



Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til *svære arvelige hudsygdomme*

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

Indledning	3
Specialistnetværkets medlemmer	4
Resumé af anbefalinger	5
Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>svære arvelige hudsygdomme</i>	7
Laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen <i>svære arvelige hudsygdomme</i>	20
Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling	22
Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger ...	24
Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger	25
Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper	26
Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 2 (2021)	29
Indstilling der ligger til grund for patientgruppen	30

Indledning

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

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

Specialistnetværket vedrørende *svære arvelige hudsygdomme*

Specialistnetværket består af kliniske eksperter, udpeget jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper* (side 26). Specialistnetværket bidrager med rådgivning om den pågældende patientgruppe for Nationalt Genom Center, og rådgivningen indgår i den videre sagsbehandling om implementering af patientgruppen. Specialistnetværkets opgave har været:

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

Specialistnetværket har desuden en tredje igangværende opgave vedr. opfølgning på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen og vurdering af den kliniske effekt.

Den indstilling, der ligger til grund for udvælgelsen af patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme* findes i dens fulde længde fra side 30.

Proces for kommentering af anbefalinger og forelæggelse for styregruppen

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering har kommenteret anbefalingerne og *arbejdsgruppen for fortolkning* har kommenteret de laboratorie- og analyse-mæssige behov forud for behandlingen i styregruppen. Arbejdsgruppernes kommentering findes hhv. på side 24 og 25.

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

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

Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Lars Juhl Petersen (<i>formand</i>)
Region Hovedstaden	Hud- og kønssygdomme	Ulrikke Lei (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Hudsygdomme	Gregor Jemec
Region Syddanmark	Hudsygdomme	Annette Dr Schuster
Region Midtjylland	Hud- og kønssygdomme	Mette Sommerlund
Region Nordjylland	Klinisk genetik	Malene Lundsgaard
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Malene Djursby
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Jenny Friis
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Stine Bjørn Gram
Regioners Kliniske Kvalitets-udviklingsprogram		Ingen udpeget
Danske Patienter		Ingen udpeget

Specialistnetværkets møderække: 15. marts, 4. april og 3. maj 2022 (referater kan findes [her](#)).

Resumé af anbefalinger

Styregruppen for implementering af personlig medicin forelægges anbefalinger for implementering til skriftlig godkendelse.

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme*. 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 svære arvelige hudsygdomme indeholder følgende indikationer:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Iktyosis2) Epidermolysis bullosa3) Ektodermal dysplasi4) Palmoplantar keratodermi5) Primært lymfødem6) Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt, genetisk hudlidelse (efter MDT). <p>Det bemærkes, at der kan være overlap til indikationer i patientgruppen 'børn og voksne med sjældne sygdomme'.</p>
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet ca. 250 per år. Det er derudover estimeret, at ca. 1200 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering.</p> <p>Der er behov for ca. 700 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, et antal trioanalyser samt ca. 10% af de tidligere henviste patienter per år.</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<p>Det anbefales, at helgenomsekventering erstatter den nuværende genetiske diagnostik inden for de angivne indikationer.</p> <p>I særlige tilfælde vil der fortsat kunne være behov for at køre særlige separate analyser.</p>
Diagnostisk udbytte	<p><u>Nuværende genetiske diagnostik</u></p> <p>Gennemsnitligt vurderes det genetiske udbytte at være 50% ved den nuværende genetiske diagnostik. Udbyttet vil være afhængig af hvor klar en fænotype patienter skal have før tilbud om test.</p>

Ved overgang til helgenomsekventering

Det vurderes, at det samlede diagnostiske udbytte vil stige 10 procentpoint ved anvendelse af helgenomsekventering frem for de traditionelle metoder. Tallet er stærkt afhængigt af fænotype og sygdomsgruppe. Det estimeres, at det diagnostiske udbytte vil ligge mellem 60% og 90%. Dette er baseret på et skøn, idet der i litteraturen på nuværende tidspunkt foreligger lille evidens.

Klinisk effekt for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

I fremtiden forventes helgenomsekventering at medføre:

- øget diagnostisk præcision.
- mulighed for behandling af evt. associerede sygdomme eller iværksættelse af relevant opfølgingsprogram (f.eks. ved øget cancerrisiko).
- mulighed for skræddersyet behandling (personlig medicin).
- genetisk rådgivning med bedre mulighed for risikovurdering ved efterfølgende graviditeter, prædiktiv gentest af raske familiemedlemmer og prænatal diagnostik.
- potentielt øget livskvalitet på baggrund af at have fået en molekylærgenetisk verificeret diagnose.
- ensartet udredningstilbud nationalt.
- mulighed for at indgå i forskning og kliniske forsøg.

Analyse- og laboratoriemæssige behov

Nødvendige for igangsættelse:

- Analyse på blod
- SNV analyser
- CNV analyser
- Trio-analyser

Ovenstående er implementeret på NGC's infrastruktur.

Ikke nødvendig for igangsættelse:

- Mosaikanalyse
- Analyse på DNA fra hudbiopsi (i forbindelse med undersøgelse for mosaiktilstande)
- Akut svartid (i sjældne tilfælde)

Bemærkninger til ovenstående:

Ved mistanke om mosaicisme kan der være behov for yderligere analyser i lokalt klinisk genetisk regi, grundet behov for dyb sekventering.

I yderst sjældne tilfælde er der behov for akut svartid. I disse tilfælde foretages genetisk udredning i regi af de klinisk genetiske afdelinger.

Specialistnetværket ønsker endvidere, at NGC's generelle procestid nedbringes.

Anbefalinger fra specialistnetværket for svære arvelige hudsygdomme

Specialistnetværket har, jf. opgave 1 i kommissoriet, afgrænset patientgruppen og præciseret, hvilke indikationer den indeholder ud fra de indstillinger, 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 genetiske udredning. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Specialistnetværket har afsluttet og godkendt deres samlede afgrænsning af patientgruppen den 3. maj 2022.

Indikationer for svære arvelige hudsygdomme

Indikationer

1. Iktyosis
2. Epidermolysis bullosa
3. Ektodermal dysplasi
4. Palmoplantar keratodermi
5. Primært lymfødem
6. Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt, genetisk hudlidelse (efter MDT).

Der kan være overlap til sjældne sygdomme hos børn og unge under 18 år. Her vælges i det enkelte tilfælde den gruppe der vurderes mest dækkende.

Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)

1. DQ80 – Medfødt iktyose (flere undertyper)
2. DQ81 – Epidermolysis bullosa (flere undertyper)
3. DQ82.4 – Ektodermal dysplasi (flere undertyper)
4. DQ82.8L – Keratoderma palmare og DQ82.8M – Keratoderma plantare
5. DQ82.0 – Arveligt lymfødem (flere undertyper)
6. Ikke muligt at navngive.

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.

Enkeltvis er de svære former af disse sygdomme sjældne. Der er stor variation inden for grupperne. Sygdommene har stor betydning for patienternes hverdag og livskvalitet samtidig med, at der kan være øget dødelighed. Der kan både være tale om isoleret sygdom og om et syndrom med yderligere associerede sygdomme eller misdannelser.

1) Iktyosis/fiskehud:

Skyldes en defekt barrierefunktion i huden, med tør og skælende hud, rødme, evt. revner, blæredannelser, sårddannelser

og kløe. Der kan være øget risiko for andre sygdomme som infektioner og allergi forbundet hermed. Sygdommen starter typisk ved fødslen og kan være associeret med svær livstruende sygdom. Der er mere end 50 kendte gener.

2) Epidermolysis bullosa:

Er en gruppe af smertefulde sygdomme med medfødt sårbarhed i huden. Hud eller slimhinder kan skride af eller danne blærer grundet mekanisk svaghed af nedbindingen til underhuden/vævet. Langvarig sår dannelse medfører skrumpning af vævet med deformitet af hænder og fødder. Der er øget risiko for infektioner og dødelig pladecellekræft. Der er mere end 40 kendte gener.

3) Ektodermal dysplasi:

Er en gruppe af sygdomme med det fællestræk, at der er medfødt misdannelse af 2 eller flere væv (hud, hår, tænder, negle, svedkirtler, centralnervesystem, kirtler, øret og øjet) udviklet fra samme kimlag i fostertilværelsen. Mangel på svedkirtler kan medføre risiko for kritisk overophedning. Tandmangel kan medføre behov for omfattende kirurgisk, tandlæge og protetisk behandling. Der er mere end 100 kendte gener og en stor gruppe hvor den genetiske årsag ikke er afklaret.

4) Palmoplantar keratodermi:

Er en gruppe af sygdomme med svært fortykket hud på håndflader og i fodsåler. Det kan give mekaniske gener og smerter ved revnedannelse. Der kan også være ledsagende misfarvning af huden og ildelugt grundet infektion. Det kan være komplekse tilstande med associeret høretab, øjensygdom, tandanomali, mental retardering, kardiale komplikationer og kræft. Der findes mere end 70 kendte gener med association til fænotypen.

5) Primært lymfødem:

Er en kronisk tilstand med ophobning af proteinrig væske især i underhuden pga. misdannelse i lymfesystemet. Misdannelsen er medfødt, men symptomer kan starte når som helst i livet. Tidlig behandling forebygger irreversible skader. Der findes 44 kendte gener med association til fænotypen.

6) Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt genetisk hudlidelse:

De arvelige dermatologiske sygdomme (genodermatoser) er en bred vifte af sygdomme, med det til fælles, at huden og/eller organer udviklet fra/med huden er inddraget. Det kan være svært at placere en patient entydigt i en kategori. Der er derfor

brug for at kunne indstille en uafklaret patient til helgenomsekventering. Patienten skal have været drøftet og indstillet til WGS via MDT konference med både dermatologer og klinisk genetikere.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi? Ja.

Skal der være familiær disposition? Nej.

Er der særlige alderskriterier? Nej.

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Der skal generelt være tale om svær sygdom eller mistanke om syndromlignende tilstand, hvor sværhedsgraden påvirker hverdag og trivsel. Hos børn kan der, i de tidlige stadier, være mild sygdom, men der skal være mistanke om potentielt alvorlig/svær sygdom på sigt. Kliniske fund og symptomer skal være forenelige med diagnosen. Sværhedsgraden skal påvirke patientens hverdag, barnets trivsel eller medføre forringet livskvalitet.

- Iktiosis: se ovenfor. Se desuden: Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one / two. Mazereeuw-Hautier 2019 (1, 2).
- Epidermolysis bullosa: se ovenfor. Se desuden: Nature Reviews, Disease Primers: Epidermolysis bullosa, Bardhan et al. 2020 (3).
- Ektodermal dysplasi: se ovenfor. Se desuden: Ectodermal dysplasias: Classification and organization by phenotype, genotype and molecular pathway. Wright et al. 2019 (4).
- Palmoplantar keratodermi: moderat til svær sygdom vurderet af en dermatolog eller forekomst af sygdom hos en patient med arvelig disposition. Se desuden: Diagnosis and Management of Inherited Palmoplantar Keratodermas. Review article. Thomas et al. 2020 (5).
- Primært lymfødeme, alle tilfælde af genetisk betinget lymfødeme: se ovenfor. Se desuden: Nature Reviews, Disease Primers: Primary lymphoedema, Brouillard et al. 2021 (6).
- Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt genetisk hudlidelse: se ovenfor. Se desuden: A multistep approach to the diagnosis of rare genodermatoses. Askin et al 2020 (7).

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

(Lav gerne flowchart)

Genetiske undersøgelser: Det er ikke et krav, at der forud for helgenomsekventering har været foretaget andre genetiske undersøgelser. Der kan være undersøgelser, som er oplagte før helgenomsekventering for de enkelte sygdomsenheder. Der er tale om en vurdering fra gang til gang.

Histologiske undersøgelser: Intet krav herom

Parakliniske undersøgelser: Intet krav herom, fraset ved primært lymfødeme.

Lymfeskintigraf: Ved mistanke om primært lymfødeme (fraset på små børn). Kan suppleres med ultralydsundersøgelse. Ved patologisk lymfeskintigrafi uden forklaring, er der indikation for helgenomsekventering.

Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?

Nej.

Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?

Ved:

- epidermolysis bullosa, med symptomdebut efter barndommen, skal erhvervet epidermolysis bullosa være udelukket. Dette foregår ved klinisk undersøgelse inklusive almindelig histologi og immunfluorescens undersøgelse.
- primært lymfødeme, skal ødem eller lymfødeme af anden årsag være udelukket. F.eks. ødem som følge af venøs insufficiens, medicinbivirkning, hjertesygdom, cancer eller operation. For alle, undtaget små børn, skal der foretages lymfeskintigrafi og eventuelt ultralyd.

Ved øvrige tilstande er der ikke differentialdiagnose, der skal udelukkes.

Er der særlige krav til forudgående behandling?

Nej.

Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)

Patienter med kliniske symptomer forenelige med iktyosis, epidermolysis bullosa, ektodermal dysplasi, palmoplantar keratodermi eller primært lymfødeme kan indstilles til helgenomsekventering i NGC-regi. Indikationen udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt genetisk hudlidelse skal være drøftet ved MDT konference. Hvis der ikke er tid til at afvente ordinær MDT-konference, kan indikation for helgenomsekventering også afklares imellem planlagte MDT-konferencer i tværfagligt regi mellem de samme specialer.

Er der særlige krav til kompetence-niveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)

Ordination af helgenomsekventering, hos patienter hvor de faglige krav er opfyldt, kan foretages af alle speciallæger med særligt kendskab til arvelige hudsygdomme, der deltager i MDT konferencerne. Ved delegering fra speciallæge kan ordinationen også foretages af læger under uddannelse.

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

Patient / pårørende / forældre skal forud for igangsættelse af genetiske undersøgelser informeres ved indhentning af NGC samtykke.

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

Dataanalysen skal foretages af personer, som har særligt kendskab til omfattende genetiske analyser, og som har erfaring og kendskab til genetik i forbindelse med hudsygdomme. Analysesvar bør ligeledes varetages af personer med særligt kendskab til genetik i forbindelse med hudsygdomme. Ved behov kan analysesvaret drøftes på MDT konference.

Andet?

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

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

Der forventes ca. 250 nyhenviste. Det forventes, at cirka 200 nyhenviste er børn. Ved cirka halvdelen af disse børn vil der være behov for trioanalyse.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv forventet samlet antal patienter, og hvornår de ønskes sekventeret.

Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: Der vurderes at være 1200 patienter.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Beskriv hvilken genetisk diagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

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

Afhængig af den enkelte patient anvendes aktuelt enten analyse af enkelte gener, genpaneler, kromosommikroarray, MLPA eller exomsekventering. Hos en lille del af patienterne anvendes aktuelt exomsekventering med dyb sekventering grundet mistanke om mosaicisme.

Der er også en gruppe, der i dag ikke får tilbudt genetisk diagnostik.

Det anbefales, at helgenomsekventering erstatter den nuværende genetiske diagnostik inden for de angivne indikationer. Hvor der er behov for hasteanalyser varetages de i lokalt klinisk genetisk regi. Hos gruppen der er mistænkt for mosaicisme, kan der være behov for yderligere analyser i lokalt klinisk genetisk regi grundet behov for dyb sekventering.

I særlige tilfælde vil der fortsat kunne være behov for at køre separate analyser, f.eks. MLPA. STS-MLPA kan udføres før Iktyosisgenpanel hos mænd pga. estimeret høj hitrate (90% af mænd med X-bunden Iktyosis). Screening for X-bunden iktyosis kan også gøres med arylsulfatasemåling på blod.

Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/indexpatient?

Ved hver enkelt patient overvejes, om der er behov for analyse af flere familiemedlemmer. Når det skønnes hensigtsmæssigt udføres trio-analyser. Når der er tale om en familie med dominant sygdoms segregation, kan afficerede, og i nogle tilfælde uafficerede, familiemedlemmer med fordel sekventeres frem for en trio. Hvem der med størst fordel kan tilbydes sekventering for at optimere og lette dataanalysen vil bero på en vurdering af den enkelte familie.

Hos børn vil der, hvis barnet er den eneste afficerede i familien, kunne være behov for trioanalyse (se felt herunder). Vurdering af affektion hos andre familiemedlemmer varetages med fordel af dermatolog.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behov og antal)

Hos børn (alder <18 år) og hvor barnet er den eneste afficerede i familien, kan trioanalyser overvejes. Der forventes, et behov for trioanalyser for 100 børn (dvs. 300 analyser).

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

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja
Der kan være behov for undersøgelse af hudbiopsi, ved mistanke om mosaicisme.

Analyse af somatiske varianter Nej Ja

Ved ja, beskriv behov:

Hos alle eller en delmængde (beskriv):	Analyse af mosaicisme	<input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja
	Behov for anden dækning af genomet (standard = 30x) Ved mistanke om mosaicisme kan der være behov for dybere dækning af genomet. Det vil her være acceptabelt med en dybde på >200x. Hvis denne dækning ikke kan opnås i NGC regi, afklarer de klinisk genetiske afdelinger, hvordan analyserne foretages. Indtil der foreligger mulighed for dybere sekventering vil der ikke blive sendt hudbiopsier til WGS undersøgelse.	<input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja
	Gentagne analyser under et patientforløb	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja
	Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) Kun i yderst sjældne tilfælde. I disse tilfælde foretages genetisk udredning i regi af de klinisk genetiske afdelinger	<input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja
	Andre behov	<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

Ønskede antal helgenomsekventeringer af 30x per år for nyhenviste patienter:

- Germline: 450
- Somatisk: 0

Ønskede antal helgenomsekventeringer af 30x per år for tidligere henviste/diagnosticerede patienter:

- Germline: 240 (120 gen-henviste, hvoraf der laves trioanalyse på cirka halvdelen)
- Somatisk: 0

Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

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

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

Gennemsnitligt vurderes det genetiske udbytte at være 50% ved den nuværende genetiske diagnostik. Udbyttet vil være afhængig af hvor klar en fænotype patienter skal have før tilbud om test.

Der er følgende erfaringer:

(Indsæt referencer)

- Indikation 1. Iktyosis: Ifølge tal fra de klinisk genetiske afdelinger på AUH og RH er det diagnostiske udbytte 60%. Et studie af 34 patienter, hvor der er anvendt exomsekventering til analyse af 40 kendte gener finder man genetisk årsag hos 80% (Sitek et al 2018) (8).
- Indikation 2. Epidermolysis bullosa: Ifølge tal fra klinisk genetisk afdeling på AUH er det diagnostiske udbytte 81% (personlig meddelelse).
- Indikation 3. Ektodermal dysplasi: Ifølge tal fra klinisk genetisk afdeling på AUH er det diagnostiske udbytte 53% (personlig meddelelse).
- Indikation 4. Palmoplantar keratodermi: Diagnostisk udbytte ligger imellem 49 og 75%. Der er i et pågående studie på OUH fundet det høje diagnostiske udbytte i projektregi. I et nyligt finsk studie fra 2021 er der desuden fundet patogene mutationer i 48% i en kohorte af patienter med palmoplantar keratodermi (Harjama et al. 2021)(9).
- Indikation 5. Primært lymfødem. Ved undersøgelse af højt selekterede lymfødepatienter med genpanel, er der fundet genetisk ætiologi hos 41% (Gordon et al. 2020)(10).
- Indikation 6. Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt genetisk hudlidelse: Det er ikke muligt at komme med estimater.

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

(Indsæt referencer)

Vurdering af den diagnostiske gevinst ved litteratursøgning er vanskeliggjort af, at der kun foreligger lille evidens. Den diagnostiske gevinst ved omfattende sekventering forventes generelt øget med tiden, i takt med at viden om nye sygdomsfremkaldende gener øges.

Vi vurderer, at det samlede diagnostiske udbytte vil stige 10 procentpoint ved anvendelse af helgenomsekventering (WGS) frem for de traditionelle metoder. Tallet er stærkt afhængigt af fænotype og sygdomsgruppe.

Det estimeres, at det diagnostiske udbytte vil ligge mellem 60% og 90%.

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

(Indsæt referencer)

Det er ikke muligt at vurdere samlet.

Generelt går gennembrud i genterapi hånd i hånd med teknologisk udvikling. Forståelsen for ætiologien af genodermatoser er nødvendig for at udvikle targeteret behandling (se f.eks. Silverberg 2020 (11), De Rosa 2020(12))

1. Iktyosis: En heterogen sygdomsgruppe. Eksempel på mere specifik behandling er CHILD syndrom behandlet med topikal magistrelt fremstillet simvastatin/lovastatin i kolesterol creme (Alexopoulos 2015)(13). Flere antistofbehandlinger udviklet til psoriasis og atopisk eksem har vist effekt ved svære iktyoser (Paller 2020)(14). Ved genetisk afklaring, kan der opnås større viden om hvilken antistofbehandling der har effekt.
2. Epidermolysis bullosa: Flere genterapier er udviklet og under udvikling. F.eks. stamcelle terapi til junctional epidermolysis bullosa (Hirsch et al 2017)(15). Mange teknikker er i brug inkl. CRSPR/Cas9 og HDR (homology directed repair). Der er behov for molekylærgenetisk viden før disse behandlinger kan iværksættes eller patienter kan indgå i kliniske studier (Subramaniam 2022)(16).
3. Ektodermal dysplasi: En heterogen sygdomsgruppe. Eksempel på specifik behandling er intrauterin behandling med rekombinant ectodysplasin (receptorbindende domæne for EDA) ved hypohidrotisk ektodermal dysplasi (Schneider et al 2018) (17).
4. Palmopantar keratodermi: Afklaring af ætiologisk årsag er vigtig, da kun nogle subtyper har effekt af retinoider (Bodemer et al 2020)(18).
5. Primært lymfødeme: Genetisk diagnose vigtig i monitorering af patienter med mutationer i GATA2, da disse har øget risiko for udvikling af akut myeloid leukæmi (Ostergaard et al. 2011) (19) Genetisk diagnose kan ydermere hjælpe til mere specifik behandling patienter med PIK3CA overgrowth spectrum (Venot et al. 2018) (20).
6. Udiagnostiseret, alvorlig, mistænkt genetisk hudlidelse: Hvis der opnås en diagnose, kan der muligvis gives specifik behandling. Hvis der ikke findes en diagnose, er der ingen behandlinger til rådighed.

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

For alle genodermatoser er en præcis genetisk diagnose meget vigtig for patienten, familien og sundhedsvæsenet. Det giver viden om prognose, eventuelle associerede sygdomme og mulighed for behandling af associerede sygdomme eller iværksættelse af screeningsprogrammer.

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose

- **forbedre prognose**
- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**
- **ændre praksis for patientgruppen**

(Indsæt referencer)

Det giver bedre genetisk rådgivning med mulighed for risikovurdering ved efterfølgende graviditeter, prædiktiv gentest af raske familiemedlemmer og prænatal diagnostik (herunder præimplantationsgenetisk testning, PGT).

Det kan give patienten mulighed for skræddersyet behandling (personlig medicin) eller mulighed for at indgå i forskning og kliniske forsøg.

Det kan også give patienten øget livskvalitet at have en diagnose.

Helgenomsekventering, indført på landsplan og i landsdækkende samarbejde, vil også sikre et ensartet udredningstilbud og vil dermed give væsentlig værdi for alle danske patienter.

For de patienter, der i dag lever med en klinisk diagnose uden genetisk afklaring, og dem der lever med sygdom uden tilbud om genetisk udredning vil adgang til helgenomsekventering bidrage væsentligt til diagnostikken og øge sandsynligheden for en molekylærgenetisk verificeret diagnose.

1. Iktyosis: Specifik sygdomsgivende variant kan have betydning for behandlingsvalg. For undergruppen keratinopatisk iktyosis, tyder det på at genotypen er betydende for behandlingsresponsen på retinoid (Vahlquist et al. 2018) (21)
2. Epidermolysis bullosa: For svært syge nyfødte kan en sikker genetisk diagnose inklusive specifikke sygdomsgivende variant være afgørende for behandlingsvalg. Visse former for epidermolysis bullosa med svær livstruende sygdom ved fødslen, bedres efterfølgende betydeligt, mens andre former forværres (Lalor et al. 2019) (22).
3. Ektodermal dysplasi: Ved hypohidrotisk ektodermal dysplasi er der mulighed for præ- eller neonatal behandling med rekombinant ektodysplasin A, der medfører væsentlig forbedring af fænotypen postnatalt (Holm Schneider et al 2018)(17). Ved præcis og tidlig diagnose af hypohidrotisk ektodermal dysplasi kan risiko for neonatal hypertermi nedsættes og morbiditet og mortalitet reduceres. Herudover kan tidlig behandling ved odontologisk videncenter iværksættes. Komorbiditet som atopisk dermatitis og tør hud samt høfeber og astma kan behandles.
4. Palmoplantar keratodermi: En sikker diagnose inklusive specifikke sygdomsgivende variant kan afklare om der er øget cancer risiko eller risiko for anden betydende sygdom. Det er væsentligt at kunne tilbyde deltagelse i screeningsprogram. Det vil også være væsentligt for patienter at få afklaring om, at der

ikke er øget cancerrisiko hvilket vil give øget livskvalitet. Eksempelvis er der øget cancerrisiko ved RHBDF-mutationer (Ellis et al. 2015)(23). Der vil for gruppen af patienter med sygdomsforklarende mutationer i f.eks. DSP-genet være associeret risiko for alvorlig hjertesygdom (kardiomyopati/arytmi). Det vil være livsforlængende med tidlig diagnostik og mulighed for behandling, pacemaker eller hjertetransplantation.

5. Lymfødem: Tidligere og hurtigere diagnose vil give bedre behandling og resultat. Den nødvendige kompressionsbehandling har bedre effekt jo tidligere den påbegyndes og man mindsker samtidig risikoen for udvikling af irreversible forandringer i bindevævet.
6. Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt, genetisk hudlidelse: En diagnose er altafgørende for prognose, behandlingsmuligheder, mulighed for familieudredning og genetisk rådgivning.

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?
- Hvorfra skal data hentes? Finnes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.
- Hvordan kan opfølgningen tilrettelægges/hvordan kan data indsamles?

Det anbefales, at der etableres en national database over udførte WGS analyser for svære arvelige hudsygdomme på de enkelte indikationer.

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, at følge om WGS medfører et specifikt behandlings-, opfølgings-, eller rådgivningstilbud. For en del af sygdommene er genetisk baserede behandlinger under udvikling men er ikke aktuelt klinisk tilgængelige. Det anbefales derfor, at der etableres mulighed for at overvåge om WGS medfører fremtidige behandlingstilbud, eksempelvis i form af deltagelse i forskningsprojekter.

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

Der tilbydes aktuelt ikke helgenomsekventering til alle de beskrevne indikationer.

Der tilbydes aktuelt helgenomsekventeringer på Rigshospitalet til akut syge børn.

Hvis ja, er det et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?	Som led i forskningsprojekt på OUH, søges i øjeblikket tilladelse til at tilbyde helgenomsekventering på patienter med palmoplantar keratodermi.
Beskriv om og hvor i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation.	Der kendes ikke i dag i udlandet steder, hvor der systematisk foretages helgenomsekventeringer på de beskrevne indikationer.
Hvis ja, er det i så fald et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?	

Referencer:

1. Mazereeuw-Hautier J, Hernandez-Martin A, O'Toole EA, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br J Dermatol.* 2019;180(3):484-95.
2. Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br J Dermatol.* 2019;180(2):272-81.
3. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):78.
4. Wright JT, Fete M, Schneider H, Zinser M, Koster MI, Clarke AJ, et al. Ectodermal dysplasias: Classification and organization by phenotype, genotype and molecular pathway. *Am J Med Genet A.* 2019;179(3):442-7.
5. Thomas BR, O'Toole EA. Diagnosis and Management of Inherited Palmoplantar Keratodermas. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00094.
6. Brouillard P, Witte MH, Erickson RP, Damstra RJ, Becker C, Quere I, et al. Primary lymphoedema. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):77.
7. Askin O, Engin B, Gencebay G, Tuzun Y. A multistep approach to the diagnosis of rare genodermatoses. *Clin Dermatol.* 2020;38(4):399-407.
8. Sitek JC, Kulseth MA, Rypdal KB, Skodje T, Sheng Y, Retterstol L. Whole-exome sequencing for diagnosis of hereditary ichthyosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):1022-7.
9. Harjama L, Karvonen V, Kettunen K, Elomaa O, Einarsdottir E, Heikkila H, et al. Hereditary palmoplantar keratoderma - phenotypes and mutations in 64 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):1874-80.
10. Gordon K, Varney R, Keeley V, Riches K, Jeffery S, Van Zanten M, et al. Update and audit of the St George's classification algorithm of primary lymphatic anomalies: a clinical and molecular approach to diagnosis. *J Med Genet.* 2020;57(10):653-9.
11. Silverberg N. Emerging therapies in genodermatoses. *Clin Dermatol.* 2020;38(4):462-6.
12. De Rosa L, Latella MC, Secone Seconetti A, Cattalani C, Bauer JW, Bondanza S, et al. Toward Combined Cell and Gene Therapy for Genodermatoses. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2020;12(5).
13. Alexopoulos A, Kakourou T. CHILD Syndrome: Successful Treatment of Skin Lesions with Topical Simvastatin/Cholesterol Ointment--A Case Report. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(4):e145-7.

14. Paller AS. Pathogenesis-Based Therapy With Repurposed Biologics for Monogenic Inflammatory Skin Disorders. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):839-41.
15. Hirsch T, Rothoefl T, Teig N, Bauer JW, Pellegrini G, De Rosa L, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature.* 2017;551(7680):327-32.
16. Subramaniam KS, Antoniou MN, McGrath JA, Lwin SM. The potential of gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2022;186(4):609-19.
17. Schneider H, Faschingbauer F, Schuepbach-Mallepell S, Korber I, Wohlfart S, Dick A, et al. Prenatal Correction of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *N Engl J Med.* 2018;378(17):1604-10.
18. Bodemer C, Steijlen P, Mazereeuw-Hautier J, O'Toole EA. Treatment of hereditary palmoplantar keratoderma: a review by analysis of the literature. *Br J Dermatol.* 2021;184(3):393-400.
19. Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, Steward CG, Brice G, Woollard WJ, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet.* 2011;43(10):929-31.
20. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong JP, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature.* 2018;558(7711):540-6.
21. Vahlquist A, Fischer J, Torma H. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):51-66.
22. Lalor L, Titeux M, Palisson F, Fuentes I, Yubero MJ, Tasanen K, et al. Epidermolysis bullosa simplex-generalized severe type due to keratin 5 p.Glu477Lys mutation: Genotype-phenotype correlation and in silico modeling analysis. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(1):132-8.
23. Ellis A, Risk JM, Maruthappu T, Kelsell DP. Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:126.

Laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen svære arvelige hudsygdomme

Bemærk, at der er tale om et øjebliksbillede på daværende tidspunkt.

Specialistnetværket har i løbet af deres arbejde identificeret og beskrevet hvilke behov, der er i den laboratoriemæssige håndtering samt hvilke specifikke analyser, der er nødvendige for at kunne diagnosticere og skabe direkte klinisk gavn og merværdi for den enkelte patient. Ønskerne indgår sammen med ønsker fra andre speciallister i NGC's samlede prioritering. NGC's aktuelle tilbud samt hvad der forventes udviklet og implementeret i 2022 kan læses [her](#).

Specialistnetværkets beskrivelse af de laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen blev godkendt den 03.05.2022.

Patientgruppen svære arvelige hudsygdomme					
Bioinformatiske analyser	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Skal analysen foretages på WGS data	Er analysen nødvendig for at igangsætte patientgruppen	% af patientgruppen	Bemærkninger
Germline					
Trio	Ja	Ja		Alle patienter, hvor det er muligt	
SNV analyse	Ja	Ja	Er implementeret	100	
CNV analyse	Ja	Ja	Er implementeret	100	
Mosaik analyse	Ja	Ja	Nej	Ikke relevant	Ved mistanke om mosaicisme kan der være behov for dybere dækning af genomet. Det vil her være acceptabelt med en dybde på >200x. Hvis denne dækning ikke kan opnås i NGC regi, afklarer de klinisk genetiske afdelinger hvordan analyserne foretages. NGC kommer ikke til at tilbyde mosaik analyse med øget dækning på WGS. Arbejdsgruppen for fortolkning har tidligere kommenteret, at WGS ikke er den optimale metode til mosaik-analyse.
Krav til NGC's svartid (ekskl. fortolkning)	Ja (behov for akut svartid)	Ikke relevant	Nej	Sjældent	Kun i yderst sjældne tilfælde er der behov for akut svartid. I disse tilfælde foretages genetisk udredning i regi af de klinisk genetiske afdelinger. Specialistnetværket ønsker, ud over mulighed for akut svartid, at NGC's svartid nedbringes.

Prøvemateriale	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Skal WGS foretages på prøvematerialet	Er implementering af prøvematerialet nødvendig for at igangsætte patientgruppen	% af patientgruppen	Bemærkninger
Blod	Ja	Ja	Er implementeret	100	
DNA oprenset fra hudbiopsi	Ja	Ja	Nej	Ved mistanke om mosaicisme	Indtil der foreligger mulighed for dybere sekventering (se under mosaik-analyse) vil der ikke blive sendt hudbiopsier til WGS undersøgelse.

Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling

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

Specialistnetværkets regionale repræsentanter har kortlagt det nationale set-up for nuværende genetiske udredning og behandling af patientgruppen.

Nedenstående oversigt er udarbejdet på baggrund af kortlægningen og udspecificerer, hvilke regionale kliniske miljøer, der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på genetiske undersøgelser for de enkelte indikationer. Dette skal bidrage til regionernes interne regionale organisering.

Godkendt på specialistnetværkets møde den 03.05.2022.

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Nordjylland	<ul style="list-style-type: none"> • Genpanel • Mikroarray • Exom • Andet* 	Klinisk Genetisk afd., Aalborg Universitetshospital	<p>Klinisk Genetisk afd., Aalborg Universitetshospital.</p> <p>I de tilfælde hvor indikationen mistænkes at være en del af et syndrom vil exom-analyse foretages ved Afsnit for Molekylær Diagnostik, Aalborg UH.</p>	Klinisk Genetisk afd., Aarhus Universitetshospital	Rekvirerende afd.
Midtjylland	<ul style="list-style-type: none"> • Genpanel • Exom • Andet* 	<ul style="list-style-type: none"> • Hudafdelingen, Center for Sjældne sygdomme, AUH • Klinisk Genetisk afd., AUH 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisk Genetisk afd., AUH • Klinisk Genetisk afd., Vejle (incontinentia pigmenti) 	Klinisk Genetisk Afd., AUH	Rekvirerende afd.
Syddanmark	<ul style="list-style-type: none"> • Exom* • Genpanel • Andet* 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisk Genetisk afd., Odense Universitetshospital og Vejle • Hudafdeling og Allergicentret, OUH 	<p><u>Legen region:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisk Genetisk Afdeling, OUH: Delvis indikation 1 (undersøgelse af STS-genet) + indikation 6 (samt indikation 4 i forskningsregi) • Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle: Indikation 1 <p><u>Anden region:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisk Genetisk Afdeling, Århus: Indikation 1-4 + 6 • Afdeling for Genetik, Rigshospitalet: Indikation 1-4 + 6 	<p><u>Legen region:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisk Genetisk Afdeling, OUH: Delvis indikation 1 (undersøgelse af STS-genet) + indikation 6 (samt indikation 4 i forskningsregi) • Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle: Indikation 1 <p><u>Anden region:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisk Genetisk Afdeling, Århus: Indikation 1-4 + 6 Afdeling for Genetik, Rigshospitalet: Indikation 1-4 + 6 	Rekvirerende afd.

Sjælland	<ul style="list-style-type: none"> • Exom* • Mikroarray (indikation 1) • Genpanel (indikation 1-4) 	Klinisk Genetisk Enhed under Pædiatrisk Afdeling, SUH Roskilde i samarbejde med Dermatologisk afdeling, SUH Roskilde	<p><u>Alle indikationer:</u> Molekylærgenetisk laboratorium 4061, Rigshospitalet (Region Hovedstaden) - exom</p> <p><u>Indikation 1-4:</u> Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital (Region Midt)</p> <p><u>Indikation 1:</u> Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital (Region Syd)</p> <p><u>Indikation 6:</u> Afdeling for Genomisk Medicin, Rigshospitalet (Region Hovedstaden) – helgenomsekventering.</p>	Analyse-fortolkninger foretages på de afdelinger, der udfører analyserne, dvs. uden for Region Sjælland Indikation 5: Molekylærgenetisk laboratorium 4061, Rigshospitalet, (Region Hovedstaden).	Rekvirerende afd.
Hovedstaden	<ul style="list-style-type: none"> • Exom • Mikroarray • Genpanel • Ingen • Andet: enzymaktivitetsmåling 	• Afd. for Genetik og Dermatologisk afd., Rigshospitalet	Afd. for Genetik, Rigshospitalet	Afd. for Genetik, Rigshospitalet	Rekvirerende afd.

*Region Nordjylland: Afhængig af den enkelte patient anvendes aktuelt enten analyse af enkelte gener, genpaneler, kromosom mikroarray, MLPA eller exomsekventering. Hos en lille del af patienterne anvendes aktuelt exomsekventering med dyb sekventering grundet mistanke om mosaicisme.

*Region Midtjylland: Vi bruger et exombaseret genpanel (fokuseret exom). Vi bruger også MLPA.

*Region Syddanmark: For indikation 1-4 anvendes der i dag exombaseret genpanel. For indikation 6 anvendes exomsekventering. (Hverken Klinisk Genetisk Afdeling eller Hudafdeling og Allergicentret har erfaring med patienter med indikation 5) primært lymfe-ødem). For indikation 1. iktyosis: Undersøgelse af STS-genet med MLPA el. kromosom mikroarray kan udføres før iktyosisgenpanel hos mænd pga. estimeret høj hitrate

*Region Sjælland: Exom: alle indikationer. Indikation 1-4 (i sjældne tilfælde). Indikation 5 (primært med targe- teret sekventering af relevante gener). Indikation 6: helgenomsekventering.

Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger

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

Se [her](#) for medlemsliste.

Arbejdsgruppen drøftede de laboratorie- og analysemæssige behov på et møde den 7. juni 2022.

Rådgivningen tager udgangspunkt i nedenstående fire spørgsmål

1. Er de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen dækkende beskrevet?
2. Har arbejdsgruppen bemærkninger til specialistnetværkets vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer, at implementering af patientgrupperne til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur påbegyndes?
3. Har arbejdsgruppen i øvrigt bemærkninger til de beskrevne analyse- og laboratoriemæssige behov i relation til den konkrete kliniske afgrænsning af patientgruppen for hver indikation?
4. Har arbejdsgruppen bemærkninger til specialistnetværkets anbefalinger vedr. særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data?

Ad 1.

Det var arbejdsgruppens samlede vurdering, at de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen er dækkende beskrevet.

Ad 2.

Arbejdsgruppen var enig i specialistnetværkets vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analyse-mæssige behov forhindrer, at implementering af patientgruppen til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur påbegyndes. Det blev bemærket, at specialistnetværket har angivet mosaikanalyse og hurtig svartid som et behov – dog, at det ikke er nødvendigt for at igangsætte patientgruppen på NGC's infrastruktur.

Ad 3.

Arbejdsgruppen havde ingen bemærkninger til de beskrevne analyse- og laboratoriemæssige behov i relation til den konkrete kliniske afgrænsning af patientgruppen.

Ad 4.

Det blev bemærket, at fortolkere skal være bekendte med problemstillinger vedr. mosaicisme, da mosaicisme oftere ses ved hudsygdomme end ved andre typer sygdomme.

Arbejdsgruppen tilslutter sig specialistnetværkets tilkendegivelse af, at fortolkningen er en specialiseret kompetence, og det er arbejdsgruppens overordnede anbefaling for patientgrupper, at fortolkningen af helgenomanalyser ikke spredes for tyndt ud.

Arbejdsgruppen havde herudover ingen øvrige bemærkninger til specialistnetværkets anbefalinger vedr. særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data.

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialnetværkets anbefalinger

I indstillingsrunde 2 havde *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* til opgave fagligt at vurdere de indkomne indstillinger. På baggrund af de indstillinger, som ligger til grund for en patientgruppe er det arbejdsgruppens opgave at kommentere anbefalingerne med henblik på implementering. Arbejdsgruppen har i deres kommentering haft fokus på de styrende principper: Faglighed og værdi for patienten samt adgang til hurtig og bedre behandling nationalt.

Se [her](#) for medlemsliste.

Arbejdsgruppen kommenterede anbefalingerne på et møde den 7. juni 2022.

Arbejdsgruppen tilslutter sig implementering af patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme* på Nationalt Genom Centers infrastruktur. Arbejdsgruppen vurderer, at helgenomsekventering ligger i forlængelse af eksisterende panel-sekventering og forekommer som en naturlig forlængelse heraf.

Yderligere uddybet vurderer arbejdsgruppen:

- at helgenomsekventering *i høj grad* tilfører klinisk værdi for den enkelte patient (eller patientgruppe), fx ved at afklare diagnose, betydning for prognose, forløb, valg af behandling mv.
- at helgenomsekventering *i høj grad* giver særligt potentiale for de fremtidige patienter, hvor resultater, viden opsamling og forskning på kort sigt kan medføre forbedringer for patienterne og for fremtidig behandling baseret på forskning.
- at tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen *i høj grad* vil medføre adgang til hurtigere og bedre behandling nationalt.

Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper

1. Baggrund

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

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

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

2. Nationale specialistnetværks formål og opgaver

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

Specialistnetværk har følgende overordnede opgaver:

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

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

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

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

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

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

3. Organisatorisk ramme

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

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

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

4. Specialistnetværkets medlemmer

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

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

Et specialistnetværk består af følgende medlemmer:

- 1 medlem udpeget af Nationalt Genom Center (formand for specialistnetværket)

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

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

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

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

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

5. Møder og sekretariat

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

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

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

Kommissorium blev godkendt af styregruppen den 26. februar 2021.
Sagsnummer: 2104755. Dokumentnummer: 1650276.

Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 2 (2021)

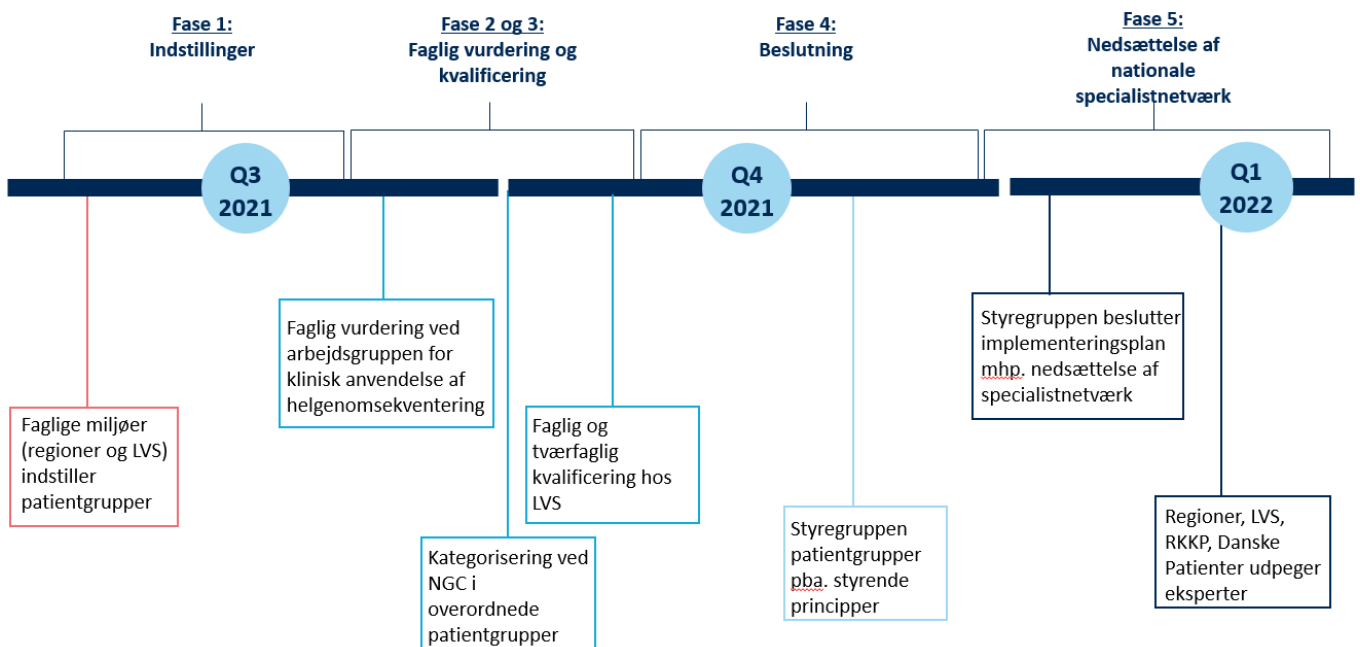
Processen er tilrettelagt på baggrund af evaluering af og erfaring fra processen fra indstillingsrunde 1. Dispositionen for procesplanen blev godkendt af *styregruppen for implementering af personlig medicin* (herefter styregruppen) på 2. møde i styregruppen 26. februar 2021.

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

Overordnet tidsplan

Udvælgelsesprocessen er delt op i fem faser:

1. **Indstillinger:** De faglige miljøer (regioner og/eller LVS) kan indstille patientgrupper til helgenomsekventering.
2. **Faglig vurdering:** De indkomne indstillinger, gennemgår en faglig vurdering i arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering. Den faglige vurdering danner grundlag for den efterfølgende faglige kvalificering.
3. **Faglig og tværfaglig kvalificering:** De indstillinger der går videre efter den faglige vurdering, vil blive kategoriseret i overordnede sygdomsspecifikke patientgrupper. Kategoriseringen vil blive fagligt kvalificeret af relevante lægevidenskabelige selskaber via LVS. Samtidigt med den faglige kvalificering vil der foregå en tværfaglig kvalificering, med henblik på at identificere lægefaglige specialer der deltager i behandling af patientgruppen, men som ikke er nævnt i indstillingerne. Herved sikres det at alle relevante lægefaglige specialer er identificeret for patientgrupperne, således at specialistnetværk for patientgrupper kan sammensættes hensigtsmæssigt.
4. **Beslutning:** Styregruppen drøfter og udvælger de patientgrupper der skal tilbydes helgenomsekventering. Udvælgelsen sker på baggrund af den faglige og tværfaglige kvalificering og på baggrund af de styrende principper.
5. **Nedsættelse af nationale specialistnetværk:** Styregruppen for implementering af personlig medicin beslutter en implementeringsplan for de udvalgte patientgrupper mhp. nedsættelse af specialistnetværk. Regioner, LVS, Regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram samt Danske Patienter, udpeger herefter faglige eller relevante tværfaglige eksperter til de nationale specialistnetværk for de udvalgte patientgrupper.



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

- Svære arvelige hudsygdomme



**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