



NATIONALT  
GENOM CENTER

# Statusrapport Erfaringer med national implementering af helgenomsekventering

Patientgruppen  
*Nyresvigt*



## Indholdsfortegnelse

<b>Formål og grundlag for statusrapporten .....</b>	<b>1</b>
<b>Specialistnetværk for patientgruppen <i>nyresvigt</i>.....</b>	<b>1</b>
<b>Patientgruppen <i>nyresvigt</i> .....</b>	<b>3</b>
<b>Ledelsesresumé.....</b>	<b>4</b>
Resumé af patientcases.....	4
Resumé af klinikerinterview .....	5
Resumé af litteraturgennemgang.....	6
Resumé af internationale erfaringer .....	6
<b>Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen nyresvigt.....</b>	<b>7</b>
<b>Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver .....</b>	<b>9</b>
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering .....	9
Klinikerperspektiv .....	14
Litteraturgennemgang.....	17
Internationale erfaringer .....	25
<b>Referenceliste .....</b>	<b>27</b>
<b>Ordforklaring .....</b>	<b>29</b>
<b>Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data.....</b>	<b>1</b>
<b>Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang .....</b>	<b>3</b>
<b>Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang .....</b>	<b>10</b>
Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen <i>nyresvigt</i> .....	10
Samlet resultat af litteraturgennemgang .....	20
Resumé af 18 artikler inkluderet til evidenssyntese .....	21
Referencer til evidenssynthesen (1A).....	46
Referencer angivet af specialistnetværket.....	47

## 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 *nyresvigt*, jf. opgave tre i [kommissoriet](#) for de nationale specialistnetværk.

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

### 1. Status på implementering af helgenomsekventering

- a. Antal helgenomsekventering per region/patientgruppe
- b. Procestid

### 2. Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

- c. Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser – belyst ved patientcases
- d. Klinikerperspektiv
- e. Litteraturgennemgang
- f. Internationale erfaringer

Det er forventningen, at erfarringsopsamlingen 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 *nyresvigt*

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

### Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Peter Johansen ( <i>formand</i> )
Region Sjælland	Nefrologi	Michael Munch
Region Syddanmark	Nefrologi	Helle Charlotte Thiesson
Region Hovedstaden	Nefrologi	Jens Schmidt Iversen
Region Midtjylland	Nefrologi	Birgitte Godskesen Tougaard
Region Nordjylland	Nefrologi	Birgitte Bang Pedersen ( <i>næstformand</i> )
LVS*	Klinisk genetik	Maria Rasmussen
LVS	Patologisk anatomi og cytologi	Kirsten Madsen
LVS	Pædiatrisk nefrologi	Ida Maria Schmidt
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram	Nefrologi	Helle Charlotte Thiesson
Danske Patienter	Tidligere formand for Nyreforeningen	Jan Rishave

\*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

Møde 1 den 14. marts 2023: Specialistnetværket godkendte det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) for patientgruppen.

Møde 2 den 13. juni 2023: Specialistnetværket godkendte afsnit om internationale erfaringer, foreløbige resultater af litteratursøgning og deltog i interview.

Møde 3 den 18. september 2023: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview forud for møde 3, og godkendte statusrapporten på møde 3.

Møde 4 den 10. 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 *nyresvigt*

### Resumé af specialistnetværkets anbefalinger fra 2022 – opdateret januar 2024

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 10. juni 2022. Styregruppen godkendte i december 2023 en udvidelse i indikationerne for patientgruppen, som tidligere kun omfattede patienter med terminalt og præ-terminalt nyresvigt, til også at omfatte patienter med kronisk nyresygdom. Herunder følger et kort resumé af specialistnetværkets beskrivelse af den forventede effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

### Indikationer

Patientgruppen *nyresvigt*, indeholder følgende tre indikationer:

1. Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos voksne
2. Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos børn og unge
3. Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne

### Diagnostisk udbytte

Ved overgang til helgenomsekventering:

#### *Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos voksne*

Yderligere ca. 15-20% af patienterne inden for indikationen forventes at få en mere specifik diagnose, afhængig af klinik/indikation og tidligere genetisk udredning.

#### *Kronisk nyresygdom af ukendt årsag hos børn og unge*

Yderligere ca. 15-20% af patienterne indenfor indikationen forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering, afhængig af klinik/indikation og tidligere genetisk udredning.

#### *Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne*

Det præcise diagnostiske udbytte ved helgenomsekventering i denne patientgruppe kendes ikke.

Forventet diagnostisk udbytte for de angivne kriterier under indikationen er:

- Steroidresistent nefrotisk syndrom: Børn og unge <18 år: 30%, Voksne: 15 %
- Sekundær FSGS: 65%
- Familiær albuminuri: 50%
- Tidlig nefrotisk syndrom: 60-80%

### Forventet klinisk effekt

Helgenomsekventering forventes at kunne medføre:

- At flere patienter får en hurtigere og mere specifik genetisk diagnose.
- Bedre mulighed for at familiemedlemmer henvises til genetisk udredning og får afklaret, om de bærer den arvelige disposition.
- Bedre mulighed for at tilbyde præsymptomatisk gentest, prænatal diagnostik, og præimplantationsgenetisk testning (PGT) (ægssortering) i familien.
- Større tilfredshed hos patienten og pårørende.
- Bedre forløb ved behov for nyretransplantation og valg af donor i familien.
- Bedre afklaring af risiko for tilbagefald af sygdommen.
- Afklaring af mulighed for målrettet behandling.

## Ledelsesresumé

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

Der er sekventeret i alt 261 prøver for patientgruppen *nyresvigt*. Over de seneste 6 mdr. (1/10 2023 -1/4 2024) er der modtaget 88% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter på 20 prøver per måned. Specialistnetværket bemærkede på et møde i april 2024, at der ses en stigning i marts 2024 og nævnte, at det går langsomt fremad med kendskabet til tilbuddet i de kliniske miljøer. Det er specialistnetværkets forventning, at antallet vil stige over tid, der rekviseres flere og flere helgenomsekventeringer og medlemmerne nævnte, at brugen af helgenomsekventering er vigtig, da man finder noget i en del af de analyser der laves.

Denne rapport indeholder ikke kliniske patientdata. Det er forventningen, at perspektiverne fra denne statusrapport over tid underbygges med kliniske kvalitetsdata og følgeforskning. Erfaringerne indsamlet i denne statusrapport vil indgå i den samlede afsluttende rapport for de sjældne (arvelige) sygdomme. Den samlede rapport udfærdiges medio 2024.

## Resumé af patientcases

Specialistnetværk for *nyresvigt* har leveret tre patientcases om nyresygdom hos børn og én om nyresygdom hos voksne.

Én case illustrerer, hvordan anvendelse af helgenomsekventering som første valg, fremfor mindre genetisk undersøgelse, potentielt kunne have skånet et barn for at få foretaget en nyrebiopsi. Den genetiske diagnose viser, at der kan være risiko for udvikling af symptomer fra hjernen, hvilket man derfor fremadrettet kan være opmærksom på. En anden case viser, hvordan helgenomsekventering både skåner et barn for en unødvendig nyrebiopsi, og samtidig finder den præcise diagnose – et syndrom forbundet med fremadskridende nyresvigt og synsnedsættelse. Begge cases viser, at den genetiske diagnose giver mulighed for individualiseret kontrol og behandling, herunder forberedelse af evt. nyretransplantation. Herudover er der mulighed for familiedredning, hvorved prognosen for andre familiemedlemmer kan afklares, og familiemedlemmer kan evt. tilbydes prænatal diagnostik.

I den tredje case er en ung patient henvist til børneafdeling pga. let forhøjede nyretal fundet i forbindelse med udredning af spiseforstyrrelse. Patienten havde ingen symptomer på nyresygdom.

Ultralydsskanning viste normalt nyrevæv, men en størrelsesforskelse mellem de to nyrer, med en skæv funktionsfordeling imellem de to nyrer. Patienten havde normal urinundersøgelse, blodtryk og blodprøver (fraset det forhøjede nyretal), og ikke tegn på autoimmun eller infektiøs årsag til nyresygdom. Flere familiemedlemmer, herunder patientens ene forælder har kronisk nyresygdom, hvilket talte for genetisk undersøgelse frem for nyrebiopsi. Da der ikke var mistanke om en specifik arvelig nyresygdom valgte man at foretage helgenomsekventering med undersøgelse af gener forbundet med nyresvigt. Helgenomsekventering påviste en variant, som medfører dominant arvelig nyresygdom med varierende sværhedsgrad. Sygdommen kan ud over nyresygdom lede til øjensygdom og nedsat hørelse. Det genetiske svar forklarede patientens nyresygdom, hvorfor nyrebiopsi (og evt. relaterede komplikationer) kunne undgås.

Nyresydommen er uhelbredelig, men meget kan gøres for at understøtte og bevare nyrefunktionen, så tidspunkt for nyresvigt forsinkes. Patienten blev tilknyttet børnenefrologisk ambulatorie med henblik på optimering af behandling. Patienten er desuden henvist til øjenlæge til undersøgelse for evt. påvirkning af synet, ligesom der planlægges høreundersøgelse. På baggrund af diagnosen kunne øvrige familiemedlemmer tilbydes udredning og derefter tilbud om behandling af nyresvigt og evt. øjensygdom og nedsat hørelse. Familien kan desuden tilbydes prænatal genetisk rådgivning. Kendskab til årsagen til kronisk nyresvigt

er afgørende, når man skal planlægge nyretransplantation, hvilket kan blive aktuelt for flere individer i denne familie.

Casen, der omhandler nyresydom hos voksne, omhandler en yngre patient, der udredes pga. forhøjet protein i urinen og aftagende nyrefunktion. Vanlig behandling med bl.a. højdosis binyrebarkhormon er uden effekt, og patienten udvikler terminalt nyresvigt indenfor få år, hvorfor der opstartes dialyse. Nyrebiopsi viser arvæv på nyrene (fokal segmental glomerulosclerose, FSGS), men årsagen hertil er uklar. Ved helgenomsekventering påvises en genetisk variant forbundet med FSGS, og patienten diagnostieres med en arvelig form af FSGS. Den diagnostiske afklaring medfører, at behandlingen med binyrebarkhormon kan stoppes pga. manglende effekt. Fordi den genetiske baggrund for nyresvigt i familien er kendt, kan patientens børn tilbydes genetisk udredning. Gendefekten påvises hos et af patientens børn, der tilbydes relevant opfølgning, med mulighed for tidlig opsporing og nyrebeskyttende behandling. Barnet kan desuden undgå nyrebiopsi, når der udvikles nyrefunktionspåvirkning. Desuden undgås unødig sygdomsbekymring og unødvendig screening hos børn der ikke har fået påvist gendefekten.

En yderligere case, som blev præsenteret under klinikerinterviewet, beskriver, hvordan der ved helgenomsekventering blev fundet en særlig gen-ændring. På baggrund heraf kunne det afklares, at den behandling, patienten modtog, formentlig ikke havde virkning og kunne udelades, hvorved patienten kunne undgå fortsat behandling uden effekt, men med mange bivirkninger.

#### **Resumé af klinikerinterview**

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

#### *Erfaringer med implementering af helgenomsekventering i patientgruppen*

Klinikerne anfører, at kriterierne for hvornår, patienterne tilbydes helgenomsekventering er afgrænset for snævert i anbefalingerne, og muligvis bør justeres, så patienterne kan tilbydes helgenomsekventering tidligere, dvs. før de har udviklet terminalt nyresvigt. Dette vil have forebyggelses- og behandlingsmæssige konsekvenser for patienterne.

Klinikerne erfarer, at det har stor betydning for både børn og voksne at få en diagnose, når man har været igennem et langt forløb med nyresydom, da det fx giver afklaring om prognosen og behandlingsmuligheder. Desuden fremhæves erfaringerne med familieudredning, hvor mulighederne for prænatal diagnostik og evt. ægssortering medfører, at der fødes flere raske søskende i familier, som allerede har et barn med kronisk nyresvigt.

Det er tidligt i forløbet, at gøre status i forhold til værdien af at tilbyde helgenomsekventering til patientgruppen, da der særligt i voksen-nefrologien endnu kun er afgivet svar på få helgenomsekventeringer. Det er klinikernes forventning, at tilbuddet om helgenomsekventering giver merværdi for patienterne, og de håber, at patientdata vil blive opgjort for patientgruppen, så man kan følge den konkrete effekt af helgenomsekventering.

En negativ konsekvens i relation til implementering af helgenomsekventering er at øget rekvirering af helgenomsekventeringer medfører et kapacitetspres i de fortolkende afdelinger, som desværre medfører længere svartid til patienterne.

### *Erfaringer med national implementering*

Klinikerne vurderer, at den nationale implementering har skabt et større fokus på og viden om genetisk udredning i de kliniske miljøer, herunder øget tværgående samarbejde og vidensdeling mellem de kliniske specialer, der behandler patienterne. Tilbuddet i regi af NGC, herunder samarbejdet i specialistnetværket, har bidraget til øget lighed for patienterne nationalt, hvilket i sidste ende kommer patienterne til gavn.

Klinikerne vurderer, at det danske tilbud for patientgruppen matcher de lande vi sammenligner os med, men at der fortsat er behov for at udbrede kendskabet til tilbuddet om helgenomsekventering på nationalt plan. Klinikerne påpeger, at det er meget gavnligt, at patienterne får genomer opbevaret i en database, så data kan tilgås igen, hvis patienten fx skulle blive syg med noget andet på et senere tidspunkt.

Specialistnetværket supplerede på et møde i april 2024 med bemærkninger om, at det øgede samarbejde om genetik mellem pædiatere og genetikere har været rigtig godt. Det er vigtigt at fastholde opmærksomheden på genetisk udredning. Opbygning af MDT med børne- og voksnefrologer samt genetikere er meget givtigt.

### *Resumé af litteraturgennemgang*

Ved litteraturgennemgangen blev i alt 18 artikler identificeret (fire sekundærartikler og 14 primærartikler), som vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser hos patienter med et bredt spektrum af nyresydom/nyresvigt med formodet genetisk årsag. Artiklerne vurderes at være repræsentative for patientgruppen *nyresvigt*, samt at bidrage til at belyse klinisk effekt af særligt helexomsekventering, mens der er få studier vedrørende klinisk effekt af helgenomsekventering.

Genetisk betingede nyresydomme beskrives generelt som klinisk- og genetisk heterogene tilstande, med op mod 600 kendte sygdomsdisponerende gener, hvorfor (omfattende) genetisk udredning fremhæves som centralet ift. diagnostisk afklaring af patienterne. Forenligt hermed anbefaler tre internationale kliniske retningslinjer, at der tilbydes genetisk udredning ved mistanke om genetisk betinget nyresydom/nyresvigt, hvor den anbefalede diagnostiske strategi bl.a. kan indeholde helexom og helgenomsekventering afhængigt af den kliniske præsentation og kontekst.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives, på trods af procentuelle forskelle, relativt ensartet i de 18 studier, som at bidrage til diagnostisk afklaring (beskrevet hos 6.7-72%) og dermed sikre individualiseret klinisk håndtering og/eller opfølgning (beskrevet hos 8-64%), herunder at undgå unødvendig nyrebiopsi og/eller immunsupprimerende behandling. Hertil kommer mulighed for genetisk rådgivning og familieudredning, hvilket særligt fremhæves i tilfælde, hvor nyretransplantation med donor indenfor familien overvejes.

### *Resumé af internationale erfaringer*

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

## **Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen nyresvigt**

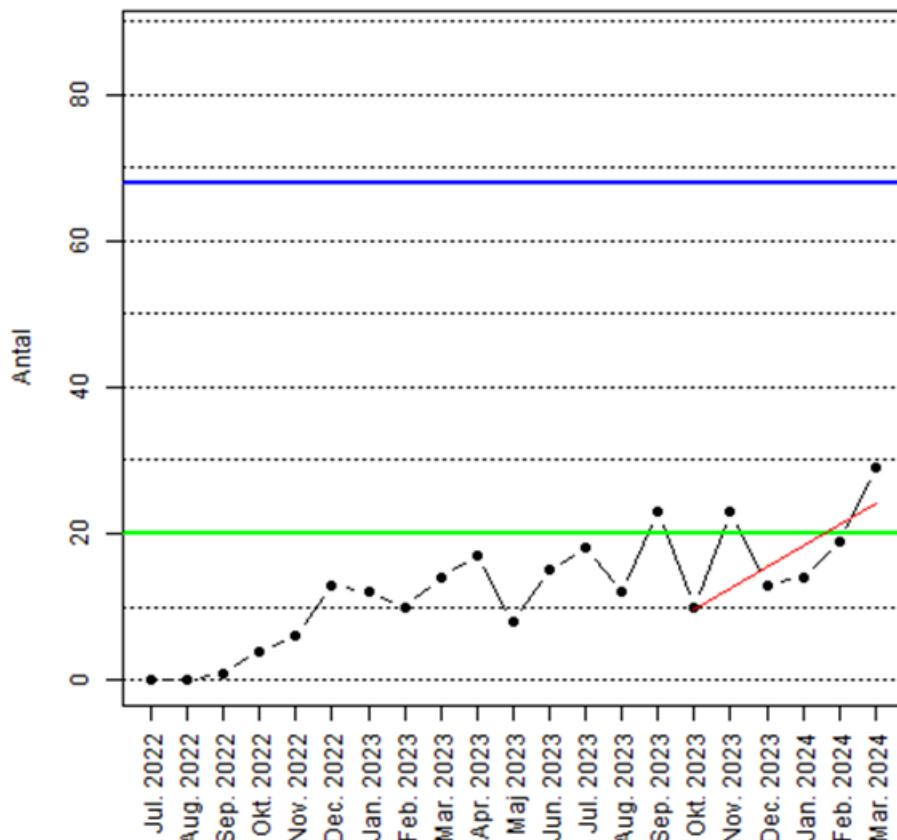
I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen blev det estimeret, at der skal anvendes 245 helgenomsekventeringer årlig til nyhenviste patienter, og at der det første år skal anvendes yderligere 575 til tidlige henviste patienter. Der er sekventeret i alt 261 prøver for patientgruppen nyresvigt. Over de seneste 6 mdr. er der modtaget 88% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter på 20 prøver per måned.

På et opfølgende møde i april 2024 bemærkede specialistnetværket, at der ses en stigning i marts 2024 og nævnte, at det går langsomt fremad med kendskabet til tilbuddet i de kliniske miljøer. Der udestår fortsat et arbejde med at udbrede viden om muligheden og kontinuerligt huske på, at tilbuddet er der. Forenkling af arbejdsgange vil forventeligt også have en effekt på prøveantallet over tid. Det er specialistnetværkets forventning, at antallet vil stige over tid, der rekviseres flere og flere helgenomsekventeringer og medlemmerne nævnte, at brugen af helgenomsekventering er vigtig, da man finder noget i en del af de analyser der laves.

Specialistnetværket pegede på mulige barrierer for rekvisering herunder:

- at der nogle steder bl.a. har været usikkerhed vedr. økonomi, som nu er afklaret
- implementering af et nyt tilbud kan blive nedprioriteret i en travl klinisk hverdag fx har det for nogle klinikere været en ny opgave at skulle informere patienter om, rekvisere og afgive svar på helgenomsekventering.
- at proces omkring bl.a. samtykke nogle steder har været lidt tung, det ville være en stor hjælp, hvis der var en lokal tovholder, der kunne bidrage med det administrative arbejde
- at ventetid på svar nogle steder er meget lang. I Region Hovedstaden kan der fx gå op til et år, før patienten får svar. Dette gælder ikke alle steder, da ventetiden i Region Syddanmark er på ca. 2 måneder og i Region Midtjylland ca. 4 måneder.

## Nyresvigt



Grafen viser udvikling i genomækvivalenter for patientgruppen nyresvigt. 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 rekviserede prøver sig på følgende regioner/steder for patientgruppen nyresvigt

Region/sted	Okt. 2023	Nov. 2023	Dec. 2023	Jan. 2024	Feb. 2024	Mar. 2024
Hovedstaden	5	21	6	7	11	16
Midtjylland	0	1	3	3	3	1
Nordjylland	1	0	1	0	1	4
Sjælland	1	0	3	1	1	1
Syddanmark	2	1	0	3	3	7
Grønland	1	0	0	0	0	0
Total	10	23	13	14	19	29

## Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

### Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering

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

#### Patientcase 1

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

Et barn i skolealderen undersøges hos egen læge på grund af natlig sengevædning. Ved undersøgelsen påvises forhøjet proteinudskillelse i urinen, hvilket patienten ikke tidligere er blevet undersøgt for, idet tilstanden ikke giver symptomer i sig selv. Proteinudskillelsen har ikke noget med den natlige sengevædning at gøre. Patienten henvises til den lokale børneafdeling mhp. på udredning for proteinudskillelsen, idet det kan være tegn på mere alvorlig kronisk nyrelidelse.

Patientens søskende er raske lige som forældrene. Patienten har et anderledes udseende end familie-medlemmerne, men er normaltbegavet og fungerer godt socialt hjemme og i skolen.

##### Sammenfatning af de indledende undersøgelser:

Normale værdier af en lang række antistoffer og faktorer, som spiller en central rolle i immunforsvaret og kroppens omsætning af næringsstoffer med særlig betydning for nyresygdomme.

Normalt svar på genetisk undersøgelse med et såkaldt "nyrepanel", som indeholder kendte gener med betydning for udvikling af nyresygdomme. Nyrernes rensefunktion var normal.

Ultralydsskanning af nyrer og urinblære viste helt normale forhold.

Udskillelsen af protein i urinen steg trods opstart af behandling med medicin, som anvendes til at nedbringe proteinudskillelsen.

##### **Beskriv, hvorfor der rekviseres helgenomsekventering til netop denne patient:**

Da patienten er diagnostisk uafklaret og tilstanden på lang sigt uvægerligt vil føre til svært nedsat nyrefunktion, henvises patienten til nyrebiopsi. Ved biopsien tages 2-4 mm-tynde biopsier fra den ene nyre. Børn er i fuld bedøvelse under prøvetagningen.

Undersøgelsen viste udbredte forandringer i nyren med ardannelse i flere af de urinproducerende enheder.

Med denne viden besluttede vi på tværfaglig konference med deltagelse af børne- og voksne-nefrologer samt genetikere (nephrogenetisk MDT), at der var indikation for at udføre helgenomsekventering (WGS) på barn og begge forældre (WGS-trio).

WGS-trio viste, at patienten har en meget sjælden nyopstået genændring, som ikke tidligere er beskrevet. Ingen af forældrene har samme genændring.

##### **Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:**

Afklaering af diagnose og mulig prognose for nyresygdommen.

Afklaering af behandlingsmuligheder.

Patienter med sygdomsdisponerende genændringer i det pågældende gen er beskrevet med nyresygdom (som hos aktuelle patient), men også med mental retardering og epilepsi.

Hos denne patient vil man derfor være ekstra opmærksom på de øvrige mulige symptomer og om muligt behandle disse.

Patienten er kommet i supplerende immundæmpende behandling, hvilket har reduceret patientens proteinudskillelse. Patientens nyrefunktion er faldet en anelse over de år, vi har fulgt patienten.

På lang sigt vil det være muligt at tilbyde nyretransplantation, når patienten som forventet får kronisk nyresvigt. Den aktuelle behandling sigter mod at udskyde tidspunktet for kronisk nyresvigt længst muligt. Der vil være mulighed for at tilbyde prænatal diagnostik når/hvis patienten på et tidspunkt ønsker at få børn.

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

Helgenomsekventering kunne evt. have skånet patienten for nyrebiopsi, hvis der i udgangspunktet var lavet helgenomsekventering frem for nyrepanel.

Nuancering af den viden vi har om patienter med genændringer i det pågældende gen, idet denne patient er helt normaltbegavet, modsat de tidligere beskrivelser af retarderede patienter med sygdomsdisponerende genændringer i samme gen.

Data om patienten indgår i European Rare Kidney Disease Network (ERKNet) hvor klinikere, forskere, patienter og pårørende udveksler viden og driver forskning indenfor gruppen af sjældne nyresygdomme.

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

Se punkt 3.

## Patientcase 2

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

Et barn indlægges grundet anden sygdom og får i den forbindelse påvist svært kronisk nyresvigt. Patienten må startes i kronisk hæmodialyse, hvor blodet renses 3-4 gange om ugen under indlæggelse på hospitalet.

Patientens nyrerensemfunktion er næsten helt ophævet, men urinproduktionen er høj og barnet har altid drukket meget. Har aldrig haft urinvejsinfektioner eller protein i urinen.

Ultralydsskanning af nyrer og urinblære viser to normalt store men meget lyse nyrer, som tegn på øget vævstæthed eller ardannelse diffus i nyrevævet. Patientens søskende og forældre er raske.

**Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:**

På tværfaglig konference med deltagelse af børne- og voksenfærofroger samt genetikere (nephrogenetisk MDT) besluttes det at bestille helgenomsekventering, idet symptomerne og sygdomsforløbet giver misstanke om sygdommen, nefronoftise. Dette er en sjælden, men velkendt årsag til kronisk nyresvigt hos børn. Genetisk test er den eneste sikre diagnostiske test i denne situation, hvor nyrebiopsi blot vil vise ukarakteristiske kroniske arvævsforandringer i nyrevævet, uden mulighed for at afsløre årsagen til forandringerne.

**Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:**

Genetisk analyse er i dette tilfælde eneste sikre diagnostiske test. Helgenomsekventering undersøger samtidig alle de mange gener, som er knyttet til udvikling af nefronoftise. Nyrebiopsi som i fravær af mulighed for genetisk test muligvis ville være udført, havde ikke kunnet bidrage væsentligt til diagnosen og ville have været forbundet med risiko for komplikationer i form af infektion, blødning og smerter.

Patienten viste sig at have genændringer, som er forbundet med en form for nefronoftise, som nedarves med vigende arvegang. Begge forældre er raske anlægsbærere for sygdommen.

Med kendskab til patientens præcise diagnose kan den fremtidige behandling planlægges. Denne sygdom medfører fremadskridende nyresvigt uden mulighed for bedring samt synsnedsættelse. Prognosen ved nyretransplantation er god. Patienten startede straks forberedelse til nyretransplantation og har i dag normal nyrefunktion. Fortsat synsnedsættelse.

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

Helgenomsekventering har skånet patienten for nyrebiopsi. Genetisk test er i dette tilfælde den eneste sikre måde at stille diagnosen på.

I nogle tilfælde kan det være vanskeligt at afgøre, om det er sikkert at bruge forældre eller andre familie-medlemmer som nyredonorer. I dette tilfælde kunne den genetiske analyse afsløre, at forældrene ikke er i risiko for udvikling af samme nyresygd og potentielt kan anvendes som nyredonorer, hvis ikke andre forhold hindrer det.

Data om patienten indgår i European Rare Kidney Disease Network (ERKNet), hvor klinikere, forskere, patienter og pårørende udveksler viden og driver forskning indenfor gruppen af sjældne nyresygdomme.

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

Afklaring af diagnosen har skærpet opfølgningen af patientens nedsatte syn. Familien har kunnet få en forklaring på sygdomsforløbet og en klar prognose for det forventede resultat af nyretransplantation. Patienten har flere søskende, som hver har 25% risiko for også at være disponerede til nyresygdommen. Hvis det er udelukket, at søskende er nyresyge, har de 2/3 risiko for at være anlægsbærer for sygdommen. Det kan have betydning, når søskende eventuelt selv skal stifte familie. Patient og søskende er derfor anbefalet fornyet genetisk rådgivning forud for, at de selv stifter familie.

**Patientcase 3**

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

En ung patient henvist til lokal børneafdeling fra psykiatrisk regi pga. let forhøjede nyretal fundet i forbindelse med udredning af spiseforstyrrelse. Patienten havde ingen symptomer på nyresygd.

Ultralydsskanning viste normalt nyrevæv på begge sider, men en størrelsesforskelse mellem de to nyrer (længde hhv. 9.2 og 7 cm) og undersøgelse af nyrernes funktionsfordeling viste tilsvarende skæv funktion på hhv. 76% og 24%. Den samlede nyrefunktion var moderat nedsat (GFR 52 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Normal urinundersøgelse og blodtryk. Normale blodprøver frasæt det forhøjede nyretal. Ingen kendt eksponering for nyretoxiske medicin eller andre stoffer. Intet tydede således på autoimmun eller infektiøs årsag til den kroniske nyresygd.

**Familiehistorik:**

Patientens ene forælder blev fulgt på nefrologisk afdeling pga. nedsat nyrefunktion, manglende nyre på den ene side og forhøjet blodtryk.

Patientens ældre søskende var blevet undersøgt for let forhøjet nyretal, som man konkluderede skyldtes indtag af proteinpulver i forbindelse med fitness. Patientens onkel havde kronisk nyresygd, som ikke var nærmere udredt.

**Beskriv, hvorfor der rekviseres helgenomsekventering til netop denne patient:**

Den påfaldende høje forekomst af nyresygdom/nyrepåvirkning i familien talte for genetisk undersøgelse frem for nyrebiopsi for at komme diagnosen nærmere. Der var ikke tale om et hastigt fremadskridende tab af nyrefunktion, hvorfor ventetiden på svar på genetisk undersøgelse syntes forsvarlig. Da der ikke var specifik mistanke om en særlig arvelig nyresygdom, valgte man at foretage helgenomsekventering med undersøgelse af varianter associeret med nyresvigt.

**Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:**

Ved helgenomsekventering blev påvist en variant i et gen, som medfører dominant arvelig nyresygdom med varierende sværhedsgrad. Sygdommen kan ud over nyresygdom lede til øjensygdom og nedsat hørelse. Det genetisk svar betød, at nyresygdommen var fuldt forklaret, hvorfor nyrebiopsi, som kan være forbundet med komplikationer, ikke var nødvendig.

Nyresygdommen er uhelbredelig, men meget kan gøres for at forlænge tiden med bedst mulig nyrefunktion. Patienten er derfor blevet tilknyttet børnenefrologisk ambulatorium med henblik på optimering af behandling. Patienten vil senere overgå til voksennefrologisk opfølgning.

Patienten er blevet henvist til øjenlæge til undersøgelse for eventuel affektion af synsnerven. Patienten bar briller og havde tidligere fået besked om nærsynethed. Desuden planlægges høreundersøgelse.

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

Tilbud om udredning af øvrige familiemedlemmer og derefter tilbud om behandling af nyresvigt og evt. øjensygdom og nedsat hørelse hos evt. afficerede familiemedlemmer.

Kendskab til årsagen til kronisk nyresvigt er afgørende, når man skal planlægge nyretransplantation, hvilket kan blive aktuelt for flere individer i denne familie.

Årsagen til forælderens nyresvigt kunne have været afklaret langt tidligere, hvis vedkommende var blevet tilbuddt genetisk undersøgelse tidligere i eget forløb.

Mulighed for prænatal genetisk rådgivning for familiemedlemmer der måtte ønske det.

MDT med inddragelse af både pædiatrisk og voksennefrologisk ekspertise sammen med genetikere udbreder kendskabet til den gavnlige effekt af genetisk udredning generelt blandt patienter med kronisk nyresvigt.

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

Afklaringen af patientens nyresygdom medførte yderligere viden om risiko for øjensygdom og nedsat hørelse. Trods kronisk uhelbredelig nyresygdom mulighed for understøttende behandling med det formål at udsætte tidspunktet for terminalt nyresvigt. Afklaring af årsag til nyresygdommen vil hjælpe ved planlægning af evt. nyretransplantation. Mulighed for prænatal rådgivning. Mulighed for udredning af den øvrige familie.

**Patientcase 4****Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering:**

En yngre patient henvises med forhøjet protein i urinen (proteinuri). Patienten er ikke bekendt med sin families sygehistorie. Patienten får foretaget en nyrebiopsi, der viser arvæv på nyrerne (fokal segmental

glomerulosclerose, FSGS). På grund af en hastigt aftagende nyrefunktion forsøges behandling med højdosis binyrebarkhormon sammen med behandling, der nedsætter proteinudskillelsen i urinen. Det har dog ingen effekt, og patienten progredierer til terminalt nyresvigt inden for få år, hvorfor der opstartes dialyse (mekanisk fjernelse af affaldsstoffer fra blodet).

**Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:**

Undersøgelse af nyrebiopsi med lysmikroskopi og elektronmikroskopi påviser FSGS, men det kan ikke med sikkerhed afklares, hvad der er årsag til patientens nyresvigt, herunder om det er opstået primært som en sygdom i nyrene, eller sekundært, fx pga. sygdom andre steder i kroppen.

Der bestilles helgenomsekventering, der påviser en genetisk variant forbundet med FSGS, og patienten diagnosticeres med en arvelig form af FSGS.

**Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:**

Patienten var i behandling med binyrebarkhormon, ud over blodtrykssænkende behandling, men behandlingen med binyrebarkhormon stoppes pga. manglende effekt. Patienten er fortsat i dialyse og afventer nyretransplantation.

Kendskab til den genetiske diagnose gør det muligt at tilbyde patientens børn genetisk udredning.

Gendefekten påvises hos et af patientens børn, der henvises til regelmæssig kontrol af nyrene.

Fordi den genetiske baggrund for nyresvigt i familien er kendt, vil patientens barn kunne undgå nyrebiopsi og behandling med binyrebarkhormon ved udvikling af proteinuri. Selvom der ikke for nuværende findes målrettet behandling af genetisk FSGS, er tidlig opsporing og nyrebeskyttende behandling vigtig, ligesom unødig immunosuppresiv behandling bør undgås.

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

- Ensartet tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen nationalt (eks. hvis der ikke tidligere har været tilbud om helgenomsekventering/omfattende genetisk udredning til den pågældende patientgruppe/indikation eller regionale forskelle)
- Udredningsforløbet vurderes at være kortere, end hvis patienten ikke havde fået tilbud om en helgenomsekventering
- Større udbredelse af viden om værdi af genetisk analyse til patientgruppen som helhed.

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

- Afklaring af sygdom hos børnene med mulighed for relevant opfølgning hos barnet med gen-defekten.
- Undgå nyrebiopsi hos barnet med gen-defekten, når der udvikles proteinuri og nyrefunktionspåvirkning
- Undgår unødig sygdomsbekymring og unødvendig screening hos børn, der ikke har fået påvist gen-defekten.

## Klinikerperspektiv

Specialistnetværket havde på møde i april 2024 følgende tilføjelser til det tidligere afholdte interview:  
Det øgede samarbejde om genetik mellem pædiatere og genetikere har været rigtig godt. Det er vigtigt at fastholde opmærksomheden på genetisk udredning. Opbygning af MDT med børne- og voksennephrologer samt genetikere er meget givtigt.

Specialistnetværket orienterede om et forskningsprojekt, der er ved at blive afsluttet, hvor 130 patienter med terminalt nyresvigt med ukendt årsag har deltaget. Ca. 1/3 heraf har fået en diagnose pba. den genetiske udredning, hvilket er et højt diagnostisk udbytte. Resultaterne fra forskningsprojektet bliver præsenteret på Dansk Nefrologisk selskabs årsmøde.

Det semistrukturerede fokusgruppeinterview med sundhedsfagligt personale blev afholdt den 13. juni 2023. Der deltog i alt otte personer i interviewet. Sammenfatningen af interviewet har været forelagt og er godkendt af deltagerne. Interviewet afspejlede nedenstående perspektiver.

### Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

#### *Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for patientgruppen?*

Klinikerne anførte, at det er meget tidligt i processen at vurdere effekten for patienterne, da der særligt i voksen-nefrologen har været meget få patienter, der har fået foretaget en helgenomsekventering på nuværende tidspunkt.

Klinikerne har dog erfaret, at det har en positiv betydning for familieudredning, når man har fundet proband. Der fødes flere raske søskende, fordi der er mulighed for at tilbyde prænatal diagnostik og evt. ægssortering. Det kan betyde rigtig meget for en familie at få et raskt barn, når man har været igennem et forløb med et barn med kronisk nyresvigt i barnealderen. Det danner ringe i vandet – også, at man fx finder noget hos et barn, og derefter forstår forældres sygdom.

Erfaring fra ca. 100 helgenomsekventeringer fra forskning viser, at det har haft en meget stor betydning for patienterne, at man har fundet en diagnose. Selv hos voksne, der har været nyresyge meget længe, har det stor betydning at få en diagnose ift. afklaring, og afklaring af evt. co-morbiditeter (fx hørenedsættelse), og mulighed for kontrol herfor, samt mulighed for familieudredning.

Forventningen ift. diagnostisk udbytte forud for opstart har været, at man formentlig ville kunne finde en diagnose hos ca. 20 %. Klinikerne har ikke mulighed for at vurdere det egentlige diagnostiske udbytte, da der endnu er analyseret relativt få prøver.

#### *Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for jeres arbejde?*

I Region Sjælland er en indsats i gang med udbredelse af viden om tilbuddet om helgenomsekventering i de kliniske miljøer, herunder i nefrologen. Der kommer endnu få henvisninger fra nefrologerne, men det er så småt ved at starte op. Samarbejdet med Klinisk Genetisk Enhed er med til at løfte området, da de er særligt gode til at spotte, hvis der kunne være en arvelig komponent. Der har ikke været tradition for at tænke meget i genetiske baner, men arbejdet i regi af NGC har skabt et større fokus primært i de kliniske miljøer på genetisk udredning, herunder et øget tværgående samarbejde mellem nefrologen, immunologien og endokrinologien.

Klinikerne anførte, at det har været spændende og lærerigt at indgå i tværfagligt samarbejde, dog har det vist sig sværere end forventet at finde de prævalente patienter, som man antog kunne findes, før opstart.

Endvidere er det forbundet med et betydeligt ressourcetræk for klinikerne at skulle indgå i arbejdet i specialistnetværket samt implementering af helgenomsekventering i regi af NGC, uden at der er tildelt ekstra ressourcer.

Det er klinikernes håb, at arbejdet giver merværdi for patienterne og at konkrete patientdata vil blive opgjort for patientgruppen, så man kan følge den konkrete effekt af helgenomsekventering for patientgruppen. Klinikerne stillede sig uforstående over for valg om, at data ikke opgøres i forbindelse med effektevalueringen og udtrykte ønske om en valid opgørelse på sigt.

En anden udfordring er, at der på de genetiske afdelinger svares mange flere analyser ud pga. tilbuddet om helgenomsekventering. Det medfører desværre, at ventetiden på svar bliver længere for patienterne.

Klinikerne gav også udtryk for, at det er tidskrævende at afdække, hvorvidt den enkelte patient falder indenfor kriterierne i anbefalingerne og, at der somme tider er patienter, som klinikerne vurderer kunne have gavn af en helgenomsekventering, men som desværre ikke passer ind i kriterierne.

Det er specialistnetværkets vurdering, at kriterierne for hvornår patienterne kunne tilbydes helgenomsekventering, specifikt kravet til hvor nedsat nyrefunktionen skal være, er sat for snævert i specialistnetværkets anbefalinger, og på den baggrund er det en overvejelse, om kriterierne bør justeres, således at patienterne kan tilbydes helgenomsekventering på et tidligere tidspunkt i forløbet, hvilket vil have forebyggelses- og behandlingsmæssige konsekvenser for patienterne.

*Hvilken betydning ville det have, hvis jeres patientgruppe ikke fik tilbud om helgenomsekventering?*

Hvis det nationale tilbud om helgenomsekventering ikke var der, ville børnene sandsynligvis fortsat modtage tilbud om helgenomsekventering, men det er for tidligt at vurdere i hvilket omfang, det fortsat ville blive tilbudt i voksen-nefrologien.

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

En case fra et forskningsprojekt hvor en patient med terminalt nyresvigt fik immunsupprimerende behandling pga. blødningstendens. Ved helgenomsekventering blev der fundet en særlig gen-ændring, som bl.a. giver trombocytopeni. Dermed kunne det afklares, at den immunsupprimerende behandling formentlig ikke havde virkning og kunne udelades. Patienten undgik medicin med mange bivirkninger og patientens børn blev også udredt genetisk.

*Er der eksempler på cases med negative konsekvenser?*

Nogle patienter kan være bekymrede for, hvad der eventuelt vil vise sig ved en helgenomsekventering – også ift. evt. sekundære fund og særligt, hvis ventetiden på svar er lang, er det en psykisk belastning for patienterne.

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

Det danske tilbud for patientgruppen matcher fint de lande vi sammenligner os med, men vi kunne godt blive bedre nationalt til at udbrede kendskabet til det danske tilbud. NGC's virke har dog bidraget til et øget kendskab til helgenomsekventering nationalt. Der arbejdes fortsat på at øge kendskabet.

*Er der udfordringer ift. lighed nationalt?*

Overordnet set ja, men det nationale tilbud i regi af NGC, herunder samarbejdet i specialistnetværket har været med til at skubbe i retning af øget lighed nationalt.

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

Klinikerne anførte, at de, ud fra den nuværende erfaring og viden i dag, fortsat synes det er ærgerligt, at man med afsæt i indstillingen for patientgruppen, ikke havde mulighed for at inkludere patienter med kronisk nyresvigt af ukendt årsag, som endnu ikke har udviklet terminalt nyresvigt.

Et andet stort ønske hos klinikerne er, at det lovgivningsmæssigt bliver muligt at dele data i langt højere grad på tværs nationalt, herunder at få en fælles national variantdatabase og et dansk reference-genom.

Det vil endvidere understøtte en ensartet vurdering af varianters patogenitet på tværs af landet.

#### **Brede perspektiver på national implementering**

*Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet?*

Med afsæt i arbejdet i regi af NGC har klinikerne etableret nye samarbejdsfora og vidensdeling på tværs regionalt i kraft af, at der nu er et ensartet tilbud nationalt. Samarbejdet har været positivt og kommer i sidste ende patienterne til gode. Klinikerne bemærkede også, at de i nefrologien, grundet implementeringen af det nationale tilbud om helgenomsekventering, lærer nyt om genetik.

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

Det er meget gavnligt, at patienterne får genomer opbevaret i en database, også på længere sigt. Data kan tilgås igen, hvis patienten fx skulle blive syg med noget andet på et senere tidspunkt. Og, skulle man finde sekundært fund og patienten ønsker at vide det, så kan man være heldig, at der er forebyggende mulighed. Det ville ikke være muligt med gen-paneler.

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

Patientdata, der viser den konkrete kliniske effekt for patientgruppen, bør opgøres og indgå i evalueringen. Derudover skal der sættes større fokus på formidling og implementering i klinikken, så vi får udbredt kendskab til tilbuddet og klædt klinikerne ordentligt på til opgaven, herunder til at give information om udfyldelse af samtykkeerklæring mv.

## 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 *nyresvigt*?”.

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.

Databasesøgning blev gennemført i marts 2023 i PubMed databasen. Søgning efter sekundærlitteratur indenfor de seneste 5 år resulterede to artikler, hvoraf én var relevant (Lipska-Ziętkiewicz et al. 2020). Da artiklen er fra 2020 og vedrører en mindre del af patientgruppen *nyresvigt*, besluttede vi at supplere med primærlitteratur fra de seneste 2 år.

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 10-15) 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 18 artikler, der udgør evidensgrundlag for litteraturgennemgangen. De 18 artikler omfatter fire sekundærartikler (Claus et al. 2022; Knoers et al. 2022; Köttgen et al. 2022; Lipska-Ziętkiewicz et al. 2020) og 14 primærartikler (Al-Hamed et al. 2022; Braunisch et al. 2021; Chen et al. 2021; Doreille et al. 2022; Elhassan et al. 2022; Gao et al. 2023; Isaranuwatchai et al. 2023; Jayasinghe et al. 2021)(Liu et al. 2021; Nandlal et al. 2022; Pode-Shakked et al. 2022; Sinha et al. 2021; Tan et al. 2022; Wang et al. 2021).

## De udvalgte artikler relateret til patientgruppen *nyresvigt*

Hovedparten af de 18 artikler vedrører patienter med et bredt spektrum af kronisk nyresyndrom/nyresvigt med formodet (mono)genetisk ætiologi, mens enkelte studier vedrører udvalgte undergrupper som fx kongenit nefrotisk syndrom (Lipska-Ziętkiewicz et al. 2020), primær vesikoureteral reflux (Liu et al. 2021) eller patienter på venteliste til nyretransplantation (Wang et al. 2021). Ingen artikler vedrører specifikt ‘vedvarende, uforklaret albuminuri’, som er én af de tre indikationer under patientgruppen *nyresvigt*, men mange af studierne omfatter tilstande, hvor albuminuri kan forekomme (fx fokal segmental glomerulosclerose (FSGS)). Artiklerne vedrører børn (n=6), voksne (n=4), eller børn og voksne (n=8) fra både vestlige og ikke-vestlige lande. De inkluderede studier vurderes samlet at være repræsentative for patientgruppen *nyresvigt*.

De 18 artikler vedrører klinisk brug af genetiske undersøgelser, herunder helexomsekventering (WES) og/eller helgenomsekventering (WGS). De fire sekundærartikler vedrører WES (n=1) eller WES og WGS (n=3). De 14 primærstudier anvendte alle WES til nogle eller alle patienter, mens ét studie (Elhassan et al. 2022) også inkluderede WGS. De 18 studier vurderes overordnet at bidrage til at belyse klinisk effekt af særligt WES for patientgruppen, mens der er få studier om klinisk effekt af WGS.

Genetisk betingede nyresyndrome beskrives generelt som klinisk- og genetisk heterogene tilstande, med op mod 600 kendte sygdomsdisponerende gener, hvorfor genetisk diagnostik fremhæves som centralt ift. diagnostisk afklaring af patienterne. Tre sekundærartikler (to expert opinion og en klinisk retningslinje) fra internationale nefrologiske organisationer anbefaler targeteret genetisk analyse (fx genpanel eller targeteret WES) ved sygdomme med sikker fænotype, mens mere omfattende analyse kan overvejes i udvalgte tilfælde.

Diagnostisk udbytte rapporteres typisk at være ca. 30% til 50%, men med betydelig variation imellem forskellige studier, hvilket relateres til bl.a. forskelle i studiepopulationer (børn vs. voksne, forskel i debutalder og sværhedsgrad af sygdom, indikationer, eller forekomst af ekstrarenale manifestationer, familieanamnese med nyresvigt eller konsanguinitet), og anvendte metoder.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives, på trods af procentuelle forskelle, relativt ensartet i de 18 studier, som at bidrage til diagnostisk afklaring (beskrevet hos 6.7-72%) og dermed sikre individualiseret klinisk håndtering og/eller opfølgning (beskrevet hos 8-64%), herunder at undgå unødvendig nyrebiopsi og/eller immunsupprimerende behandling. Hertil kommer mulighed for genetisk rådgivning og familieudredning, hvilket særligt fremhæves i tilfælde hvor nyretransplantation med donor indenfor familien overvejes. Enkelte studier beskriver samlet klinisk effekt af genetisk diagnose hos 91-98% med formodet genetisk betinget nyresygdom/nyresvigt.

Flere studier nævner begrænsninger i form af observationelle studier af små, selekterede cohorter med begrænset generaliserbarhed. Hertil kommer betydelige forskelle i studie- og analysemетодer, studiepopulationer mm, der vanskeliggør sammenligning på tværs af studierne, hvorfor der er behov for mere forskning om indikationer for og effekt af genetisk diagnostik. Desuden fremhæves behov for standardisering (fx ift. analyse og fortolkning) samt behov for genetisk (efters)uddannelse inden nefrologien.

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

## Evidenssyntese

### Sekundær litteratur

De fire sekundærartikler omfatter:

1. Systematisk review af Claus et al. om diagnostisk udbytte og klinisk effekt af genetisk diagnostik inkl. WES og WGS hos børn og voksne med et bredt spektrum af potentiel genetisk betingede nyresygdomme (Claus et al. 2022).
2. Expert opinion af Köttgen et al. fra arbejdsgruppe under KDIGO (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes) om erfaringer med og brug af genetisk diagnostik inkl. WES og WGS ved genetisk betingede nyresygdomme (Köttgen et al. 2022).
3. Klinisk retningslinje af Knoers et al. på vegne af the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders (WGIKD) and the Molecular Diagnostics Task-force of the European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNet), med anbefaling for brug af genetisk diagnostik inkl. WES og WGS hos patienter med genetisk betingede nyresygdomme (Knoers et al. 2022).
4. Expert opinion af Lipska-Ziętkiewicz et al. fra det europæiske referencenetværk for nyresygdomme (ERKNet) og det europæiske selskab for pædiatrisk nefrologi (ESPN) om kongenit nefrotisk syndrom, om genetisk diagnostik inkl. WES hos børn med nefrotisk syndrom (Lipska-Ziętkiewicz et al. 2020).

Ad 1. Det systematiske review af Claus et al. (Claus et al. 2022) omfatter 115 studier vedrørende børn og voksne med et bredt spektrum af potentiel genetisk betingede nyresygdomme. Studierne benyttede flere genetiske metoder inkl. WES (mange studier) og WGS (få studier).

### *Diagnostisk udbytte*

Det diagnostiske udbytte varierede betydeligt blandt de inkluderede studier (samlet variation fra 0.5% til 97.2%), og indenfor samt på tværs af de forskellige sygdomsgrupper, typisk lavest ved CAKUT og højest ved ciliopatierte. Mange studier rapporterede øget diagnostisk udbytte associeret med familieanamnese med nyresvigt, konsanguinitet, ekstrarenale manifestationer, tidlig sygdomsdebut og nyresvigt. Forfatterne konkluderer, at diagnostisk udbytte varierer betydeligt afhængigt af bl.a. patientkarakteristika, analysemetode, studiepopulation, samt kriterier for klassifikation og om VUS inkluderes.

### *Klinisk effekt*

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som:

#### Diagnostisk betydning:

- Ændret klinisk diagnose (6-39%)
- Diagnostisk afklaring hos patienter med tidlige sygdom af ukendt årsag (12-56%)
- Undgå diagnostisk nyrebiopsi (13%)

#### Terapeutisk betydning:

- Henvisning til kontrol for tidlige ikke-erkendte ekstrarenale manifestationer (53%)
- Ændret behandling (0%\* til 60%), hvor SRNS fremhæves, da de fleste genetiske former for SRNS ikke reagerer på immunosuppressiv behandling (beskrevet som 0% behandlingseffekt\*), og patienterne derfor kan undgå unødvendig behandling forbundet med mange bivirkninger.

#### Prognostisk betydning:

- Lav risiko (0-4.5%) for tilbagefaldfal af nyresygdom efter nyretransplantation ved mange genetiske former for nyresygdom i forhold til høj risiko (13-52%) for tilbagefaldfal hos patienter uden genetisk diagnose.

Forfatterne beskriver, at alle studierne pointerer betydningen af at få en korrekt diagnose via genetisk diagnostik, selv om andelen af patienter med klinisk effekt varierer imellem studierne.

Forfatterne konkluderer, at visse patientkarakteristika (fx familieanamnese, konsanguinitet, ekstrarenale træk, og tidlig debut) er associeret med øget diagnostisk udbytte, ligesom analysemetode (fx evnen til at kunne påvise kopitalsvarianter (CNV)) og forskelle i studiepopulationer påvirker diagnostisk udbytte. Udbytet var ofte højere i nyere publikationer formentlig pga. tilkomst af nye sygdomsgener og nye teknikker. Sammenligning på tværs af studier og sygdomsgrupper var dog vanskelig pga. betydelig heterogenitet imellem studierne. Forfatterne konkluderer desuden, at en genetisk diagnose kan have diagnostisk, terapeutisk og/eller prognostisk betydning for patienten og familiemedlemmer, bl.a. ved at sikre korrekt diagnose og minimere behov for diagnostisk nyrebiopsi, hvorfor en 'genetics-first' tilgang kan overvejes i klinisk praksis.

Ad 2 og 3. To sekundærartikler udgivet af internationale nefrologiske organisationer vedrører genetisk betingede nyresygdomme generelt. Det drejer sig om hhv. expert opinion af Köttgen et al. fra Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (Köttgen et al. 2022), og den kliniske retningslinje af Knoers et al. udgivet af de europæiske referencenetværk for sjældne og arvelige nyresygdomme (WGIKD og ERKNet) (Knoers et al. 2022). Begge artikler indeholder erfaringer med og anbefalinger for brug af genetisk diagnostik inkl. WES og WGS ved genetisk betingede nyresygdomme hos børn og voksne med kronisk nyresygdom/nyresvigt. Artiklerne beskrives samlet her.

## Anbefalinger

Begge artikler anbefaler fokus på og implementering af genetisk diagnostik i klinisk praksis ved mistanke om genetisk betinget nyresygdom/nyresvigt. Udredningen bør omfatte analyse af kendte sygdomsdisponerende gener med udgangspunkt i patientens/familiens fænotype.

KDIGO-arbejdsgruppen anbefaler genetisk diagnostik ved:

- Mistanke om genetisk årsag baseret på fænotypen, familieanamnese, tidlig sygdomsdebut, multisystem sygdom (ekstrarenale manifestationer) mm.
- Som alternativ ved høj risiko for komplikationer ved nyrebiopsi eller hvor biopsi forventes at være non-informativ (fx ved fremskreden sygdom).
- Til målretning af behandling (fx fortsat immunosuppressiv terapi), vurdering af prognose eller risiko for tilbagefald af sygdom.

Den kliniske retningslinje af Knoers et al. anbefaler en trinvis diagnostisk strategi:

- Ved nyresygdom med sikker fænotype med locus heterogenitet (fx SRNS) anbefales targeteret analyse med genpanel.
- Ved nyresygdom med klinisk heterogenitet (fx tubulopati), eller nyresygdom/nyresvigt med uklar fænotype (fx nyresvigt af ukendt årsag) anbefales targeteret exom, alternativt whole exome sequencing (WES) som første test.
- Genomsekventering (WGS) kan være relevant hvis targeteret analyse er uden fund.

## Diagnostisk udbytte

De to artikler beskriver diagnostisk udbytte som værende meget varierende i forskellige studier, fra 6-12% til 65%, afhængigt af forskelle i studiepopulationer og sygdomsgrupper/indikationer mm. Overordnet angives diagnostisk udbytte på 30-50% hos børn med kronisk nyresvigt og 30% eller mindre hos voksne med kronisk nyresvigt.

## Klinisk effekt

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives at bidrage til:

- Præcis diagnostik via en minimalt invasiv og stadig mere tids- og omkostningseffektiv test.
- Tidlig diagnose og derved undgå den diagnostiske odyssé, som mange patienter med sjældne sygdomme oplever, med risiko for unødvendige og potentielt skadelige udredninger eller behandlinger.
- Reducere risiko for diagnostisk nyrebiopsi.
- Mulighed for målrettet behandling og/eller kontrol.
- Mulighed for tidlig identifikation af/kontrol for potentielle ekstrarenale manifestationer.
- Mulighed for præcis genetisk rådgivning, reproduktive muligheder samt mulighed for præsymptomatisk test til familiemedlemmer.
- Essentielt i tilfælde med transplantation hvor nyredonation indenfor familien overvejes.

Klinisk effekt eksemplificeres for udvalgte tilstande, fx mulighed for målrettet behandling (fx specifik sygdomsmodificerende behandling ved Fabry eller CoQ10-gener (SRNS)), non-specifik reno-protectiv behandling (fx Alport), undgå langvarig uvirksom immunosuppressiv behandling ved genetiske former for nefrotisk syndrom, individualiseret kontrol for ekstrarenale manifestationer (fx diabetes (*HNF1B*), ADPKD (aneurism), FLCN (cancer)), eller prognostisk ift. risiko for tilbagefald efter nyretransplantation.

De to artikler konkluderer, at genetisk diagnostik spiller en vigtig rolle i diagnostisk afklaring hos patienter med mistanke om genetisk betingede nyresygdomme, og at en tidlig og præcis diagnose bidrager til bedre prognosticering og målrettet håndtering, inklusiv beskyttelse af nyter og beslutninger ift. transplantation. Desuden forbedres rådgivning af patienterne og deres familie, ligesom der er mulighed for familieudredning og reproduktive muligheder. Artiklerne anfører, at genetisk diagnostik for nuværende ofte baseres på genpanel eller WES, men at WGS formodes at erstatte andre metoder efterhånden som prisen reduceres og metoder til analyse af data forbedres. Desuden bemærkes behov for standardisering ift. analyse, fortolkning og rapportering af genetiske varianter, samt behov for genetisk (efter)uddannelse inden nefrologien.

Ad 4. Expert opinion af Lipska-Ziętkiewicz et al. fra det europæiske referencenetværk for nyresygdomme (ERKNet) og paediatrisk nefrologi (ESPN) beskriver konsensus vedr. brug af genetisk diagnostik inkl. WES hos børn med kongenit nefrotisk syndrom (Lipska-Ziętkiewicz et al. 2020).

#### *Anbefalinger*

- Genetisk diagnostik anbefales som den primære diagnostisk test til alle børn med kongenit nefrotisk syndrom, som led i den initiale udredning og bør overvejes før nyrebiopsi.
- Genetisk diagnostik i ét eller to trin anbefales afhængigt af fænotypen, økonomiske og/eller tekniske restriktioner relateret til diagnosen.
- På grund af fænotypisk variabilitet og genetisk heterogenitet anbefales omfattende NGS-baseret screening af alle SRNS-gener, enten med udvidet genpanel eller WES.

*Diagnostisk udbytte* ved kongenit nefrotisk syndrom beskrives som 80-85%.

#### *Klinisk effekt*

Kongenit nefrotisk syndrom beskrives at have høj morbiditet og mortalitet, ofte med komplikationer i form af fx infektioner og væksthæmning, og mange progredierer til nyresvigt indenfor få år. Klinisk effekt af en (tidlig) genetisk diagnose hos afficerede børn beskrives som essentiel for korrekt behandling (fx undgå immunosuppressiv behandling, iværksætte nyrebeskyttende behandling) og håndtering (fx kontrol for ekstrarenale manifestationer), og kan belyse gentagelsesrisiko i familien.

Forfatterne konkluderer, at genetisk diagnostik er central og bør iværksættes tidligt i den diagnostiske udredning hos børn med kongenit nefrotisk syndrom.

#### **Primærlitteratur**

De 14 primærartikler omfatter:

5. Al-Hamed et al., 2022: Kohorte fra Saudi Arabien med 102 primært voksne patienter med kronisk nyresygdom med formodet genetisk årsag. Genetisk udredning med WES (Al-Hamed et al. 2022).
6. Braunisch et al., 2021: Kohorte fra Tyskland med 24 voksne med nyresvigt med mistanke om arvelig FSGS. Genetisk udredning med WES (Braunisch et al. 2021).
7. Chen et al., 2021: Kohorte fra Kina med 391 børn med kronisk nyresvigt. Genetisk udredning med targeteret exom sekventering eller WES (Chen et al. 2021).

8. Doreille et al., 2022: Single-center cohorte studie fra Frankrig med 538 voksne med kronisk nyresvigt. Genetisk udredning med WES (Doreille et al. 2022).
9. Elhassan et al., 2022: Prospektiv cohorte studie fra Irland med 677 voksne med formodet genetisk betinget nyresvigt. Genetisk udredning med bl.a. genpanel, WES og WGS (Elhassan et al. 2022).
10. Gao et al., 2023: Kohorte fra Kina med 149 børn med formodet genetisk betinget nyresygdom. Genetisk udredning med WES (Gao et al. 2023).
11. Isaranuwatchai et al., 2023: Cross-sectional studie fra Thailand med 53 børn og voksne med biopsi-verificeret FSGS. Genetisk udredning med WES (Isaranuwatchai et al. 2023).
12. Jayasinghe et al., 2021: Prospektiv multicenter studie fra Australien med 204 børn og voksne med formodet genetisk betinget nyresygdom. Genetisk udredning med WES (Jayasinghe et al. 2021).
13. Liu et al., 2021: Prospektiv cohorte studie fra Kina med 379 børn med primær vesikoureteral reflux (VUR). Genetisk udredning med targeteret exom sekventering eller WES (Liu et al. 2021).<sup>1</sup>
14. Nandlal et al., 2022: Case-kontrol studie fra Sydafrika med 118 børn med biopsi-verificeret FSGS og 219 raske kontroller. Genetisk udredning med genotyping for hyppig variant hos sydafrikanske børn med FSGS (*NPHS2*, p.V260E) hos alle cases og kontroller, samt WES hos 56 børn med SRNS og 29 kontroller (Nandlal et al. 2022).
15. Pode-Shakked et al., 2022: Prospektiv cohorte studie fra Israel med 108 børn og voksne med formodet genetisk betinget nyresygdom. Genetisk udredning med kromosomal mikroarray, genpanel og/eller WES (Pode-Shakked et al. 2022).
16. Sinha et al., 2021: Prospektiv cross-sectional cohorte studie fra Indien med 74 børn med nyresvigt, hvoraf 15 samtykkede til genetisk diagnostik med WES (Sinha et al. 2021).
17. Tan et al., 2022: Retrospektiv cohorte studie fra USA med 309 børn og voksne med formodet genetisk betinget nyresygdom. Genetisk udredning med kromosomal mikroarray, enkeltgen-analyse, genpanel og/eller WES (Tan et al. 2022).
18. Wang et al., 2021: Retrospektiv cohorte studie fra Kina med 115 voksne med nyresvigt på ventelite til transplantation. Alle 115 familier havde multiple afficerede. Genetisk udredning med WES (Wang et al. 2021).

De 14 primærtartikler omfatter børn (n=5), voksne (n=4) eller børn og voksne (n=5) i cohorte af 15 til 677 patienter med et bredt spektrum af potentielt genetisk betingede nyresygdomme/nyresvigt. Studierne benyttede som minimum WES hos nogle af patienterne, mens ét studie (Elhassan et al. 2022) også benyttede WGS.

---

<sup>1</sup> Det bemærkes at specialistnetværket på møde 3 om evaluering, den 18. september 2023, kommenterede at artiklen af Liu et al., 2021, om børn med primær vesicoureteral reflux ikke bidrager til at belyse effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *nyresvigt*, da diagnosen ikke relaterer direkte til indikationerne beskrevet for patientgruppen.

### *Diagnostisk udbytte*

Diagnostisk udbytte varierer imellem de 14 primærartikler, fra 7.39% til 80%. De fleste studier rapporterer diagnostisk udbytte imellem 30% og 50%. Lavest udbytte på 7.39% blev rapporteret fra et studie af 379 børn med primær vesikoureteral reflux (Liu et al. 2021), mens højest udbytte blev rapporteret fra et studie af 15 børn med nyresvigt pga. FSGS på venteliste til transplantation, der fandt genetisk årsag hos 12/15 (80%) (Sinha et al. 2021). Flere studier rapporterer højere diagnostisk udbytte hos børn end voksne, og højere udbytte forbundet med tidlig sygdomsdebut, sværere sygdom (fx patienter med behov for nyretransplantation), visse sygdomsgrupper (fx tubulopati, Alport og cystisk nyresygdom), familieanamnese med nyresvigt, konsanguinitet, og afhængigt af diagnostisk strategi (fx højere ved trio-WES end singleton-WES).

### *Klinisk effekt*

Klinisk effekt af genetisk diagnose blev rapporteret enten som case-eksempler, opgjort for kohorten som helhed, eller en kombination. Klinisk effekt blev rapporteret både som diagnostisk betydning, behandlingsmæssig betydning og/eller prognostisk betydning.

Diagnostisk betydning blev rapporteret fx som at bekræfte den kliniske mistanke hos 12-58% (Chen et al. 2021; Elhassan et al. 2022; Gao et al. 2023; Wang et al. 2021), præcisere den kliniske diagnose, fx specifik undergruppe indenfor en sygdomskategori hos 13-72% (Chen et al. 2021; Elhassan et al. 2022; Gao et al. 2023; Wang et al. 2021), ændre den oprindelige diagnose hos 9.3-19.8% (Chen et al. 2021; Elhassan et al. 2022; Wang et al. 2021), give diagnose til patienter med nyresygdom/nyresvigt af ukendt årsag hos 6.7-30.9% (Chen et al. 2021; Gao et al. 2023), eller finde nye kandidatgener for nyresygdom fx hos 9.25% (Elhassan et al. 2022).

Behandlingsmæssig betydning blev beskrevet generelt som forbedret håndtering med mulighed for individualiseret behandling og opfølgningsbehandling inklusive mulighed for målrettet behandling hos 13-28% (Chen et al. 2021; Doreille et al. 2022; Elhassan et al. 2022; Jayasinghe et al. 2021), individualiseret opfølgningskontrol hos 31.5-64% (Chen et al. 2021; Doreille et al. 2022; Elhassan et al. 2022; Jayasinghe et al. 2021), eller at guide håndtering ifm. transplantation hos 16% Chen. Flere studier fremhæver muligheden for at undgå unødvendig immunosuppressiv behandling hos patienter med genetisk betinget SRNS (rapporteret fx hos 32% af Chen et al. (Chen et al. 2021)).

Prognostisk betydning rapporteres overordnet som fx større risiko for progression til nyresvigt hos personer med påvist genetisk årsag, og i forhold til risiko for tilbagefald efter nyretransplantation, hvor personer med genetisk årsag har markant lavere risiko for tilbagefald end personer uden genetisk diagnose (Braunisch et al. 2021; Doreille et al. 2022; Isaranuwatchai et al. 2023; Liu et al. 2021; Nandlal et al. 2022; Sinha et al. 2021; Wang et al. 2021).

Endelig beskrives mere generelle kliniske effekter som fx mulighed for præcis genetisk rådgivning, reproductive muligheder som prænatal diagnostik eller ægssortering (Præimplantationsgenetisk diagnostik, PGD), samt kaskadetest/familieudredning (rapporteret fx hos 34.7-64% (Chen et al. 2021; Doreille et al. 2022)). Mulighed for familieudredning fremhæves i flere studier særligt i de tilfælde, hvor nyretransplantation med donation indenfor familien overvejes (Al-Hamed et al. 2022; Chen et al. 2021; Doreille et al. 2022; Isaranuwatchai et al. 2023; Pode-Shakked et al. 2022; Wang et al. 2021). Nogle studier beskriver desuden effekt også i de tilfælde, hvor der ikke påvises en genetisk årsag, fx ift. at udelukke visse diagnoser eller mhp. valg

af behandling eller håndtering (fx rapporteres effekt af ES hos 4-19% uden genetisk diagnose Doreille et al. (Doreille et al. 2022)).

To studier beskrev samlet klinisk effekt af genetisk diagnose hos 91-98% (Doreille et al. 2022; Jayasinghe et al. 2021), mens ét studie beskrev signifikant ændret klinisk håndtering hos 39.7% (Tan et al. 2022).

Flere studier peger på, at forskningen bidrager med viden om og evidens for betydningen af genetisk diagnostik til patienter med genetisk betinget nyresydom. Mange artikler understreger, at genetisk diagnostik spiller en central rolle i forhold til at sikre tidlig og præcis diagnostik, og den kliniske effekt beskrives at have konkret og målbar betydning for individualiseret håndtering og behandling af patienten og familien.

Begrænsninger ved studierne beskrives typisk som: observationelle studier med små cohorts og mulig selektionsbias med potentielt begrænset generaliserbarhed; i nogle tilfælde begrænset adgang til relevante kliniske data eller mulighed for segregationsanalyse, begrænset follow-up, samt tekniske begrænsninger bl.a. ved exom sekventering ift. at påvise varianter i introns/ikke-kodende områder, områder med lav dækning, CNV og strukturelle varianter. Flere studier nævner behov for yderligere forskning, fx ift. til at belyse effekt af genetisk diagnostik i forskellige befolkningsgrupper, mere langsigtet opfølgning, samt at inkludere fx risikovarianter i vurdering af genetisk betydning for nyresydom.

#### **Bemærkning vedr. evidens**

Litteraturgennemgangen omfatter fire sekundærartikler, heraf ét systematisk review og tre expert opinions/klinisk retningslinje, der generelt vurderes at repræsentere en højere grad af evidens, og 14 primærstudier, der generelt vurderes at have en lav grad af evidens. På trods af betydelige variationer imellem de 18 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 18 studier via Silvi.ai er beskrevet i bilag 3. Vurderingen indikerer, sv.t. hvad studierne selv anfører som begrænsninger, at de 14 primærstudier er karakteriseret ved at være større eller mindre cohorts med varierende grader af follow-up (klassificeret med evidenskvalitet imellem 1b og 3b), med fravær af fx randomiserede kontrollerede studier. De fire sekundærartikler er klassificeret med evidenskvalitet imellem 1b (n=1) og 5 (n=3) og repræsenterer således varierende grader af evidenskvalitet, når man tager det videnskabelige område i betragtning (et felt i udvikling med undersøgelse af personer med sjældne sygdomme med helgenomsekventering). Samlet indikerer vurderingen af evidenskvalitet at der foreligger varierende evidens for anvendelse af WGS til patientgruppen blandt de 18 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 *nyresvigt*.

## **Danmark**

For patientgruppen *nyresvigt* omfatter tilbuddet om helgenomsekventering følgende 3 indikationer:

1. Kronisk nyresydom af ukendt årsag hos voksne
2. Kronisk nyresydom af ukendt årsag hos børn og unge
3. Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne

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

## **England**

Genomics England ([GE](#)) og [National Health Service \(NHS\)](#) tilbyder helgenomsekventering til følgende 2 nefrologiske indikationer:

- Cystisk nyresydom
- Uforklaret tidligt debuterende terminal nyresydom

For andre nefrologiske indikationer tilbydes flere forskellige typer af genetiske undersøgelser som hel-exom-sekventering (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 én nefrologisk indikation:

- Kronisk nyresydom

## **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 misstanke om sjældne sygdomme. GMS har et dedikeret mål om at implementere helgenomsekventering for flere patientgrupper, herunder kræft nationalt.

## **Opsummering af tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen *nyresvigt* i sammenlignelige lande**

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

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

#### **Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket**

I anbefalingerne for patientgruppen *nyresvigt* fremgår, at NHS, UK tilbyder helgenomsekventering til børn og unge med terminalt nyresvigt af ukendt årsag og med mulighed for undersøgelse af unge voksne. Se nedenfor:

"Unexplained paediatric onset end-stage renal disease. Use of this test for young adults over the age of 18 may be appropriate after expert clinical review, if there is strong clinical suspicion of a monogenic disorder".

For indikationen 'vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne' er der ikke viden om, at der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til denne indikation i udlandet.

#### **Overlappende indikationer i sammenlignelige lande for patientgruppen *nyresvigt***

Bemærk: Der gøres opmærksom på at sammenligningen ikke er udtømmende, og kun de vigtigste indikationer er medtaget nedenfor. Dette skyldes, at patientgruppen er meget heterogen, og kan være vanskeligt at beskrive og afgrænse fyldestgørende, bl.a. fordi nyresvigt kan forekomme comorbidt med en række forskellige tilstande, og derfor kan høre under flere forskellige indikationer.

Danmark: Indikationer for patientgruppen <i>nyresvigt</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
Kronisk nyresydom af ukendt årsag hos voksne	Uforklaret tidligt debuterende terminal nyresydom (<36 år) Cystisk nyresydom	Kronisk nyresydom	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.
Kronisk nyresydom af ukendt årsag hos børn og unge	Uforklaret tidligt debuterende terminal nyresydom (<36 år) Cystisk nyresydom	Kronisk nyresydom	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 tilbuddt til indikationerne targeted gene panel, OMIM morbid gene panel samt ciliopathier, hvori der kan være nyresyge.
Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne	Uforklaret tidligt debuterende terminal nyresydom (<36 år)	Kronisk nyresydom	

## Referenceliste

- Al-Hamed MH, Hussein MH, Shah Y, Al-Mojalli H, Alsabban E, et al. 2022. Exome sequencing unravels genetic variants associated with chronic kidney disease in Saudi Arabian patients. *Hum Mutat.* 43(12):e24–37
- Braunisch MC, Riedhammer KM, Herr PM, Draut S, Günthner R, et al. 2021. Identification of disease-causing variants by comprehensive genetic testing with exome sequencing in adults with suspicion of hereditary FSGS. *Eur J Hum Genet.* 29(2):262–70
- 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
- Chen J, Lin F, Zhai Y, Wang C, Wu B, et al. 2021. Diagnostic and clinical utility of genetic testing in children with kidney failure. *Pediatr Nephrol.* 36(11):3653–62
- Claus LR, Snoek R, Knoers NVAM, van Eerde AM. 2022. Review of genetic testing in kidney disease patients: Diagnostic yield of single nucleotide variants and copy number variations evaluated across and within kidney phenotype groups. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 190(3):358–76
- Doreille A, Lombardi Y, Dancer M, Lamri R, Testard Q, et al. 2022. Exome-First Strategy in Adult Patients With CKD: A Cohort Study. *Kidney Int Rep.* 8(3):596–605
- Elhassan EAE, Murray SL, Connaughton DM, Kennedy C, Cormican S, et al. 2022. The utility of a genetic kidney disease clinic employing a broad range of genomic testing platforms: experience of the Irish Kidney Gene Project. *J Nephrol.* 35(6):1655–65
- Gao M, Yu F, Dong R, Zhang K, Lv Y, et al. 2023. Diagnostic application of exome sequencing in Chinese children with suspected inherited kidney diseases. *Front Genet.* 13:
- 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):
- Isaranuwatchai S, Chanakul A, Ittiwut C, Ittiwut R, Srichomthong C, et al. 2023. Pathogenic variant detection rate by whole exome sequencing in Thai patients with biopsy-proven focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Rep.* 13(1):
- Jayasinghe K, Stark Z, Kerr PG, Gaff C, Martyn M, et al. 2021. Clinical impact of genomic testing in patients with suspected monogenic kidney disease. *Genet Med.* 23(1):183–91
- Knoers N, Antignac C, Bergmann C, Dahan K, Giglio S, et al. 2022. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant.* 37(2):239–54
- Köttgen A, Corneç-Le Gall E, Halbritter J, Kiryluk K, Mallet AJ, et al. 2022. Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 101(6):1126–41
- Lipska-Ziętkiewicz BS, Ozaltin F, Hölttä T, Bockenhauer D, Bérody S, et al. 2020. Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet-ESPN inherited glomerulopathy working group. *Eur J Hum Genet.* 28(10):1368–78
- Liu JL, Shen Q, Wu MY, Zhu GH, Li YF, et al. 2021. Responsible genes in children with primary vesicoureteral reflux: findings from the Chinese Children Genetic Kidney Disease Database. *World J Pediatr.* 17(4):409–18
- 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
- Nandlal L, Winkler CA, Bhimma R, Cho S, Nelson GW, et al. 2022. Causal and putative pathogenic mutations identified in 39% of children with primary steroid-resistant nephrotic syndrome in South Africa. *Eur J Pediatr.* 181(10):3595–3606
- 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

- Pode-Shakked B, Ben-Moshe Y, Barel O, Regev LC, Kagan M, et al. 2022. A multidisciplinary nephrogenetic referral clinic for children and adults—diagnostic achievements and insights. *Pediatr Nephrol*. 37(7):1623–46
- 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:
- Sinha R, Sarkar S, Mandal K, Tse Y. 2021. Uptake of next-generation sequencing in children with end-stage renal disease secondary to focal segmental glomerulosclerosis and parental decision for kidney transplantation—Experience from a low resource setting: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Transplant*. 25(5):
- 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):
- Tan XY, Borden C, Roberts MB, Mazzola S, Tan QKG, et al. 2022. Renal Genetics Clinic: 3-Year Experience in the Cleveland Clinic. *Kidney Med*. 5(2):
- Wang Z, Xu H, Xiang T, Liu D, Xu F, et al. 2021. An accessible insight into genetic findings for transplantation recipients with suspected genetic kidney disease. *NPJ Genom Med*. 6(1):

## Ordforklaring

<b>CNV kopiantals-variation</b>	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.
<b>Diagnostisk udbytte ved genetisk undersøgelse</b>	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.
<b>French Genomic Medicine Initiative 2025 (PFMG2025)</b>	National strategi til udvikling af personlig medicin i Frankrig og implementering af helgenomsekventering til udvalgte indikationer i det offentlige sundhedsvæsen.
<b>Fænotype</b>	Det kliniske billede en genforandring forårsager.
<b>Genome-wide sekventering</b>	Samlet betegnelse for analyser, hvor man undersøger store dele af arvemassen på én gang. Se også omfattende genetisk undersøgelse, WES og WGS.
<b>Genomic Medicine Sweden (GMS)</b>	Nationalt forskningsbaseret initiativ der koordinerer implementering af personlig medicin i Sverige.
<b>Genomics England (GE)</b>	Organisation under National Health Service i England, der implementerer og koordinerer det nationale initiativ for genomisk medicin herunder implementering i det offentlige sundhedsvæsen.
<b>Genpanel</b>	Molekulærgejetisk metode til samtidig sekventering af et afgrænset antal gener.
<b>GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)</b>	Værktøj til graduering af kvalitet af evidens til brug ved kliniske retningslinjer.
<b>Heterogenitet</b>	Uensartet eller forskellig. Bruges fx til at beskrive stor forskelighed indenfor en gruppe.
<b>Klinisk effekt</b>	Bruges typisk om effekt af sundhedsfaglige tiltag eller behandlinger, vurderet som fx nye eller ændrede muligheder for behandling eller opfølgning.
<b>Kromosomal mikroarray</b>	Metode til screening af hele arvemassen (alle kromosomerne) for ubalancerede kromosomafvigelser (deletioner/duplikationer) af en vis størrelse. Metoden kan bl.a. påvise de kendte mikrodeletions- og mikroduplikationssyndromer.
<b>Metaanalyse</b>	En kvantitativ analyse, der samler og analyserer data fra forskellige uafhængige studier, der alle har undersøgt det samme.
<b>NGC</b>	Nationalt Genom Center. Styrelse under Indenrigs- og Sundhedsministeriet, der har til opgave at udvikle og drive Danmarks nationale infrastruktur for personlig medicin.
<b>Omfattende genetisk undersøgelse</b>	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.
<b>PICO</b>	Akronym for Population, Intervention, Comparator og Outcomes. Model til fokusering af klinisk spørgsmål ved systematisk litteraturgennemgang.
<b>Primærlitteratur</b>	Publikation af originale forskningsresultater.
<b>Procestid</b>	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.
<b>RKKP-databaser</b>	Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram: landsdækkende kliniske kvalitetsdatabaser.
<b>Sekundærlitteratur</b>	Publikation, der indeholder bearbejdet data fra allerede publicerede studier.
<b>Sekundære fund/tilfældighedsfund</b>	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.
<b>Sjældne sygdomme</b>	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 <u>National strategi for sjældne sygdomme (sst.dk)</u> .
<b>VUS</b> (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).
<b>WES</b> (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.
<b>WGS</b> (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 blyses 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.

### **Klinikperspektiv**

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 perspektivret. 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 søgetermmer 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 dermed 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 (foreventet 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, søgestrenge 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 gennemførsel 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)

<b>Baggrund</b>	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> ]).
<b>Søgetermer</b>	Søgestrategi baseres på kontrollerede emneord (medical subject headings (MeSH)) og fritekst søgeord relateret til centrale emner, fx whole genome sequencing (WGS), whole exome sequencing (WES) og fagspecifikke søgetermer for patientgruppen. Søgetermer fastlægges i samarbejde med specialistnetværket.
<b>Inklusionskriterier</b>	Sprog: Engelsk Periode: Indledende screening: sekundær litteratur sidste 5 år. Ved manglende relevante fund: Screening for primær litteratur 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	<p>Sprog: Ikke-engelsksproget litteratur.</p> <p>Periode: Publikationer ældre end 5 år.</p> <p>Art: Andre end human</p> <p>Publikationstyper: Notes, letter, editorial, conference abstract, kommentarer. Uafsluttede studier. Abstract only. Grundforskning (fx studier der kun omhandler dyr eller cellestudier).</p>

### 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 sekundær litteratur. For primærlitteratur afgrænses til de sidste 2 år, evt. længere efter konkret vurdering. Filtrering for sprog, art (human) og periode vil ske via søgestrenge 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 besluttes ved enighed hos minimum to videnskabelige medarbejdere.

I de tilfælde, hvor der identificeres flere publikationer af samme type (sekundær litteratur 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 inddeltes 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 publikationsstype 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 sekundær litteratur 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; Willcocks et al., 2020).

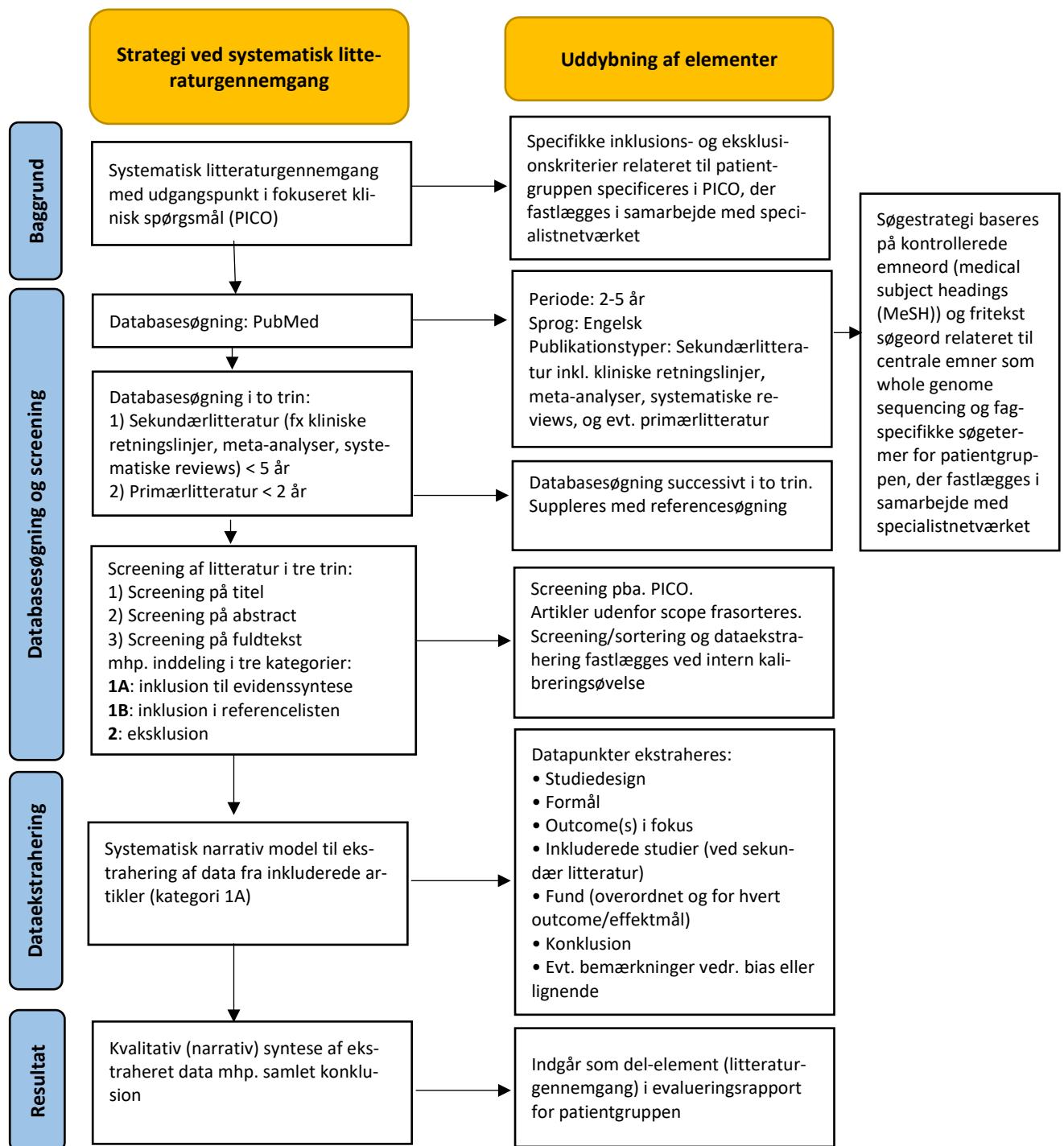
### Beskrivelse af resultaterne

Resultat af litteratursøgningen (søgestrenge, 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 *nyresvigt* 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 nyresygdom/nyresvigt med 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 *nyresvigt*

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 nyresygdom/nyresvigt med genetisk ætiologi, herunder terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos børn og voksne eller vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne som defineret i patientgruppen nyresvigt?*

Det fokuserede kliniske spørgsmål er godkendt af specialistnetværk for *nyresvigt* den 14. marts 2023.

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

### Inklusionskriterier

#### Population (P)

- Børn og voksne hvor der er mistanke om nyresygdom/nyresvigt med genetisk ætiologi, herunder terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos børn og voksne eller vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne som defineret i patientgruppen nyresvigt.
- Tilstanden kan være opstået/dokumenteret/diagnosticeret både i barndommen og voksenalderen.
- Studier der omfatter både børn og voksne kan indgå. Se dog alderskriterier vedr. voksne nedenfor.

#### Intervention (I)

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

#### Comparison (sammenligning (C))

- Ikke udført WES/WGS.

#### Outcomes (O) (effektmål)

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 nyresygd/nyresvigt med kendt genetisk diagnose forud for WES/WGS.
- Studier der alene fokuserer på polycystisk nyresygd (fx ADPKD), sv.t. afgrænsning af patientgruppen nyresvigt.
- Studier der alene omfatter voksne ældre end 50 til 60 år, sv.t. afgrænsning af indikationerne for voksne patienter.
- WES/WGS hvor fokus som udgangspunkt ikke er mistanke om nyresygd/nyresvigt med primært genetisk ætiologi, men i stedet mere almindeligt forekommende nyresygd/nyresvigt sekundært til anden sygdom som eksempelvis diabetes, hypertension, aterosklerose, eller immunologisk, viral eller toksisk betinget nyresygd.
- WES/WGS foretaget alene som led i prænatal genetisk diagnostik.

Begrundelse for afgrænsning:

Patientgruppen *nyresvigt* 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 nyresygd/nyresvigt sekundært til anden sygdom (dvs. ikke mistanke om primært genetisk ætiologi) udelukkes da de ikke er omfattet af patientgruppen *nyresvigt*. 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 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 varirer 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 *nyresvigt* omfatter tre forskellige indikationer:

1. Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos voksne
2. Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos børn og unge
3. Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne

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 og systematiske reviews. Søgningen efter sekundærlitteratur blev udført i marts 2023 i PubMed databasen med en kombination af MeSH-termer og fritekst søgeord relateret til nyresvigt og albuminuri. Kun artikler publiceret på engelsk indenfor de sidste 5 år (perioden 2018-marts 2023) blev inkluderet. Fremsøgte artikler blev først screenet på titel og abstract, og herefter evt. på fuldtekst. 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 to artikler, hvoraf én var relevant for patientgruppen (en expert opinion fra det europæiske referencenetværk for nyresygdomme) (Lipska-Ziętkiewicz et al. 2020). Da artiklen er fra 2020 og vedrører en mindre del af patientgruppen *nyresvigt*, besluttede vi at supplere med primærlitteratur.

Søgning efter *primærlitteratur* blev udført i marts 2023 i PubMed databasen med samme kombination af søgetemer som ved sekundærlitteratur. Kun artikler publiceret på engelsk indenfor de sidste 2 år (perioden 2021-marts 2023) blev inkluderet. Screening foregik som beskrevet for sekundærlitteratur.

Søgningen resulterede i et større antal artikler (176 artikler), hvorfor der var behov for at afgrænse omfanget. Artikler der vedrører få patienter (fx færre end 10-15 patienter) og/eller har snævert fokus på specifikke gen/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	31/3 2023
Primærlitteratur	PubMed	31/3 2023

## Søgekriterier

Sprog	Engelsk
Periode	Sekundær litteratur: 2018 – marts 2023 Primær litteratur: 2021 - marts 2023
Publikationstyper	Sekundær litteratur 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 – sekundær litteratur

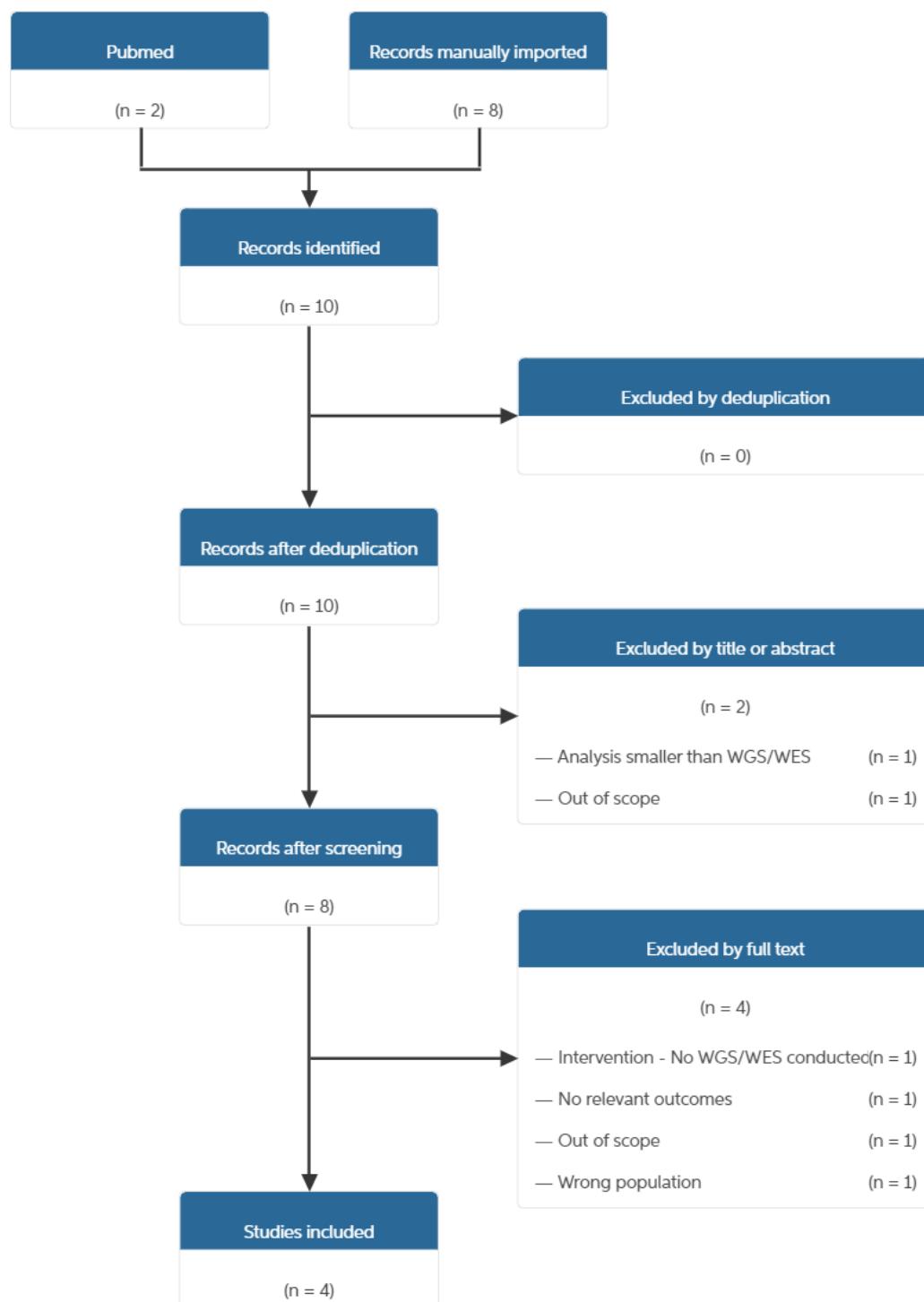
Search	Query	Results
#1	Search: "renal insufficiency, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/congenital"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/diagnosis"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome idiopathic steroid resistant"[Supplementary Concept] OR "nephrosis congenital"[Supplementary Concept] OR "albuminuria/congenital"[MeSH Terms] OR "albuminuria/genetics"[MeSH Terms] OR "genetic kidney disease*"[Text Word] OR "monogenic kidney disease*"[Text Word] OR "inherited kidney disease*"[Text Word] OR "inherited renal disease*"[Text Word] Sort by: Most Recent	<a href="#">31.121</a>
#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	<a href="#">198.686</a>
#3	Search: ("renal insufficiency, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/congenital"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/diagnosis"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome idiopathic steroid resistant"[Supplementary Concept] OR "nephrosis congenital"[Supplementary Concept] OR "albuminuria/congenital"[MeSH Terms] OR "albuminuria/genetics"[MeSH Terms] OR "genetic kidney disease*"[Text Word] OR "monogenic kidney disease*"[Text Word] OR "inherited kidney disease*"[Text Word] OR "inherited renal disease*"[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	<a href="#">737</a>
#4	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]	<a href="#">442.622</a>

Search	Query	Results
	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	
#5	Search: ((("renal insufficiency, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/congenital"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/diagnosis"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome idiopathic steroid resistant"[Supplementary Concept] OR "nephrosis congenital"[Supplementary Concept] OR "albuminuria/congenital"[MeSH Terms] OR "albuminuria/genetics"[MeSH Terms] OR "genetic kidney disease*"[Text Word] OR "monogenic kidney disease*"[Text Word] OR "inherited kidney disease*"[Text Word] OR "inherited renal disease*"[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	3
#6	Search: ("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND (((("renal insufficiency, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/congenital"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/diagnosis"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome idiopathic steroid resistant"[Supplementary Concept] OR "nephrosis congenital"[Supplementary Concept] OR "albuminuria/congenital"[MeSH Terms] OR "albuminuria/genetics"[MeSH Terms] OR "genetic kidney disease*"[Text Word] OR "monogenic kidney disease*"[Text Word] OR "inherited kidney disease*"[Text Word] OR "inherited renal disease*"[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	2

## Resultat af litteratursøgning – sekundær litteratur

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for sekundær litteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



## Søgeprotokol – primærlitteratur

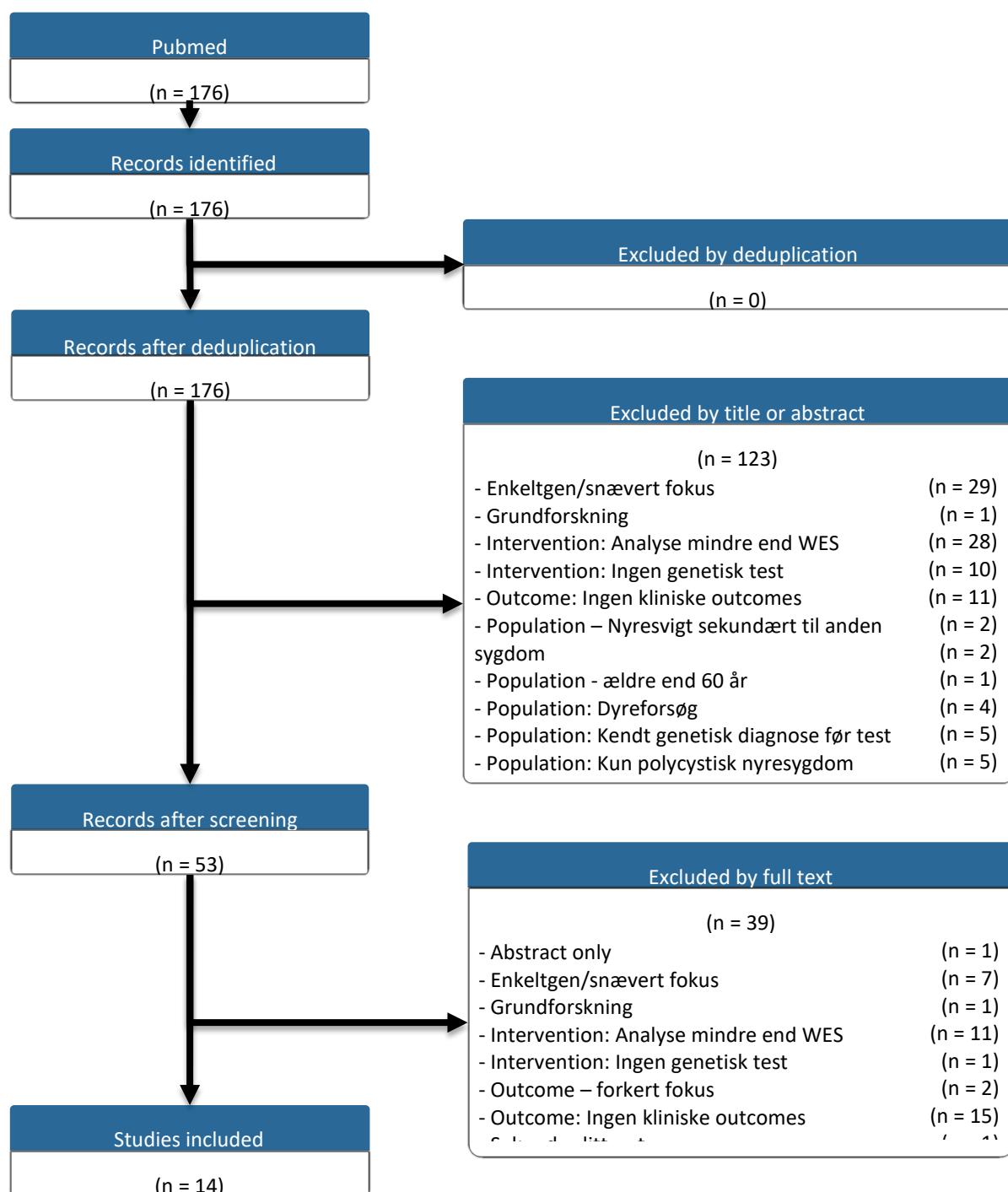
Search	Query	Results
#1	Search: "renal insufficiency, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/congenital"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/diagnosis"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome idiopathic steroid resistant"[Supplementary Concept] OR "nephrosis congenital"[Supplementary Concept] OR "albuminuria/congenital"[MeSH Terms] OR "albuminuria/genetics"[MeSH Terms] OR "genetic kidney disease*" [Text Word] OR "monogenic kidney disease*" [Text Word] OR "inherited kidney disease*" [Text Word] OR "inherited renal disease*" [Text Word]	<a href="#">31,121</a>
#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	<a href="#">198,686</a>
#3	Search: ("renal insufficiency, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/congenital"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/diagnosis"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome idiopathic steroid resistant"[Supplementary Concept] OR "nephrosis congenital"[Supplementary Concept] OR "albuminuria/congenital"[MeSH Terms] OR "albuminuria/genetics"[MeSH Terms] OR "genetic kidney disease*" [Text Word] OR "monogenic kidney disease*" [Text Word] OR "inherited kidney disease*" [Text Word] OR "inherited renal disease*" [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	<a href="#">737</a>
#4	Search: ("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND (( "renal insufficiency, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/congenital"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/diagnosis"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome idiopathic steroid resistant"[Supplementary Concept] OR "nephrosis congenital"[Supplementary Concept] OR "albuminuria/congenital"[MeSH Terms] OR "albuminuria/genetics"[MeSH Terms] OR "genetic kidney disease*" [Text Word] OR "monogenic kidney disease*" [Text Word] OR "inherited kidney disease*" [Text Word] OR "inherited renal disease*" [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]))	<a href="#">184</a>
#5	Search: ("english"[Language]) AND (( "2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND (( "renal insufficiency, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/congenital"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/diagnosis"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome idiopathic steroid resistant"[Supplementary Concept] OR "nephrosis congenital"[Supplementary Concept] OR "albuminuria/congenital"[MeSH Terms] OR "albuminuria/genetics"[MeSH Terms] OR "genetic kidney disease*" [Text Word] OR "monogenic kidney disease*" [Text Word] OR "inherited kidney disease*" [Text Word] OR "inherited renal disease*" [Text Word]))	<a href="#">178</a>

Search	Query	Results
	OR "inherited kidney disease*"[Text Word] OR "inherited renal disease*"[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]))	
#6	Search: ((("Animals"[Mesh]) OR (animal*)) NOT ((("Humans"[Mesh]) OR (human*))) Sort by: Most Recent	<a href="#">4,912,036</a>
#7	Search: ((english"[Language]) AND ((2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND ((renal insufficiency, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic/genetics"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/congenital"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glomerulosclerosis, focal segmental/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/congenital"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/diagnosis"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome/genetics"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/congenital"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "glomerulonephritis/genetics"[MeSH Terms] OR "nephrotic syndrome idiopathic steroid resistant"[Supplementary Concept] OR "nephrosis congenital"[Supplementary Concept] OR "albuminuria/congenital"[MeSH Terms] OR "albuminuria/genetics"[MeSH Terms] OR "genetic kidney disease*"[Text Word] OR "monogenic kidney disease*"[Text Word] OR "inherited kidney disease*"[Text Word] OR "inherited renal disease*"[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]))) NOT (((("Animals"[Mesh]) OR (animal*)) NOT ((("Humans"[Mesh]) OR (human*)))) Sort by: Most Recent	<a href="#">176</a>

## Resultat af litteratsøgning – primærlitteratur

Flowdiagram over litteratsøgning og udvælgelsesproces for primærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



#### **Samlet resultat af litteraturgennemgang**

Databasesøgning og screening resulterede i inklusion af i alt fire sekundærartikler (Claus et al. 2022; Knoers et al. 2022; Köttgen et al. 2022; Lipska-Ziętkiewicz et al. 2020) og 14 primærartikler (Al-Hamed et al. 2022; Braunisch et al. 2021; Chen et al. 2021; Doreille et al. 2022; Elhassan et al. 2022; Gao et al. 2023; Isaranuwatchai et al. 2023; Jayasinghe et al. 2021)(Liu et al. 2021; Nandlal et al. 2022; Pode-Shakked et al. 2022; Sinha et al. 2021; Tan et al. 2022; Wang et al. 2021).

Gennemgang af referencer angivet af specialistnetværket *nyresvigt* resulterede i identifikation af tre primærartikler til inklusion (Braunisch et al. 2021; Doreille et al. 2022; Elhassan et al. 2022). De tre artikler fremgik også af databasesøgningen for primærlitteratur, hvorfor antal inkluderede artikler er uændret. Vurdering af alle referencer angivet af specialistnetværket fremgår af oversigt sidst i dokumentet.

I alt danner 18 artikler dermed grundlag for evidenssyntesen for patientgruppen *nyresvigt*. De 18 artikler kan ses nedenfor i referencelisten (Referencer til evidenssyntesen).

## Resumé af 18 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

**Tabel: Baggrundsinformation for sekundærlitteratur vedr. nyresvigt**

Article	Title	Population	Country	Age	Study de-sign	Study methods	Intervention	Limitations	Evi-dence level (Ox-ford)
Claus et al. 2022	Review of genetic testing in kidney disease patients: Diagnostic yield of single nucleotide variants and copy number variations evaluated across and within kidney phenotype groups	Patients with a full range of kidney disease phenotypes	Internatio-nal	N/A Review in-cludes studies with both children and adults	Systematic re-view	Systematic re-view of 115 included articles. Search in Pub-Med and snowballing. Inclusion criteria: (a) original article published <10 years, (b) human participants, (c) diagnostic yield of genetic test reported or deducible, (d) patients with kidney disease, (e)	The included studies used a range of genetic tests including multigene panel, single nucleotide polymorphism [SNP] array, whole exome sequencing [WES] and/or whole genome sequencing [WGS].	Different classification criteria may impact diagnostic yield. Some studies included VUS, which might give an unjustly high yield. Diagnostic yield was likely higher in more recent articles due to new kidney disease	1b (Sys-tem-atic Re-view)

						cohort of at least 30 unrelated patients.		genes and novel techniques	
Köttgen et al. (KDIGO Conference Participants) 2022	Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference	Expert opinion on patients with genetic kidney disease	International	N/A The expert opinion relates to children and adults	Work group	Conference review on the current state of understanding genetic kidney diseases, applications for genetic findings in clinical medicine and for stratifying CKD, including areas of consensus, gaps in knowledge, and priorities for research	Genetic testing for chronic kidney disease. Includes considerations and description of WES and WGS	None reported	5 (expert panel, interim guidelines waiting for evidence)
Knoers et al. 2022, for the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders (WGIKD) and the Molecular Diagnostics Taskforce of the European Rare	Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice	Expert recommendations on patients with genetic kidney disease	International (Europe)	N/A The clinical recommendations relate to children and adults	Clinical recommendations	Recommendations on genetic testing, their indications, interpretation, clinical benefit and importance of pre- and post-test counselling for different groups of monogenic kidney disorders	Genetic testing for chronic kidney disease. Includes considerations and description of WES and WGS	None reported	5 (expert panel, interim guidelines waiting for evidence)

Kidney Disease Reference Network (ERKNet)								
Lipska-Ziętkiewicz et al. 2020	Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet-ESPN inherited glomerulopathy working group.	Expert opinion on congenital nephrotic syndromes (CNS)	International	Children	Consensus statement	Because evidence is often inadequate in CNS management, this is an expert opinion paper rather than a clinical practice guideline. Methods for the literature search are presented in the parallel clinical paper*	Genetic testing for chronic kidney disease. Includes considerations and description of WES	None reported 5 (expert panel, interim guidelines waiting for evidence)

\*The parallel clinical paper (Boyer et al., 2021, Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol.* 2021 Apr;17(4):277-289) was not included due to focus on clinical management rather than clinical utility of genetic testing.

#### Tabel: Resultater for sekundær litteratur vedr. nyresvigt

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Claus et al. 2022	To determine diagnostic yield of genetic tests within and across the full range of	Diagnostic yields differed widely within and between the different disease groups; ranging from 0.5% to 97.2% between all disease groups, lowest in	Clinical impact of genetic diagnoses included: <u>Diagnostic impact:</u> correction of the clinical diagnosis (6-39%); establish diagnosis in patients	Figure 1: Diagnostic yield across disease categories. Table 2: Overview of reported yields per disease group, which	We confirm that patient characteristics (e.g., family history, consanguinity, extrarenal features, and young age of onset) can positively impact the diagnostic yield. Furthermore, we emphasize the impact of the specific genetic test requested, including its ability to reveal

	<p>potentially genetic kidney disease phenotypes.</p>	<p>CAKUT and highest in ciliopathy. Yield extrapolated to the larger cohort was often lower than initially reported, as we would expect (Table 2). These values represent a minimum diagnostic yield for the originating population. Multiple studies reported a positive impact on the diagnostic yield based on positive family history (n=18 studies), consanguinity (n=12), extrarenal features (n=16), early onset of disease (n=14), and ESKD (n=8). We found that a maximum of 10 genes was responsible for at least 50% of solved cases with often only one to four genes responsible. It appears that the higher the number of analyzed genes the lower the diagnostic yield.</p>	<p>with unknown origin of disease (12-56%) or obviate need for diagnostic renal biopsy (13%). While percentages vary, all studies highlight the importance of establishing the correct diagnosis through genetic testing.</p> <p><u>Therapeutic impact</u> i.e. referral for previously unrecognized extrarenal features (53%) or changing treatment plan (0%*-60%), particularly in SRNS where most genetic forms do not respond to immunosuppressive drugs (reported as 0%* response to therapy) and patients can therefore be spared potential toxicity of ineffective medications.</p> <p><u>Prognostic impact</u> i.e. low post-transplant disease recurrence (0-4.5%) in many genetic kidney diseases vs. 13-52% in patients without genetic diagnosis.</p>	<p>each includes 4 to 25 articles.</p> <p>Table 3: impact of genetic diagnosis highlighted by reviewed articles</p>	<p>CNVs. We also show the importance of considering the kind of cohort in which a study was performed, for interpreting the reported yield. We show that a genetic diagnosis can have a diagnostic, therapeutic and prognostic impact. Considering reclassifications based on genetic findings and the possibility to obviate the need for a diagnostic renal biopsy in many cases, a genetics-first approach can be considered in clinical practice for establishing the patient's diagnosis.</p>
--	---	--	---	---	--

Köttgen et al. (KDIGO Conference Participants) 2022	<p>Given the important contribution of genetic variants to CKD, practitioners are advised to “think genetic,” which involves focus on family history, age of CKD onset, extra-renal symptoms, and considering genetic test. To improve use of genetics in nephrology, meeting participants advised crafting guidelines for testing and treatment, and educating patients and practitioners.</p>	<p>More than 600 genes have been implicated in monogenic kidney diseases, and known single-gene disorders account for up to 50% of non-diabetic CKD in pediatric cohorts and 30% in adult cohorts. Diagnostic yields differ between 12-65% among studies, with selection bias likely contributing to the variability. Large-scale cost-effectiveness analyses to demonstrate benefits of genetic test are lacking, but recent data suggest genetic testing has a high diagnostic yield in patients with CKD of unknown etiology and may reduce costly diagnostic workups, hopefully increasing the coverage of genetic testing for those patients.</p>	<p>Genetic findings are increasingly used to inform clinical management of many nephropathies, enable more precise diagnostics, target disease surveillance, and better-informed choices of therapy and family counseling. Case-examples of actionable genes include: Specific disease-modifying therapies or non-specific renoprotective therapies; avoidance of prolonged immunosuppressive therapies; determine recurrence risk after kidney transplantation; surveillance for specific extra-renal manifestations; or reproductive counseling.</p>	<p><b>Table 1:</b> Summary points from the Genetics in CKD Controversies Conference Figure 4. Actionable Genes in Kidney Diseases.  <b>Table 4:</b> Potential Indications for Genetic Testing for Monogenic Forms of CKD</p>	<p><b>Consensus points include:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There is no upper age-limit for monogenic CKD.</li> <li>• Actionable genes in CKD refers to genes in which identification of pathogenic variants can lead to specific clinical actions for treatment or prevention, based on evidence.</li> <li>• There is a need for development of a reference kidney disease gene list and standardization of gene/variant reporting for kidney diseases.</li> <li>• A larger workforce with expertise in kidney genetics, genomics, and computational research is needed, as well as education of the workforce in clinical nephrology.</li> <li>• Genomics should be integrated into clinical trials on kidney diseases.</li> <li>• Estimates of prevalence of monogenic CKD are important, but they are currently imprecise due to selection bias.</li> </ul> <p>Potential indications for genetic testing include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibility for a genetic disease based on phenotype, family history, early age of onset, multisystem features etc.</li> <li>• Alternative to kidney biopsy if high risk of complications or biopsy likely uninformative.</li> <li>• To guide treatment (i.e. continuation of immunosuppressive treatment), prognosis or recurrence risk.</li> </ul>
---	---	--	--	--	--

Knoers et al. 2022	<p>Several barriers hinder implementation of genetic diagnostics in routine clinical practice, including limited genetic literacy, a lack of perceived benefit, challenge of identifying the best diagnostic test for an individual patient, difficulties in interpreting, concerns about costs and reimbursement and need of pre- and post-test counseling. In this article we aim to support nephrologist overcome these barriers.</p>	<p>The recommendation specifies diagnostic yield; indications and preferred strategies for genetic testing, and clinical benefit of genetic testing for different groups of monogenic kidney disorders. The overall diagnostic yield of MPS-based tests in patients with chronic kidney disease (CKD) is 30% for paediatric cases and 6–30% for adult cases, and even higher in specific disease groups, i.e. Alport syndrome or renal tubulopathies.</p>	<p>Benefits of genetic testing for CKD include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• provide accurate diagnosis through a minimally invasive and increasingly time- and cost-effective test;</li> <li>• early genetic diagnosis to avoid the 'diagnostic odyssey' that many rare disease patients face, with unnecessary and potentially harmful diagnostic procedures, multiple misdiagnoses and incorrect treatments;</li> <li>• obviate need for diagnostic kidney biopsy;</li> <li>• allow early detection of potential extrarenal features;</li> <li>• allow precise genetic counselling, facilitate reproductive options, and presymptomatic testing in relatives.</li> <li>• Finally, a genetic diagnosis may be of pivotal importance in the setting of kidney transplantation, especially when living-related donation is involved.</li> </ul>	N/A	<p>Recommendations for a tiered diagnostic approach include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Targeted phenotype-associated gene panels are used for the diagnosis of disorders with locus heterogeneity, disorders with overlapping phenotypes or disorders with common pathways.</li> <li>• In cases of unexplained kidney failure, targeted exome sequencing, with a second-tier option of analysis of the full exome, is the preferred first-tier test.</li> <li>• Genome sequencing may be relevant for cases unresolved after exome sequencing.</li> </ul> <p><b>Conclusion:</b>        We have described the enormous potential of MPS-based testing in patients with CKD, and shown that gene panel or ES can provide an accurate diagnosis, thereby facilitate prognostication and personalized management, including nephroprotection and decisions around kidney transplantation, as well as genetic counselling, family planning, reproductive options, and screening of at-risk family members, including to determine their eligibility as kidney transplant donors. At present, multigene panels and ES are the preferred diagnostic test modalities, but it is expected that when they will be replaced by GS as it becomes more feasible in terms of cost-effectiveness and complex data interpretation.</p>
--------------------	--	---	---	-----	---

Lipska-Ziętkiewicz et al. 2020	In 2018, the European Reference Network for Kidney Diseases (ERKNet) and the European Society for Pediatric Nephrology (ESPN) have jointly established a Work Group, resulting in the present consensus statement on genetic aspects of Congenital nephrotic syndrome (CNS) diagnosis and management.	Genetic testing in CNS is a fast, noninvasive and reliable one-time diagnostic measure. In CNS, basic genetic screening of NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2 genes will uncover underlying genetic abnormalities in >80% of cases. Several other less commonly mutated genes account for an additional ~5% of diagnoses. Due to the phenotypic variability and genetic heterogeneity of the disease, a comprehensive genetic screening comprising all SRNS-related genes is recommended as first tier using NGS technology with either an expanded gene panel or WES.	CNS management is challenging due to high morbidity and mortality rates, with often severe complications such as recurrent infection, thrombosis, and impaired growth, and most progress to end-stage kidney disease (ESKD) within a few years. Prompt genetic testing has profound effects on clinical decision making as it reduces the time for diagnosis in infants and may enhance cost-effectiveness of clinical management, as a genetic diagnosis is essential for proper patient management (i.e. avoid immunosuppressive drugs), facilitate anticipation and/or swift identification of extrarenal manifestations, and informs recurrence risk.	N/A	<p><b>Recommendations:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• We recommend genetic testing as a first choice diagnostic test in every CNS patient. It should be performed as part of the initial patient evaluation and should be considered prior to a renal biopsy.</li> <li>• We recommend one- or two-step genetic testing depending on the presenting phenotype and financial and/or technical restrictions related to the diagnostics.</li> </ul> <p><b>Conclusions:</b> The expert opinion recommends genetic diagnostics as the key diagnostic test to be ordered already during the initial evaluation of the patient, discusses which phenotyping workup should be performed and presents known genotype–phenotype correlations.</p>
--------------------------------	---	--	---	-----	--

## Primærlitteratur

**Tabel: Baggrundsinformation for primærlitteratur vedr. nyresvigt**

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations	Evidence level (Oxford)
Al-Hamed et al. 2022	Exome sequencing unravels genetic variants associated with chronic kidney disease in Saudi Arabian patients.	102 patients with chronic kidney disease (CKD) patients with likely genetic kidney disease.	Saudi Arabia	Mainly adults (Median age 34 years, range 15-79)	Cohort	102 unrelated patients with CKD/end-stage kidney disease (ESKD) with likely genetic etiology underwent genetic testing at the King Faisal Specialist Hospital and Research Center from 2018–2020. Eligibility criteria included diverse CKD subtypes with/without consanguinity, family history of CKD, unexplained extrarenal features, or progressive kidney disease of unknown etiology.	Exome sequencing (ES)	Segregation studies was not possible in some cases. Nondiagnostic findings (e.g. VUS or negative results) cannot exclude a genetic cause and such results may need further investigation. In particular, copy number variants (CNVs) and structural variants remain poorly detected by ES.	2b (cohort, decent follow-up)
Braunsch et al. 2021	Identification of disease-causing variants by comprehensive genetic testing with exome sequencing in adults	Based on screening of 1700 in-house patients we included 19 index patients from 19 unrelated families. Furthermore,	Germany	Adult kidney disease patients	Cohort study	To identify patients with a high likelihood for a hereditary cause, we screened 1700 kidney disease patients treated at our university hospital from January 2000 to February 2018. Selec-	Exome sequencing (ES)	Several limitations including: Small cohort, limited results. Limited data on immunosuppressive treatment due to retrospective case selection. Data about distribution	2b (cohort, decent follow-up)

	with suspicion of hereditary FSGS.	five index patients from unrelated families from external partners were included; resulting in a total of 24 index patients.				tion to increase likelihood for identification of a monogenic cause included $\leq$ 1 of the following: absence of secondary cause for FSGS, debut before age $\leq$ 25 years, kidney biopsy indicating hereditary cause, extrarenal/syndromal manifestations, and/or positive familial history or consanguinity.		of primary vs. secondary FSGS were not systematically assessed, and data on family history or consanguinity lacked in most of the 1700 in-house patients. Thus, independent cohorts are needed to evaluate the findings.	
Chen et al. 2021	Diagnostic and clinical utility of genetic testing in children with kidney failure	391 children diagnosed with CKD stage 5 before 19 years of age. Of the 391 patients, 188 received NGS, including WES in 129.	China	Children (under 18)	Cohort	Patients diagnosed with kidney failure before 19 years of age at Children's Hospital of Fudan University from 2009 to 2018 and received NGS were enrolled (n=188). The results for likely pathogenic variants in genes known to cause chronic kidney disease (CKD) were analyzed.	Three NGS methods: Targeted exome sequencing (TES) of 2703 targeted genes; proband-whole-exome sequencing (Proband-WES) and Trio-WES, depending on the clinical phenotype and financial situation of the family.	Limitations include: Single-center approach; small cohort size; potential ascertainment bias. TES and WES may miss mutations in low-coverage areas of exons, CNVs etc. We did not consider digenic inheritance or susceptibility alleles, thus probably underestimate the burden of genetic disorders in children with kidney failure	1b (prospective cohort)

Doreille et al. 2022	Exome-First Strategy in Adult Patients With CKD: A Cohort Study	538 patients with either early onset CKD (<45 years) of unknown cause despite full investigations; suspected genetic etiology; or when a related living donor transplantation has been planned to secure kidney graft donation.	France	Adults. Mean age 42.6 years (SD 13.3)	single-center, cohort study	Single-center, cohort study in the setting of routine clinical care in an adult nephrology unit (Sorbonne University, Tenon Hospital, Paris, France). From September 2018 we have used ES to prospectively perform a first-tier liberal exploration of adult nephropathies of unknown origin and/or when a genetic kidney disease was clinically suggested. We analyzed CNV using the same assay.	Exome sequencing (ES)	Several limitations, including: No defined a priori objective criteria for ES prescription as data reflect real-life practice. Pangenomic investigations may give rise to VUS. However, in some cases, we were able to reclassify VUS (as either likely benign or pathogenic) by cosegregation studies and reverse phenotyping, with ensuing clinical implications. Third, this was a single-center study and generalization may be questioned.	2b (cohort, decent follow-up)
Elhassan et al. 2022	The utility of a genetic kidney disease clinic employing a broad range of genomic testing platforms: experience of	677 adult patients ( $\geq 18$ years) with chronic kidney disease (CKD) with either positive family history, extrarenal features, or uCKD.	Ireland	Adults (mean age 37.2 $\pm$ 13 years)	Prospective cohort	In this prospective cohort study, we undertook genetic testing in adults with suspected genetic kidney disease (GKD) according to prespecified criteria. Over 7 years, patients were referred from tertiary centres	Different genetic testing including gene panel, WES, and WGS. The choice of genetic testing was guided by the patient's a priori diagnosis, the likely	A primary weakness was the observational nature of the methodology. A mono-ethnic cohort could limit generalizability. We cannot exclude potential selection bias by	1b (prospective cohort)

	the Irish Kidney Gene Project.					across Ireland to an academic medical centre as part of the Irish Kidney Gene Project. Among 677 patients, 416 received gene panel, 193 WES, and 25 WGS.	success of sequencing strategies and cost considerations.	having PKD as the main a priori diagnosis and using specific clinical criteria that limit our cohort to a highly specified group. Lastly, no licensed genetic counselors or clinical geneticists reviewed our patients.	
Gao et al. 2023	Diagnostic application of exome sequencing in Chinese children with suspected inherited kidney diseases.	149 children with clinical suspected inherited kidney diseases (IKDs) or unexplained proteinuria or/and hematuria referred for NGS.	China	Children (under 18)	Cohort	Children with clinical suspected IKDs, with urinalysis or structural abnormalities, referred for NGS at Children's Hospital Affiliated to Shandong University (CHASU) from September 2017 to December 2021. Clinical diagnostic utility of exome sequencing was assessed from detailed clinical data.	Exome sequencing (ES)	Limitations include: Non-coding regions are not included in the ES. Variants in low coverage areas may be filtered out. New genes of unknown function are not included. HLA- DR/DQ alleles and haplotypes might be associated with some patients. Further studies are needed.	2b (medium cohort)
Isaranu-watchai et al. 2023	Pathogenic variant detection rate by whole exome sequencing in Thai patients	53 patients with biopsy-proven FSGS	Thailand	Children and adults (age 1 to >60 years). 35	Cross-sectional	Clinical, laboratory and pathological data from 53 unrelated FSGS patients were reviewed. Clinical manifestations were	Whole-exome sequencing (WES)	Limitations include: A small pediatric sample size may explain the low mutation de-	3b (limited cohort study)

	with biopsy-proven focal segmental glomerulosclerosis.			(66%) were adults.		classified into four categories: asymptomatic proteinuria, steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS), steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), and proteinuric chronic kidney disease (CKD).		tection rate. Several variants classified as VUS in data from singleton WES. A large-scale study with genetic testing in family members could add more data in this area.	
Jaya-singhe et al. 2021	Clinical impact of genomic testing in patients with suspected monogenic kidney disease	204 patients with suspected monogenic cause (e.g., glomerular, tubulointerstitial, or cystic renal disease) and prioritized if they met one of the following criteria: family history of renal disease, syndromic features, or childhood onset of disease.	Australia	Children and adults. Among 204 patients, 81 were pediatric and 123 adults. Median age at study entry 28.5 years (1 month–72 years).	Prospective multicenter cohort study	We performed clinically accredited singleton ES in a prospectively ascertained cohort of 204 patients assessed in multidisciplinary renal genetics clinics at four tertiary hospitals in Melbourne, Australia between July 2017 and September 2018, with data collected to October 2019. Detailed clinical and demographic data were collected.	Exome sequencing (ES)	Limitations include: Possible digenic inheritance or susceptibility alleles was not included to the diagnostic yield. ES has limited utility in detecting i.e. structural and noncoding variants. We were unable to quantify contribution of CNVs to the diagnostic yield. Due to limited ability of ES to reliably detect PKD1-variants, patients with a clinical diagnosis of ADPKD were excluded.	1b (prospective cohort)

Liu et al. 2021 <sup>2</sup>	Responsible genes in children with primary vesicoureteral reflux: findings from the Chinese Children Genetic Kidney Disease Database	379 unrelated children with primary vesicoureteral reflux (VUR)	China	Children (Age 0,2-13,7 years)	Prospective cohort	Patients with primary VUR were enrolled based on a national multi-center registration network (Chinese Children Genetic Kidney Disease Database, CCGKDD) covering 23 regions in China from 2014 to 2019. Genetic testing with WES or targeted exome sequencing.	Whole exome sequencing (WES) or targeted exome sequencing	Limitations include: Variants in noncoding- and regions not covered (i.e. CNVs) may be missed. Triplicate samples were not available for all patients, and assessment of segregation was not sufficient.	1b (prospective cohort)
Nandlal et al. 2022	Causal and putative pathogenic mutations identified in 39% of children with primary steroid-resistant nephrotic syndrome in South Africa	118 children with primary nephrotic syndrome (NS) and biopsy proven FSGS, including 70 with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) and 48 steroid-sensitive NS (SSNS). Control group (n=219 children)	South Africa	Children Age (months): SSNS 63,7±48,4 / SRNS 99,9±46,8	Case Control	Children 1-18 years with primary NS and biopsy-proven FSGS treated between January 2000 and February 2019 at two hospitals in Durban, South Africa. All NS cases (n=118) and controls (n=219) were screened for NPHS2, p.V260E, prevalent in South African children with SRNS, followed by WES in 56 SRNS cases and 29 controls.	Genotyping of <i>NPHS2</i> , p.V260E (all cases), followed by whole-exome sequencing (WES) in 56 SRNS cases and 29 controls.	Limitations include: Family members not available for segregation studies. Due to the small number of controls, potential disease-association for <i>INF2</i> P.516L is not clearly established.	1b (prospective case control)
Pode-Shakked	A multidisciplinary	108 patients referred to nephrogenetic	Israel	Children and adults	Prospective cohort	Patients from pediatric or adult nephrology units across the	Genetic analysis included CMA, gene panel and	The limitations and blind spots of	1b (prospective cohort)

<sup>2</sup> Det bemærkes at specialistnetværket på møde 3 om evaluering, den 18. september 2023, kommenterede, at artiklen af Liu et al., 2021, om børn med primær vesicoureteral reflux ikke bidrager til at belyse effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *nyresvigt*, da diagnosen ikke relaterer direkte til indikationerne beskrevet for patientgruppen.

et al. 2022	nephroge- netic referral clinic for chil- dren and adults – diag- nostic achievements and insights	clinic for sus- pected undiag- nosed genetic kidney disease.		(age 10 days to 72 years)		country with sus- pected undiagnosed genetic kidney dis- ease referred to a ter- tiary center in Israel, between May 2019 to April 2021. Clinical and genetic data was gathered to deter- mine diagnostic rate and effect of diagno- sis on medical care. Genetic analysis was recommended based on patient pheno- type.	whole exome se- quencing (WES), with at least gene panel or WES in 74 unrelated pro- bands.	WES must be rec- ognized and con- sidered, as WES traditionally miss variants in e.g. non-coding re- gions and CNVs. Moreover, caution should be prac- ticed in WES-in- terpretation, and close familiarity with the genetic landscape of kid- ney disorders is advised for clin- icians in a nephro- genetic service.	
Sinha et al. 2021	Uptake of next-genera- tion sequenc- ing in children with end- stage renal disease sec- ondary to fo- cal segmental glomerulo- sclerosis and parental deci- sion for kid- ney trans- plantation — Experience from a low re-	74 children with end-stage renal disease (ESRD) sec- ondary to FSGS. Among the 74, 28 started transplant workup, and 15 (54%) fami- lies agreed for NGS testing.	India	Children (median age 10.5 years, range 6.4 to 13.1 years)	Prospec- tive cross- sec- tional study with ret- rospec- tive chart re- view	Children with ESRD secondary to FSGS un- dergoing kidney transplant workup at a tertiary pediatric nephrology center be- tween March 2011 and December 2019. Families were offered NGS after genetic counseling. Financial support was offered to families with lim- ited means. Retro- spective data-collec- tion for de- mographics, NGS up-	Exome sequenc- ing	13/28 families re- fused genetic test- ing despite finan- cial support, pot- entially due to social stigma asso- ciated with an un- derlying genetic disorder. Potential bias during coun- seling as more pa- tients with pri- mary steroid re- sistance were tested with NGS. Our median fol- low-up of 28 months cannot	1b (pro- spective cohort)

	source setting: A Retrospective Cohort Study					take and results, parental decision for transplantation, and transplant outcome.		fully exclude FSGS recurrence post-transplant.	
Tan et al. 2022	Renal Genetics Clinic: 3-Year Experience in the Cleveland Clinic	309 outpatient cases referred to renal genetics clinic	USA	Children and adults (Median age 35.1 ±20.3 years. 64 (20.7%) of patients were < 18 years).	Retro-spective cohort.	Outpatient cases referred to the renal genetics clinic of the Cleveland Clinic between January 2019 and March 2022 were reviewed. Clinical and laboratory characteristics were analyzed. Sponsored testing was offered to patients who are denied coverage or who are unable to pay the testing	Genetic testing included chromosomal microarray, single-gene test, multigene panel, and exome sequencing.	Limitations include: Retrospective single-center study. A small number of living kidney donors, which limits the analysis of the utility of genetic testing for kidney transplantation. The female predominance in this study may limit findings of X-linked disorders.	2b (Retrospective cohort study)
Wang et al. 2021	An accessible insight into genetic findings for transplantation recipients with suspected genetic kidney disease	115 families with 226 affected adults from 576 families in the kidney transplantation registry. All families had multiple affected individuals.	China	Adults. Median age at genetic test 31.0 years, (IQR 22.5–48.0)	Prospective cohort	Adults on kidney transplant waitlist recruited from 2017 to 2019. Trio-ES was conducted for families with multiple affected individuals or clinical suspicion of a genetic kidney disease due to early onset or extrarenal features. We performed exome sequencing	Exome sequencing (ES)	Limitations include: modest cohort size of relative ethnic homogeneity; potential selection of stable patients at the transplantation center; ES not capturing intronic variants, CNVs etc., potentially underestimates	1b (prospective cohort)

						(ES) in 421 individuals, including 115 probands, 111 affected family members, and 195 healthy family members screened as potential living kidney donors.		the genetic burden among ESRD-patients. Furthermore, the inability to fully interpret all variants limits use of sequencing data.	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

**Tabel: Resultater for primærlitteratur vedr. nyresvigt**

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Al-Hamed et al. 2022	We report the results of genetic testing using ES of patients with CKD in a highly consanguineous Saudi Arabian population.	Pathogenic or likely pathogenic variants were detected in 43/102 patients (diagnostic yield 42%), including eight novel pathogenic variants. Positive family history and high rates of consanguinity likely contributed to this high diagnostic yield.	Clinical utility of genetic findings included: <ul style="list-style-type: none"><li>• preventive measures through prenatal testing or Preimplantation Genetic Diagnosis;</li><li>• genetics counseling, cascade screening and discussion of management;</li><li>• improved clinical management, including familial screening to guide donor selection for kidney transplantation (case-example provided), or changes towards specific therapies (case-example with enzyme therapy provided).</li></ul>	Fig. 1 Whole exome sequencing of a cohort of chronic kidney disease patients. Table 1 Clinical summary of cohort and genetic findings	The study provides evidence in support of routine genetic testing for patients with CKD/ESKD. The obtained diagnostic yield of 42% supports the initiation of evidence-based guidelines for using ES in the nephrology clinic. This will help translate genetic knowledge into improved clinical outcomes for patients with inherited kidney disease. In conclusion, for a cohort of CKD patients, in whom there was a high rate of consanguinity and positive family history of kidney disease, we provide evidence for using ES in nephrology clinics as a first tier in defining a precise molecular genetic diagnosis
Braunisch et al. 2021	Using ES in a cohort of 24 adult patients with	In 7/24 index patients with adult disease onset, a disease-	In patients with a disease-causing variant, median age at disease onset and end-	Table 1: Overview of identified variants	We were able to identify a monogenic cause in more than one fourth of se-

	suspected hereditary FSGS/SRNS, we aimed to identify disease-causing variants.	causing variant could be identified by ES, leading to a diagnostic yield of 29%.	stage renal disease was 26 and 38 years. The overall median time to a definite genetic diagnosis was 9 years, highlighting the importance of an early genetic diagnosis to allow personalized treatment including avoiding immunosuppressive treatment and/or repeated renal biopsy, and genetic counseling. Case-examples of clinical effect include a disease-causing variant with potential beneficial effect of coenzyme Q 10; and identification of extra-renal complications to allow personalized follow-up.		lected adult patients with suspected hereditary FSGS. This high diagnostic yield could only be achieved by including patients with a high likelihood for a hereditary disease cause based on specific selection criteria. The long time period until genetic diagnosis highlights the importance of comprehensive genetic testing, e.g., ES, to obtain an early genetic diagnosis that allows a personalized treatment approach with weaning of immunosuppressive treatment, avoidance of renal biopsy, and provision of accurate genetic counseling.
Chen et al. 2021	We describe results from genetic testing in 188 children with kidney failure from 2009 to 2018, to determine the diagnostic yield and clinical impact of genetic testing in children with kidney failure.	A molecular diagnosis was identified in 39.9% (75/188) of children with kidney failure. Diagnostic impact of the genetic result included: <ul style="list-style-type: none"> <li>• specified subtypes within broader clinical categories (72.0%)</li> <li>• reclassified kidney disease (9.3%)</li> <li>• precise (molecular) diagnosis in patients with CKD of unknown etiology (6.7%)</li> <li>• confirmed the clinical diagnoses (12.0%).</li> </ul>	Clinical impact of genetic diagnosis included: <ul style="list-style-type: none"> <li>• negate need for kidney biopsy (26/75, 34.7%)</li> <li>• avoid immunosuppressive therapy (24/75, 32.0%),</li> <li>• improve surveillance (48/75, 64.0%) i.e. screening for extra-renal manifestations,</li> <li>• guide specific treatment (21/75, 28.0%) (e.g., coenzyme Q10 for COQ8B mutation patients, sex hormone supplement for the 48XXYY patient),</li> </ul>	Table 1 Clinical characteristics and diagnostic yield of genetic testing in 188 pediatric patients with kidney failure. Table 2 Diagnostic significance and clinical impact in 75 patients with genetic diagnosis.	In conclusion, genetic testing identified a molecular diagnosis in nearly 40% of children with kidney failure. Eight monogenic disorders accounted for almost two-thirds of the genetic diagnoses. Our results confirm that in a pragmatic pediatric cohort with kidney failure, genetic testing was not only conducive to the establishment of an accurate molecular diagnosis, but also had quantifiable impacts on options for kidney transplantation and pre- and post-transplant clinical management.

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• guide peritransplant management and options for kidney transplantation (12/75, 16.0%).</li> <li>• cascade testing in 34.7% (26/75) of families.</li> </ul>		
Doreille et al. 2022	We report a cohort study of adult patients who underwent ES as a first-tier genetic test for early onset nephropathies of unknown origin, or because of clinical red flags suggesting a genetic kidney disease. We also investigated the clinical implications of a molecular diagnosis of kidney disease.	Molecular diagnosis was made in 127/538 sequenced patients (diagnostic yield: 24%), comprising 47 distinct monogenic disorders. At baseline, with no additional cosegregation data, the diagnostic yield of ES in trio (9/35; yield 26%) was significantly greater than in duo (9/52, yield 17%) and solo (67/451; yield 15%). After 116 cosegregation analyses, which enabled 42 additional diagnoses, there was no significant difference ( $P=0.92$ ) in the diagnostic yield whether the exome was initially performed in solo (yield 23%), in duo (yield 25%) or in trio (yield 26%).	<p>Clinical impact was reported in all but 2 patients (98%), including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clarify mode of inheritance (78%)</li> <li>• Screen family members (64%)</li> <li>• Influence therapy (13%)</li> <li>• Rule out recurrence on graft (20%)</li> <li>• Order complementary exams (e.g., audiogram, ophthalmologist) (35%)</li> <li>• Rule out diagnoses suspected on a clinical basis (18%)</li> <li>• Selection of related potential kidney donor (8%)</li> <li>• Even when no diagnostic variants were found, ES had clinical impact in some cases by influencing the therapy (n=16, 4%), ruling out several diagnoses (n=62, 15%), and leading to other consequences not specified (n=80, 19%).</li> </ul>	Table 2. Clinical implications among patients with genetic diagnosis	With a diagnostic yield of 24% and a major clinical impact, our data from a cohort study support liberalization of ES explorations in adult nephrology. We derived and internally validated an easy-to-use clinical score, which reliably estimates the pretest probability of positive results and could help prioritize prescription, especially in settings with limited resources.

Elhassan et al. 2022	In this prospective study, we describe our overall experience of the Irish Kidney Gene Project (IKGP) over a 7-year period and the clinical impact of the Genetic Kidney Disease Clinic (GKDC) on patients.	We achieved a molecular diagnostic rate of 50.9%, following WES (yield 34%) and gene panel (yield 56%). A genetic diagnosis was established in 22 (29.7%) patients with CKD of uncertain aetiology.  Diagnostic utility of genetic diagnosis in 162 patients (excluding ADPKD) included: <ul style="list-style-type: none"><li>Confirmed the a priori diagnosis (58%),</li><li>Refined the a priori diagnosis (13%),</li><li>Established a new diagnosis (19.8%),</li><li>Novel candidate gene identified (9.25%).</li></ul>	Clinical utility of a genetic diagnosis included: <ul style="list-style-type: none"><li>Negate diagnostic kidney biopsy (8%),</li><li>Cascade tests/family counselling (43.2%),</li><li>Change pharmacological treatment (17.3%),</li><li>Additional assessment to clarify extra-renal features (31.5%)</li></ul>	Table 2: Distribution of diagnostic yield per a priori clinical diagnosis and sequencing technology.  Table 3: Summary of clinical outcomes of 162 patients (excluding ADPKD) with a genomic diagnosis and impact on subsequent treatment	In this large prospective cohort, the usage of various genomic testing strategies demonstrates their clinical application value, with a diagnostic yield over 50% supporting the advantageous clinical and therapeutic impact in adult patients with GKD. In our experience, an active renal genetic service requires a variety of genomic strategies and an integrated collaboration between clinical nephrologists and geneticists.
Gao et al. 2023	Here, we present an investigation of causative gene variations in a well-characterized clinical cohort of 149 unrelated patients with urinalysis or structural abnormalities, using exome sequencing.	We identified clinically diagnostic variants in 55/149 children (diagnostic yield 36.9%), including 24 novel variants absent from population databases and our in-house database.  Diagnostic variants were found in 20/32 patients (62.5%) with and in 35/117 patients (29.9%) without a family history.	Clinical implications of genetic diagnosis included: <ul style="list-style-type: none"><li>Confirmed suspected diagnosis (21.8%),</li><li>Discerned specific subtypes (47.3%),</li><li>Reclassified disease in 17 patients (30.9%) with unknown etiology, allowing specific interventions in a timely manner.</li><li>allows for genetic counseling and family screening.</li><li>Case-example of clinical utility including personalized treatment and surveillance is provided.</li></ul>	TABLE 4 Diagnostic utility in 55 patients with genetic diagnosis of IKDs.	In conclusion, 36.9% (55/149) of children with abnormal kidney structure or function received a precise diagnosis by genetic testing. Our study supported that genetic testing plays a crucial role in the early diagnosis for children with IKDs, which affected follow-up treatment and prognostic assessment in clinical practice. Moreover, the variant spectrum associated with IKDs was expanded.

Isaranu-watchai et al. 2023	To characterize the clinical and genetic features of biopsy-proven FSGS patients, using whole-exome sequencing (WES).	Disease-associated pathogenic/ likely pathogenic (P/LP) variants could be identified in 6/53 patients (detection rate 11.3%), including two novel variants.	Clinical utility is described largely case-based, including: personalized treatment and management; prognostic (i.e. predict recurrence rate after kidney transplant); and guide selection of living kidney donors from family members. Furthermore, four of the six patients with genetic diagnosis received immunosuppressive medications as a treatment for primary FSGS before genetic diagnosis. All four did not respond to the medications, emphasizing the importance of genetic testing to avoid unnecessary treatment.	N/A	In conclusion, a monogenic cause was identified in 11.3% of FSGS patients, mainly in the COL4A4 genes. This is the first study to evaluate the genetic etiology of FSGS patients in the Thai population. Our study also highlights the importance of WES in FSGS patients who do not respond to immunosuppressive treatment, have extra-renal syndromic manifestations, have a family history of renal disease or consanguinity, or will undergo kidney transplantation.
Jaya-singhe et al. 2021	We sought to determine the diagnostic yield and clinical impact on patients and their families of clinically accredited ES in a prospective cohort of adults and children with suspected genetic kidney disease in the context of a multidisciplinary renal	A molecular diagnosis was obtained in 80/204 (39%) patients, encompassing 35 distinct genetic disorders. The diagnostic yield was higher in children (38/81, 47%) compared with adults (42/123, 34%). Younger age at presentation was independently associated with an ES diagnosis ( $p < 0.001$ ). The diagnostic yield of ES differed by diagnostic subgroup ( $p < 0.001$ , FET), being highest in those with tubulopathy (11/18 [61%]), Alport syndrome (24/43 [63%]), and	Overall clinical utility was described for 73/80 (91%) patients with a genetic diagnosis.  Management implications for 47/80 probands (59%) included: <ul style="list-style-type: none"><li>• Negate need for diagnostic renal biopsy (13%),</li><li>• change surveillance (44%),</li><li>• change treatment plan (20%).</li><li>• Other (9%) i.e. facilitate earlier transplant, prevent invasive investigations, or</li></ul>	Table 2 Diagnostic yield by clinical diagnosis group (defined a priori).  Table 3 Summary of clinical utility in 80 patients with exome sequencing diagnosis.	ES identified a molecular diagnosis in almost 40% of patients referred for testing in a multidisciplinary RGC context. Our results confirm that in a pragmatic pediatric and adult cohort with suspected monogenic kidney disease, ES was not only valuable for establishing a specific molecular diagnosis, but also demonstrated substantial quantifiable impacts on clinical management, including predictors of positive diagnosis, motivate further examination and validation in other cohorts. Further prospective studies evaluating the cost-effectiveness and implementation aspects of genomic testing

	genetics clinic (RGC).	cystic kidney disease (31/65 [48%]).	<p>inform reproductive decisions.</p> <p>Clinical utility for the family included:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Implications for management (26/33, 79%)</li> <li>• Cascade testing (40/80, 50%)</li> <li>• Change in management (23/80, 29%).</li> </ul>		are required to improve access to testing for those most likely to benefit.
Liu et al. 2021	To identify the possible genetic contributions to children with primary vesicoureteral reflux (VUR)	A monogenic cause was identified in 28/379 unrelated children (7.39%), in 17 different genes (Table 1).	Diagnostic rate in patients with or without extrarenal complications differed significantly (14.1% vs. 6%, P=0.139). Kaplan-Meier curve showed that presence of genetic mutations affected renal survival. Case-examples of clinical utility of genetic diagnosis are provided, including: revision of the clinical diagnosis and identification of extrarenal manifestations to initiate appropriate therapeutic strategies and thus prognosis of patients.	Table 2 comparison between patients with and without gene variants	In conclusion, our study showed that a monogenic cause was discovered in 7.3% of children with primary VUR. Extrarenal complications and renal function were significantly related to the findings of genetic mutations in children with primary VUR.
Nandlal et al. 2022	The aim was to identify causal mutations in genes implicated in SRNS within a South African paediatric population.	The overall detection rate of causal and putative pathogenic mutations in children with SRNS was 27/70 (39%), including four novel variants. The NPHS2, p.V260E mutation is a prevalent cause, occurring in 15/63 (24%) children of	Comparison of children with vs. without monogenic cause showed earlier age of onset of proteinuria; higher initial creatinine; and higher proportion who progressed to ESRD in children with genetic	Table 2 Description of variants identified in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Table 3	We confirm that NPHS2, p. V260E is a prevalent cause among Black South African children, occurring in 24% children with steroid-resistant FSGS. Detection of genetic variants will obviate the need for a kidney biopsy, and the use of immunosuppressive drugs, thus avoiding the serious adverse effects of treatment. Precision genetic diagnosis will enable

		Black ethnicity with steroid-resistant biopsy-proven FSGS.	<p>mutations, however no results were statistically significant.</p> <p>The study confirmed previous findings with no (0%) children with genetic forms of SRNS respond to immunosuppressive treatment, and no disease recurrence after kidney transplant in three children with genetic mutations.</p>	Genotype-phenotype correlations in paediatric patients with SRNS	<p>clinicians to provide genetic counseling, enable prenatal diagnosis and detect carriers in the family, and will inform clinical management, prognosis and treatment for the patient.</p>
Pode-Shakked et al. 2022	Here we report the diagnostic yield and clinical insights gained from the genetic discovery as well as the clinical impact on patients and their families seen in this clinic.	<p>A molecular diagnosis was reached in 42/74 probands (diagnostic rate of 57%), including 28 novel variants.</p> <p>The 40 molecular diagnoses were made via targeted gene sequencing (4 (9%)), CMA (5 (12%)), gene panel sequencing (6 (14%)), WES (25 (59%)) or other (n=2).</p>	<p>The genetic diagnoses affected medical care and allowed personalized approach in multiple ways, with case-examples provided including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirm a prior suspected condition; allowing genetic counseling, prenatal diagnosis, and identification and monitoring of at-risk family members.</li> <li>• Specific therapeutic interventions.</li> <li>• Tailored multi-disciplinary follow-up for patients with extrarenal manifestations.</li> <li>• Direct effect on medical management, i.e. ACE-inhibitors, enzyme replacement therapy or other supplements.</li> </ul>	N/A	<p>We identified a substantial fraction of genetic etiologies in previously undiagnosed individuals which influenced subsequent clinical management. The accumulating knowledge regarding the molecular basis of kidney diseases, alongside the growing availability of NGS techniques, has created a fertile ground for the rapidly evolving subspecialty of nephrogenetics. Our experience with a dedicated multidisciplinary nephrogenetic referral clinic underscores the synergistic diagnostic value of nephrologists and medical geneticists, working together for the benefit of children and adults suspected to harbor genetic kidney diseases.</p>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevent unnecessary tests or invasive procedures including kidney biopsy.</li> <li>• Implications on decision-making in patients awaiting kidney transplantation and their families.</li> </ul>		
Sinha et al. 2021	The objective was to ascertain NGS uptake and findings, parental decision for transplantation, and transplant outcome. Our hypothesis was that in Low- and Middle-income countries (LMIC) like India, families with children in ESRD due to FSGS with proven mutations are more likely to consent for transplantation than those with unknown FSGS etiology.	Pathogenic mutations were identified in 80% (12/15) of those tested (Table 1).	92% (11/12) with mutations agreed to proceed with transplantation in contrast to 13% (2/16) who did not undergo testing or had no mutation ( $P=0.001$ ). Among those transplanted with known genetic mutation (n=10), none relapsed during the follow-up period, whereas one of the two transplanted with unknown or absent genetic mutation relapsed.	TABLE 1 Pathogenic mutation found in children with end-stage renal disease due to focal segmental glomerulosclerosis	In conclusion, in LMIC, NGS results are useful in transplant discussions with families for children with ESRD secondary to FSGS. Using NGS to identify an underlying pathogenic mutation in children with ESRD secondary to FSGS increases the possibility of family agreeing to go ahead with transplantation and gives these children a chance to receive optimum therapy.
Tan et al. 2022	There has been an increasing demand for the expertise provided	115/256 (45%) of patients who had genetic testing received a genetic diagnosis, comprising 43 distinct monogenic disorders. Diagnostic yield of each	Clinical utility of a genetic diagnosis included: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirm prior clinical diagnosis 37/115 (32.2%).</li> </ul>	Fig. 4. The diagnostic yield in the Renal Genetics Clinic.	This is the largest single-center study of a renal genetics clinic in the United States to date. Our renal genetics clinic has demonstrated its key role in the diagnosis and management of genetic kidney

	<p>by a renal genetics clinic. Here we report a 3-year, real-world, single-center renal genetics clinic experience, with a goal to assess the value of genetic evaluation, testing modalities, and indicators for referral.</p>	<p>testing modality included: single-gene panel testing (44%); multigene panel (40.9%), exome sequencing (28.1%), and chromosomal microarray (4%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receive a new diagnosis or change in diagnosis 78/115 (69%).</li> <li>• Among the 78 with a new diagnosis, 31 (39.7%) received a significant change in management, including: avoid immunosuppressive treatment (n=13), enzyme replacement therapy or other specific therapy (n=11), avoid unnecessary surgery (n=1), or personalized medical management during pregnancy (n=2).</li> </ul>	<p>Table 2. The Diagnostic Implications Among Patients Who Received Positive Results (n=115)</p>	<p>diseases. Multigene panels are the most frequently used testing modality with a high diagnostic yield. Further expansion of the utilization of genetic testing in kidney diseases will be primarily contingent on clinician awareness and patient access to testing modalities. Future investigation into diagnostic algorithms in different renal genetics patients such as children versus adults and Black versus non-Black patients will be much needed to guide the practice of the renal genetics clinic.</p>
Wang et al. 2021	<p>We aimed to unravel the genetic diagnosis for patients with familial ESRD on the kidney transplantation waitlist. We hypothesize that genetic causes in adults are underrecognized, particularly in patients with a positive family history or patient cohorts with unknown etiology.</p>	<p>A genetic diagnosis was identified in 53.9% (62/115) families with suspected genetic kidney disease on the transplant waitlist, including 17 distinct genetic disorders. Furthermore, we reported secondary findings of oncogenes in 4.4% of the patients, based on examination of the genes recommended by the ACMG published guidelines for secondary findings/incidental findings.</p>	<p>Diagnostic utility included:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirm the clinical diagnosis (28.7%).</li> <li>• Modify or reclassify the clinical diagnosis (23.5%).</li> <li>• Establish a diagnosis in two families with ESRD of unknown etiology.</li> </ul> <p>Clinical utility of a genetic diagnosis (supported by case-examples) include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• New clinical insights to help preplanned renal transplantation, including a precise diagnosis, inheritance pattern, and potential extrarenal manifestations.</li> </ul>	<p>Fig. 1 Genetic findings post exome sequencing (ES) study in families on the waitlist for renal transplantation.</p> <p>Table 1 Information on a priori clinical diagnosis and post genetic diagnosis that reclassifies the primary diagnosis in 29 families.</p>	<p>Overall, our study demonstrates that ES reveals the underlying genetic causes in a significant proportion of adult patients with suspected genetic kidney disease ready for transplantation. The genetic findings allow for improving the diagnosis of primary disease that helps to assess the risk of post-transplant recurrence in affected individuals, and to surveil at-risk live donors. It may promote the strategy of optimizing transplantation management in the future. More genetic work and long-term follow-up in a larger cohort could fully evaluate the benefit of genetic analysis before renal transplantation.</p>

		<ul style="list-style-type: none"><li>• Donor selection for transplantation and surveillance of at-risk family members.</li><li>• Estimation of post-transplant recurrence risk.</li><li>• Timely diagnosis of certain rare disease to allow specific treatment i.e. enzyme replacement therapy.</li></ul>		
--	--	--	--	--

## Referencer til evidenssyntesen (1A)

- Al-Hamed MH, Hussein MH, Shah Y, Al-Mojalli H, Alsabban E, et al. 2022. Exome sequencing unravels genetic variants associated with chronic kidney disease in Saudi Arabian patients. *Hum Mutat.* 43(12):e24–37
- Braunisch MC, Riedhammer KM, Herr PM, Draut S, Günthner R, et al. 2021. Identification of disease-causing variants by comprehensive genetic testing with exome sequencing in adults with suspicion of hereditary FSGS. *Eur J Hum Genet.* 29(2):262–70
- Chen J, Lin F, Zhai Y, Wang C, Wu B, et al. 2021. Diagnostic and clinical utility of genetic testing in children with kidney failure. *Pediatr Nephrol.* 36(11):3653–62
- Claus LR, Snoek R, Knoers NVAM, van Eerde AM. 2022. Review of genetic testing in kidney disease patients: Diagnostic yield of single nucleotide variants and copy number variations evaluated across and within kidney phenotype groups. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 190(3):358–76
- Doreille A, Lombardi Y, Dancer M, Lamri R, Testard Q, et al. 2022. Exome-First Strategy in Adult Patients With CKD: A Cohort Study. *Kidney Int Rep.* 8(3):596–605
- Elhassan EAE, Murray SL, Connaughton DM, Kennedy C, Cormican S, et al. 2022. The utility of a genetic kidney disease clinic employing a broad range of genomic testing platforms: experience of the Irish Kidney Gene Project. *J Nephrol.* 35(6):1655–65
- Gao M, Yu F, Dong R, Zhang K, Lv Y, et al. 2023. Diagnostic application of exome sequencing in Chinese children with suspected inherited kidney diseases. *Front Genet.* 13:
- Isaranuwatchai S, Chanakul A, Ittiwut C, Ittiwut R, Srichomthong C, et al. 2023. Pathogenic variant detection rate by whole exome sequencing in Thai patients with biopsy-proven focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Rep.* 13(1):
- Jayasinghe K, Stark Z, Kerr PG, Gaff C, Martyn M, et al. 2021. Clinical impact of genomic testing in patients with suspected monogenic kidney disease. *Genet Med.* 23(1):183–91
- Knoers N, Antignac C, Bergmann C, Dahan K, Giglio S, et al. 2022. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant.* 37(2):239–54
- Köttgen A, Cornec-Le Gall E, Halbritter J, Kiryluk K, Mallett AJ, et al. 2022. Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 101(6):1126–41
- Lipska-Ziętkiewicz BS, Ozaltın F, Hölttä T, Bockenhauer D, Bérody S, et al. 2020. Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet-ESPN inherited glomerulopathy working group. *Eur J Hum Genet.* 28(10):1368–78
- Liu JL, Shen Q, Wu MY, Zhu GH, Li YF, et al. 2021. Responsible genes in children with primary vesicoureteral reflux: findings from the Chinese Children Genetic Kidney Disease Database. *World J Pediatr.* 17(4):409–18
- Nandlal L, Winkler CA, Bhimma R, Cho S, Nelson GW, et al. 2022. Causal and putative pathogenic mutations identified in 39% of children with primary steroid-resistant nephrotic syndrome in South Africa. *Eur J Pediatr.* 181(10):3595–3606
- Pode-Shakked B, Ben-Moshe Y, Barel O, Regev LC, Kagan M, et al. 2022. A multidisciplinary nephrogenetic referral clinic for children and adults-diagnostic achievements and insights. *Pediatr Nephrol.* 37(7):1623–46
- Sinha R, Sarkar S, Mandal K, Tse Y. 2021. Uptake of next-generation sequencing in children with end-stage renal disease secondary to focal segmental glomerulosclerosis and parental decision for kidney transplantation-Experience from a low resource setting: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Transplant.* 25(5):
- Tan XY, Borden C, Roberts MB, Mazzola S, Tan QKG, et al. 2022. Renal Genetics Clinic: 3-Year Experience in the Cleveland Clinic. *Kidney Med.* 5(2):
- Wang Z, Xu H, Xiang T, Liu D, Xu F, et al. 2021. An accessible insight into genetic findings for transplantation recipients with suspected genetic kidney disease. *NPJ Genom Med.* 6(1):

#### 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
<b>Sekundærlitteratur</b>		
AbuMaziad , et al. Congenital nephrotic syndrome. Journal of Perinatology (2021) 41:2704–2712.	Ekskluderet	Ingen genetiske test
Kidney Disease, pages S1-S276 kidney INTEGRATIONAL KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases kidney international. Kidney International 100, S1–S276 (2021):	Ekskluderet	Intervention <WES-niveau
<b>Primærlitteratur</b>		
Atmaca M, et al. Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of COQ10 treatment. Pediatr Nephrol 2017;32: 1369-75.	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Braunisch MC, et al. Identification of disease-causing variants by comprehensive genetic testing with exome sequencing in adults with suspicion of hereditary FSGS. Eur J Hum Genet 2021;29:262-70.	Inkluderet	
Connaughton DM, Hildebrandt F. Personalized medicine in chronic kidney disease by detection of monogenic mutations. Nephrol Dial Transplant 2020;35:390-7.	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Connaughton, Dervla M et al. “Monogenic causes of chronic kidney disease in adults.” Kidney international vol. 95,4 (2019): 914-928. doi:10.1016/j.kint.2018.10.031	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Doreille, Alice et al. “Exome-First Strategy in Adult Patients With CKD: A Cohort Study.” Kidney international reports vol. 8,3 596-605. 17 Dec. 2022, doi:10.1016/j.kir.2022.12.007	Inkluderet	
Elhassan EAE, et al. The utility of genetic kidney disease clinic employing a broad range of genomic testing platforms: experience of the Irish Kidney Gene Project. J Nephrol 2022.	Inkluderet	

Gast C, et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2016;31:961-70.	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Gribouval O, et al. Identification of genetic causes for sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. <i>Kidney Int</i> 2018;94:1013-22.	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Groopman, Emily E et al. "Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease." <i>The New England journal of medicine</i> vol. 380,2 (2019): 142-151. doi:10.1056/NEJMoa1806891	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Lionel AC, et al. Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a firsttier genetic test. <i>Genetic Med</i> 2018;20:435-43.	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Mann, Nina et al. "Whole-Exome Sequencing Enables a Precision Medicine Approach for Kidney Transplant Recipients." <i>Journal of the American Society of Nephrology : JASN</i> vol. 30,2 (2019): 201-215. doi:10.1681/ASN.2018060575	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Miao J, et al. Identification of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis increases with proper patient selection. <i>Mayo Clin Proc</i> 2021;96:2342-53.	Ekskluderet	Intervention <WES-niveau
Murray SL et al. Utility of genomic testing after renal biopsy. <i>Am. J. Nephrol.</i> 2020; 51:43-53	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Nestor, Jordan G et al. "Pilot Study of Return of Genetic Results to Patients in Adult Nephrology." <i>Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN</i> vol. 15,5 (2020): 651-664. doi:10.2215/CJN.12481019	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Rao, Jia et al. "Genetic spectrum of renal disease for 1001 Chinese children based on a multicenter registration system." <i>Clinical genetics</i> vol. 96,5 (2019): 402-410. doi:10.1111/cge.13606	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Rosenberg, AZ, Kopp, JB. <i>JASN</i> 2017 March; 12 (3) 502-517	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Stock J, et al. Prospective study on the potential of RAAS blockade to halt renal disease in Alport syndrome patients with heterozygous mutations. <i>Pediatr Nephrol</i> 2017;32:131-7	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Temme J, et al. Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations. <i>Kidney Int</i> 2012;81:779-83.	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Vivante A, Hildebrandt F. Exome Sequencing Frequently Reveals the Cause of early-Onset Chronic Kidney Disease. <i>Nat Rev Nephrol.</i> 2016 March; 12(3): 133–146.	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Warejko, Jillian K et al. "Whole Exome Sequencing of Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome." <i>Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN</i> vol. 13,1 (2018): 53-62. doi:10.2215/CJN.04120417	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021

Yao T, et al. Integration of genetic testing and pathology for the diagnosis of adults with FSGS. Clin J Am Soc Nephrol 2019;14:213-23.	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2021
Zhang Y, et al. Urinary coenzyme Q10 as a diagnostic biomarker and predictor of remission in a patient with ADCK4-associated glomerulopathy: a case report. BMC Nephrol 2021;22:11.	Ekskluderet	Snævert fokus (case)



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

