

Statusrapport

Erfaringer med national implementering af helgenomsekventering

Patientgruppen
Psykiatri børn og unge



Indholdsfortegnelse

Formål og grundlag for statusrapporten	2
Specialistnetværk for patientgruppen <i>psykiatri børn og unge</i>	2
Patientgruppen <i>psykiatri børn og unge</i>	4
Ledelsesresumé	5
Resumé af patientcases	5
Resumé af klinikerinterview	5
Resumé af litteraturgennemgang	6
Resumé af internationale erfaringer	7
Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen <i>psykiatri børn og unge</i>	8
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	10
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering	10
Klinikerperspektiv	11
Litteraturgennemgang	14
Internationale erfaringer	24
Referenceliste	27
Ordforklaring	29
Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data	1
Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang	3
Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang	10
Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen <i>psykiatri børn og unge</i>	10
Samlet resultat af litteraturgennemgang	20
Resumé af 11 artikler inkluderet til evidenssyntese	21
Referencer til evidenssyntesen (1A)	41
Referencer angivet af specialistnetværket	42

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 *psykiatri børn og unge*, jf. opgave tre i [kommissoriet](#) for de nationale specialistnetværk.

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

1. Status på implementering af helgenomsekventering

- Antal helgenomsekventering per region/patientgruppe
- Procestid

2. Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

- Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser – belyst ved patientcases
- Klinikerperspektiv
- Litteraturgennemgang
- Internationale erfaringer

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

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

Specialistnetværk for patientgruppen *psykiatri børn og unge*

Statusrapporten er udarbejdet af Nationalt Genom Center i samarbejde med det nationale specialistnetværk for *psykiatri børn og unge*.

Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Birgitte Nybo (<i>formand</i>)
Region Sjælland	Børne- og ungdomspsykiatri	Elin Bjarnadóttir
Region Syddanmark	Klinisk genetik	Susanne Eriksen Boonen
Region Hovedstaden	Børne- og ungdomspsykiatri	Eline Levin
Region Midtjylland	Børne- og ungdomspsykiatri	Per Hove Thomsen
Region Nordjylland	Børne- og ungdomspsykiatri	Marlene Briciet Lauritsen (<i>næstformand</i>)
LVS*	Pædiatri	Nanette Marinette Monique Debes
LVS	Klinisk genetik	Bitten Schönewolf-Greulich
LVS	Klinisk genetik	Signe Væth
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram	Medlem af styregruppen for ADHD-databasen	Lotte Maxild Mortensen
Danske Patienter		<i>Ingen udpeget</i>

*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

Møde 1 den 9. maj 2023: Specialistnetværket godkendte det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) for patientgruppen.

Møde 2 den 19. juni 2023: Specialistnetværket godkendte afsnit om internationale erfaringer og deltog i interview.

Møde 3 den 27. september 2023: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview og litteraturgennemgang forud for møde 3, og godkendte statusrapporten på møde 3.

Møde 4 den 12. 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 psykiatri børn og unge

Resumé af specialistnetværkets anbefalinger fra 2022

De faglige anbefalinger for patientgruppen ([link](#)), som udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center, blev godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin den 19. august 2022. Herunder følger et kort resumé af specialistnetværkets beskrivelse af den forventede effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Indikationer

Patientgruppen psykiatri børn og unge indeholder følgende indikation:

Autismespektrumforstyrrelse (ASF) hos et barn eller ung med ét eller flere af nedenstående kliniske symptomer:

1. Mental retardering / forsinket psykomotorisk udvikling
2. Dysmorfe træk
3. Epilepsi

Antal patienter og helgenomsekventeringer

Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet ca. 450 per år. Det er derudover estimeret, at 50 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering.

Det er estimeret, at der skal benyttes ca. 1400 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, familieanalyser (trio) samt de første to år et antal tidligere henviste patienter.

Diagnostisk udbytte

Det er forventet at 31-37% af patienterne vil få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering. Der er tale om et skøn, da der ikke foreligger publicerede studier, der anvender helgenomsekventering i en børne- og ungdomspsykiatrisk population af børn med ASF. En metaanalyse af exom-analyser har vist, at blandt personer med mental retardering fandt man en patogen eller mulig patogen genetisk variant i 39% af tilfældene. Samme metaanalyse fandt, til sammenligning, en genetisk årsag i 37% af tilfældene, når der var tale om patienter med mental retardering og/eller ASF. Hvis der var tale om primær ASF, var det kun i 16% af tilfældene, at en genetisk forklaring kunne findes.

Forventet klinisk effekt

Helgenomsekventering forventes at kunne medføre:

- mere korrekt diagnosticering af patientens sygdomsbillede, herunder viden om mulige symptomer fra andre organsystemer
- øget forståelse og viden i familien om symptomer og vanskeligheder hos barnet/den unge
- mere optimal støtte og behandling
- afklaring ift. relevante sociale tiltag, såsom tilbud om institution eller skoleplacering
- mulighed for genetisk rådgivning til familien samt evt. familieudredning og prænatal diagnostik.

Ledelsesresumé

Denne statusrapport belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *psykiatri børn og unge* ud fra fire perspektiver samt følger op på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen. I regi af NGC har patientgruppen psykiatri børn og unge fået tilbud om helgenomsekventering siden september 2022 og den sidste region er klarmeldt i september 2023. De første prøver er sekventeret i oktober 2022. Der er sekventeret i alt 342 prøver for patientgruppen psykiatri børn og unge. Over de seneste 6 mdr (1/10 2023 -1/4 2024) er der modtaget 26% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter på 113 prøver per måned. Specialistnetværket bemærker, at implementeringen af tilbuddet i de regionale arbejds gange er en stor og tidskrævende opgave. For patientgruppen psykiatri børn og unge er der lokale samarbejdsaftaler og behov for yderligere undersøgelser som kan medføre, at patienterne viderehenvises til pædiatrien. Medlemmer af specialistnetværket nævnte på et møde i april 2024, at man fortsat er i en implementeringsfase, så derfor er det positivt, at der ses en stigning i antal rekvirerede helgenomsekventeringer. Tabellen over fordeling af prøver regionalt viser, at alle regioner nu er godt med og får sendt prøver ind. Der er dog behov for fortsat fokus på at rekvirere helgenomsekventeringer, også til de lidt ældre børn. Denne rapport indeholder ikke kliniske patientdata. Det er forventningen og forhåbningen, at perspektiverne fra denne statusrapport over tid underbygges med kliniske kvalitetsdata og følgeforskning. Erfaringerne indsamlet i denne statusrapport vil indgå i den afsluttende rapport for implementering af helgenomsekventering for patientgrupperne, der udfærdiges medio 2024.

Resumé af patientcases

Specialistnetværket har indsendt én patientcase, som vedrører et barn med infantil autisme og forsinket psykomotorisk udvikling, diagnosticeret i børne- og ungdomspsykiatrisk regi i 3-årsalderen. Efterfølgende udredt i neuropædiatrisk regi pga. global forsinket udvikling. Der laves helgenomsekventering og fragilt X analyse, foreneligt med anbefalingerne i de nationale kliniske retningslinjer. Ved helgenomsekventering påvises en sygdomsfremkaldende genvariant, som dog også ville være fundet ved exom-sekventering. Varianten er forbundet med en sjælden genetisk sygdom, der forklarer patientens symptomer, og som yderligere er forbundet med øget risiko for udvikling af epilepsi. For denne patient førte den genetiske diagnose til afklaring af sygdommes årsag, mulighed for kontakt til andre med samme sjældne genetiske sygdom (både internationalt og nationalt), samt opmærksomhed på risiko for udvikling af epilepsi. Den genetiske diagnose gav afklaring på arvegangen (varianten var nyopstået hos patienten), og gav forældrene mulighed for fosterdiagnostik i en evt. ny graviditet. I forbindelse med casen beskrives desuden, at tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen har bidraget til ensrettet valg af analyse, øget tværfagligt samarbejde og udbredelse af viden om værdi af genetisk diagnostik, ligesom den konkrete case har åbnet for nye faglige samarbejder nationalt og internationalt mhp. vidensdeling. Klinikerne nævner i interviewet et eksempel, hvor en patient med et betydeligt handicap var blevet udredt uden, at man kunne forklare patientens sygdomsbillede, men hvor man efter helgenomsekventering kunne stille en genetisk diagnose. Dette havde stor betydning for familien. Endvidere har specialistnetværket kendskab til én case, hvor der er stillet en diagnose ved helgenomsekventering. Familien har dog frabedt sig, at deres historie publiceres.

Resumé af klinikerinterview

Interview med klinikere belyser to overordnede emner:

Erfaringer med implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Erfaringen med helgenomsekventering i patientgruppen *psykiatri børn og unge* er endnu ikke så stor, da det

har taget tid at komme i gang med implementeringen af tilbuddet. Der er et stort overlap til patientgruppen *børn og unge med sjældne sygdomme*, hvor tilbuddet har været implementeret i længere tid. På grund af dette overlap kan helgenomsekventering til patientgruppen rekvireres fra flere afdelinger både via pædiatere, genetikere og børne- og ungdomspsykiatere. Tilbuddet i denne patientgruppe er dog af meget stor betydning, særligt i de tilfælde, hvor patienterne ikke nødvendigvis kommer forbi pædiatrien.

Tilbuddet om helgenomsekventering er med til at øge fokus på genetiske årsager til autismspektrumforstyrrelser og hvilken betydning det har for patienten, at man kan finde en diagnose. Helgenomsekventering gør det muligt at få en dybere forståelse af symptomer på sygdomme som fx neurobiologiske lidelser.

Det er klinikernes vurdering, at det på sigt bør overvejes at udvide tilbuddet om helgenomsekventering inden for psykiatrien, som der også var lagt op til i den oprindelige indstilling, til også at omfatte andre indikationer som fx skizofreni.

Erfaringer med national implementering

Implementeringen af helgenomsekventering har skabt et øget samarbejde mellem kliniske genetikere, pædiatere og børne- og ungdomspsykiatere og har været startskud for initiativ til MDT-konferencer. Det giver en bedre kvalitet i udredningsforløbet, at patienterne systematisk tilbydes en helgenomsekventering og de tværfaglige drøftelser er med til at skabe bedre patientforløb.

Sekundære fund rejser somme tider etiske dilemmaer, men klinikerne ser overordnet et stort fremtidigt potentiale i den viden, der genereres ifm. helgenomanalyser.

Medlemmer af specialistnetværket supplerede på et møde i april 2024 med bemærkninger om, at det somme tider er vanskeligt at vurdere, hvornår patienterne skal henvises til fornyet genetisk udredning, men her er MDT-konferencer meget værdifulde, hvor man får en tværfaglig drøftelse af patienten og har mulighed for sparring pædiatere og genetikere imellem. MDT-konferencerne er derfor meget vigtige at fastholde ift. vidensdeling og tværfaglig drøftelse af bedste udredningsstrategi af patienterne. Et medlem af specialistnetværket understregede, at tilbuddet er en stor gevinst for patienterne og håber, at tilbuddet fortsætter og nævnte desuden, at det er vigtigt, at medlemmerne af det nationale specialistnetværk, fortsat fungerer som ambassadører for udbredelse af tilbuddet bredt i de kliniske miljøer.

Resumé af litteraturgennemgang

Litteraturgennemgangen inkluderer i alt 11 artikler, som vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser, herunder helexom - og/eller helgenomsekventering. Artiklerne vurderes at være repræsentative for patientgruppen samt at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Flere studier fremhæver genetisk udredning som centralt ved diagnostisk afklaring hos børn med neuroudviklingsforstyrrelser inklusive autismspektrumforstyrrelser. Foreneligt hermed anbefaler en dansk retningslinje, at der tilbydes omfattende genetisk udredning hos børn og unge med kompleks autisme, dvs. med samtidig neurologisk komorbiditet, syndromstigmata/misdannelser eller mental retardering. Tilsvarende anbefaler to internationale kliniske retningslinjer, at der tilbydes omfattende genetisk udredning med helexom - og/eller helgenomsekventering som førstevalg hos børn og unge med (neuro)udviklingsforstyrrelser/intellektuelt handicap og/eller medfødte misdannelser.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives generelt som at opnå diagnostisk afklaring og dermed afslutning af en ofte langvarig diagnostisk odysse, samt mulighed for genetisk rådgivning (hos op mod 100%). Hos

omkring halvdelen af patienterne estimeres den genetiske diagnose at have en klinisk konsekvens, fx i form af henvisning til yderligere udredning eller individualiseret opfølgning, hvilket kan være særlig relevant fx ved samtidig forekomst af somatiske komorbiditeter. Hos nogle kan der være mulighed for målrettet medicinsk behandling eller evt. kliniske forsøg, ligesom diagnosen kan have betydning for adgang til fx sociale services. Hertil kommer mulighed for familieudredning samt evt. prænatal diagnostik.

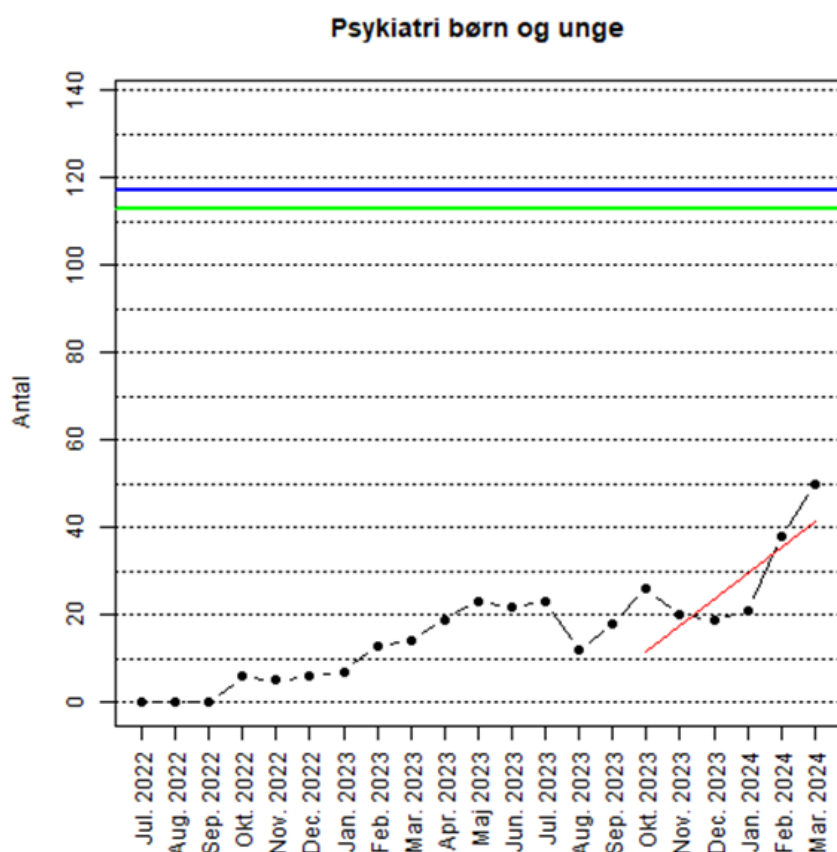
Resumé af internationale erfaringer

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

Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen *psykiatri børn og unge*

I henhold til specialistnetværkets anbefalinger var det forventede antal helgenomsekventeringer for patientgruppen psykiatri børn og unge ca. 117/måned (inkl. tidligere henviste patienter) og 113/måned for nyhenviste patienter. Der er sekventeret i alt 342 prøver for patientgruppen psykiatri børn og unge. Over de seneste 6 mdr (1/10 2023 -1/4 2024) er der modtaget 26% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter på 113 prøver per måned.

Medlemmer af specialistnetværket oplyste på et opfølgende møde i april 2024, at man fortsat er i en implementeringsfase, så derfor er det positivt, at der ses en stigning i antal rekvirerede helgenomsekventeringer. Tabellen over fordeling af prøver regionalt viser, at alle regioner nu er godt med og får sendt prøver ind. Der er dog behov for fortsat fokus på at rekvirere helgenomsekventeringer, også til de lidt ældre børn.



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

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

Region/sted	Okt. 2023	Nov. 2023	Dec. 2023	Jan. 2024	Feb. 2024	Mar. 2024
Hovedstaden	15	8	13	9	9	14
Midtjylland	0	0	3	4	8	11
Nordjylland	4	3	3	0	14	9
Sjælland	1	4	0	6	3	7
Syddanmark	5	3	0	2	2	8
Filadelfia	1	0	0	0	0	0
Færøerne	0	2	0	0	2	1
Total	26	20	19	21	38	50

På møde den 27. september 2023 havde specialistnetværket følgende bemærkninger til status for implementering:

- Implementeringen af tilbuddet i de regionale arbejdsgange er en kæmpestor og tidskrævende opgave.
- Nogle kliniske afdelinger har ikke haft tradition for systematisk at indtænke genetiske undersøgelser i udredningsforløbet.
- I patientgruppen psykiatri børn og unge er der ofte behov for yderligere undersøgelser, blodprøver, urinprøver mv., hvor patienterne derfor viderehenvises til pædiaterne, og så vil patienterne måske få tilbud om helgenomsekventering via pædiatrien.
- Nogle steder foreskriver samarbejdsaftaler, at genetiske analyser skal rekvireres gennem pædiatrien.
- Det har vist sig sværere end forventet at inkludere tidligere patienter i tilbuddet. Det kræver et stort fokus og en opmærksomhed på tilbuddet bredt i organisationerne.

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering

Patientcases udarbejdes af specialistnetværket og vil blive præsenteret 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
Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering: Barn med infantil autisme og forsinket psykomotorisk udvikling. Udredt for autisme i børne- og ungdomspsykiatrisk regi i 3-årsalderen. Efterfølgende udredt i neuropædiatrisk regi pga. global forsinket udvikling. Udredt for somatisk årsag til symptomerne/lidelserne inkl. undersøgelser (urin- og blodprøver) for medfødte metaboliske sygdomme og genetisk analyse (helgenomsekventering). Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient: WGS + fragilt X analyse anbefales ved autisme + global forsinket udvikling/udviklingshæmning/mental retardering. Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient: Den påviste genvariant ville også være blevet påvist ved exom-sekventering så genom-sekventeringen har i og for sig ikke ført til merværdi, men se yderligere nedenstående punkter. Beskriv, hvilke potentielle andre afledte effekter af helgenomsekventering der evt. kan udledes fra denne historie: • Specifikt for denne patient førte den genetiske diagnose til afklaring af ætiologi, mulighed for kontakt til andre med samme sjældne genetiske sygdom (både internationalt og nationalt), tilbud om fosterdiagnostik til forældrene (trods lille gentagelsesrisiko, da varianten var de novo) og særlig opmærksomhed på øget risiko for udvikling af epilepsi. Denne patient har et klinisk billede hvor niveauet af genetisk udredning tidligere varierede meget. De generelle effekter der beskrives i næste punkt, har derfor særlig relevans for denne patient. • Tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen nationalt har i Region Hovedstaden ensrettet valg af analyse. Det har tidligere været standard at tilbyde array CGH-analyse (+ fragilt X) som første valg til patienterne i denne NGC-gruppe. Varianten ville ikke have været påvist ved array. Ikke alle blev efterfølgende tilbudt WES (helgenomsekventering). Da helgenomsekventering dækker både exom-sekventering og array CGH, har tilbuddet om helgenomsekventering sandsynligvis gjort, at flere patienter er blevet tilbudt den samme grundige genetiske udredning; en udredning som også anbefales i de nationale guidelines. • MDT'er internt i Region Hovedstaden mellem neuropædiatrien, børne- og ungdomspsykiatrien og klinisk genetik har givet øget samarbejde omkring genetisk udredning af denne patientgruppe. På disse jævnlige møder drøftes også andre patient-relaterede emner inkl. optimering af patient forløb og forståelse for arbejdsgangene i de andre specialer. • Større udbredelse af viden om værdi af genetisk analyse til patientgruppen som helhed. • Rekvirent er efterfølgende blevet kontaktet af andre afdelinger nationalt/internationalt, som ønskede at dele erfaringer pba. lignende fund. Hvis muligt, beskriv da gerne værdien af helgenomsekventeringen ud fra patientens perspektiv: Se ovenfor.

Klinikerperspektiv

Medlemmer af specialistnetværket havde på møde i april 2024 følgende tilføjelser til det tidligere afholdte interview:

Mødedeltagerne drøftede, at det somme tider er vanskeligt at vurdere, hvornår patienterne skal henvises til fornyet genetisk udredning, men her er MDT-konferencer meget værdifulde, hvor man får en tværfaglig drøftelse af patienten og har mulighed for sparring pædiatere og genetikere imellem.

Genetikerne har ofte andet/yderligere tilbud ift. udredning end hvad fx pædiaterne tidligere har budt ind med, og herved får de ved MDT-konference reelt tværfaglige input, som bedrer udredningen af patienten samlet set.

Endvidere kan fornyet klinisk/psykologisk/psykiatrisk udredning give yderligere oplysninger om patienten, og denne nye viden kan også medføre behov for evt. fornyet vurdering/udredning af patienten.

MDT-konferencerne er derfor meget vigtige at fastholde ift. vidensdeling og tværfaglig drøftelse af bedste udredningsstrategi af patienterne.

Et medlem af specialistnetværket understregede, at tilbuddet er en stor gevinst for patienterne og håber, at tilbuddet fortsætter og nævnte desuden, at det er vigtigt, at medlemmerne af det nationale specialistnetværk, fortsat fungerer som ambassadører for udbredelse af tilbuddet bredt i de kliniske miljøer.

Det semistrukturerede fokusgruppelinterview med sundhedsfagligt personale blev afholdt den 19. juni 2023. Der deltog i alt 8 personer i interviewet. Sammenfatningen af interviewet har været forelagt og er godkendt af deltagerne. Interviewet afspejlede nedenstående perspektiver.

Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for jeres arbejde?

Klinikerne anførte, at der så småt er ved at komme et øget fokus på årsager til autismespektrumforstyrrelser, herunder et øget fokus på genetiske årsager og hvad det betyder for patienterne, at man på baggrund af genetikken har kunnet finde en diagnose.

Adgangen til helgenomsekventering har også medført et begyndende øget samarbejde om patienten på tværs af psykiatri og somatik, og de afledte tværfaglige drøftelser er med til at skabe bedre patientforløb. Det er klinikernes ambition, at dette tværgående samarbejde fortsat skal opbygges og styrkes yderligere til gavn for patienterne.

Erfaringerne er endnu ikke så store, da det tager tid at implementere nye tiltag, hvilket også har været tilfældet med implementering af helgenomsekventering i patientgruppen psykiatri børn og unge. Patientgruppen har et stort overlap med bl.a. patientgruppen *børn og unge med sjældne sygdomme*, og helgenomsekventering kan rekvireres fra flere afdelinger, både pædiatere, genetikere og børne- og ungdomspsykiatere. Set ud fra patientens perspektiv er det underordnet hvorfra helgenomsekventeringen rekvireres, så det er vigtigt med fortsat fokus på optimalt forløb for patienten.

Hvad er jeres forventninger til anvendelsen af helgenomsekventering?

Klinikerne anførte, at man for nuværende fokuserer på monogene årsager til autismespektrumforstyrrelse, men at det i fremtiden måske kan være særlig relevant at se på polygene risikofaktorer med henblik på prædiktorer for risikostratificering eller sværhedsgrad mv.

I relation til polygene risikofaktorer vil det være relevant at afklare, om der er disposition for psykiatrisk sygdom i familien. Det kunne i den forbindelse overvejes at tænke lidt bredere ift. tilbud om helgenomsekven-

tering til patientgruppen på sigt. Der var i den oprindelige indstilling for patientgruppen lagt op til et bredere spænd/klinisk fokus, end monogen betinget sygdom, men specialistnetværket endte med at afgrænse patientgruppen mere snævert, da det var vurderingen, at tolkning af fund af eventuelle multiple varianter var for vanskelig til, at tilbuddet kunne anvendes effektivt i en klinisk setting mhp. at kunne give patienten et klinisk meningsfuldt svar.

Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for jeres arbejde?

Klinikerne oplever at være blevet mere vidende om helgenomsekventering og kan bedre oplyse familierne om, hvad en omfattende genetisk undersøgelse indebærer end før implementering af tilbuddet i patientgruppen. Endvidere er det positivt, at man er ved at etablere MDT-konferencer flere steder, hvor der er gode drøftelser, når genetikere, pædiatere og børne- og ungdomspsykiatere mødes på tværs om patientforløb. Tilbuddet om helgenomsekventering har også skubbet i retning af bedre patientforløb, da det indgår som en systematisk del af udredningsforløbet at vurdere, om den enkelte patient opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering.

Er der udfordringer ift. lighed nationalt?

Klinikerne pegede på en "omvendt" ulighed end den gængse opfattelse af ulighed i snitfladen mellem offentlige/private behandlingssteder, hvor nogle har råd til et privat tilbud, mens andre ikke har. Det skyldes, at ventetiden på udredning i offentligt regi desværre er lang og en del patienter kan ikke udredes i offentligt regi indenfor udredningsgarantien. Disse patienter henvises til et privat behandlingssted, hvor tilbud om helgenomsekventering ikke er en del af udredningsforløbet. Ofte er det dog patienter med behov for en mere simpel udredning, der henvises til privat regi og de mere komplekse går via det offentlige.

Hvad er alternativet til helgenomsekventering?

Klinikerne anførte, at der i dag er et begyndende større fokus på de bagvedliggende årsager, herunder eventuelle genetiske årsager, der kunne ligge til grund for patienternes symptomer. Med helgenomsekventering er der mulighed for at komme et spadestik dybere i forståelsen af symptomerne for en fx neurobiologisk lidelse. Set ud fra dette perspektiv vil det være et tilbageskridt, hvis tilbuddet bortfalder. Erfaringerne med helgenomsekventering i patientgruppen er dog ikke så store på nuværende tidspunkt, og derfor ville det, for nogle af klinikerne, ikke umiddelbart medføre en stor ændring i hverdagen, hvis tilbuddet ikke var der. Der er et stort overlap til patientgruppen sjældne sygdomme hos børn og unge, så patienterne ville nogle steder i vid udstrækning få det samme tilbud, blot via pædiatrien. Andre steder har det en meget stor betydning, da patienterne her ikke nødvendigvis kommer forbi pædiatrien. Klinikerne var enige om, at der ligger et stort fremtidigt potentiale i den viden, der genereres i forbindelse med helgenomanalyser.

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

En case, hvor en syndromsuspekt patient blev viderehenvist fra psykiatrien til pædiatrien og blev afsluttet derfra. Patienten havde autisme og kom tilbage til psykiaterne, som nu har drøftet patienten med genetikerne og håbet er, at man med ny genetisk udredning kan få afklaring af, hvad der ligger til grund for patientens sygdomsbillede.

En anden case vedrører en patient med et betydeligt handicap, hvor der tidligere ikke var fundet noget i udredningen, men efter helgenomsekventering, er der kommet et genetisk fund. Det har været godt for familien med en forklaring og man ved også mere om, hvilken specifik behandling, der vil være den rigtige.

Er der eksempler på cases med negative konsekvenser?

Klinikerne anførte, at det kan være følsomt for familierne, når analyserne fx viser uklarhed om faderskabet. Sekundære fund kan også være et svært dilemma rent etisk fx Alzheimers, cancerrisiko eller andre fund, som ikke er det man har ledt efter. Det kan være vanskeligt at vurdere, hvor meget information, der videregives til familierne. Fund af psykiatriske diagnoser kan i nogen grad opleves tabu-belagt og være svært at rådgive familien om - eksempelvis, hvis der viser sig et mere bredt billede i en familie, som kan være genetisk disponeret for forskellige diagnoser fx mani-depressivitet, skizofreni mv.

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

Tilbuddet i sammenlignelige lande matcher hinanden meget godt, dog med en lidt bredere dækning i de franske indikationer end i Danmark. Det er klinikernes vurdering, at det på sigt kunne være godt at brede tilbuddet mere ud til fx skizofreni og flere andre psykiatriske lidelser. Specialistnetværkets afgrænsning i anbefalingerne skyldtes en vurdering af, at det ville være for svært på nuværende tidspunkt at fortolke på en så bred indikation, men klinikerne er enige i, at flere patientgrupper inden for psykiatrien kan have gavn af en helgenomsekventering i fremtiden.

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

Klinikerne pegede på, at litteraturen er meget case-baseret, så der er behov for yderligere forskning, før der er tilstrækkelig viden, som man kan anvende til fx at prædiktere risici mv.

Brede perspektiver på national implementering

Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet?

Det opleves positivt for klinikerne at have fået mere viden og et større indblik i, hvor kompleks genetikken er. Det øgede kendskab har skabt større respekt for andre faggrupper, eksempelvis dem der fortolker analyserne og kliniske genetikere. Implementeringen af helgenomsekventering i patientgruppen har skabt nye samarbejder mellem kliniske genetikere, pædiatere og børne- og ungdomspsykiatere og har været startskud for initiativ til MDT-konferencer.

Hvilken betydning har det haft for patienterne?

Det er for tidligt i processen at vurdere, men kendskabet til tilbuddet er godt i gang med at blive udbredt. Mange patienter udredes også pædiatrisk af hensyn til at sikre en samlet vurdering i udredningsforløbet, og pædiaterne gøres nu opmærksomme på, at patienten bør tilbydes helgenomsekventering for at sikre, at man er opmærksom på tilbuddet på tværs af børne- og ungdomspsykiatri og pædiatri.

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

Tilbuddet giver en bedre kvalitet i patienternes udredningsforløb og det øgede tværfaglige samarbejde, herunder MDT-konferencer er en stor gevinst for patienterne.

Litteraturgennemgang

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

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

Patientgruppen *psykiatri børn og unge* indeholder indikationen: Autismespektrumforstyrrelse (forkortes ASF eller blot autisme) hos et barn eller ung med ét eller flere af følgende kliniske symptomer: mental retardering/forsinket psykomotorisk udvikling, dysmorphe træk eller epilepsi (dvs. kompleks autisme). Patientgruppen omfatter en række forskellige (sjældne) tilstande, ofte med et bredt fænotypisk spektrum og hyppige komorbiditeter, hvilket gør det vanskeligt at afgrænse patientgruppen entydigt. Litteraturgennemgangen søgte som udgangspunkt at belyse effekt af helgenomsekventering for patientgruppen som helhed.

Databasesøgning blev gennemført i juni 2023 i PubMed databasen. Søgning efter sekundærlitteratur fra de seneste 5 år resulterede i identifikation af artikler med fokus på de komorbiditeter til autisme, der er angivet for patientgruppen, herunder intellektuelt handicap/udviklingsforstyrrelser, medfødte misdannelser og/eller epilepsi, mens få artikler havde specifikt fokus på autisme. Vi besluttede derfor at supplere med søgning efter primærlitteratur.

Artikler blev screenet ud fra inklusionskriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Kun studier, der benyttede helexom- og/eller helgenomsekventering (WES/WGS), og som opgjorde en form for klinisk effekt som outcome, blev inkluderet. Studier med få 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 11 artikler, der udgør evidensgrundlag for litteraturgennemgangen, herunder syv sekundærartikler (Dansk selskab for medicinsk genetik et al. 2021; Malinowski et al. 2020; Manickam et al. 2021; Ontario Health (Quality) et al. 2020; Savatt & Myers 2021; Sheidley et al. 2022; Srivastava et al. 2019) og fire primærartikler (Bhatia et al. 2021; Chan et al. 2022; Huang et al. 2021; Lindstrand et al. 2022).

De udvalgte artikler relateret til patientgruppen *psykiatri børn og unge*

Patientgruppen *psykiatri børn og unge* omfatter alene børn og unge med kompleks autisme (dvs. autisme med samtidig komorbiditet). Studier der *alene* vedrører isoleret (essentiell) autisme er derfor ikke inkluderet i litteraturgennemgangen.

De 11 inkluderede artikler vedrører børn (n=7) eller børn og voksne (n=3), mens populationen ikke er afgrænset aldersmæssigt i én artikel, der formodes at vedrøre primært børn (Srivastava et al. 2019). Hovedparten vedrører kohorter fra og/eller studier udgået fra vestlige lande.

Tre artikler (heraf én sekundærartikel) har specifikt fokus på autismespektrumforstyrrelse (Chan et al. 2022; Dansk selskab for medicinsk genetik et al. 2021; Huang et al. 2021), mens resten vedrører bredere indikationer, herunder patienter med neuroudviklingsforstyrrelser (NDD) og/eller intellektuelt handicap (DD/ID), medfødte misdannelser og/eller epilepsi, hvor autisme forekommer hos en mindre del af patienterne, evt. som komorbiditet (Bhatia et al. 2021; Lindstrand et al. 2022; Malinowski et al. 2020; Manickam et al. 2021; Ontario Health (Quality) et al. 2020; Savatt & Myers 2021; Sheidley et al. 2022; Srivastava et al. 2019). Der er

således særligt blandt sekundærartiklerne en overvægt af studier vedrørende ID/NDD. De inkluderede artikler vurderes samlet set at være repræsentative for patientgruppen.

De 11 artikler vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser, herunder WES (n=2), WES og WGS (n=7) eller WGS (n=2), og vurderes at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Flere sekundærartikler fremhæver genetisk udredning som centralt ved diagnostisk afklaring hos børn med neuroudviklingsforstyrrelser. Foreneligt hermed findes danske anbefalinger for genetisk udredning ved autismespektrumforstyrrelse, hvor omfattende genetisk udredning med WES/WGS/genpanel anbefales hos børn og unge med autisme med neurologisk komorbiditet, syndromstigmata/misdannelser og/eller mental retardering, mens genetisk udredning ikke som udgangspunkt anbefales ved essentiel autisme (uden komorbiditet) (Dansk selskab for medicinsk genetik et al. 2021). Tilsvarende anbefaler en international klinisk retningslinje og en multidisciplinær konsensus statement omfattende genetisk udredning med WES og/eller WGS som førstevalg hos børn og unge med udviklingsforstyrrelser/intellektuelt handicap og/eller medfødte misdannelser (Manickam et al. 2021) og hos personer med neuroudviklingsforstyrrelser (Srivastava et al. 2019).

Diagnostisk udbytte varierede på tværs af de 11 artikler, hvilket blev relateret til forskelle i studiepopulation, forekomst af komorbiditet samt diagnostisk strategi mm. I studier med fokus på NDD og/eller autisme rapporteres diagnostisk udbytte for den samlede kohorte typisk omkring 15% (4-50%) ved kromosomal mikroarray, og omkring 35% (1-50%) ved omfattende genetisk udredning inkl. WES/WGS (Dansk selskab for medicinsk genetik et al. 2021; Savatt & Myers 2021; Srivastava et al. 2019). Diagnostisk udbytte er generelt højere (25-53%) ved NDD og/eller autisme med komorbiditet som fx lav IQ, neurologisk komorbiditet, syndromstigmata eller medfødte misdannelser, og lavere ved isoleret NDD/autisme (<4-31%) (Chan et al. 2022; Dansk selskab for medicinsk genetik et al. 2021; Huang et al. 2021; Lindstrand et al. 2022; Savatt & Myers 2021; Srivastava et al. 2019).

Klinisk effekt beskrives som case-eksempler, opgjort for kohorten som helhed, eller en kombination. Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives generelt som at opnå diagnostisk afklaring og dermed afslutning af en ofte langvarig diagnostisk odysse, samt mulighed for genetisk rådgivning (hos op mod 100%). Hos omkring halvdelen af patienterne estimeres den genetiske diagnose at have en klinisk konsekvens, fx i form af henvisning til yderligere udredning eller individualiseret opfølgning, fx for komorbiditeter. Hos nogle kan der være mulighed for målrettet medicinsk behandling eller evt. kliniske forsøg, ligesom diagnosen kan have betydning for adgang til fx sociale services. Hertil kommer mulighed for familieudredning samt evt. prænatal diagnostik.

Flere studier nævner begrænsninger i form af heterogene studiepopulationer publiceret i ofte små og potentielt selekterede kohorter, samt forskelle i testmetoder, diagnostisk strategi mm, hvilket begrænser sammenligning mellem og generaliserbarhed af studierne. Nogle studier nævner behov for flere studier, hvor viden om effekt af genetisk udredning rapporteres og indsamles mere systematisk.

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

Evidenssyntese

Sekundærlitteratur

De syv sekundærartikler omfatter:

1. En dansk anbefaling for genetisk udredning ved autismspektrumforstyrrelse hos primært børn og unge med nydiagnosticeret autisme. Anbefalingen er baseret på systematisk litteraturgennemgang og omfatter bl.a. brug af WES/WGS (Dansk selskab for medicinsk genetik et al. 2021).

Seks artikler med fokus på bredere indikationer, herunder ID/NDD og/eller epilepsi:

2. Systematisk review af Malinowski et al. og en arbejdsgruppe under the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Review af 167 artikler om klinisk effekt af WES/WGS hos børn og unge med udviklingsforstyrrelser/intellektuelt handicap (DD/ID) og/eller medfødte misdannelser (congenital anomalies (CA)) (Malinowski et al. 2020).
3. Health Technology Assessment (HTA) fra Canada om brug af WES/WGS hos børn og voksne med DD/ID/CA (Ontario Health (Quality) et al. 2020).
4. Klinisk retningslinje af Manickam et al. fra the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) om brug af WES/WGS hos børn og unge med DD/ID/CA (Manickam et al. 2021).
5. Meta-analyse og multidisciplinær konsensus statement fra en international ekspertgruppe om brug af WES hos personer med NDD (Srivastava et al. 2019).
6. Review om genetisk diagnostik inklusive WES hos børn og unge med NDD (Savatt & Myers 2021).
7. Systematisk review om diagnostisk udbytte og klinisk effekt af genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos børn og voksne med epilepsi (Sheidley et al. 2022).

Dansk anbefaling for genetisk udredning ved autismspektrumforstyrrelse:

Ad 1: De danske anbefalinger for genetisk udredning i klinisk regi ved autismspektrumforstyrrelser (ASF) hos børn og unge er udarbejdet af en arbejdsgruppe med medlemmer fra tre lægelige selskaber involveret i udredning af autisme (Børne og Ungdomspsykiatrisk Selskab, Dansk Neuropædiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Medicinsk Genetik). Anbefalingerne bygger på systematisk litteraturgennemgang og nationale erfaringer, og beskriver hvem der bør henvises til genetisk udredning, og hvilken udredning der bør tilbydes personer med hhv. essentiel ASF (uden komorbiditet) samt ASF+ defineret som ASF med neurologisk komorbiditet, syndromstigmata/misdannelser og/eller mental retardering (MR) (Dansk selskab for medicinsk genetik et al. 2021).

Diagnostisk udbytte

Ved kromosomal mikroarray findes patogene kopitalsvarianter (CNV) hos 4-8% (uselekeret population); hos 7-13% med ASF og epilepsi og/eller MR; og hos 25-50% med ASF og syndromstigmata. Ved omfattende genetisk analyse (genpanel, WES, WGS) findes patogene varianter hos 1-29% med ASF+ (uselekeret population), mens nogle studier fandt endnu højere udbytte ved andre neurologiske eller systemiske fund. Hos personer med essentiel ASF var udbyttet <4%.

Klinisk effekt

Klinisk konsekvens beskrives generelt som diagnostisk afklaring, genetisk rådgivning, evt. mulighed for familieudredning og/eller prænatal diagnostik. For omkring halvdelen af patienterne vurderes det, at den genetiske diagnose vil have en klinisk konsekvens som fx henvisning til yderligere udredning, opfølgning, kontrolprogram eller behandling.

Anbefalinger

- Alle patienter med ASF+ uden anden sikker ætiologi bør tilbydes omfattende genetisk udredning.
- Ved mistanke om specifikt syndrom rekvireres først relevant analyse.
- Er der ikke mistanke om specifikt syndrom, bør der tilbydes genetisk udredning med analyse for både Fragilt X, kromosomal mikroarray og omfattende genetisk analyse (WES/WGS/genpanel). Ved dysmorfier og misdannelser anbefales kromosomal mikroarray som førstevalg, mens omfattende genanalyse anbefales som førstevalg ved epilepsi uden misdannelser og dysmorfier.
- Ved essentiel ASF (uden komorbiditet) er genetisk udredning som udgangspunkt ikke indiceret.

Forfatterne beskriver udfordringer med generaliserbarhed af den tilgrundsiggende litteratur pga. heterogene studiepopulationer med ofte sværere afficerede individer, og ændret praksis for diagnosticering af autisme over tid, hvilket vanskeliggør ekstrapolering til den aktuelle danske population af børn og unge med nydiagnosticeret ASF.

Seks artikler med fokus på bredere indikationer, herunder ID/NDD og/eller epilepsi:

Ad 2, 3 og 4: Det systematiske review af Malinowski et al. (Malinowski et al. 2020) og Health Technology Assessment (Ontario Health (Quality) et al. 2020) vedrører genetisk udredning med WES/WGS hos (primært) børn og unge med NDD, herunder udviklingsforstyrrelser/intellektuelt handicap (DD/ID) inklusive autisme, og/eller medfødte misdannelser (congenital anomalies (CA)), mens isoleret/essentiel (dvs. nonsyndromisk) autisme ikke er omfattet. De to studier danner grundlag for den kliniske retningslinje om brug af WES/WGS hos børn med DD/ID/CA (Manickam et al. 2021). De tre artikler beskrives samlet her.

Ad 2: Det systematiske review af Malinowski et al. er udgivet af en arbejdsgruppe under the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), og omfatter 167 artikler om klinisk effekt af WES/WGS hos børn og unge med DD/ID/CA (Malinowski et al. 2020).

Klinisk effekt

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

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

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

Ad 3: Health Technology Assessment (HTA) af Ontario Health (Quality) undersøger klinisk effekt og sundhedsøkonomiske aspekter ved brug af WES/WGS hos personer med DD/ID/CA via forskellige metoder (Ontario Health (Quality) et al. 2020). Evidens for klinisk effekt belyses ved systematisk review af 44 studier, mens patientperspektiver belyses kvantitativt og kvalitativt ved litteraturgennemgang og interviews.

Diagnostisk udbytte

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

Klinisk effekt

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

Klinisk effekt blev rapporteret som:

- Kortsigtet aktiv ændring i klinisk håndtering hos 6.3% af alle undersøgt med WES/WGS (sv.t. 16.7% af alle der fik en genetisk diagnose).
- Ændret langsigtet opfølgning hos 17.5% af alle undersøgt med WES/WGS (sv.t. 46.4% af alle der fik en genetisk diagnose).
- Nogle studier rapporterede klinisk effekt hos 100% med en genetisk diagnose, vurderet som fx afsluttet diagnostisk odysse, mulighed for genetisk rådgivning og reproduktive muligheder.
- Undersøgelse af værdier og præferencer hos patienter/familier peger mod konsistent motivation for og gavn af at opnå en diagnose igennem genetisk diagnostik.

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

Ad 4: Den kliniske retningslinje af Manickam et al. på vegne af the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) vedrører brug af WES/WGS hos børn og unge med DD/ID/CA, baseret på meta-analyse af bl.a. de to ovenstående sekundærartikler (Malinowski et al. 2020; Ontario Health (Quality) et al. 2020) (Manickam et al. 2021).

Anbefalinger

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

Klinisk effekt

Baseret på meta-analyse opgøres klinisk effekt som:

- Kortsigtet aktiv ændring i klinisk håndtering hos 6.3-8% hos alle undersøgt med WES/WGS (inkl. patienter der ikke fik en diagnose).
- Ændret langsigtet opfølgning hos 10-17.5% af alle undersøgt med WES/WGS.

- Betydning for reproduktive beslutninger hos 9% af alle undersøgt med WES/WGS.
- Familiefokuserede outcomes, fx familieudredning hos 4% af alle undersøgt med WES/WGS.

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

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

Forfatterne nævner, at brug af WES/WGS ved isoleret autisme (uden DD/ID/CA) ikke er omfattet af den aktuelle retningslinje, men at der er igangværende studier heraf, samt at WES/WGS til andre indikationer end DD/ID/CA, herunder isoleret autisme, må forventes at vise en tilsvarende klinisk effekt.

Bemærkninger vedr. evidensniveau

Fælles for de tre sekundærartikler gælder, at der beskrives:

- betydelig heterogenitet blandt de tilgrundliggende studier ift. studiepopulation, studiedesign og anvendte metoder, og at klinisk effekt ofte blev rapporteret subjektivt, med repræsentative eksempler (cases) som dokumentation for effekt
- at evidensniveauet af de inkluderede studier generelt blev vurderet meget lavt og/eller med høj risiko for bias pga. iboende begrænsninger ved studier af sjældne sygdomme, der typisk er baseret på observationelle studier af få patienter, med fravær af randomiserede kontrollerede studier. Dette rummer risiko for bias og er vanskelige at generalisere, men er ofte eneste evidens hos patienter med sjældne sygdomme - som det også er kendt fra andre genetiske analyser, fx kromosomal mikroarray.
- Hertil kommer en ofte lang tidshorisont ift. måling af helbreds-mæssig effekt som fx morbiditet, mortalitet, klinisk håndtering eller reproduktive beslutninger.

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

Ad 5: På vegne af en international ekspertgruppe præsenterer Srivastava et al. en multidisciplinær konsensus statement om brug af WES hos personer med NDD, herunder global udviklingsforstyrrelse (GDD), intellektuelt handicap (ID) og/eller autismspektrumforstyrrelser (ASF), baseret på meta-analyse af 30 artikler (Srivastava et al. 2019).

Anbefaling

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

Diagnostisk udbytte

Diagnostisk udbytte ved WES var samlet 36% (CI: 30–43%) på tværs af de 30 studier, fordelt på hhv. 31% og 53% for hhv. isoleret NDD og NDD med følgetilstande (syndromisk NDD). Diagnostisk udbytte var 16% ved isoleret NDD inklusive hos personer primært med ASF, mens udbyttet var 39% hos personer primært med ID samt ved blandede kohorter med ID og/eller ASF. Forfatterne vurderer, at diagnostisk udbytte efter WES er

10-28% højere end diagnostisk udbytte ved kromosomal mikroarray (estimeret udbytte på 15-25%), der hidtil har været anbefalet som førstevalg ved udredning af personer med NDD.

Klinisk effekt

Klinisk effekt af en genetisk diagnose opgøres som:

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

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

Ad 6: Et review af Savatt og Myers beskriver genetisk diagnostik inklusive WES hos børn og unge med NDD, herunder global udviklingsforstyrrelse (GDD), intellektuelt handicap (ID) og/eller autismespektrumforstyrrelser (ASF) (Savatt & Myers 2021).

Diagnostisk udbytte

Diagnostisk udbytte ved hhv. kromosomal mikroarray og WES angives som mindst 15% og 35% ved ID/GDD, og mindst 10% og 15% hos personer med primært ASF. Det kumulative diagnostiske udbytte angives som mindst 50% ved ID/GDD og 25% hos personer med primært ASF. Generelt beskrives højere diagnostisk udbytte forbundet med lav IQ, neurologisk komorbiditet, syndromstigmata samt medfødte misdannelser.

Klinisk effekt

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som: diagnostisk afklaring, genetisk rådgivning inkl. mulighed for prænatal diagnostik, samt prognostisk information mhp. individualiseret opfølgning og/eller adgang til serviceydelser. Hos nogle kan der være mulighed for målrettet medicinsk behandling eller evt. kliniske forsøg. Desuden fremhæves afslutning af den diagnostiske odysse, herunder at undgå unødvendige og potentielt skadelige diagnostiske undersøgelser eller terapeutisk intervention, samt mulighed for opmærksomhed på evt. komorbiditeter på diagnosetidspunktet eller senere i livet.

Forfatterne konkluderer at NDD er hyppigt forekommende tilstande, hvor en betydelig del (op mod 25-50%) skyldes sjældne genetiske varianter, der kan identificeres ved genetisk udredning, hvor genetisk diagnostik allerede indgår i den rutinemæssige udredning af patienterne. Forfatterne konkluderer desuden, at en genetisk diagnose kan bidrage til forbedret rådgivning og behandling/støtte af patienter og deres familie.

Ad 7: Det systematiske review af Sheidley et al. belyser diagnostisk udbytte og klinisk effekt af genetisk diagnostik inkl. WES/WGS i 154 studier om børn og voksne med epilepsi, inklusive studier, hvor autisme forekom som komorbiditet (Sheidley et al. 2022).

Diagnostisk udbytte

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

Klinisk effekt

Klinisk effekt af en genetisk diagnose blev rapporteret i 43 studier som:

- Ændret antiepileptisk behandling hos 12-80% (fx ændring i medicin eller diæt).
- Ændret klinisk håndtering ud over anti-epileptisk behandling (fx medicin, tilskud, diæt eller kontrol) blev rapporteret i mange studier.
- Adgang til klinisk forsøg (2 studier).
- Prognostisk betydning, fx sværhedsgrad eller risiko for udviklingsforstyrrelse (10 studier).
- Vurdering af gentagelsesrisiko, mulighed for familieudredning og/eller reproduktive beslutninger (15 studier).
- Flere studier rapporterede psykosocial betydning, fx afslutte diagnostisk odysse eller adgang til støttegrupper.

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

Primærlitteratur

De fire primærartikler omfatter:

To artikler vedrørende autisme:

8. Studie fra Canada med WGS-analyse hos 325 børn med autismspektrumforstyrrelse (ASF), fordelt på undergrupper af patienter hhv. med og uden dysmorf. Resultaterne blev efterprøvet i uafhængig kohorte på 442 personer med ASF og dysmorf (Chan et al. 2022).
9. Case-serie fra USA med WGS-trioanalyse i seks familier med ASF mhp. udvikling af specifik diagnostisk pipeline for ASF (Huang et al. 2021).

To artikler vedrørende bredere indikationer, herunder ID/NDD og genetisk sygdom generelt:

10. Retrospektivt studie fra Sverige med sammenligning af tre diagnostiske pipelines, inkl. WGS som førstevalg, hos børn med intellektuelt handicap og/eller NDD inkl. autisme (Lindstrand et al. 2022).
11. Studie fra Singapore med genetisk diagnostik med WES eller WGS hos 196 børn (>80%) og voksne (<20%) med mistanke om genetisk betinget sygdom pga. bl.a. medfødte misdannelser og/eller udviklingsforstyrrelser inkl. autisme (Bhatia et al. 2021).

To artikler vedrørende autisme:

Ad 8: Chan et al. kombinerer WGS-data og detaljerede kliniske data til en 'genetisk score', der kan belyse hvordan genetiske varianter bidrager til forskellige undertyper af autisme, herunder ASF hhv. med og uden dysmorf. Det diagnostiske udbytte var samlet 14.1%, og signifikant højere ved ASF hos personer med dysmorf og/eller lav IQ end hos personer uden dysmorf (hhv. 25.4% og 5.9%), ligesom ASF med dysmorf var

forbundet med signifikant højere 'genetiske score', sv.t. en større byrde af sjældne genetiske varianter. Forfatterne konkluderer, at brug af genetisk score kan bidrage til at identificere kliniske undergrupper indenfor ASF på en måde, som er mere skalerbar end fx klinisk ekspertvurdering, samt potentielt bidrage til hurtigere og mere præcis diagnostisk afklaring (Chan et al. 2022).

Ad 9: Huang et al. undersøger anvendelighed af WGS specifikt ved ASF ved analyse af seks familier med ASF. Studiet fandt varianter med mulig eller sandsynlig relation til ASF hos tre probander. Klinisk effekt beskrives som mulighed for (tidlig) diagnostisk afklaring, forbedret forståelse for ASF-patofysiologi og evt. komorbiditeter, samt ændret klinisk håndtering på baggrund af de genetiske fund (fx individualiseret opfølgning og/eller mulighed for målrettet behandling). Forfatterne konkluderer, at studiet illustrerer klinisk anvendelighed og teknisk pipeline til en ASF-fokuseret genetisk rapport, samt at tidlig diagnostisk afklaring bidrager til forbedret klinisk håndtering af patienterne og deres familie (Huang et al. 2021).

De to studier beskriver begrænset generaliserbarhed af nogle kohorter/studier med ASF pga. ofte små kohorter med tendens til selektionsbias mod sværere fænotyper.

To artikler vedrørende bredere indikationer, herunder ID/NDD og genetisk sygdom generelt:

Ad 10: Lindstrand et al. sammenligner tre diagnostiske pipelines hos børn med intellektuelt handicap (ID) og/eller NDD inkl. autisme, herunder: WGS som førstevalg (kohorte 1, N=100); WGS som andet valg (kohorte 2, N=129); og kromosomal mikroarray evt. med fragilt X analyse (kohorte 3, N=421). Samlet diagnostisk udbytte var 21%. Udbyttet var signifikant højere i kohorte 1 (WGS-først (35%)) end kohorte 3 (CMA/fragilt X (11%)), med udbyttet var 26% i kohorte 2 (WGS som andet valg). Klinisk effekt beskrives som forkortet diagnostisk odysse, idet det diagnostiske forløb var 6-12 måneder kortere ved WGS-først tilgangen. Derudover blev mange udiagnosticerede patienter i kohorte 3 ikke genhenvist til genetisk udredning, og forblev dermed diagnostisk uafklarede. Omkostning per analyseret individ var 95% højere ved WGS-først end ved alene CMA/fragilt X analyse. Men pga. det højere diagnostiske udbytte ved WGS-først, var omkostning per diagnosticeret patient samlet set 36% lavere end ved analyse med alene CMA/fragilt X. Forfatterne konkluderer, at WGS-først udkonkurrerer andre diagnostiske pipelines som en tids- og omkostningseffektiv metode, der resulterer i genetisk diagnose hos 35% af henviste børn med ID/NDD. De konkluderer, at WGS-først bør erstatte kromosomal mikroarray/fragilt X-analyse, der traditionelt har været anbefalet som førstevalg til patientgruppen. Forfatterne nævner begrænsninger i form af primært singleton-WGS analyse som førstevalg, hvorved særligt *de novo* varianter kan blive overset, men trio-analyse kan forbedre udbyttet (Lindstrand et al. 2022).

Ad 11: Bhatia et al. undersøger værdien af genetisk diagnostik med WES (n=172) eller WGS (n=24) hos 196 primært børn mistænkt for genetisk betinget sygdom pga. bl.a. medfødte misdannelser og/eller NDD inkl. autisme. Samlet diagnostisk udbytte var 37.2%, med udbytte ved WES og WGS på hhv. 37.8% og 33.3%. Udbyttet var højest ved trio-analyse (40.2%) og visse fænotyper (fx 54% ved neuromuskulære fænotyper), mens udbytte hos fire patienter med autisme var 25% (én patient med komorbid DD/ID). Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som genetisk rådgivning (100%) samt ændret klinisk håndtering eller behandling hos hhv. 81% og 27%. Forfatterne konkluderer, at WES/WGS er effektivt til diagnose hos patienter med sjældne sygdomme, og bidrager til afkortet diagnostisk odysse (der i gennemsnit var 7.6 år) samt forbedret klinisk håndtering af patienterne og rådgivning af familierne. Af begrænsninger nævnes få patienter i de enkelte undergrupper, hvilket kan påvirke det diagnostiske udbytte i undergrupperne (Bhatia et al. 2021).

Bemærkning vedr. evidens

Litteraturgennemgangen omfatter syv sekundærartikler, herunder én sundhedsteknologiske vurdering, to systematiske reviews, og tre kliniske retningslinjer/anbefalinger/multidisciplinær konsensus statement, der generelt vurderes at repræsentere en højere grad af evidens, samt fire primærstudier, der generelt vurderes at have en lav grad af evidens. På trods af forskelle imellem de 11 studier, beskrives overlappende fund vedr. diagnostisk udbytte og klinisk effekt, og studierne skønnes overordnet set at være repræsentative ift. patientgruppen generelt.

En individuel vurdering af evidenskvalitet for de 11 studier via Silvi.ai er beskrevet i bilag (Metode til samt resultat af litteraturgennemgang - *psykiatri børn og unge*). Vurderingen indikerer, sv.t. hvad studierne selv anfører som begrænsninger, at de fire primærstudier er karakteriseret ved at være større eller mindre kohorter med varierende grader af follow-up (klassificeret med evidenskvalitet imellem 1b og 4), men med fravær af fx randomiserede kontrollerede studier.

De syv sekundærartikler er klassificeret med evidenskvalitet på 1a (n=3) og 2a (n=4), og repræsenterer således en relativt høj grad af evidens, når man tager det videnskabelige område i betragtning (et felt i udvikling med undersøgelse af personer med sjældne sygdomme med helgenomsekventering). Samlet indikerer vurderingen af evidenskvalitet af de 11 inkluderede artikler, at der foreligger varierende men dog relativt solid evidens for anvendelse af WGS til patientgruppen, med det forbehold, at kun tre af de 11 artikler har specifikt fokus på autismespektrumforstyrrelse, mens autisme forekommer som en undergruppe/evt. komorbiditet i de resterende 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 *psykiatri børn og unge*.

Danmark

For patientgruppen *psykiatri børn og unge* omfatter tilbuddet om helgenomsekventering følgende indikation:

Autismespektrumforstyrrelse (ASF) hos et barn eller ung, hvor en eller flere af nedenstående særlige kliniske symptomer skal være til stede sammen med ASF:

- Mental retardering / forsinket psykomotorisk udvikling
- Dysmorfe træk
- Epilepsi

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

England

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

- Mental retardering
- Medfødte misdannelser og dysmorfe syndromer
- Tidligt debuterende eller syndromisk epilepsi

I England tilbydes helgenomsekventering til ovenstående indikationer ikke med udgangspunkt i en autismespektrumforstyrrelse, som i det danske tilbud til patientgruppen *psykiatri børn og unge*.

Frankrig

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

- Mental retardering
- Udviklingsanomalier, medfødte misdannelser og dysmorfe syndromer uden mental retardering
- Tidligt debuterende lægemiddelresistent epilepsi
- Autismespektrumforstyrrelse eller svære, tidligt debuterende neuroudviklingsforstyrrelser – uden monogen mental retardering
- Syndromisk skizofreni

Sverige

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

Opsummering af tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen *psykiatri børn og unge* 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 tilbuddet i de nævnte lande, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer.

For detaljeret gennemgang af overlap imellem tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen *psykiatri børn og unge* henvises til tabel herunder.

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

I anbefalingerne beskrives, at der efter specialistnetværkets bedste vurdering ikke rutinemæssigt tilbydes udredning med helgenomsekventering, på nær i enkelte lande såsom Frankrig og Island.

Overlappende indikationer i sammenlignelige lande for patientgruppen *psykiatri børn og unge* (udgangspunktet er de danske indikationer)

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

Danmark: Indikationer for patientgruppen <i>psykiatri børn og unge</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
Autismespektrumforstyrrelse (ASF) hos et barn eller ung, hvor en eller flere af nedenstående særlige kliniske symptomer skal være til stede sammen med ASF: Mental retardering/forsinket psykomotorisk udvikling. Dysmorfe træk. Epilepsi.	Mental retardering. Medfødte misdannelser og dysmorfe syndromer. Tidligt debuterende eller syndromisk epilepsi.	Autismespektrumforstyrrelse eller svære, tidligt debuterende neuroudviklingsforstyrrelser – uden monogen mental retardering. Mental retardering. Udviklingsanomalier, medfødte misdannelser og dysmorfe syndromer uden mental retardering. Tidligt debuterende lægemiddelresistent epilepsi.	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. I forskningsartikel af Stranneheim et al. (Stranneheim et al. 2021) beskrives erfaringer med klinisk helgenomsekventering ved sjældne sygdomme fra universitetshospitalet i Stockholm i perioden 2015 til 2019. Vurderet ud fra de rekvirerede analyser, blev helgenomsekventering tilbudt til indikationerne alvorlig infantil epilepsi, mental retardering og misdannelsessyndromer samt targeted gene panel og OMIM morbid gene panel, hvori der kan være psykiatriske sygdomme.

Referenceliste

- Bhatia NS, Lim JY, Bonnard C, Kuan JL, Brett M, et al. 2021. Singapore Undiagnosed Disease Program: Genomic Analysis aids Diagnosis and Clinical Management. *Arch Dis Child*. 106(1):31–37
- 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
- Chan AJS, Engchuan W, Reuter MS, Wang Z, Thiruvahindrapuram B, et al. 2022. Genome-wide rare variant score associates with morphological subtypes of autism spectrum disorder. *Nat Commun*. 13(1):
- Dansk selskab for medicinsk genetik, Dansk neuropædiatrisk selskab, Børne og ungdomspsykiatrisk selskab. 2021. Genetisk udredning ved Autisme Spektrum forstyrrelse
- 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):
- Huang J, Liu J, Tian R, Liu K, Zhuang P, et al. 2021. A Next Generation Sequencing-Based Protocol for Screening of Variants of Concern in Autism Spectrum Disorder. *Cells*. 11(1):
- Lindstrand A, Ek M, Kvarnung M, Anderlid BM, Björck E, et al. 2022. Genome sequencing is a sensitive first-line test to diagnose individuals with intellectual disability. *Genet Med*. 24(11):2296–2307
- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, et al. 2020. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med*. 22(6):986–1004
- Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, et al. 2021. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 23(11):2029–37
- 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
- Savatt JM, Myers SM. 2021. Genetic Testing in Neurodevelopmental Disorders. *Front Pediatr*. 9:
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghera D, Liberati A, et al. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 350:
- Sheidley BR, Malinowski J, Bergner AL, Bier L, Gloss DS, et al. 2022. Genetic testing for the epilepsies: A systematic review. *Epilepsia*. 63(2):375–87
- Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, et al. 2019. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 21(11):2413–21
- Stenzinger A, Moltzen EK, Winkler E, Molnar-Gabor F, Malek N, et al. 2023. Implementation of precision medicine in healthcare—A European perspective. *J Intern Med*
- Stranneheim H, Lagerstedt-Robinson K, Magnusson M, Kvarnung M, Nilsson D, et al. 2021. Integration of whole genome sequencing into a healthcare setting: high diagnostic rates across multiple clinical entities in 3219 rare disease patients. *Genome Med*. 13(1):
- Bhatia NS, Lim JY, Bonnard C, Kuan JL, Brett M, et al. 2021. Singapore Undiagnosed Disease Program: Genomic Analysis aids Diagnosis and Clinical Management. *Arch Dis Child*. 106(1):31–37
- 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
- Chan AJS, Engchuan W, Reuter MS, Wang Z, Thiruvahindrapuram B, et al. 2022. Genome-wide rare variant score associates with morphological subtypes of autism spectrum disorder. *Nat Commun*. 13(1):
- Dansk selskab for medicinsk genetik, Dansk neuropædiatrisk selskab, Børne og ungdomspsykiatrisk selskab. 2021. Genetisk udredning ved Autisme Spektrum forstyrrelse

- 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):
- Huang J, Liu J, Tian R, Liu K, Zhuang P, et al. 2021. A Next Generation Sequencing-Based Protocol for Screening of Variants of Concern in Autism Spectrum Disorder. *Cells*. 11(1):
- Lindstrand A, Ek M, Kvarnung M, Anderlid BM, Björck E, et al. 2022. Genome sequencing is a sensitive first-line test to diagnose individuals with intellectual disability. *Genet Med*. 24(11):2296–2307
- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, et al. 2020. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med*. 22(6):986–1004
- Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, et al. 2021. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 23(11):2029–37
- 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
- Savatt JM, Myers SM. 2021. Genetic Testing in Neurodevelopmental Disorders. *Front Pediatr*. 9:
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghera D, Liberati A, et al. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 350:
- Sheidley BR, Malinowski J, Bergner AL, Bier L, Gloss DS, et al. 2022. Genetic testing for the epilepsies: A systematic review. *Epilepsia*. 63(2):375–87
- Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, et al. 2019. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 21(11):2413–21
- Stenzinger A, Moltzen EK, Winkler E, Molnar-Gabor F, Malek N, et al. 2023. Implementation of precision medicine in healthcare—A European perspective. *J Intern Med*
- Stranneheim H, Lagerstedt-Robinson K, Magnusson M, Kvarnung M, Nilsson D, et al. 2021. Integration of whole genome sequencing into a healthcare setting: high diagnostic rates across multiple clinical entities in 3219 rare disease patients. *Genome Med*. 13(1):

Ordforklaring

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

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

Bilag til statusrapport



Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data

Status på implementering af helgenomsekventering

Antal helgenomsekventering per patientgruppe

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

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

Procestid

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

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

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Litteraturgennemgang

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

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

For uddybet metodebeskrivelse for litteraturgennemgang - se bilag 2.

Internationale erfaringer

Internationale erfaringer består af to dele:

a) Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen i sammenlignelige lande

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

b) Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

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

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

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

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

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

Klinikerperspektiv

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

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

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

Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang

Baggrund

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

Litteraturgennemgangen indeholder følgende elementer:

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

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

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

Systematisk litteraturgennemgang, PICO modellen

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

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

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

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

Søgeprotokol for systematisk litteraturgennemgang

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

Administrative Bibliotek og SST har og vil bidrage med faglig sparring i forhold til udvikling af søgestrategi for de konkrete patientgrupper, valg af metoder/værktøjer, fastlæggelse af søgetermer mm. NGC er overordnet ansvarlig for litteraturgennemgangen.

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

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

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

Inklusions- og eksklusionskriterier

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

Overordnede inklusions- og eksklusionskriterier (kort)

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

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

Informationskilder

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

Søgestrategi

Databasesøgning i to trin

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

Publikationstyper

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

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

Informationskilder

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

Referencesøgning

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

Sprog og periode

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

Søgetermer

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

Screening, selektion og behandling af data

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

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

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

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

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

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

Ved screening på artikelniveau inddeles publikationer i følgende tre kategorier:

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

Dataekstrahering

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

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

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

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

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

Kvalitetsvurdering/vurdering af risiko for bias

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

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

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

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

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

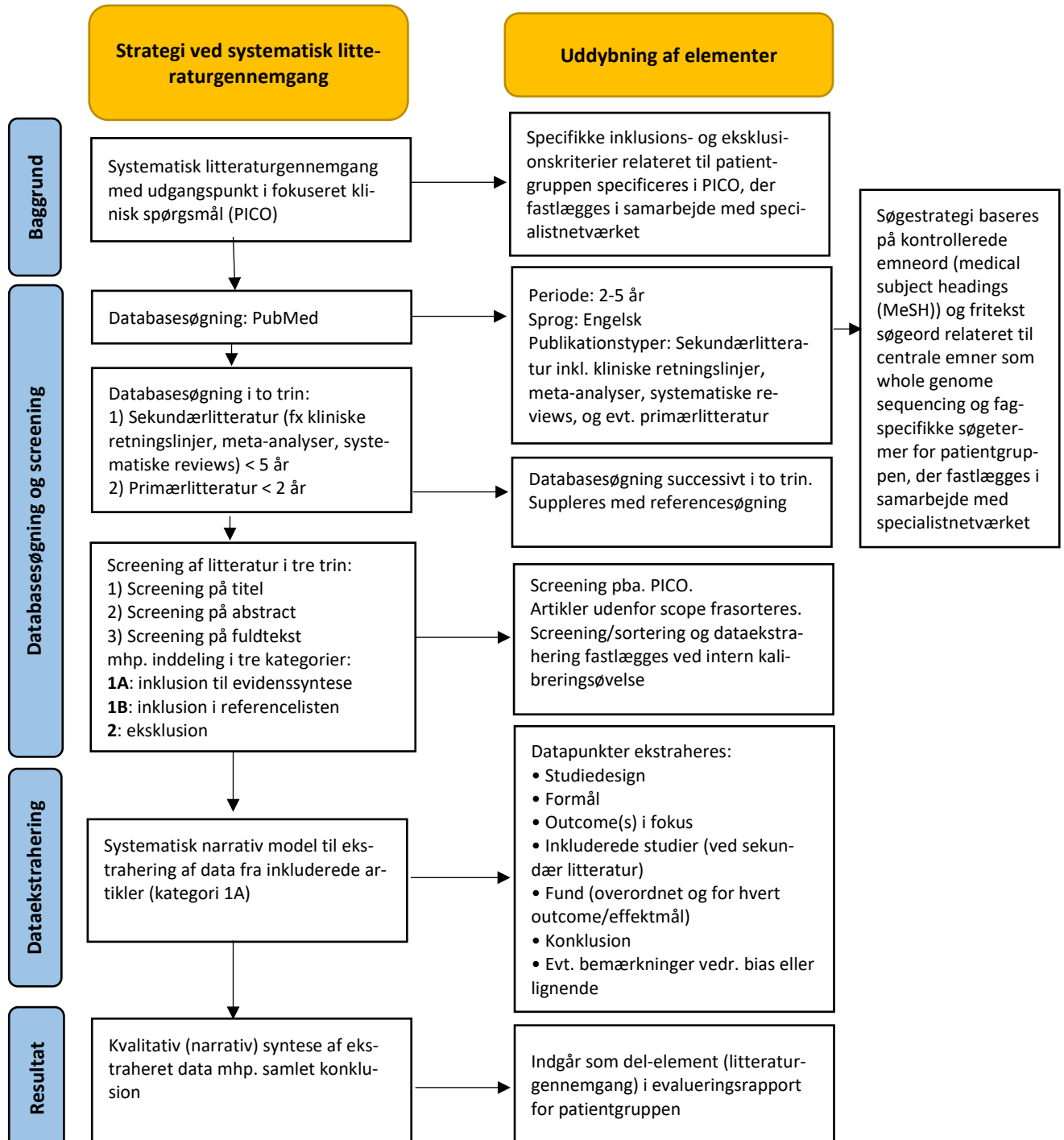
Beskrivelse af resultaterne

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

Referencer

- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, et al. 2020. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med.* 22(6):986–1004
- Ontario Health (Quality), Willcocks D, Soulodre C, Zierler A, Cowan K, et al. 2020. Ontario Health (Quality). Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 20(11):1
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghera 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 *psykiatri børn og unge* 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 hos børn og unge med neuroudviklingsforstyrrelser, herunder autismspektrumforstyrrelser (forkortet ASF), hvor der mistænkes en (mono)genetisk ætiologi. Der er tiltagende evidens for brug af omfattende genetiske analyser som diagnostisk værktøj, mens konkret klinisk effekt af WES/WGS er mindre velbelyst (se eks. Hayeems et al. 2020 vedr. manglende etablerede metoder til måling/vurdering af klinisk effekt af WES/WGS (Hayeems et al., 2020)).

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen *psykiatri børn og unge*

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) ved mistanke om (mono)genetisk betinget tilstand hos børn og unge med autismspektrumforstyrrelse (ASF) kombineret med ét eller flere af følgende kliniske symptomer: mental retardering/forsinket psykomotorisk udvikling, dysmorfe træk eller epilepsi (dvs. kompleks autisme), som defineret i patientgruppen psykiatri børn og unge?

Det fokuserede kliniske spørgsmål er godkendt af specialistnetværk for *psykiatri børn og unge* den 9. maj 2023.

Herunder følger hhv. *inklusionskriterier* og *eksklusionskriterier* for patientgruppen *psykiatri børn og unge*.

Inklusionskriterier

Population (P)

- Børn og unge < 18 år, hvor der er mistanke om en (mono)genetisk betinget tilstand på baggrund af autismspektrumforstyrrelse (ASF) kombineret med ét eller flere af følgende kliniske symptomer: mental retardering/forsinket psykomotorisk udvikling, dysmorfe træk eller epilepsi (dvs. kompleks autisme), som defineret i patientgruppen psykiatri børn og unge.
- Tilstanden skal være dokumenteret/diagnosticeret inden 18-årsalderen.
- Studier der omfatter børn og unge vil blive prioriteret. Studier der omfatter både børn og voksne kan indgå, såfremt tilstanden er dokumenteret/diagnosticeret før 18-årsalderen (hos voksne), og såfremt børn/unge udgør en væsentlig andel af studiepopulationen.

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, livsstilsændringer eller lignende) 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 kompleks autisme med en kendt genetisk diagnose forud for WES/WGS.
- Patienter/familier med autismspektrumforstyrrelse, hvor der ikke samtidig forekommer fx mental retardering/forsinket psykomotorisk udvikling, dysmorphe træk og/eller epilepsi (dvs. såkaldt simpel/essentiel eller isoleret autisme).
- Studier der alene omfatter voksne (>18 år).
- WES/WGS foretaget alene som led i prænatal genetisk diagnostik.

Begrundelse for afgrænsning:

Patientgruppen *psykiatri børn og unge* er yderst heterogen, og vanskelig at beskrive og afgrænse fyldestgørende, hvorfor der er valgt en bred fænotypisk afgrænsning af populationen. 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 udført som 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 varierer betydeligt afhængigt af den undersøgte population/indikation (fænotype), selektion (kohorte), setting (fx klinik/forskning), diagnostisk strategi mm, og formentlig vil udvikle sig over tid. Det vurderes derfor ikke meningsfuldt at fokusere alene på diagnostisk udbytte for den samlede patientgruppe, som en del af litteraturgennemgangen.

Reference

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

Resultat af litteraturgennemgang

Søgestrategi og procedure for udvælgelse af studier

Søgestrategi - databasesøgning

Patientgruppen *psykiatri børn og unge* indeholder indikationen: Autismespektrumforstyrrelse (ASF) hos et barn eller ung med ét eller flere af følgende kliniske symptomer: mental retardering/forsinket psykomotorisk udvikling, dysmorfe træk eller epilepsi (dvs. kompleks autisme). I samarbejde med specialistnetværket blev besluttet en søgestrategi hvor der som udgangspunkt søges efter sekundærlitteratur til belysning af effekt af helgenomsekventering for patientgruppen som helhed. Hvis der ikke identificeres (tilstrækkelig) relevant sekundærlitteratur, søges efter primærlitteratur.

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

Søgningen resulterede i identifikation af flere studier vedr. intellektuelt handicap, udviklingsforstyrrelser, medfødte misdannelser og/eller epilepsi, men kun få artikler havde specifikt fokus på autismespektrumforstyrrelse. Vi besluttede derfor at gå videre med søgning efter primærlitteratur.

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

Søgningen resulterede i et større antal primærartikler, hvorfor der var behov for at afgrænse omfanget. Artikler der vedrører få patienter (fx færre end 10-15 patienter) og/eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme blev ekskluderet, for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur, ligesom studier der ikke opgjorde resultater for personer med autismespektrumforstyrrelser blev ekskluderet. 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	5/6-2023
Primærlitteratur	PubMed	7/6-2023

Søgekriterier

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

Søgeprotokol - sekundærlitteratur

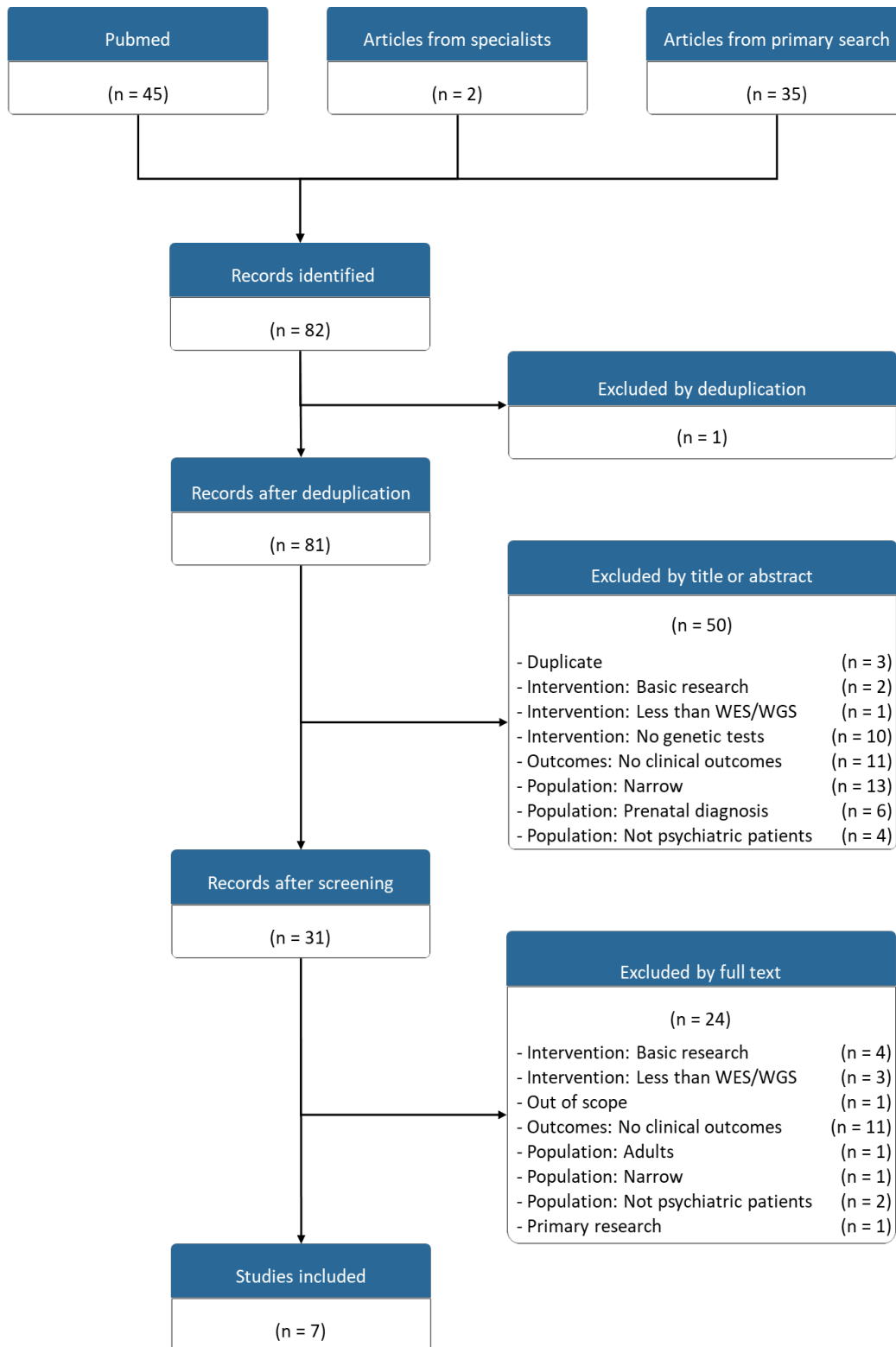
Search	Query	Results
#1	Search: "child development disorders, pervasive/diagnosis"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/etiology"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/genetics"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/metabolism"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder*[tiab] OR "autism*[tiab] OR "developmental disabilities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "developmental disabilities/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/diagnosis"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability*[tiab] OR "developmental delay*[tiab] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/congenital"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/etiology"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic encephalopath*[text word] OR "childhood epileps*[text word] Sort by: Most Recent	183,897
#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]) AND ("child development disorders, pervasive/diagnosis"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/etiology"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/genetics"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/metabolism"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder*[tiab] OR "autism*[tiab] OR "developmental disabilities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "developmental disabilities/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/diagnosis"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability*[tiab] OR "developmental delay*[tiab] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/congenital"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/etiology"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic encephalopath*[text word] OR "childhood epileps*[text word]) Sort by: Most Recent	9,798
#3	Search: (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter] OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "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])) 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 ("child development disorders, pervasive/diagnosis"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/etiology"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/genetics"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/metabolism"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder*[tiab] OR "autism*[tiab] OR "developmental disabilities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "developmental disabilities/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/diagnosis"[MeSH	75

Search	Query	Results
	Terms] OR "intellectual disability/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability"[tiab] OR "developmental delay"[tiab] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/congenital"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/etiology"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic encephalopath"[text word] OR "childhood epileps"[text word])) Sort by: Most Recent	
#4	Search: ("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title]) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion"[Title] OR "consensus statement"[Title] OR "expert statement"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "scientific statement"[Title])) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc"[Text Word]) OR "Genetic test"[Text Word] OR "Next generation sequenc"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test"[text word] OR "Exome sequencing"[text word] OR "Genome sequencing"[text word]) AND ("child development disorders, pervasive/diagnosis"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/etiology"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/genetics"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/metabolism"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder"[tiab] OR "autism"[tiab] OR "developmental disabilities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "developmental disabilities/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/diagnosis"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability"[tiab] OR "developmental delay"[tiab] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/congenital"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/etiology"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic encephalopath"[text word] OR "childhood epileps"[text word])))) Sort by: Most Recent	46
#5	Search: ("english"[Language]) AND (("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title]) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion"[Title] OR "consensus statement"[Title] OR "expert statement"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "scientific statement"[Title])) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc"[Text Word]) OR "Genetic test"[Text Word] OR "Next generation sequenc"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test"[text word] OR "Exome sequencing"[text word] OR "Genome sequencing"[text word]) AND ("child development disorders, pervasive/diagnosis"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/etiology"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/genetics"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/metabolism"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder"[tiab] OR "autism"[tiab] OR "developmental disabilities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "developmental disabilities/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/diagnosis"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability"[tiab] OR "developmental delay"[tiab] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/congenital"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/etiology"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic encephalopath"[text word] OR "childhood epileps"[text word])))) Sort by: Most Recent	45

Resultat af litteratursøgning – sekundærlitteratur

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Søgeprotokol - primærlitteratur

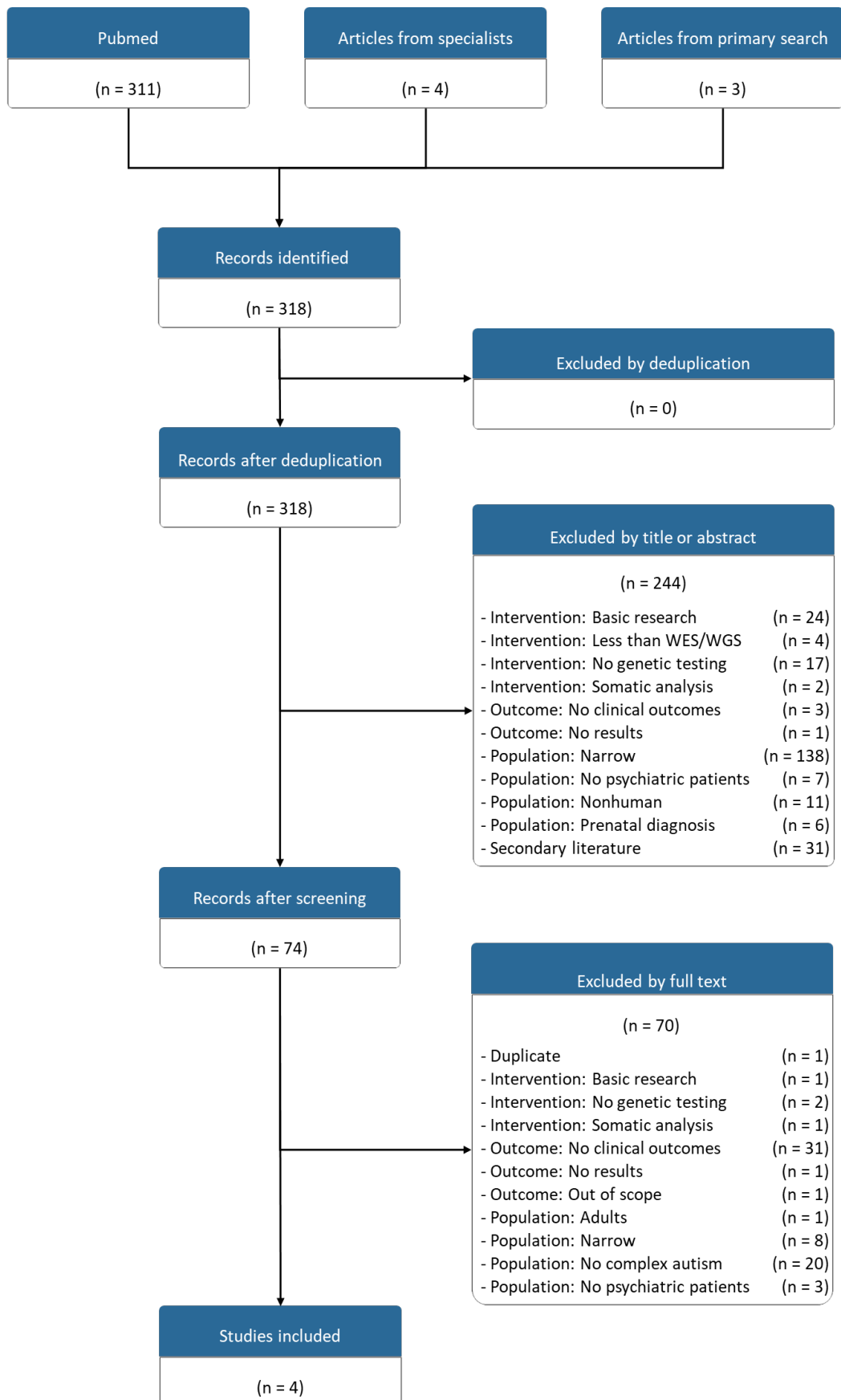
Search	Query	Results
#1	Search: "child development disorders, pervasive/diagnosis"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/etiology"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/genetics"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/metabolism"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder*[tiab] OR "autism*[tiab] OR "developmental disabilities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "developmental disabilities/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/diagnosis"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability*[tiab] OR "developmental delay*[tiab] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/congenital"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/etiology"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic encephalopath*[text word] OR "childhood epileps*[text word] Sort by: Most Recent	183,897
#2	Search: ("Whole Genome Sequencing"[Mesh:NoExp] OR ("whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*[Text Word] OR "genome sequenc*[Text Word]) AND ("child development disorders, pervasive/diagnosis"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/etiology"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/genetics"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/metabolism"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder*[tiab] OR "autism*[tiab] OR "developmental disabilities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "developmental disabilities/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/diagnosis"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability*[tiab] OR "developmental delay*[tiab] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/congenital"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/etiology"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic encephalopath*[text word] OR "childhood epileps*[text word]) Sort by: Most Recent	903
#3	Search: ("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND ("Whole Genome Sequencing"[Mesh:NoExp] OR ("whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*[Text Word] OR "genome sequenc*[Text Word]) AND ("child development disorders, pervasive/diagnosis"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/etiology"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/genetics"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/metabolism"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder*[tiab] OR "autism*[tiab] OR "developmental disabilities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "developmental disabilities/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/diagnosis"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability*[tiab] OR "developmental delay*[tiab] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/congenital"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/etiology"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic encephalopath*[text word] OR "childhood epileps*[text word]) Sort by: Most Recent	318
#4	Search: ("english"[Language]) AND ("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND ("Whole Genome Sequencing"[Mesh:NoExp] OR ("whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*[Text Word] OR "genome sequenc*[Text Word]) AND ("child development disorders, pervasive/diagnosis"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/etiology"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/genetics"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/metabolism"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder*[tiab] OR "autism*[tiab] OR "developmental disabilities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "developmental disabilities/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/diagnosis"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability*[tiab] OR "developmental delay*[tiab] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/congenital"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/etiology"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic encephalopath*[text word] OR "childhood epileps*[text word]) Sort by: Most Recent	314
#5	Search: (("Animals"[Mesh]) OR (animal*)) NOT (("Humans"[Mesh]) OR (human*)) Sort by: Most Recent	4,935,369
#6	Search: ("english"[Language]) AND ("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND ("Whole Genome Sequencing"[Mesh:NoExp] OR ("whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR	311

Search	Query	Results
	"WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word] OR "genome sequenc*" [Text Word]) AND ("child development disorders, pervasive/diagnosis"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/etiology"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/genetics"[MeSH Terms] OR "child development disorders, pervasive/metabolism"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/diagnosis"[MeSH Terms] OR "autistic disorder/genetics"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder*" [tiab] OR "autism*" [tiab] OR "developmental disabilities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "developmental disabilities/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/diagnosis"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability*" [tiab] OR "developmental delay*" [tiab] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/congenital"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/diagnosis"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/etiology"[MeSH Terms] OR "epileptic syndromes/genetics"[MeSH Terms] OR "epileptic encephalopath*" [text word] OR "childhood epileps*" [text word])))) NOT (((("Animals"[Mesh]) OR (animal*)) NOT (((("Humans"[Mesh]) OR (human*))))) Sort by: Most Recent	

Resultat af litteratursøgning – primærlitteratur

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for primærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Samlet resultat af litteraturgennemgang

Databasesøgning og screening resulterede i inklusion af i alt syv sekundærartikler (Dansk selskab for medicinsk genetik et al. 2021; Malinowski et al. 2020; Manickam et al. 2021; Ontario Health (Quality) et al. 2020; Savatt & Myers 2021; Sheidley et al. 2022; Srivastava et al. 2019) og fire primærartikler (Bhatia et al. 2021; Chan et al. 2022; Huang et al. 2021; Lindstrand et al. 2022).

Referencer angivet af specialistnetværket blev importeret manuelt til søgningerne og vurderet mhp. evt. inklusion sammen med artikler fundet ved databasesøgningen, som illustreret i ovenstående flowdiagrammer. Artikler som både var angivet af specialistnetværket og fundet ved databasesøgningen blev fjernet som dubletter. I alt blev fire artikler fra specialistnetværket inkluderet til litteraturgennemgangen (Dansk selskab for medicinsk genetik et al. 2021; Huang et al. 2021; Savatt & Myers 2021; Srivastava et al. 2019). Vurdering af alle referencer fra specialistnetværket fremgår af oversigt sidst i dokumentet.

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

Resumé af 11 artikler inkluderet til evidenssyntese

Forklaring til tabeller med resumé:

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

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

For uddybende information henvises til artiklerne.

Sekundærlitteratur

Tabel: Baggrundsinformation for sekundærlitteratur vedr. psykiatri børn og unge

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations	Evidence level (Oxford)
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik et al., 2021	Genetisk udredning ved Autisme Spektrum forstyrrelse	Personer med autismespektrumforstyrrelser (ASF), herunder personer med essentiel autisme (uden komorbiditet) samt ASF+ defineret som ASF med neurologisk komorbiditet, syndromstigmata/misdannelser	Danmark	Fokus på børn og unge med nydiagnosticeret ASF	Nationale anbefalinger for genetisk udredning ved ASF	Guidelinegruppe-medlemmer fra Børne og Ungdomspsykiatrisk Selskab (BUP-DK), Dansk Neuropædiatrisk Selskab (DNPS) og Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG). Arbejdsprocess og kommissoriet blev godkendt af selskaberne. Guidelinerapporten er udarbejdet af medlemmerne i perioden 2018-2021, baseret på systema-	Kromosom mikroarray (KMA) og omfattende genetisk analyse (WES, WGS og/eller genpanel)	Der er flere udfordringer i forhold til generaliserbarhed: En del studier er udført på små børns populationer, hvor der er tungere autismesygdomsload og større forekomst af mental retardering (MR). Ældre studier vil være præget af en anden diagnostisk praksis, hvor man i nyere tid stiller ASF-diagnoser også hos individer med mildere symptomer. Dette gør sammenligning af studier, og ekstrapolering til den	2a (expert guidelines based on literature review)

		og/eller mental retardering (MR).				tisk litteraturgen- nemgang, erfaringer fra landets geneti- ske laboratorier og drøftelser, samt hø- ringsproces forud for godkendelse i selskaberne.		aktuelle danske popula- tion af børn og unge med nydiagnosticeret ASF, vanskelig. Vi har derfor ladet de mest re- præsentative studiers estimerer veje tungest.	
Malinowski et al. and ACMG, 2020	Systematic evidence- based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability.	Patients with congenital anomalies (CA), devel- opmental de- lay (DD), or intellectual disability (ID) diagnosed before 18 years, includ- ing patients with autism spectrum disorders (ASF) in some studies	Internat- ional	Chil- dren	System- atic evi- dence- based review (SER)	A working group under the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) performed a SER of primary literature from January 2007 to March 2019 describing health, clinical, reproductive, and psychosocial outcomes resulting from ES/GS in patients with CA/DD/ID. Studies in patients with isolated, nonsyndromic autism without CA or DD/ID were excluded. Narrative synthesis of 167 included studies. Most studies (79%) had <20 patients, while 36 had ≥ 20 patients.	Specifically only includes reporting of outcomes from exome sequencing (ES) or genome sequencing (GS)	We found substantial inherent limitations to the included studies: Most were observational (case reports /-series), with risk of bias and lack of generalizability, but often the only form of evidence in patients with rare diseases. There was substantial heterogeneity among indications and studies. Reporting of outcomes was not uniform or complete, with focus on genetic diagnosis rather than health outcomes, and often with only representative case examples documenting outcomes of interest. Few studies reported if change in management improved the clinical course. Moreover, outcome measures of mor-	2a (Systematic review of good evidence)

								bidity, mortality, or family planning have long time horizons that are difficult to measure. Consequently, evidence supporting or refuting usefulness of ES/GS for patients with CA/DD/ID is significantly heterogeneous in terms of quality, methods, and reporting, as seen with CMA.	
Manickam et al. and ACMG, 2021	Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).	Patients with one or more congenital anomalies (CA) with onset prior to age 1 year or developmental delay (DD) or intellectual disability (ID) with onset prior to age 18 years. Patients with isolated autism without ID or CA were not included.	USA	Children	Evidence-based clinical guideline based on systematic review	Clinical guideline from the American Board of Medical Genetics and Genomics (ACMG). The Pediatric Exome Sequencing/Genome Sequencing Guideline Work Group used GRADE-based evidence from a recent ACMG systematic review and an Ontario Health Technology Assessment to develop evidence summaries and health-care recommendations for use of ES/GS in children with CA/DD/ID. Isolated autism without ID or	Specifically only includes exome sequencing (ES) or genome sequencing (GS)	Limitations include: Evidence-based guidelines for rare diseases is challenging due to heterogeneity of genetic diagnoses and variation in timing of diagnosis/intervention. Randomized clinical trials (RCT) for diagnosis or treatment lack due to their rarity and no equivalent comparison. Most are case reports/-series with limited long-term outcomes. While receiving a diagnosis clearly offers direct clinical benefits for patients/families, quality of evidence of clinical utility was formally rated very low due to paucity of RCTs	1a (Systematic review and meta-analysis of high quality studies, synthesised into expert clinical guideline)

						CA is out of scope for this recommendation but evaluation of ES/GS studies is ongoing. Extensive internal and external peer review before approval. Outcomes in focus included: (1) short-term active clinical management, (2) long-term clinical management, (3) reproductive-focused outcomes, (4) family-focused outcomes, (5) diagnostic yield, (6) psychosocial/behavioral outcomes, and (7) other relating to cost-effectiveness, equity and implementation.		and reliance on observational studies with a higher risk of bias. The quality of evidence evaluating comparative diagnostic yield is moderate. There is growing evidence of value of re-analysis of ES/GS data, but optimal timing and strategy are still not clear, and improvements in analytic tools (i.e. for structural variants), knowledge, and public databases must be considered. Pairing genomics and omics-data may improve yield and actionability. Clinical management will improve with increased knowledge of the underlying (rare) disease, but more substantially is potential future advancements of i.e. targeted treatments or gene therapy.	
Ontario Health (Quality) et al. 2020	Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple	People with unexplained developmental disabilities (DD) or multiple congenital	International / HTA from Canada.	Children and adults, though the authors	Systematic literature review and Meta-analysis	HTA addressing clinical evidence and economical evidence (not addressed here): Clinical evidence gathered through	Specifically focus on genome-wide sequencing including whole exome and whole genome	Overall, risk of bias among the 44 included studies was high, and the quality of the evidence was assessed as very low (GRADE) owing to the limitations of risk	1a (Systematic review and meta-analysis with

	Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment.	anomalies (CA), including patients with autism spectrum disorders (ASF) in some studies; as well as people with multisystem involvement or rare diseases otherwise not specified		comment that most studies were biased toward children		systematic literature review and meta-analysis, Prospero CRD42019123619. Search in 5 databases until 2019 and snowballing. Due to the large body of primary literature, evidence was mainly drawn from systematic reviews. Risk of bias and quality of evidence assessed by RoBANS and GRADE. Narrative evidence synthesis. 44 studies (5 systematic reviews) were included. Studies on nonsyndromic autism with no comorbidities (e.g. ID/DD/CA) were excluded. Quantitative and qualitative evidence on patient preferences and values collected through literature and interviews.	sequencing (WES/WGS)	of bias, inconsistency, indirectness, and precision. Study-limitations discussed are related to the economic model, not the clinical literature review.	large amount of high quality primary and systematic reviews)
--	---	--	--	---	--	---	----------------------	---	--

Savatt & Myers, 2021	Genetic Testing in Neurodevelopmental Disorders	Patients with neurodevelopmental disorders (NDD) including global developmental delay (GDD), intellectual disability (ID), or autism spectrum disorder (ASF)	USA	Children and adolescents	Review	The scope of this review is diagnostic genetic evaluation of children and adolescents with NDD, particularly GDD, ID, or ASF, for which there are existing guidelines for genetic testing. We provide overview of the value of clinical genetic testing; common tests, diagnostic yield, implementation of clinical genetic testing, and future directions, including emerging indications for genetic testing for a broader range of NDDs and forthcoming technologies.	Chromosomal microarray (CMA), exome sequencing (ES), fragile X analysis	Heterogeneous study designs and methodologies limit conclusions that can be drawn regarding diagnosis-specific diagnostic yields.	2a (Review of mixed quality of studies)
Sheidley et al. 2022	Genetic testing for the epilepsies: A systematic review	Patients with epilepsy, including patients with comorbid autism spectrum disorders (ASF) in some studies	International	Children and adults	Systematic evidence review	We performed a PRISMA-based SER, using PubMed, Embase, CINAHL, and Cochrane Central through December of 2020. We included 154 studies with genetic testing in cohorts (n ≥ 10) ascertained for epi-	Systematic review of studies using a range of genetic testing, including genome sequencing (GS) and exome sequencing (ES).	Limitations to included studies: Considerable heterogeneity among studies, cohorts/phenotypes, testing methods, diagnostic strategy etc. Lack of prospectively ascertained cohorts with systematic collection of information i.e. on phenotype and on clinical	1a (Systematic literature review and meta analysis of cohort studies)

						lepsy. Neurodevelopmental phenotypes (NDDs) including ASF was described in 45 studies. Quality assessment by ROBINS-I. We estimated diagnostic yields with random effects meta-analyses from 154 studies, with subgroup analysis of yield in subsets of neurodevelopmental disabilities such as autism spectrum disorder (ASF), ID, or DD; and narratively synthesized NYOs (nonyield outcomes i.e. changes in treatment and/or management, prognostic information, recurrence risk determination, and genetic counseling) from 43 of the 154 studies.		impact and utility of genetic diagnoses. Limitation to the SER included: Limit to English-language papers. Fairly strict inclusion criteria (ascertainment for primary epilepsy; no single-gene analysis). No grey literature included, which may limit emerging or other relevant data.	
Srivastava et al. 2019	Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is	Individuals with isolated neurodevelopmental disorders	International	Not specified but presumed	Meta-analysis and multidisciplinary	The NDD Exome Scoping Review Work Group performed scoping review and meta-analysis to investigate	Review and meta-analysis of specifically exome sequencing	Limitations include: The scoping review focused on ID and/or ASF where recommendations for genetic testing already exist. For reasons of	2a (Scoping review and meta-

	a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neuro-developmental disorders.	(NDD), including global developmental delay (GDD), intellectual disability (ID) and/or autism spectrum disorder (ASF); or NDD plus associated conditions (i.e. syndromic).		mainly children	consensus statement	diagnostic yield of ES for NDDs. Study question: For individuals with NDDs, what is the diagnostic yield of ES compared with CMA? PubMed searched from 2014-june 2018 for studies with >10 participants with NDD defined as GDD, ID, and/or ASF. Diagnostic yield from 30 included articles determined by a random-effects model using logistic regression.		consistency our search strategy was strict, i.e. excluded less specific phenotypes such as "developmental delay" instead of GDD, potentially excluding relevant articles. We made inferences about the population in n= 9 studies (e.g., presuming "ID/DD" is ID/GDD). Several studies lacked formal definition of the basis for ASF or ID/GDD. The study populations were heterogeneous even in the isolated NDD group. Further, certain studies with heterogeneous cohorts were excluded if we could not ascertain the number of individuals with NDD.	analysis of primary research and expert consensus)
--	---	--	--	-----------------	---------------------	---	--	--	--

Tabel: Resultater for sekundærlitteratur vedr. psykiatri børn og unge

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik et al., 2021	På baggrund af den tilgængelige videnskabelige litteratur og erfaringer fra landets genetiske laboratorier	Diagnostisk udbytte: Ved KMA påvises patogene CNV'er hos 4-8% af personer med ASF (uselekteret population), hos 7-13% med ASF og epilepsi og/eller MR, og hos 25-50% med ASF og	Klinisk konsekvens af en genetisk diagnose beskrives generelt som diagnostisk afklaring, genetisk rådgivning, evt. mulighed for familieudredning og/eller prænatal diagnostik.	N/A	Anbefalinger: • Omfattende genetisk udredning bør tilbydes til alle patienter med ASF+ uden anden sikker ætiologi. • Ved mistanke om specifikt syndrom rekvireres relevant analyse.

	rier skal guideline-gruppen undersøge, hvilke analyser der er relevante og til hvem og hvornår, samt tage stilling til mere etiske aspekter bl.a. sekundære fund og VUS.	syndromtegn. Ved omfattende genetisk analyse (genpanel, WES, WGS) findes patogene varianter hos 1-29% (uselekeret population), hos 8-29% med ASF+ mens nogle studier fandt endnu højere udbytte ved andre neurologiske eller systemiske fund, mens udbytte var <4% hos personer med essentiel ASF.	For omkring halvdelen af patienterne vurderes det, at den genetiske diagnose vil have en klinisk konsekvens (f.eks. henvisning til yderligere udredning, opfølgning, kontrolprogrammer eller behandling).		• Er der ikke mistanke om specifikt syndrom bør der tilbydes genetisk udredning med analyse for Fragilt-X, KMA og omfattende genetisk analyse (WES/WGS/genpanel). KMA anbefales som førstevalg ved dysmorfier og misdannelser; og omfattende genanalyse anbefales som førstevalg ved epilepsi uden misdannelser og dysmorfier. • Ved essentiel ASF (uden komorbiditet) er genetisk udredning som udgangspunkt ikke indiceret. • Tværfaglig konference anbefales mhp. at optimere udredningen.
Malinowski et al. 2020	The specific nature and frequency of outcomes describing clinical and personal utility resulting from ES/GS for patients with CA/DD/ID have not been well characterized; therefore, we initiated a systematic evidence review of the existing literature to document these.	N/A (Focus was on health outcomes. Studies presenting only diagnostic yield of ES/GS were excluded).	Among the 167 included studies, 95% reported a change to patient or family clinical management, including: change in medication (n=22 studies) or dietary management (n=9 studies); change of procedure or surveillance (n=19 studies); referral to specialists (n=6 studies); redirection of care; (n=9 studies) clinical trials (n=6 studies). Family-focused outcomes i.e. cascade testing or surveillance (n=12 studies) or reproductive-focused outcomes (n=20 studies). Most frequently reported outcomes were change in clinical management or reproductive outcomes. Health outcomes (mortality, morbidity) were reported in three studies.	Table 3: Overview of the 36 studies with N≥20 patients and the reported health and clinical outcomes.	In summary, based on the SER there is a strong recommendation based on the available evidence to support the use of ES/GS as a first- (or second-) line test in patients with CA/DD/ID. ES/GS demonstrates clinical utility for the patients and their families with limited evidence for negative outcomes and the ever-increasing emerging evidence of therapeutic benefit.

			Included studies documented a change in clinical management in 95% after ES/GS, including change in medications, procedures, or referral to specialists, demonstrating that ES/GS can influence outcomes for individuals with CA/DD/ID and their family.		
Manickam et al. and ACMG, 2021	To develop an evidence-based clinical practice guideline for the use of exome and genome sequencing (ES/GS) in the care of pediatric patients with one or more congenital anomalies (CA) with onset prior to age 1 year or developmental delay (DD) or intellectual disability (ID) with onset prior to age 18 years.	Diagnostic yield was not the main focus from the ACMG SER, but was gathered from the Ontario HTA. Comparative analysis between standard genetic testing (typically CMA, single-gene- or large gene panel) and ES/GS showed diagnostic yield of 21% and 38%, respectively. The risk ratio (RR) thus favor ES/GE (RR 1.76 [95% CI 1.20–2.58]), with even larger yield among studies that used GS (43%) than ES (34%). Of note, parents placed strong value on negative test results, emphasizing that diagnostic yield is not a good proxy for parental perceived utility.	Based on meta-analysis, clinical utility of ES/GE included: (1+2) short-term active clinical management in 6.3-8% and long-term clinical management in 10-17.5% in all patients receiving ES/GS, including patients with no diagnostic findings. (3+4) reproductive-focused and family-focused outcomes in 9% and in 4%, respectively, in all patients receiving ES/GS. (6) psychosocial/behavioral outcomes and (7) other including equity and implementation: There is no clinically significant psychosocial harms of returning results from ES/GS, except for potential test-related distress, reducible by genetic counseling. Studies of preferences and values of patients/families point to consistent motivations and benefits to obtaining a diagnosis through ES/GS; and support	Fig. 2: Forest plot of included studies showing summation for monitoring and long-term clinical management outcomes. Fig. 3 Forest plot of included studies showing summation for reproductive-focused outcomes. Fig. 4 Forest plot of included studies showing summation for family-focused outcomes	Recommendations: We strongly recommend ES and GS as a first-tier or second-tier test for children with CA/DD/ID. Compared with standard genetic testing, ES/GS has a higher diagnostic yield and may be more cost-effective when ordered early in the diagnostic evaluation. Conclusions: The literature supports the clinical utility and desirable effects of ES/GS on active and long-term clinical management of patients with CA/DD/ID, and on family-focused and reproductive outcomes with relatively few harms. In summary, there is a strong recommendation based on the available evidence to support the use of ES/GS as either a first- (or second-) line test in patients with CA/DD/ID. ES/GS demonstrates clinical utility for the patients and their families with limited evidence for negative outcomes and the ever-increasing emerging evidence of therapeutic benefit.

			and information from genetic counseling is greatly valued.		Evaluation of ES/GS beyond CA and ID including for isolated autism, cardiomyopathies, muscular dystrophies, neuropathies, ataxias, epilepsies, and inherited cancers would be expected to demonstrate similar clinical utility.
Ontario Health (Quality) et al. 2020	Overall goal: This health technology assessment evaluates the clinical and personal utility and the cost-effectiveness of genome-wide sequencing (including WES/WGS) for people with unexplained DD or CA. It also evaluates the budget impact of publicly funding genome-wide sequencing and the experiences, preferences, and values of people with unexplained DD or CA.	Diagnostic yield across all 44 studies was 37% (CI 34%–40%), with an overall larger sample size for WES (34 studies, n = 9,142) than WGS (9 studies, n = 648). The yield varied (between 16% and 73%) due to several factors, most notably technology used and participant selection. Comparative analysis of 9 studies showed diagnostic yield of 38% after WES/WGS, compared to 21% after standard genetic testing (i.e. CMA, single-gene or gene panel), though standard genetic analysis was usually poorly defined. The yield for WGS was observed to be similar to that of WES.	No study reported how WES/WGS affected long-term outcomes (i.e. functional outcomes or quality of life), but some studies reported intermediate activities presumed to potentially affect patient outcomes in the long term. Clinical utility included: • Short-term active clinical management (i.e. change in medications, procedures, or treatment) was reported in 6.3% of all tested (16.7% of those with a genetic diagnosis). • Long-term management changes (i.e. referral to specialists, surveillance or lifestyle change) was reported in 17.5% of all tested (46.4% of those with a diagnosis). • Some studies reported clinical utility of 100% for people diagnosed, i.e. due to end to the diagnostic odyssey and allow genetic counselling and family planning.		Conclusions on clinical evidence: WES/WGS for people with unexplained DD/CA has a diagnostic yield of 37%, but we are very uncertain about this estimate (GRADE: Very Low). The yield for WES was observed to be similar to that of WES. Compared with standard genetic testing, WES/WGS could have a higher diagnostic yield (GRADE: Low). We found no evidence on how WES/WGS affects long-term patient outcomes. However, for some people, it can prompt changes to active medical management as well as monitoring and long-term clinical management, but we are very uncertain (GRADE: Very Low). Conclusions on values and perspectives: Patient preferences and values obtained through interviews and review of the qualitative and quantitative evidence, point to consistent motivations and benefits to obtaining a diagnosis for unexplained DD or CA through WES/WGS. Patients and families also greatly value the support and information provided through genetic counselling when considering genetic test and learning of a diagnosis.

			• Value-based outcomes: Patients and families consistently noted a benefit from seeking a diagnosis through genetic testing.		
Savatt & Meyers, 2021	We provide an overview of the value of clinical genetic testing; commonly used tests, diagnostic yield (focusing on established indications ID/GDD and ASF); implementation of clinical genetic testing; future directions, emerging indications and forthcoming technologies.	Current evidence suggests that among patients with ID or GDD diagnostic yields are at least 15% for CMA, 35% for ES, and 1% (in females) to 2% (in males) for fragile X analysis. For those with primarily ASF, the diagnostic yields are at least 10% for CMA, 15% for ES, and 0.5% or less for fragile X analysis. Across all tests and clinical diagnoses, diagnostic yield is higher in the presence of lower IQ, neurological comorbidities, dysmorphic features, and congenital anomalies. The cumulative diagnostic yield for all three tests, therefore, is over 50% for individuals with ID/GDD and over 25% for individuals with primarily ASF.	Clinical and personal utility of a genetic diagnosis is described with case-examples to include: • Diagnostic clarification; • Genetic counseling and refined recurrence risk to inform reproductive decision making; • Prognostic information on potential areas of need to facilitate personalized clinical management and access to services; • Potential access to etiology-specific treatments and/or condition-specific clinical trials; • Avoid unnecessary diagnostic tests; • Avoid unnecessary and/or potentially harmful therapeutic interventions; • Ability to identify, treat, and/or prevent medical comorbidities at the time of diagnosis or later in life.	Table 1: Examples of clinical utility of specific genetic findings.	NDDs are common and a significant proportion are caused by rare variants of large effect size (estimated over 50% for ID/GDD and over 25% for ASF) that can be identified by genetic testing. Identifying a genetic etiologic diagnosis can allow clinicians to provide more accurate prognostication and recurrence risk counseling, identify and treat or prevent medical comorbidities, guide patients and families to condition-specific resources and supports and, in some cases, refine treatment options. Genetic testing is now the standard of care for individuals with ID/GDD and/or ASF, and indications for testing will almost certainly broaden to include other NDDs in the future. Most genetic diagnoses in patients with ID/GDD and/or ASF can be made with broad examination of copy number and exonic sequence variants that is most efficiently achieved using ES with CNV calling.
Sheidley et al. 2022	We present the first comprehensive systematic	Meta-analyses of diagnostic yield in 154 studies showed an overall diagnostic yield of	43 studies reported NYOs on clinical and personal utility of testing; however, none were	FIG. 4 Forest plot of meta-analysis of yield	In summary, our systematic evidence review and meta-analysis of the epilepsy genetics literature demonstrated a range of

	evidence review and meta-analysis of clinical genetic testing for the epilepsies. We quantify the yield of genetic testing, and analyze nonyield outcomes (NYOs) of a genetic diagnosis— clinical and personal utility - for patients and families with epilepsy.	17% across all test modalities, with the highest yield for GS (48% in 4 studies (n=350)), followed by ES (24% in 40 studies (n=3079)), multigene panel (19% in 81 studies (n=30,011)), and CGH/CMA (9% in 43 studies (n=5654)). The only phenotypic factors that were significantly associated with increased yield were (1) the presence of developmental and epileptic encephalopathy and/or (2) the presence of neurodevelopmental comorbidities, such as ASF, ID, or DD.	designed to systematically assess NYOs. Clinical and personal utility included: • Change in treatment of seizures in 12%– 80% with a genetic diagnosis (avoid, stop, or initiate specific medications, ketogenic diet or halt planned surgery). • Change in clinical management (i.e. specific medication, supplement, diet, surveillance) was reported in several studies. • Clinical trial eligibility was reported in two studies. • Ten studies reported prognostic impact, i.e. for severity of disease or developmental outcomes. • 15 publications reported (case-based) impact on recurrence risk estimation and/or family planning. • Several papers described psychosocial impact, i.e. end to diagnostic odyssey or access to support groups.	from 40 exome sequencing studies. FIG. 5 Forest plot of meta-analysis of yield from four whole genome sequencing studies.	outcomes of different test modalities, including ES/GS. We identified evidence supporting higher testing yields in patients with DEE and NDD, which will inform the development of formal guidelines and policy on coverage for genetic testing. Our descriptive evaluation of NYOs included changes in treatment, improved prognostic capacity, impact on recurrence risk estimation/family planning, and psychosocial benefits. Our findings provide a comparative assessment of the yield of clinically available tests while identifying a need for prospective research in this area with standardization in the reporting of epilepsy and formal studies to assess the clinical and personal utility of testing. Together, our results will guide clinical decision-making, and should inform policy-making regarding insurance coverage and genetic test selection in patients with epilepsy.
Srivastava et al. 2019	To conduct an evidence-based consensus conference to provide recommendations for the use of ES in the diagnostic	Yield of ES was 36% (CI: 30–43%) overall. For isolated NDD (n=21 articles), the yield was 31% (CI: 25–38%), and for NDD plus associated conditions (n=9 articles), the yield was 53% (CI: 41–64%). Our scoping review revealed	Several studies showed that a diagnosis could change clinical management. Among those with a diagnosis by ES, change in clinical management occurred in 30% (range: 2–46%; n=6 studies). Four studies dis-	Fig. 2 Forest plot of meta-analysis subcategorized as NDD and NDD plus associated conditions. Fig.	Our work establishes that ES consistently outperforms CMA for evaluation of unexplained NDDs, so by this criterion and as outlined in our algorithm (Fig.3), it should become a first-tier test. As our recommended algorithm is adopted, we anticipate numerous additional health and economic impact studies about changes in

	evaluation of individuals with NDD, focusing on ID and/or ASF, since these are the two NDDs for which there are recommendations already in place for genetic testing.	that ES outperforms the currently accepted first-tier test for NDDs by 10–28%, assuming a range of 30–43% for ES and 15–20% for CMA. For isolated NDD, diagnostic yield was 16% in 5 articles including individuals with primarily ASF; yield was 39% in 10 articles that included individuals with primarily ID, and yield was 39% in 6 articles that included individuals with a more heterogeneous mix of ID and/or ASF.	cussed impact on reproductive planning and found that 80% (range: 42–100%) of diagnoses were informative for reproductive planning.	3 Diagnostic algorithm incorporating exome sequencing (ES) in the clinical evaluation of individuals with unexplained NDD.	patient-related outcomes enabled by genome sequence–based diagnosis. A diagnosis can now be accomplished for many patients in a single test with an already impressively high molecular diagnostic yield. Such clinical diagnostic yields will increase with reannotation of the existing data compared with new data sets and with new computational tools.
--	---	---	---	--	--

Primærlitteratur

Tabel: Baggrundsinformation for primærlitteratur vedr. psykiatri børn og unge

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations	Evidence level (Oxford)
Bhatia et al., 2021	Singapore Undiagnosed Disease Program: Genomic Analysis aids Diagnosis and Clinical Management.	Patients with a range of suspected genetic disorders, i.e. due to multiple congenital anomalies and/or developmental delay, with autism in n=4 patients.	Singapore	Children (>80%) and adults (<20% were >18 years at sequencing)	Diagnostic cohort study	The Singapore Undiagnosed Diseases Research Endeavour for Kids (SUREKids) study conducted at two academic institutions in Singapore from 2014-2019. 275 probands were recruited to undergo exome (WES, n=172) or genome sequencing (WGS, n=24).	Whole exome sequencing (WES) or whole genome sequencing (WGS)	Limitations include: Grouping low numbers of probands into phenotypical subcategories may affect differences seen in diagnostic yield for different patients/categories. Consistent with previous studies, diagnostic yield for single-organ disorders	2c (diagnostic outcomes study, outcomes from cohort of patients and families)

						Probands had undergone previous genetic testing without an established diagnosis or had heterogenous/complex symptoms of unknown etiology. Main outcome measures were (1) Diagnostic yield by sequencing type and phenotypical categories (2), (3) reduction in time to diagnosis and (4) change in clinical outcomes and management.		was quite low. Diagnostic rate from WGS (33%) was lower than WES (38%) but within previously reported ranges and may reflect differences in group size (WGS (n=24) vs WES (n=172)).	
Chan et al., 2022	Genome-wide rare variant score associates with morphological subtypes of autism spectrum disorder.	325 Canadian children with autism spectrum disorder (ASF)	Canada	Children	Discovery cohort study	Discovery cohort: Based on clinical classification of minor physical and major congenital anomalies, we categorize 325 Canadian children with ASF into dysmorphic and nondysmorphic subgroups. We develop a method for calculating a patient-level, genome-wide rare variant score (GRVS) from WGS data. GRVS is a sum of the number of variants in morphology-associated regions, weighted by their effect sizes. Replication cohort: 442 affected probands with	Whole genome sequencing (WGS)	The discovery cohort was assembled using a population-based recruitment strategy so that the morphology-associated regions identified come from a patient collection representative of ASF as it exists at the level of primary care providers. In contrast there are ascertainment biases in SSC (e.g., exclusion of severely affected/syndromic probands) which	2c (discovery cohort for genetic variation, and later a replication cohort)

						dysmorphology from the Simons Simplex Collection.		may limit generalizability of effect sizes and morphology-associated regions in a population-based cohort.	
Huang et al., 2021	A Next Generation Sequencing-Based Protocol for Screening of Variants of Concern in Autism Spectrum Disorder.	Six unrelated proband-parent trios with autism spectrum disorder (ASF)	USA	Mainly children (probands aged 3-19 years)	Protocol/case series	Proof-of-principle study at Massachusetts General Hospital, July 2019. Using WGS data from six family trios, we demonstrate the clinical feasibility and technical implementation of an evidence-based, fully transparent bioinformatics and interpretation pipeline for an ASF-focused genetic report.	Whole genome sequencing (WGS)	Limitations include: WGS and in-depth reporting is expensive and labor intensive as it requires highly trained professionals limiting its scalability; small sample size; cohort only patients of Asian ethnicity. A larger cohort will provide better estimate of diagnostic yield of our WGS platform. Lastly, we had concerns that WGS results with variants of uncertain significance may cause anxiety to patients/families prior to initiation of the project; however, testing disclosure did not lead to excessive anxiety of the subjects, similar to reports from the	4 (case series)

								literature in our experience.	
Lindstrand et al., 2022	Genome sequencing is a sensitive first-line test to diagnose individuals with intellectual disability.	Individuals with intellectual disability (ID) or a strong suspicion of ID, and/or neurodevelopmental disorders (NDDs) including autism in 39%, 47% and 57% of probands in cohort 1-3, respectively.	Sweden	Children	Retro-spective study	We compared results from 3 diagnostic pipelines in patients with ID/NDD: genome sequencing (GS) first (cohort 1, N=100), GS as a secondary test (cohort 2, N=129), or chromosomal microarray (CMA) with or without FMR1 analysis (cohort 3, N=421). We summarize the genetic results from 624 individuals with ID investigated as singletons at the Karolinska University Hospital, Sweden in 2020-2021, and compare the outcome of the different testing strategies.	3 diagnostic pipelines: GS first (cohort 1, N=100), GS as a secondary test (cohort 2, N=129), or CMA with or without FMR1 analysis (cohort 3, N=421).	Limitations include: The singleton GS first approach used here runs the risk of missing de novo variants. A higher diagnostic yield could likely be obtained with trios.	2b (Retro-spective cohort study of three cohorts including follow-up)

Tabel: Resultater for primærlitteratur vedr. psykiatri børn og unge

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Bhatia et al., 2021	To explore the utility of genomic sequencing (WES, WGS or targeted panel) in patients	Through n=196 genetic tests we made a molecular diagnosis in 73 probands with an overall diagnostic yield of 37.2%; 65 cases were diagnosed via WES	Clinical utility of a genetic diagnosis included: Genetic counselling (in 100% of the families);	Fig. 1 'Time to diagnosis'. Fig. 2 Clinical actionability— (A)	We present an overall diagnostic yield of 37.2% in our cohort of 196 analysed families with undiagnosed disease. Genomic sequencing (WES/WGS) is an effective

	with Mendelian disease, including in resource-constrained clinical settings, and the clinical actionability of genomic sequencing in the local setting	(yield 37.8%) and 8 via WGS (yield 33.3%). The yield was higher for trios (40.2%) and certain phenotypes (neuromuscular, 54%, and skeletal dysplasia, 50%).	• Change in diagnostic strategy (81%) i.e. prevent further/unnecessary testing or investigations; • Change in treatment or management (27% of patients). • Average time to diagnosis was 7.6 years after symptom onset, with the median length of diagnostic odyssey of 5 years.	impact of diagnosis on various aspects of clinical care. (B) Specific changes in treatment or management. Table 4 Yield by sequencing type (WES/WGS).	method for diagnosing patients with previously unknown disorders or rare diseases. Clinical utility of WES/WGS includes shortening the diagnostic odyssey, aiding in the management of the underlying disorder and providing accurate genetic counselling for families.
Chan et al., 2022	Here, from two independent cohorts, we use WGS and detailed clinical morphology data to: (1) develop a genome-wide rare variant score (GRVS) to measure the relationship between rare variants and morphology, and (2) examine the contribution of rare and common variants in morphological ASF subtypes.	WGS on 325 probands detected all classes of variation (SNV, indel, CNV and structural variants (SVs), with clinically significant variants in 46 (diagnostic yield 14.1%). Diagnostic yield was significantly higher in dysmorphic ASF (25.4%; 35/138) than nondysmorphic ASF (5.9%, 11/187), mainly due to a higher prevalence of rare coding deletions >10 kb, consistent with previous findings.	We show that probands with dysmorphic ASF have a significantly higher average GRVS compared to those with nondysmorphic ASF ($P=0.03$). Using the polygenic transmission disequilibrium test, we observe an over-transmission of ASF-associated common variants in nondysmorphic ASF probands in both cohorts. Individuals with dysmorphic ASF or with clinically significant variants had a significantly lower IQ compared to nondysmorphic ASF or those without clinically significant variants, respectively.	Fig. 3 Genome-wide rare variant score in ASF subtypes	Our data suggest that while both dysmorphic and nondysmorphic ASF demonstrate overtransmission of common ASF-associated variants, there is a significantly higher burden of rare variants in dysmorphic ASF than nondysmorphic ASF. GRVS methods may add further specificity to identifying clinically informative endophenotypes but exquisitely phenotyped cohorts are required. While dysmorphology classification by experts is not highly scalable, automated tools for imaging may make it feasible to perform high throughput dysmorphology classification, allowing GRVSs to be more widely used, potentially in combination with one or more early clinical biomarkers. Our results provide support for an alternative genomic classification of ASF subgroups using morphology data, which may inform intervention protocols.
Huang et al., 2021	To our knowledge, there	WGS analysis in 6 unrelated probands identified approxi-	Clinical utility is described case-based to include:	N/A	We use WGS data from six family trios to demonstrate the clinical feasibility and

	is no existing published academic standard for genetic test reporting using WGS for patients with ASF. We attempt to create a framework for a transparent, evidence-based, patient-centered ASF genetic testing and reporting pipeline.	mately four variants with potential functional significance in each patient. Of these, variants in n=3 patients had potential or likely implications for ASF pathophysiology.	Possibility for early detection, diagnostic clarity and understanding of ASF pathophysiology and comorbidities; change in clinical management based on genetic findings, i.e. additional studies or individualized control; and potential targeted treatment for some patients.		technical implementation of the bioinformatics and interpretation pipeline for an ASF-focused genetic report. We show that identification of the genetic contributions of ASF may promote early detection and behavioral intervention of ASF, guide family planning, and facilitate pharmacologic-intervention trials based on pathological pathways inferred from both the patients' variants and the dominant tissue/organ expression of affected genes.
Lindstrand et al., 2022	In this article, we summarize genetic results from 624 individuals with ID, and compare the outcome of the different testing strategies. Altogether, our results show that GS as the first-line genetic analysis is feasible and effective, providing a molecular diagnosis for one-third individuals with ID.	The combined diagnostic yield in all 3 cohorts was 21% (130/624). The per cohort yield was 35% for cohort 1 (GS first), 26% for cohort 2 (GS as a secondary test), and 11% for cohort 3 (CMA/FMR1). Diagnostic yield was significantly higher with GS first than CMA/FMR1 (35% vs 11%, $P<.001$).	Our study shows that GS-first approach shortens the diagnostic odyssey, as diagnosis is delayed 6 to 12 months in ID individuals first investigated using CMA. However, for most individuals (90%), no more genetic tests were requested after negative CMA, leaving many individuals undiagnosed. For the 521 individuals in cohort 1 and cohort 3, the average cost per analyzed individual was 95% higher with GS first (\$4505 vs \$2315 for cohort 1 and cohort 3, respectively). However, the higher diagnostic yield resulted in a cost per diagnosed patient that was 38% lower (\$12,872 and \$20,737 for cohort 1 and	Table 2. Variant types, ACMG/AMP classification, and inheritance patterns in the 3 cohorts after follow-up investigations	In conclusion, currently 3 different genetic investigation strategies are applied for individuals with ID/NDD at the Karolinska University Hospital; (1) GS first, (2) CMA/FMR1/GS, and (3) CMA/FMR1. Of those, GS-first singleton analysis resulted in the highest overall yield (37%). Our findings strongly suggest that genome analysis outperforms other testing strategies and should replace traditional CMA and FMR1 analysis as a first-line genetic test in ID/NDD. GS is a sensitive, time- and cost-effective method that results in a confirmed molecular diagnosis in 35% of all referred patients.

			cohort 3, respectively). Thus, although the average cost of the GS first approach is nearly twice that of CMA/FMR1 analysis, the higher diagnostic yield of GS first subsequently leads to a cost per diagnosed patient that is 36% lower than with CMA/FMR1 analysis only.		
--	--	--	---	--	--

Referencer til evidenssyntesen (1A)

- Bhatia NS, Lim JY, Bonnard C, Kuan JL, Brett M, et al. 2021. Singapore Undiagnosed Disease Program: Genomic Analysis aids Diagnosis and Clinical Management. *Arch Dis Child*. 106(1):31–37
- Chan AJS, Engchuan W, Reuter MS, Wang Z, Thiruvahindrapuram B, et al. 2022. Genome-wide rare variant score associates with morphological subtypes of autism spectrum disorder. *Nat Commun*. 13(1):
- Dansk selskab for medicinsk genetik, Dansk neuropædiatrisk selskab, Børne og ungdomspsykiatrisk selskab. 2021. Genetisk udredning ved Autisme Spektrum forstyrrelse
- Huang J, Liu J, Tian R, Liu K, Zhuang P, et al. 2021. A Next Generation Sequencing-Based Protocol for Screening of Variants of Concern in Autism Spectrum Disorder. *Cells*. 11(1):
- Lindstrand A, Ek M, Kvarnung M, Anderlid BM, Björck E, et al. 2022. Genome sequencing is a sensitive first-line test to diagnose individuals with intellectual disability. *Genet Med*. 24(11):2296–2307
- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, et al. 2020. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med*. 22(6):986–1004
- Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, et al. 2021. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 23(11):2029–37
- 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
- Savatt JM, Myers SM. 2021. Genetic Testing in Neurodevelopmental Disorders. *Front Pediatr*. 9:
- Sheidley BR, Malinowski J, Bergner AL, Bier L, Gloss DS, et al. 2022. Genetic testing for the epilepsies: A systematic review. *Epilepsia*. 63(2):375–87
- Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, et al. 2019. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 21(11):2413–21

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

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

Referencer angivet af specialistnetværket	Vurdering efter screening	Baggrund for vurdering
Sekundærlitteratur		
Guideline til genetisk udredning ved autismespektrumforstyrrelse 2021.	Inkluderet	
Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK, Firth HV, Frazier T, Hansen, RL, Prock L, Brunner H, Hoang N, Scherer SW, Sahin M, Miller DT and the NDD Exome Scoping Review Work Group. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. Genet Med 2019; 21(11): 2413-2421.	Inkluderet	
Primærlitteratur		
Huang J, Liu J, Tian R, Liu K, Zhuang P, Sherman HT, Budjan C, Fong M, Jeong M-S, Kong X-J. A Next Generation Sequencing-Based Protocol for Screening of Variant of Concern in Autism Spectrum Disorder. Cells 2022; 11: 10.	Inkluderet	
Savatt JM, Myers SM. Genetic testing in neurodevelopmental disorders. Front Pediatr 2021; 9: 526779.	Inkluderet (under Sekundærlitteratursøgningen)	
Solgi M, Fernandes J, Zuckerman KE, Shapiro D, Augustyn M. Challenging Case: The Role of Genetic Testing in Complex Autism. J Dev Behav Pediatr 2022; 43(1): 60-62.	Ekskluderet	Snævert fokus
Miles, JH, Takahashi TN, Bagby S, Sahota PK, Vaslow DF, Wang CH, Hillman RE, Farmer JE. Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes. Am J Med Genet A. 2005; 135(2): 171-180.	Ekskluderet	Ældre end 1/1/2018

