

Anbefalinger for patientgruppen *oftalmologi*

Retningslinjer for helgenomsekventering i regi
af Nationalt Genom Center

Indhold:

Specialistnetværkets medlemmer	4
Resumé af anbefalinger	5
Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>oftalmologi</i>	7

Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Lars Juhl Petersen (<i>formand</i>)
Region Hovedstaden	Øjensygdomme	Line Kessel (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Øjensygdomme	Lisbeth Sandfeld
Region Syddanmark	Øjensygdomme	Else Gade
Region Midtjylland	Øjensygdomme	Toke Bek
Region Nordjylland	Øjensygdomme	Lotte Welinder
Lægevidenskabelige Selskaber	Øjensygdomme	Thomas Ilginis
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Mette Bertelsen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Karen Grønskov
Regioners Kliniske Kvalitets-udviklingsprogram		Ingen udpeget
Danske Patienter	Øjenforeningen	Marijke Vittrup

Specialistnetværkets møderække: 26. januar, 1. marts, 22. marts og 28. april 2022 (referater kan findes [her](#)).

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

- Patienter med arvelige øjensygdomme

Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *oftalmologi*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 7-20. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
Indikationer	<p>Patientgruppen <i>oftalmologi</i> indeholder følgende indikation:</p> <p>Øjensygdomme, der skyldes genetiske forandringer.</p> <p>Inddelt i følgende sygdomsgrupper:</p> <ul style="list-style-type: none">• Arveligt betingede sygdomme i øjets nethinde• Bilateral grå stær i barnealderen• Strukturelle øjensygdomme• Synsnervesygdomme• Ultra sjældne øjensygdomme <p>Der kan være overlap til indikationer i patientgruppen '<i>børn og voksne med sjældne sygdomme</i>'.</p>
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet ca. 150 per år. Det er derudover estimeret, at ca. 200 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering.</p> <p>Der er behov for ca. 650 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, trioanalyser samt de første 3 år et antal tidligere henviste patienter.</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<p>Helgenomsekventering (WGS) forventes at erstatte den nuværende genetiske udredning for nogle specifikke diagnoser og for andre forventes WGS at være en tilføjelse til nuværende genetiske diagnostik (se flowchart s. 19).</p>

**Diagnostisk ud-
bytte**Nuværende genetiske diagnostik

Med nuværende metoder får ca. 2/3 af patienterne med bilateral børnekatarakt (grå stær) og nethindedystrofi og 1/3 af patienterne med børne-glaukom en genetisk diagnose. Disse tal er baseret på publicerede data. De 3 nævnte sygdomsgrupper udgør en stor del af den afgrænsede patientgruppe. For de øvrige diagnosegrupper er tallene ukendte.

Ved overgang til helgenomsekventering

Det er ukendt, hvor mange procent af patienterne, der vil få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering. Det er forhåbningen, at man med helgenomsekventering vil kunne afklare yderligere ca. 10-20 %. Det nøjagtige antal er dog ukendt, da der endnu ikke foreligger internationale rapporter om dette.

**Klinisk effekt for
patientgruppen
ved helgenomse-
kventering (for-
ventet)**

I fremtiden forventes helgenomsekventering at medføre:

- hurtigere og mere effektiv diagnostisk udredning
- øget diagnostisk præcision
- bedre behandlingsmæssig kvalitet og bedre behandlingsmuligheder
- forbedret prognostik og dermed optimeret patientforløb
- bedre mulighed for at forebygge/udsætte svær behandlingskrævende kronisk sygdom, grundet tidlig genetisk afklaring og rettidig kontrol ved syndromale former
- målrettet behandling for visse specifikke diagnoser, herunder inklusion i forsøgsbehandlinger med genterapi.

**Analyse- og labo-
ratoriemæssige
behov**

Nødvendige for igangsættelse:

- SNV analyser
- CNV analyser
- Trio-analyser

Ovenstående er implementeret på NGC's infrastruktur.

Specialistnetværket ønsker, at der som prøvemateriale for alle prøver kan indsendes oprenset DNA fra blod. Dette af hensyn til, at de kliniske genetiske afdelinger, fortsat kan tilbyde samme kvalitet for de øvrige genetiske analyser, som tilbydes i dag fx akkrediterede prænatale analyser og bærer-analyser.

Specialistnetværket ønsker, at der i meget sjældne tilfælde kan indsendes hudbiopsi som analysemateriale.

Specialistnetværket anfører endvidere, at der bør afgives akkrediteret svar på helgenomsekventering (både den tekniske del og fortolkningen), da det er et krav for, at patienterne kan modtage behandling og indgå i behandlingsforsøg.

Anbefalinger fra specialistnetværket for *oftalmologi*

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

Den fulde beskrivelse kan læses i nedenstående skema.

Indikation for øjensygdomme, der skyldes genetiske forandringer	
Indikation	Øjensygdomme, der skyldes genetiske forandringer Der kan være overlap til indikationer i patientgruppen ' <i>børn og voksne med sjældne sygdomme</i> '.
Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)	De genetiske øjensygdomme består af flere enkeltstående diagnoser, der kan inddeles i 5 nedenstående hovedkategorier: Arveligt betingede sygdomme i øjets nethinde: Udgør ca. 1/2 af sygdommene. Nethindesygdom kan optræde isoleret (2/3) eller i syndromal form (1/3). De hyppigste diagnosekoder for denne gruppe er familiær retina dystrofi (DH35), og arvelige choroidea dystrofier (DH312). Blandt de syndromale tilstande kan nævnes Bardet-Biedel (DQ878B), Spielmeyer-Vogt (DE754E) og Usher syndrom (uden diagnosekode) som nogle af de hyppigste. Dertil kommer sygdomme, der er så sjældne, at de ikke har selvstændige diagnosekoder, herunder de vitreoretinale sygdomme (eksempelvis Stickler syndrom og familiær exudativ vitreoretinopati). Bilateral grå stær i barnealderen: Udgør ca. 1/4 af sygdommene. Øjensygdommen er let at karakterisere ved at begge øjnes linser er ramt af grå stær. Kan optræde isoleret eller i syndromal form. Diagnosekode: DQ12. Strukturelle øjensygdomme: Udgør ca. 1/4 af sygdommene og består af en lang række individuelle sygdomme, der alle er forårsaget af medfødte strukturelle forandringer i øjet. Kan optræde isoleret eller i syndromal form. Til

gruppen hører albinisme (DE703), medfødt glaukom (DQ15), corneale dystrofier (DH18), ectopia lentis i barne-/ungdomsårene (DQ121), samt øjenmisdannelser herunder mikroftalmi + anoftalmi (DQ112), medfødte misdannelser i øjets forreste segment herunder aniridi (DQ13), medfødte misdannelser i øjets bageste segment herunder uveale colobomer (DQ14).

Synsnerveysygdomme:

Arveligt betingede synsnerveysygdomme (DQ142 og DH472, eks Autosomal dominant opticus atrofi (ADOA) og Lebers hereditære opticus atrofi (LHON)) er sjældne og oftest forbundet med kendt arvegang i familien, men atypiske tilfælde vil have behov for helgenomsekventering.

De ultra sjældne øjensygdomme:

Der er tale om sygdomme som optræder yderst sjældent og som er for sjældne til at have diagnosekoder. Udgør ganske få (1-2%) af sygdommene. Til gruppen hører eksempelvis okulomotoriske forstyrrelser med konkret stærk arvelig mistanke hos den aktuelle patient (eksempelvis Duane syndrom, congenital cranial dysinnervations disorders).

Beskriv kort og forståeligt for ikke fagpersoner, hvilke sygdomme og/eller tilstande der er omfattet af indikationen. Beskriv herunder symptomer, gener og følger af sygdommen for patienten.

Genetiske øjensygdomme er den hyppigste årsag til svært synshandicap hos børn og unge og berører dermed mange patienter og familier i Danmark.

Synsnedsettelse i varierende grader fra let påvirket synsfunktion til total blindhed er fælles symptom for alle sygdomsgrupperne og vil oftest afhænge mere af sygdommens progressionsstadiet end af den specifikke diagnose.

Sygdomsbyrden er høj idet sygdommens konsekvens, nedsat syn eller blindhed, skal bæres gennem et helt liv og har en meget stor indflydelse på livsmuligheder såsom mulighed for at opnå uddannelse eller opretholde et erhverv (1).

Diagnostikken er ofte kompleks med talrige kliniske diagnoser forårsaget af mange hundrede forskellige gener, hvor et klassisk sygdomsbillede kan skyldes ét enkelt gen eller mange forskellige gener og hvor ét gen kan give ophav til flere forskellige fænotyper. Der bliver til stadighed identificeret association til nye gener og genetiske mekanismer, hvilket gør helgenomsekventering oplagt til denne patientgruppe. Øjensygdommen kan være første manifestation af den systemiske lidelse og rettidig diagnostik kan få stor betydning

for behandling og opfølgning af patienter og rådgivning af familie-medlemmer.

Arveligt betingede sygdomme i øjets nethinde:

De arvelige nethindesygdomme debuterer hos 2/3 før 30 års alderen og 1/3 har systemiske comorbiditeter(2). Sygdommene kan være associeret til nystagmus, og de fleste har som fællestræk at patienten er natteblind (nyctalopi) eller dagblind (hemeralopi) og at synsfeltet er påvirket. De fleste afficerede vil med tiden opleve, at synsstyrken (visus) reduceres.

Bilateral grå stær i barnealderen:

Ved medfødt grå stær vil første symptom ofte være manglende øjenkontakt med barnet, nystagmus eller skelen. I børnehvealderen diagnosticeres barnet ofte fordi det udviser svagsynsafærd (virker klodset eller går tæt på ting). Skolebørn kan klage over nedsat syn. Ca. ½ har systemiske komorbiditeter og ca. ¼ har arvet den grå stær fra en førstegradsslægtning(3). Forløbene er ofte præget af kronicitet med mange hospitalsbesøg(4) og behov for livslang opfølgning pga. risiko for okulære senkomplikationer.

Strukturelle øjensygdomme:

Der er tale om flere forskellige sygdomsgrupper, hvoraf de fleste vil blive diagnosticeret fordi patientens udseende adskiller fra normen (eks. et stort øje med uklar hornhinde ved medfødt glaukom, lys hud og hår og flakkende øjne ved albinisme).

Synsnerveysygdomme:

Modsat de andre sygdomsgrupper, så diagnosticeres de arvelige synsnerveysygdomme ofte efter barndommen. Enkelte sygdomme (ADOA og LHON) har et klassisk billede (eks nedsat syn, temporal afblegning af synsnerven og udtyndet gangliacellelag på optisk kohærens tomografi i et klassisk mønster ved ADOA) med en kendt arvegang i familien. Der er dog enkelte atypiske tilfælde, hvor WGS kan bidrage diagnostisk.

De ultra sjældne øjensygdomme:

Der er tale om en heterogen gruppe af sygdomme med forskelligt manifestationsbillede, hvorfor symptomer mm. vil afhænge af den konkrete diagnose.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi? Der skal være en konkret og velbegrundet mistanke om genetisk forårsaget øjenssygdom, hvilket kan underbygges af en grundig familieanamnese eller af kliniske fund, der underbygger mistanken om genetisk øjenssygdom. Det skal være af betydning for diagnostik, behandling eller opfølgning af patienten eller rådgivning af patienten og/eller familiemedlemmer, at den genetiske årsag til sygdommen afklares.

Skal der være familiær disposition? Nej, en del sygdomme arves autosomt recessivt, hvor der ofte ikke vil være en familiehistorik og andre sygdomme er genetisk nyopståede i den afficerede patient.

Er der særlige alderskriterier? Nej.

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende? **Arveligt betingede sygdomme i øjets nethinde:** Der skal være symptomer og objektive fund forenelige med arveligt betinget nethindesygdom, eksempelvis natteblindhed, dagblindhed, lysfølsomhed, nedsat synsstyrke og/eller påvirket synsfelt. Symptomerne kan variere i karakter og intensitet svarende til det konkrete sygdomsbillede. Der skal være objektive fund forenelige med arveligt betinget nethindesygdom, eksempelvis degenerative forandringer og nethindens funktion bør være evalueret med elektroretinografi og nethindens ultrastruktur bør være evalueret med billeddannende undersøgelser såsom fundusfotos herunder autofluorescensbilleder og optisk kohærens tomografi.

Bilateral grå stær i barnealderen:

Begge øjne skal have grå stær og der skal være sygdomsdebut i barne/ungsdomsårene.

Strukturelle øjenssygdomme:

Der skal være påvist strukturelle forandringer forenelige med at de er opstået prænatalt eller skyldes genetiske forandringer, der har været tilstede siden fødslen.

Synservesygdomme:

Der skal være fund forenelige med det klassiske sygdomsbillede ved ADOA (moderat synsnedsættelse, temporal afblegning af synsnerve, gangliacelleudtynding, familiehistorik) eller LHON (akut/subakut debuterende svær synsnedsættelse med synsnervehyperæmi

og familiehistorik) eller øvrige arveligt betingede synsnervesygdomme. Det er væsentligt at ikke-arvelige årsager til synsnervesygdom er udelukket og at patientens alder er forenelig med arveligt betinget synsnervesygdom. Ligeledes bør syndromale associationer overvejes og ved syndromale fund er der indikation for genetisk udredning.

De ultra sjældne øjensygdomme:

Afhænger af det konkrete sygdomsbillede.

Hvilke parakliniske undersøgelser skal foretages, før der tilbydes helgenomsekventering? (laboratoriediagnostik, inklusiv genetiske analyser, patologi, billeddiagnostik, andet?)

(Lav gerne flowchart)

For alle sygdomsgrupper gælder det at patienten skal være undersøgt strukturelt og funktionelt. Som minimumskrav til den strukturelle undersøgelse er spaltelampeundersøgelse, evt. håndholdt spaltelampe og funduskopi for de små børn, og minimumskrav til funktionel undersøgelse er måling af synsstyrke og som oftest også vurdering af synsfelt, eventuelt kombineret med farvesynsundersøgelse. Undersøgelse af forældre eller andre relevante familiemedlemmer vil ofte være tilrådeligt.

Arveligt betingede sygdomme i øjets nethinde:

Patienten skal være grundigt udredt morfologisk med billeddannende undersøgelser (eks. vidvinkel fundusfotografi med farve og autofluorescensbilleder, optisk kohærens tomografi). Funktionelle undersøgelser bør inkludere elektroretinografi for at evaluere graden af påvirkning af stave og tappe.

Bilateral grå stær i barnealderen:

Der skal være påvist grå stær på begge øjne ved spaltelampeundersøgelse (evt. håndspaltelampe for de små børn).

Strukturelle øjensygdomme:

Der skal være påvist strukturelle forandringer på et eller begge øjne ved spaltelampeundersøgelse (evt. håndspaltelampe og/eller funduskopi for de små børn). Det kan være en fordel at supplere med billeddannende undersøgelser (eks fotografier eller optisk kohærens tomografi).

Synsnervesygdomme:

Ved ikke-klassiske symptomer og fund bør ikke-arvelige årsager (toxisk, metabolisk, iskæmisk, kompressiv etc.) til synsnervesygdom udelukkes ved blodprøver og billeddannende undersøgelser (eks. MR scanning).

De ultra sjældne øjensygdomme:

Afhænger af det konkrete sygdomsbillede.

Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	<p>Ikke-genetiske differentialdiagnoser bør være udelukket før der foretages helgenomsekventering. Ligeledes bør man ved grundig familieanamnese sikre sig, at patienten ikke tilhører en familie, hvor den genetiske årsag til øjensygdommen allerede er påvist hos andre familiemedlemmer.</p> <p>Arveligt betingede sygdomme i øjets nethinde: Post-infektiøse/-inflammatoriske forandringer og aldersbetingede degenerative forandringer udelukkes.</p> <p>Bilateral grå stær i barnealderen: Katarakt sekundært til medicinske terapier (eks. langvarig prednison-behandling eller stråleterapi) samt traumer bør være udelukket.</p> <p>Strukturelle øjensygdomme: Post-inflammatoriske/-infektiøse og traumatiske årsager til strukturelle øjenforandringer.</p> <p>Synsnervesygdomme: Se ovenfor.</p> <p>De ultra sjældne øjensygdomme: Afhænger af det konkrete sygdomsbillede.</p>
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej.
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Ja, patienten skal være vurderet af speciallæge i oftalmologi (øjnelæge) med erfaring inden for genetiske øjensygdomme og patienten skal drøftes mellem øjenlæge og klinisk genetiker. Det anbefales, at patienten konfereres ved MDT i forløbet.
Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (under forudsætning af, at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)?	<p>Patienten skal være klinisk undersøgt og vurderet af speciallæge i oftalmologi med erfaring inden for genetiske øjensygdomme.</p> <p>Genetisk udredning, tolkning og rådgivning vedrørende sjældne og komplekse arvelige øjensygdomme er en højt specialiseret funktion som jf. specialeplanen for klinisk genetik er lokaliseret til Rigshospitalet, mens genetisk udredning, tolkning og rådgivning for hyppigt</p>

forekommende genetiske øjensygdomme er regionsfunktioner (<https://www.sst.dk/-/media/Viden/Specialplaner/Specialplan-for-klinisk-genetik/Specialvejledning-for-Klinisk-genetik-af-den-1-juni-2017.ashx>).

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

Informationen vedrørende og samtykke til omfattende genetisk udredning skal indhentes af læge med kendskab til at indhente- og informere om NGC-samtykke. Der anvendes NGC's samtykkeerklæring samt til- og frameldingsblanket til Vævsanvendelsesregister angående genetiske analyser i Nationalt Genom Center.

Er der anbefalinger om særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data, herunder anbefaling om MDT?

Det anbefales, at analyse og fortolkning af data foregår i et fagligt miljø med dokumenteret erfaring inden for oftalmogenetiske analyser eller alternativt med inddragelse af fagligt miljø med dokumenteret erfaring inden for dette. Analyseresultater bør desuden kunne diskuteres i et relevant multidisciplinært samarbejde, eksempelvis OftalmoGENet under Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG).

Andet?

Hele analysen (både laboratoriedelen, fortolkning og svarafgivelse) bør afgives akkrediteret, da det er et krav for, at patienter kan modtage behandling og indgå i behandlingsforsøg.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

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

Ca. 150 nydiagnosticerede per år, hertil kommer eventuelle forældre- eller søskendeanalyser (trio).

Findes der en gruppe af tidligere henviste/diagnosticerede patienter i klinisk forløb, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering?

Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: ca. 200

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år 2 år 3 år

Angiv forventet samlet antal patienter, og hvornår de ønskes sekventeret.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Genetisk udredning af genetiske øjensygdomme med paneler målrettet en gruppe af kendte sygdomme er allerede implementeret i klinikken men giver desværre ikke altid en diagnostisk afklaring.

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

Vedlagte flowchart beskriver det fremtidige udredningsforløb for patienter med mistænkt genetisk øjensygdom efter implementering af WGS (s. 19).

Arveligt betingede sygdomme i øjets nethinde:

Targeterede paneler giver et højt udbytte ved retinale dystrofier uden syndromal mistanke (5) og er implementeret i klinisk dagligdag. Helgenomsekventering vil være forbeholdt patienter med syndromal mistanke og dem, hvor targeterede paneler ikke har givet diagnostisk afklaring.

Bilateral grå stær i barnealderen:

Genomsekventering er vist at øge det diagnostiske udbytte ved medfødt grå stær (6), hvorfor helgenomsekventering vil være første valg ved denne tilstand. Aktuelt anvendes genetisk udredning med targeterede paneler.

Strukturelle øjensygdomme:

For de strukturelle øjensygdomme gælder det, at der findes targeterede paneler med højt diagnostisk udbytte for eksempelvis albinisme, mens der for andre af sygdomme (eksempelvis medfødt glaukom) ikke er samme høje hit-rate med targeterede paneler. Aktuelt anvendes kun targeterede paneler. Den diagnostiske strategi afhænger derfor af den enkelte sygdomsgruppe, se flow-chart.

Synsnerveysygdomme:

Patienter mistænkt for LHON og ADOA udredes aktuelt med targeterede genpaneler med højt diagnostisk udbytte. Fremadrettet anbefales, at patienter med formodet LHON udredes med panel for de tre hyppigste sygdomsfremkaldende varianter og at WGS bruges til patienter med genetisk uafklarede formodet genetisk betinget synsnerveysygdom.

De ultra sjældne øjensygdomme:

Afhænger af det kliniske billede. I dag anvendes kun i begrænset omfang genetisk udredning.

Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient?	Nej, der forventes ofte at være behov for eks. trio-analyser.	
Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behov og antal)	Ja, hvis det er muligt udføres analysen som trioanalyse for at øge det diagnostiske udbytte.	
Er der behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient? Ved JA, beskriv behov: Hos alle eller en delmængde (beskriv)?	Andet prøvemateriale end blod Fx hudbiopsi eller tidligere oprenset DNA Analyse af somatiske varianter Analyse af mosaicisme Behov for anden dækning af genomet (Standard = 30x) Gentagne analyser under et patientforløb Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) Andre behov	<input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering af 30x per år fordelt på: • nyhenviste patienter • tidligere henviste/diagnosticerede patienter	Ønsket antal helgenomsekventeringer af 30x per år for nyhenviste patienter: 450 <ul style="list-style-type: none"> • Germline: 450 • Somatisk: 0 Ønsket antal helgenomsekventeringer af 30x per år for tidligere henviste/diagnosticerede patienter: 210 <ul style="list-style-type: none"> • Germline: 210 • Somatisk: 0 	

Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

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

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

(Indsæt referencer)

Med de nuværende metoder diagnosticeres ca. 2/3 af patienterne genetisk med bilateral børnekatarrakt (3) og nethindedystrofi (5) og 1/3 af patienterne med børne-glaukom (7).

For de øvrige diagnosegrupper er tallene ukendte.

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

(Indsæt referencer)

Ukendt da internationale erfaringer ikke er rapporteret.

Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (jf. ovenstående felt), forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling?

(Indsæt referencer)

Der mangler international erfaring til at besvare dette spørgsmål. Det anslås, at mindst 10-20% yderligere af patienterne vil kunne få en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering sammenlignet med konventionel udredning.

Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi)

fx ved at:

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

Adgang til helgenomsekventering forventes at medføre et løft i den diagnostiske og behandlingsmæssige kvalitet for patienterne. Der er stort overlap i forhold til genotype og fænotype og mange hundrede gener involverede på nuværende tidspunkt med en konstant vækst i antallet af kendte gener, hvilket for nogle diagnosegrupper vanskeliggør den målrettede analyse med gen-paneler, som på nuværende tidspunkt er standardudredning, og hvor lidt under halvdelen af de undersøgte patienter fortsat efterlades genetisk uafklarede (5). Det er forhåbningen, at man med helgenomsekventering vil kunne afklare yderligere ca. 10-20 %. Det nøjagtige antal er dog ukendt, da der endnu ikke foreligger internationale rapporter om dette.

Indføring af helgenomsekventering til patienter med arvelige øjensygdomme vil betyde hurtigere og mere effektiv diagnostisk udredning og patientforløb. Dette vil give bedre indsigt i den forventede

- ændre praksis for patientgruppen

(Indsæt referencer)

prognose for patienten og dermed muliggøre tidlig optimering af rehabilitering, hjælp i skolen og vejledning i fremtidige karrierevalg (8).

Endvidere vil de syndromale patienter ved en tidlig genetisk afklaring opnå rettidig relevant kontrol og behandling i forhold til systemiske manifestationer, så som hjerte og nyresygdom og dermed kunne forebygge/udsætte svær behandlingskrævende kronisk sygdom. Der findes talrige eksempler i litteraturen på at omfattende genetisk udredning af de syndromale patienter faciliterer forbedret prognostiske udsigter for disse patienter (9).

Nye behandlingsmuligheder relateret til arvelige nethindesydomme er godt undervejs i form af f.eks. målrettet behandling med genterapi. Behandling af RPE65-relateret nethindesydom, hvor patienter uden behandling oplever svær synsnedsættelse fra fødslen, er godkendt til klinisk anvendelse af FDA og EMA, og talrige flere gener er undervejs i form af fase 1,2 og 3 forsøg (10–12), herunder via gene silencing (eks. vha. antisenseoligonukleotider, eks. seprofarsen, NCT03913143), eller gene correction (CRISPR-cas9, eks. EDIT-10(13)) mod mange typer af monogene øjenssydomme er langt i udviklingsfasen. Genetisk udredning er således hjørnестenen for behandlingsmuligheder for en række patienter.

For en række af de arvelige øjenssydomme gælder det, at sygdommene ikke kun skyldes mutationer i de kodende regioner af genomet (exoner), men at også mutationer i de ikke-kodende dele (introns) kan medføre sygdom. Ikke-kodende områder bliver som udgangspunkt ikke undersøgt ved konventionelle genetiske tests og indførelsen af helgenomsekventering må således forventes at øge den diagnostiske præcision. For nogle af sygdommene gælder det endda, at de nye genetiske terapier er rettet mod at modvirke effekten af netop dybe intron-varianter, eks. antisense oligonucleotid terapi mod LCA10, der skyldes mutationer i CEP290 genet(14).

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan anbefales det, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt således, at styregruppen for implementering af personlig medicin kan følge op på effekten af helgenomsekventering?

- Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?

Det anbefales, at der etableres en nationaldatabase over udførte WGS analyser for genetiske øjenssydomme.

Det anbefales at følge om WGS medfører en specifik diagnose for tilstanden. Da der er tale om en stor gruppe af sjældne sygdomme, der ikke alle har en specifik diagnosekode, så kan disse oplysninger kun tilgås via en journalaudit.

Endvidere anbefales det at følge om WGS medfører et specifikt behandlings-, opfølgings-, eller rådgivningstilbud. For en del af sygdomme er genetisk baserede behandlinger under udvikling, men er

- **Hvorfra skal data hentes? Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.** ikke aktuelt klinisk tilgængelige. Det anbefales derfor, at der etableres mulighed for at overvåge, om WGS medfører fremtidige behandlingstilbud, eks. i form af deltagelse i forskningsprojekter.
- **Hvordan kan opfølgningen tilrettelægges/hvordan kan data indsamles?**

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark.

Der udføres aktuelt kun helgenomsekventering på den beskrevne patientgruppe for ganske få individer i forskningsregi i Danmark.

Hvis ja, er det et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?

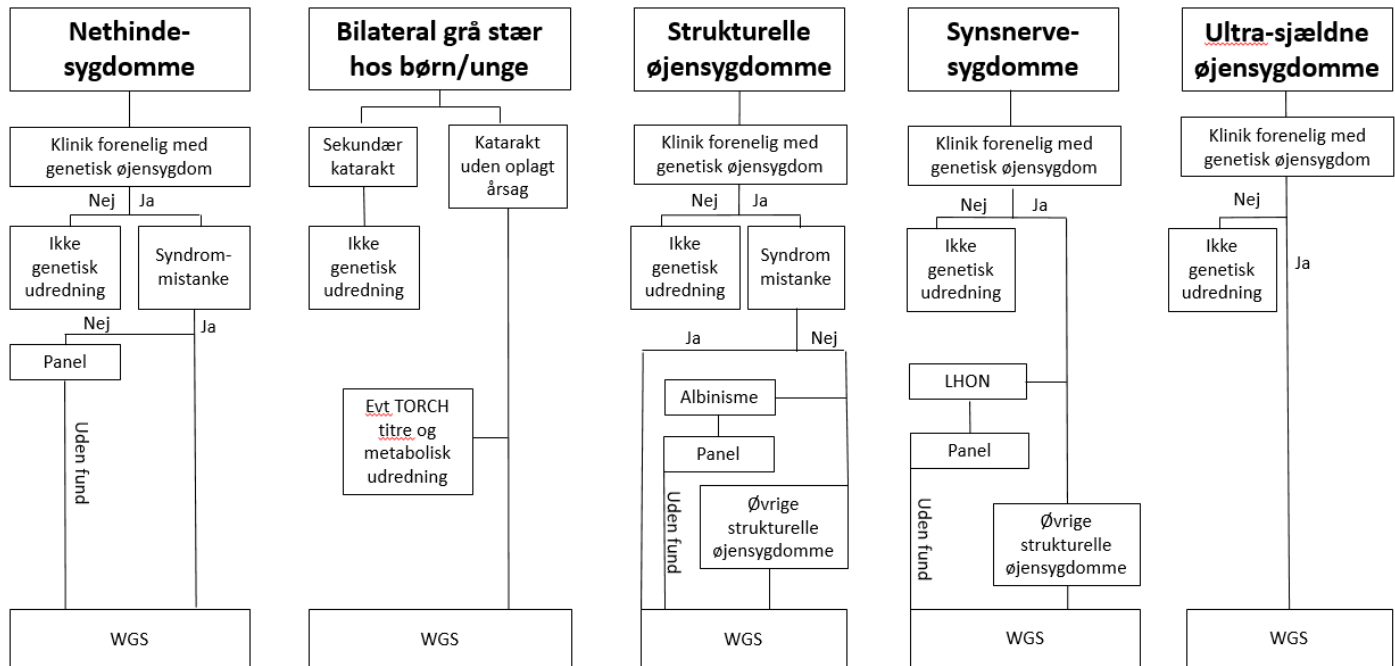
Beskriv om og hvor i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation.

I England indgik patientgruppen som et væsentligt led i 100.000 British Isles genome projektet (se evt. <https://www.genomicsengland.co.uk/about-genomics-england/the-100000-genomes-project/>).

Hvis ja, er det i så fald et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?

Dette har medført, at NHS generelt tilbyder WGS i forbindelse med udredning af en række øjensygdomme, herunder retinale dystrofier, bilateral katarakt med debut i barnealderen og strukturelle øjensygdomme, se evt. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/08/rare-and-inherited-disease-eligibility-criteria-v2.pdf>

Flowchart – udredning af genetiske øjensygdomme:



For alle sygdomsgrupper gælder det at hvis der er kendt arvelig øjensygdom i familien med påvist genetisk forandring, der forklarer sygdommen, så vil første valg (ved ønske om genetisk afklaring) være at eftersøge familiens variant hos patienten. Panel: targeteret panel (exombaseret virtuelt panel eller custom-made targeteret panel). LHON: Lebers hereditære opticus neuropati. TORCH: toxoplasmosse, other, rubella, cytomegalovirus, herpes. WGS: whole genome sequencing. Som udgangspunkt foretages WGS som trio-analyser.

Referencer:

1. Amilon A, Bojsen LB, Østergaard SV, Rasmussen AH. Blinde og stærkt svagsynede: barrierer for samfundsdeltagelse. VIVE. Det Nationale Forsknings- og Analysecenter for Velfærd; 2017. 1–74 p. Available from: http://www.sfi.dk/resumé_blinde_og_stærkt_svagsynede-_barrierer_for_samfundsdeltagelse-7640.aspx
2. Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF, Rosenberg T. Prevalence of generalized retinal dystrophy in Denmark. *Ophthalmic Epidemiol.* 2014 Aug;21(4):217–23.
3. Kessel L, Bach-Holm D, Al-Bakri M, Roos L, Lund A, Grønskov K. Genetic disease is a common cause of bilateral childhood cataract in Denmark. *Ophthalmic Genet.* 2021;42(6):650–8.
4. Al-Bakri M, Sander B, Bach-Holm D, Larsen DA, Jensen H, Kessel L. Children with congenital and childhood cataract require frequent follow-up visits and examinations in general anaesthesia: considerations for the strain on families. *Acta Ophthalmol.* 2019 Dec;97(8):778–83.
5. Jespersgaard C, Fang M, Bertelsen M, Dang X, Jensen H, Chen Y, et al. Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. *Sci Rep.* 2019;9(1):1219.
6. Ma A, Grigg JR, Flaherty M, Smith J, Minoche AE, Cowley MJ, et al. Genome sequencing in congenital cataracts improves diagnostic yield. *Hum Mutat.* 2021;42(9):1173–83.

7. Grønskov K, Redó-Riveiro A, Sandfeld L, Zibrandtsen N, Harris P, Bach-Holm D, et al. CYP1B1 Mutations in Individuals With Primary Congenital Glaucoma and Residing in Denmark. *J Glaucoma*. 2016;25(12):926–30.
8. Combs R, McAllister M, Payne K, Lowndes J, Devery S, Webster AR, et al. Understanding the impact of genetic testing for inherited retinal dystrophy. *Eur J Hum Genet*. 2013 Nov;21(11):1209–13.
9. Prokudin I, Li D, He S, Guo Y, Goodwin L, Wilson M, et al. Value of whole exome sequencing for syndromic retinal dystrophy diagnosis in young patients. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2015 Mar;43(2):132–8.
10. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10097):849–60.
11. Lam BL, Davis JL, Gregori NZ, MacLaren RE, Girach A, Verriotto JD, et al. Choroideremia Gene Therapy Phase 2 Clinical Trial: 24-Month Results. *Am J Ophthalmol*. 2019;197:65–73.
12. Halioua-Haubold C-L, Jolly JK, Smith JA, Pinedo-Villanueva R, Brindley DA, MacLaren RE. Potential lifetime quality of life benefits of choroideremia gene therapy: projections from a clinically informed decision model. *Eye (Lond)*. 2019;33(8):1215–23.
13. Ledford H. CRISPR treatment inserted directly into the body for first time. *Nature*. 2020;579(7798):185.
14. Dulla K, Aguila M, Lane A, Jovanovic K, Parfitt DA, Schulkens I, et al. Splice-Modulating Oligonucleotide QR-110 Restores CEP290 mRNA and Function in Human c.2991+1655A>G LCA10 Models. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018 Sep 7;12:730–40.



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

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