern Med J*
- Mitani T, Isikay S, Gezdirici A, Gulec EY, Punetha J, et al. 2021. High prevalence of multilocus pathogenic variation in neurodevelopmental disorders in the Turkish population. *Am J Hum Genet*. 108(10):1981–2005
- Ontario Health (Quality), Willcocks D, Soulodre C, Zierler A, Cowan K, et al. 2020. Ontario Health (Quality). Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 20(11):1
- Shedley BR, Malinowski J, Bergner AL, Bier L, Gloss DS, et al. 2022. Genetic testing for the epilepsies: A systematic review. *Epilepsia*. 63(2):375–87
- Smedley D, Smith KR, Martin A, Thomas EA, McDonagh EM, et al. 2021. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 385(20):1868–80
- Smith L, Malinowski J, Ceulemans S, Peck K, Walton N, et al. 2023. Genetic testing and counseling for the unexplained epilepsies: An evidence-based practice guideline of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 32(2):
- Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, et al. 2019. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 21(11):2413–21
- Strnadová I, Nevin SM, Scully JL, Palmer EE. 2022. The opinions and experiences of people with intellectual disability regarding genetic testing and genetic medicine: A systematic review. *Genet Med*. 24(3):535–48
- van der Sanden BPGH, Schobers G, Corominas Galbany J, Koolen DA, Sinnema M, et al. 2023. The performance of genome sequencing as a first-tier test for neurodevelopmental disorders. *Eur J Hum Genet*. 31(1):81–88

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

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

Referencer angivet af specialistnetværket	Vurdering efter screening	Baggrund for vurdering
Sekundærlitteratur		
Ruano L et al. The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies. <i>Neuroepidemiology</i> 2014;42:174-183.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2018
Primærlitteratur		
Anna, A., Monika, G. Splicing mutations in human genetic disorders: examples, detection, and confirmation. <i>J Appl Genetics</i> 59, 253–268 (2018).	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. <i>Lancet Neurol.</i> 2018;17(1):94-102.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Cooper et al Mortality in Dravet syndrome 2016; <i>Epilepsy Research</i> ; 128:43- 47	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Dubey D, Singh J, Britton JW, et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. <i>Epilepsia</i> 2017;58(7):1181–1189.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Fahn S. Classification of movement disorders. <i>Mov Disord.</i> 2011 May;26(6):947-57. doi: 10.1002/mds.23759.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Galatolo D et al. NGS in Hereditary Ataxia: When Rare Becomes Frequent. <i>Int J Mol Sci.</i> 2021 Aug 6;22(16):8490. – no WES	Ekskluderet	Intervention <WES-niveau
Gonorazky, H et al. RNAseq analysis for the diagnosis of muscular dystrophy. – <i>Annals of Clinical and Translational Neurology</i> 2016.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Guerrini et al, Is Focal Cortical Dysplasia/Epilepsy Caused by Somatic MTOR Mutations Always a Unilateral Disorder? 2021, <i>Neurol. Genet.</i>	Ekskluderet	Snævert fokus

Happ et al, A 2020 View on the Genetics of Developmental and Epileptic Encephalopathies 2020, Epilepsy curr.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Ibanez L, Cruchaga C, Fernández MV. Advances in Genetic and Molecular Understanding of Alzheimer's Disease. Genes. 2021 Aug 15;12(8):1247 – no WES	Ekskluderet	Intervention <WES-niveau
Jensen et al. Udredning af krampeanfald i neonatalperioden. Ugeskr. Læger 2018;180:V04170297.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Louis ED, McCreary. How Common is Essential Tremor? Update on the Worldwide Prevalence of Essential Tremor. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2021 Jul 9;11:28. doi: 10.5535/tohm.632. – No WES	Ekskluderet	Intervention <WES-niveau
Oates et al, Incorporating epilepsy genetics into clinical practice: a 360°evaluation. npj Genomic Medicine 2018.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Poduri, When Should Genetic Testing be Performed in Epilepsy Patients. Epilepsy Currents – Sage journals, 2017.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Reinhard M et al. Tuberøs sklerose-kompleks er en sjælden, alvorlig arvelig sygdom med variabel fænotype, Ugeskrift for Læger 2019	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, et al. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2002;8:193–7.	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Sim et al, Precise detection of low-level somatic mutation in resected epilepsy brain tissue 2019, Acta Neuropathologica	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Smedley, D et al. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report N Engl J Med 2021;385:1868-80	Inkluderet	
Symonds et al, Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. Brain, Volume 144, Issue 9, September 2021, Pages 2879–2891. No clinical effect	Ekskluderet	Forkert outcome (ikke klinisk effekt)
Symonds et al, Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort Brain 2019	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
Vaeth et al: Genetic analysis of Charcot-Marie-Tooth disease in Denmark and the implementation of a next generation sequencing platform, European Journal of Medical Genetics, Volume 62, Issue 1, 2019, Pages 1-8	Ekskluderet	Ældre end 1/1 2021
van der Sanden BPGH, Schobers G, Corominas Galbany J, Koolen DA, et al. The performance of genome sequencing as a first-tier test for neurodevelopmental disorders. Eur J Hum Genet. 2023 Jan;31(1):81-88. PMID: 36114283	Inkluderet	



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

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

