



NATIONALT
GENOM CENTER

Statusrapport Erfaringer med national implemen- tering af helgenomsekventering

Patientgruppen
Endokrinologiske patienter



Indholdsfortegnelse

Formål og grundlag for statusrapporten	1
Patientgruppen <i>endokrinologiske patienter</i>	3
Ledelsesresumé	5
Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen endokrinologiske patienter	8
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	10
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering	10
Klinikerperspektiv	13
Litteraturgennemgang	16
Internationale erfaringer	22
Referenceliste	26
Ordforklaring	27
Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data.....	1
Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang	3
Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang	10
Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen <i>endokrinologiske patienter</i>	10
Samlet resultat for litteraturgennemgang	20
Resumé af artikler inkluderet til evidenssyntese (1A)	22
Referencer til evidenssyntesen (kategori 1A)	35
Referencer angivet af specialistnetværket	37

Formål og grundlag for statusrapporten

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

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

1. Status på implementering af helgenomsekventering

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

2. Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

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

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

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

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

Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Birgitte Nybo (<i>formand</i>)
Region Sjælland	Endokrinologi	Bo Abrahamsen
Region Syddanmark	Endokrinologi	Jeppe Gram
Region Hovedstaden	Endokrinologi	Åse Krogh Rasmussen
Region Midtjylland	Endokrinologi	Claus Højbjerg Gravholt (<i>næstformand</i>)
Region Nordjylland	Endokrinologi	Peter Vestergaard
LVS*	Klinisk genetik	Anja Lisbeth Frederiksen
LVS	Klinisk akademiker	Klaus Brusgaard
LVS	Pædiatri	Henrik Christesen
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram	Regionerne Kliniske Kvalitetsudviklingsprogramms Videncenter	Elisabeth Svensson
Danske Patienter		<i>Ingen udpeget</i>

*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

Møde 1 den 24. januar 2023: Specialistnetværket godkendte det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) for patientgruppen.

Møde 2 den 20. marts 2023: Specialistnetværket godkendte afsnit om internationale erfaringer, foreløbige resultater af litteratursøgning og deltog i interview.

Møde 3 den 25. april 2023: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview forud for møde 3, og godkendte statusrapporten på møde 3.

Møde 4 den 9. april 2024: Specialistnetværket drøftede opdatering af statusrapporten, herunder evt. nye væsentlige erfaringer, evt. supplerende patientcases samt opdateret driftsstatistik.

Referater kan findes på ngc.dk.

Patientgruppen *endokrinologiske patienter*

Resumé af specialistnetværkets anbefalinger fra 2021

De faglige anbefalinger for patientgruppen ([link](#)), som udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center, blev godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin den 3. december 2021. Herunder følger et kort resumé af specialistnetværkets beskrivelse af den forventede effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Indikationer

Patientgruppen *endokrinologiske patienter* indeholder følgende 10 indikationer:

1. Multiple endokrine neoplasier
2. Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme
3. Monogen diabetes
4. Sjældne thyreoideasygdomme
5. Sjældne Calcium- og knoglemetaboliske sygdomme
6. Organisk hypoglykæmi
7. Disorders of sex development (DSD)
8. Vækst og fedmesyndromer
9. Hypogonadotrop hypogonadisme
10. Medfødt multipel hypofysedefekt

Antal patienter og helgenomsekventeringer

Det forventede antal patienter pr. år er estimeret til 320 nyhenviste patienter. Hertil kommer 700 tidligere henviste patienter, som ønskes helgenomsekventeret over 5 år.

Det er estimeret, at der skal benyttes 605 helgenomsekventeringer årligt de første 5 år for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, trioanalyser, samt et antal tidligere henviste patienter.

Diagnostisk udbytte

Ved indførelse af helgenomsekventering i patientgruppen er det diagnostiske udbytte, jf. de faglige anbefalinger, estimeret til at kunne øges i forhold til tidligere diagnostik:

1. **Multiple endokrine neoplasier:** fra 70% til 80-95%
2. **Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme:** fra 30% til 65-80%
3. **Monogen diabetes:** fra 30% til ca. 65%
4. **Sjældne thyreoideasygdomme:** fra 75% til 85%
5. **Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme:** for patienter med hypoparathyroidisme (ikke-kirurgisk) forventes det diagnostiske udbytte at kunne øges fra 10% til 50-60% For patienter med sjældne former for primær hyperparathyroidisme forventes det diagnostiske udbytte at kunne øges fra 70% til 80-90% efter helgenomsekventering.
6. **Organisk hypoglykæmi:** Blandt de patienter, hvor der ikke ved nuværende standard genetiske undersøgelser med relevant gen-panel påvises årsag, estimeres det, at helgenomsekventering kan føre til diagnosen hos: 35% af de uafklarede (hyperinsulinisme). 35% af de uafklarede (patologisk ketotisk hypoglykæmi og anden hypoglykæmi).
7. **Disorders of sex development (DSD):** fra 30% til 50- 60%
8. **Vækst og fedmesyndromer:** fra 50% til 65%
9. **Hypogonadotrop hypogonadisme:** fra 30% til 50- 70%

10. Medfødt multipel hypofysedefekt: Baseret på den tilgængelige litteratur vil man finde en genetisk årsag i mindst 16% af cases ved overgang til helgenomsekventering.

Forventet klinisk effekt

For alle indikationer har specialistnetværket estimeret, at der, ved overgang til helgenomsekventering, i større eller mindre grad, kan forventes følgende kliniske effekter, fx: Hurtigere diagnose, mindre indgribende behandling, forbedring af prognose (i visse tilfælde). Endvidere en mere præcis diagnostik, behandling og opfølgning samt mulighed for familieopsporing, genetisk vejledning af familien, vejledning i relation til familieforøgelse og mulighed for billigere forløb.

Eksempelvis peger specialistnetværket på at:

Multiple endokrine neoplasier:

udelukkelse af diagnosen vil føre til, at nogle patienter (samt familie) kan undgå ambulant kontrolforløb.

Organisk hypoglykæmi:

der vil være mulighed for individuel tilrettelagt kontrol af kvinder ved kommende graviditeter, hvor der hos tidligere børn er påvist glukoseforstyrrelser, idet glukoseforstyrrelsestilstande evt. kan medføre væksthæmning eller overvækst af foster.

Disorders of sex development:

man bedre vil kunne fastslå vigtige spørgsmål som fremtidig fertilitet, kønsbestemmelse og eventuelt behov for kirurgisk behandling.

Idriftsættelse

Patientgruppen blev meldt klar til drift den 14. juli 2022 i Region Midtjylland, Region Nordjylland, Region Sjælland og Region Syddanmark. I Region Hovedstaden blev patientgruppen meldt endeligt klar til drift den 9. februar 2023.

Ledelsesresumé

Denne statusrapport belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *endokrinologiske patienter* ud fra fire perspektiver samt følger op på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen. I regi af NGC har patientgruppen samlet fået tilbud om helgenomsekventering siden juli 2022, og de første prøver er sekventeret i juni 2022 som en del af et testprogram.

Der sekventeret i alt 509 prøver i patientgruppen *endokrinologiske patienter*. Over de seneste 6 måneder (1/10 2023-1/4 2024) er der i gennemsnit modtaget 100% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter dvs., at der over de seneste seks måneder i gennemsnit er rekvireret 35 prøver pr. måned.

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

Resumé af patientcases

En case illustrerer, hvordan fundet af en meget sjælden genetisk variant forkorter udredningsforløbet og forklarer de samlede symptomer hos en ung kvinde, der over et par år har udviklet både diabetes, nyre- og hjertesygdom samt hørenedsættelse. Nyresygdommen medførte, at patienten i forløbet har fået foretaget en nyrebiopsi, som dog ikke kunne afklare diagnosen. Den genetiske variant påvises på baggrund af den bredere dækning ved helgenomsekventering, som derved har ført til et kortere udredningsforløb for patienten. Patienten havde forud for diagnosen undret sig over, hvorfor hun pludselig fik så mange forskellige sygdomme inden for et par år og havde overvejet, om hun kunne have forebygget og dermed undgået disse sygdomme. På baggrund af den genetiske diagnose kan såvel behandling, kontrol og opfølgning koordineres fremadrettet, ligesom patienten har modtaget rådgivning om gentagelsesrisiko og muligheder ifm. graviditet.

I en anden case er et spædbarn genetisk undersøgt ad flere omgange uden en diagnose. Ved helgenomsekventering finder man en genetisk variant, der forklarer barnets mange forskelligartede symptomer. Diagnosen sikrer, at man fremadrettet kan tilbyde målrettet behandling samt et individualiseret (omfattende) kontrolprogram. Dette indbefatter bl.a. sociale tiltag fra kommunen pga. erkendelse af kronisk indgribende sygdom hos barnet. Barnet fik fjernet skjoldbruskkirtlen forebyggende pga. høj risiko for udvikling af kræft. Undersøgelser viste, at der var kræft i kirtlen, men at kræften formentlig ikke havde nået at sprede sig pga. tidlig diagnose. Sekventeringsresultatet viste desuden, at varianten var nyopstået (*de novo*), og at der derfor ikke var behov for familieudredning.

I yderligere to cases bidrager helgenomsekventering til diagnostisk afklaring hos to yngre patienter med forsinket pubertet og andre udviklingsanomalier. I begge tilfælde betyder den genetiske diagnose forbedret rådgivning af patienterne, ligesom behandling, kontrol og opfølgning kan koordineres.

Under det semi-strukturerede interview blev der suppleret med eksempler der illustrerer, hvordan brug af helgenomsekventering i flere tilfælde har bidraget til at øge det fænotypiske spektrum, og dermed tilfører ny viden om de undersøgte tilstande.

Resumé af klinikerinterview

Erfaringerne fra patientcases underbygges i det semistrukturerede interview. Deltagerne beskriver, at tilbuddet om helgenomsekventering som led i diagnosticering har været en positiv oplevelse. De beskriver, at det nye værktøj har muliggjort, at flere patienter kan diagnosticeres og at tilbuddet om helgenomsekventering for patientgruppen har øget forståelsen for de endokrinologiske tilstande. De beskriver også, at specialet, i kraft af det

øgede antal personer, der nu er involveret i genetisk diagnostik, er blevet mere 'genomisk tænkende' og har udviklet et fælles genetisk sprog. Der er opstået ny forskning og undervisning på tværs af faggrupper og specialer. De fremfører vigtigheden af at videreudvikle området, så det fulde kliniske potentiale ved helgenomsekventering kan opnås. Dette forudsætter, at der skal være tilstrækkelige ressourcer til fortolkning og bioinformatik. Konkret rapporteres det, at der, ifm. det nationale tilbud, ses et forøget nationalt samarbejde om udredning og behandling af endokrinologiske patienter samt øget vidensdeling på tværs af faggrupper, specialer og regioner. Herudover rapporteres om nye samarbejder nationalt fx om forskning samt udvikling af mere ensartet fortolkning. Deltagerne påpeger endvidere, at der ved helgenomsekventering identificeres flere varianter af ukendt betydning, som er vigtige at få registreret i nationale og internationale databaser, så man på et senere tidspunkt kan vende tilbage til patienten med en evt. diagnose. Med helgenomsekventering identificeres også flere sekundære fund, der er specielt vanskelige at håndtere både for patienter og det sundhedsfaglige personale. Her er det vigtigt, at der forsat er fokus på etikken, samt at der afsættes ressourcer til uddannelse.

Der peges på, at det nationale tilbud om helgenomsekventering har øget det nationale samarbejde om patientgruppen ved fx MDT-samarbejder og på baggrund af et markant øget læringsniveau. Implementeringen har skabt udvidet samarbejde omkring fortolkningen, og har understøttet en mere ensartet fortolkning. Inden for det genetisk laboratoriemæssige er der etableret nationale møder, hvor der vidensdeles på bl.a. udredningsstrategier for patientgruppen.

Interviewdeltagerne vurderer, at patientgruppen *endokrinologiske patienter* er én af de patientgrupper, hvor der er god effekt af national implementering af helgenomsekventering, bl.a. pga. mulighed for at diagnosticere flere patienter. Herudover anføres, at teknikken har vigtige fremtidsperspektiver, særligt gennem kobling af klinik og forskning. Deltagerne fremhæver vigtigheden af at fortsætte udvikling af brugen af helgenomsekventering for patientgruppen, men at der samtidig forsat skal være fokus på håndtering af det øgede antal sekundære fund. Endvidere fremhæver klinikerne, at der er behov for flere ressourcer i form af personale og uddannelse.

Specialistnetværkets vurderer, at implementering har understøttet et stærkere samarbejde på tværs af landet, hvilket i væsentlig grad vurderes at have bidraget til, at alle patienter får et koordineret og ensartet tilbud om genetisk udredning nationalt. Det blev fremhævet, at der er behov for flere ressourcer til fortolkning mhp. at udnytte potentialet ved helgenomsekventering optimalt at der observeres øget svartid på helgenomsekventering fremfor andre analyser, og at dette har negative konsekvenser for patienterne.

Det blev ydermere nævnt, at det er vigtigt at prioritere/selekttere de patienter, der tilbydes WGS mhp. at sikre den bedst mulige udnyttelse af ressourcerne.

Specialistnetværket supplerede på et opfølgende møde i april 2024 med bemærkning om, at der er forskelle mellem regionerne ift. svartid og pris på fortolkning. I region Hovedstaden har implementering af helgenomsekventering medført øget svartid på fortolkning, og betaling for fortolkning opleves som høj. I region Midtjylland har implementering af helgenomsekventering ikke medført øget svartid på fortolkning, og der opleves ikke at være forskel på prisen på fortolkning mellem tidligere analyser og helgenomanalyser.

Resumé af litteraturgennemgang

Ved litteraturgennemgangen er identificeret i alt otte artikler til belysning af klinisk effekt af helgenomsekventering hos patienter med endokrinologiske sygdomme. Artiklerne vurderes at være repræsentative for patientgruppen *endokrinologiske patienter*, samt overordnet at bidrage til at belyse klinisk effekt af omfattende genetisk diagnostik, herunder helgenomsekventering og (særligt) helexomsekventering.

De otte artikler beskriver, at arvelige endokrinologiske sygdomme er klinisk og genetisk heterogene, hvorfor genetisk diagnostik spiller en vigtig rolle. Det europæiske referencenetværk (endo-ERN) anbefaler målrettet

genetisk analyse ved endokrinologiske tilstande med karakteristisk fænotype, mens helgenomsekventering anbefales i udvalgte tilfælde.

De otte studier rapporterer klinisk effekt forskelligartet, men generelt beskrives en genetisk diagnose at bidrage til diagnostisk afklaring, til at skelne mellem behandlingskrævende og ikke-behandlingskrævende tilstande, og til at sikre individualiseret behandling/opfølgning. Hertil kommer klinisk effekt i form af forbedret genetisk rådgivning, rådgivning om gentagelsesrisiko samt om reproduktive muligheder.

I nogle af studierne nævnes begrænsninger i form af klinisk og/eller genetisk heterogenitet indenfor de sjældne arvelige endokrinologiske sygdomme, der koblet med små kohorter kan begrænse generaliserbarhed af resultaterne. Der nævnes behov for yderligere forskning og bedre infrastruktur (fx databaser/registre og forbedrede analyseværktøjer), for at forbedre viden om og outcome for patientgruppen.

Resumé af internationale erfaringer

Ved sammenligning med, hvilke indikationer, man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering på i England, Frankrig og til dels Sverige ses, at der stort set er fuldt overlap med det franske tilbud, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer, mens det engelske tilbud overlapper delvist indenfor indikationerne monogen diabetes og organisk hypoglykæmi.

Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen endokrinologiske patienter

Antal helgenomsekventeringer per patientgruppe

I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen blev det estimeret, at der skal benyttes ca. 420 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter og familieanalyser (trio). Derudover har specialistnetværket ønsket, at der de første fem år benyttes yderligere 700 helgenomsekventeringer til tidligere henviste patienter.

Der er sekventeret i alt 509 prøver i patientgruppen endokrinologiske patienter. Over de seneste 6 mdr. er der modtaget 100% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter på 35 prøver per måned.

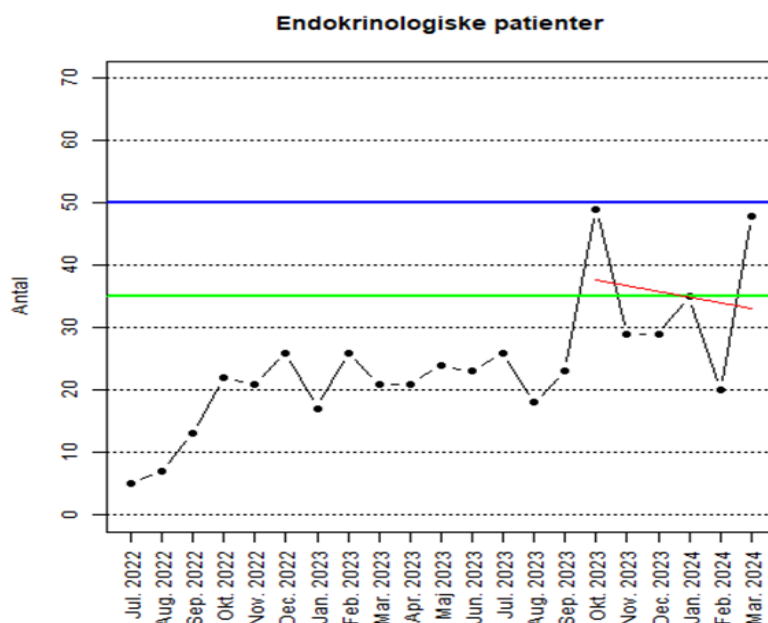
Specialistnetværket oplyste på et opfølgende møde i april 2024, at det forventes, at tallet vil stige.

Baggrunden herfor er, at processen med at træffe beslutning om rekvisition er blevet mere smidig, anvendelse af helgenomsekventering er fuldt implementeret i klinikernes hverdag som et diagnostiseringsværktøj blandt andre værktøjer.

En anden del af baggrunden er, at viden om sygdomsdisponerende gener/varianter kontinuerligt øges. I den sammenhæng er der en opgave med løbende at justere på inklusionsindikationer og kriterier, så helgenomanalysen tilbydes der, hvor den forventes at være mest relevant.

Tidligere henviste patienter inkluderes løbende sammen med nyhenviste. Her bruges helgenomsekventering til at stille diagnose, hvor der ikke tidligere har kunnet stilles en diagnose, eller til at verificere en tentativt stillet diagnose.

Ved børn vælges der ofte "akut sygt barn"-pakke. De prøver bliver talt med under patientgruppen Børn og voksne med sjældne sygdomme.



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

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

Region/sted	Okt. 2023	Nov. 2023	Dec. 2023	Jan. 2024	Feb. 2024	Mar. 2024
Hovedstaden	22	14	13	17	9	17
Midtjylland	14	7	5	8	3	19
Nordjylland	2	0	1	0	1	1
Sjælland	4	3	4	5	3	3
Syddanmark	7	5	4	5	3	3
Færøerne	0	0	0	0	0	5
Grønland	0	0	2	0	1	0
Total	49	29	29	35	20	48

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering

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

Patient med meget sjælden monogen diabetes kompliceret med nyresygdom, hørenedsættelse og hjertesygdom

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

Denne case omhandler en yngre kvinde, der har været rask indtil for få år siden. Her udvikler hun diabetes og relativt hurtig herefter påvirkning af nyrefunktionen med øget udskillelse af proteinstof i urinen. Ved undersøgelse af en vævsprøve fra nyren kunne årsagen ikke identificeres, men der var ikke tegn til at nyresygdommen var relateret til hendes diabetes.

I forløbet blev der taget et kardiogram som viste en særlig type hjerteledningsforstyrrelse: Wolff Parkinson White, hvilket patienten dog ikke har haft symptomer på. Hun får efterfølgende forebyggende behandling for hjerterytmeforstyrrelse.

På mistanke om en arvelig type af diabetes: Maturity Onset Diabetes of Young, (MODY) blev hun henvist til genetisk undersøgelse. Der er ikke andre tilfælde af diabetes, nyre- eller hjertesygdom i familien.

I mellemtiden har patientens pårørende bemærket, at patienten hører lidt dårligere, og ved opfølgende undersøgelse konstateres et moderat dobbeltsidigt høretab.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Idet patienten i en ung alder og inden for en meget kort årrække udvikler symptomer fra flere organsystemer henholdsvis nyrer og hjerte, samt diabetes og hørenedsættelse, kan det mistænkes at have en fælles tilgrundliggende genetisk årsag. Ved helgenomundersøgelse vil den brede genetiske screening inkludere sjældne arvelige genetiske årsager, hvor endokrinologiske sygdomme, her diabetes, kan ses som en del af det samlede sygdomsbillede. På den baggrund vurderes det relevant at tilbyde helgenomundersøgelse mhp. at tilbyde patienten omfattende genetisk screening.

Der blev ved denne undersøgelse identificeret en sjælden genetisk variant, som årsag til patients symptomer.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Da den påviste sygdomsdisponerende genetiske variant er meget sjælden og kun rapporteret enkelte gange tidligere hos patienter internationalt, ville den ikke være blevet identificeret ved undersøgelse med et genetisk panel målrettet de almindelig og hyppigst forekomne former af diabetestypen, MODY. Dermed ville den tilgrundliggende genetiske årsag til alle patientens symptomer ikke være blevet identificeret.

Fundet har betydning for forståelsen af årsagen til patientens forskelligartede sygdomsmanifestationer, og derved kan såvel behandling, kontrol og opfølgning koordineres.

Derudover har patienten fået rådgivning vedrørende arvegang og gentagelsessandsynlighed for den påviste genetiske variant. Dette har betydning for patientens og partnerens valg i forhold til at skulle stifte familie og for opfølgning i graviditeter.

Derudover kan parret tilbydes hjælp til at få børn, der ikke udvikler samme sygdom, hvis parret skulle ønske det.

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

Udredningsforløbet vurderes at være kortere, end hvis patienten ikke havde fået tilbud om en helgenomsekventering.

Der er taget kontakt til et hospital i udlandet, der følger en patient med lignende genetiske variant mhp at dele erfaringer for opfølgning og behandling.

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

Patienten havde forud undret sig over hvorfor hun pludselig fik så mange forskellige sygdomme inden for et par år, og havde overvejet hvorvidt, hun kunne have forebygget og dermed undgået disse sygdomme. Desuden havde hun overvejet hvorvidt, evt. kommende børn kunne udvikle samme sygdomme. Hun er meget taknemmelig over, at der nu er fundet en tilgrundliggende årsag, og dermed at få en forklaring.

[Spædbarn med kræft i skjoldbruskkirtlen pga. multipel endokrin neoplasi type 2B](#)

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

1 måned gammelt barn udredes for generel hypotoni (nedsat muskelspænding), dårlig trivsel, obstipations-tendens og spisevanskeligheder. Objektivt med let syndromale træk, nedsat øjenkontakt.

Blandt flere undersøgelser normal microarray, normalt genetisk Noonan-pathway panel, normalt p-glucose, rutine thyreoideatale, ACTH, cortisol, hælprøvescreening og urin-metabolisk screening.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Uafklaret patient med tydelige sygdomstegn. Behov for bred genetisk analyse.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Trio genomsekventering viste heterozygot *RET* gen mutation p.(Met918Thr) og dermed MEN2B (multipel endokrin neoplasi type 2B) med højrisiko (grundet stærk genotype-fænotype korrelation for den specifikke punktmutation) for medullært thyreoidea carcinom (MTC) (kræft i skjoldbruskkirtlen) i spædbarns-alderen. Genetikfundet førte til total thyreoidektomi (fjernelse af skjoldbruskkirtlen) i 4½ måneders alder. Patologisvar viser MTC i begge thyreoidealapper.

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

Trioanalysen viste, at mutationen var *de novo* (nyopstået), hvorfor der ikke er behov for familieundersøgelser.

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

Den genetiske analyse førte 1) til kirurgisk behandling af MTC med efterfølgende normalisering af den specifikke MTC markør p-calcitonin ved follow-up til nu 7 mdr.s alder. Dette tyder på, at metastasering er undgået pga. tidlig diagnose; 2) der er startet udredning med rektumbiopsi for paragangliose/pseudo-Hirsprung som årsag til kronisk obstipation (kendt manifestation af MEN2B); 3) synkebesværet og den deraf følgende dårlige trivsel er nu forklaret som et led i MEN2B, følges af ØNH læger og afhjælpes med ergoterapi; 4) screeningsprogram for MEN2B manifestationer jf. guidelines er tilrettelagt, inkl. pågående

øjelægekontroller; 5) iatrogen hypoparathyreoidisme som kalkuleret komplikation til gl.thyreoida-operation (patienten er nu i behandling herfor); 6) screening for fækromocytom indledes i 11-års alderen jf. MEN2B guidelines; 7) erkendelse af kronisk indgribende sygdom har ført til støtte fra kommunen.

To patienter med hypogonadotrop hypogonadisme, manglende pubertet og andre udviklingsanomalier

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

Casen omhandler to forskellige yngre patienter, der begge har symptomer i form af både hypogonadotrop hypogonadisme, manglende pubertet og andre udviklingsanomalier.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Begge patienter frembød med komplicerede symptomer, hvor man ikke ud fra klinikken kunne identificere en sikker oplagt diagnose, og med kombinationen af udviklingsanomalier og hypogonadotrop hypogonadisme kunne man mistænke, at flere gener kunne være involveret.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Via helgenomsekventering påvises hhv. en recessiv heterozygot mutation og en recessiv homozygot mutation i et gen hos de to patienter (mutationerne er fundet i to forskellige gener hos de to patienter). De sygdomsdisponerende genetiske varianter er begge (meget) sjældne, og kun rapporteret enkelte gange tidligere hos patienter internationalt. I begge tilfælde gælder, at den genetiske variant ikke nødvendigvis ville være blevet identificeret ved undersøgelse med et genetisk panel. Dermed ville den tilgrundliggende genetiske årsag til alle patienternes symptomer ikke være blevet identificeret.

For begge patienter gælder, at fundet har betydning for forståelsen af årsagen til deres forskelligartede sygdomsmanifestationer, og derved kan såvel behandling, kontrol og opfølgning koordineres.

Derudover har patienterne fået rådgivning vedrørende arvegang og gentagelsessandsynlighed for den påviste genetiske variant. Dette har betydning for patienternes og en eventuel kommende partners valg i forhold til at skulle stifte familie og for opfølgning i graviditeter.

Klinikerperspektiv

Specialistnetværket havde på møde i april 2024 følgende tilføjelser til det tidligere afholdte interview: Specialistnetværket drøftede forskelle mellem regionerne ift. svartid og pris på fortolkning. I region Hovedstaden har implementering af helgenomsekventering medført øget svartid på fortolkning, og betaling for fortolkning opleves som høj. I region Midtjylland har implementering af helgenomsekventering ikke medført øget svartid på fortolkning, og der opleves ikke at være forskel på prisen på fortolkning mellem tidligere analyser og helgenomanalyser.

Det semistrukturerede fokusgruppeinterview med sundhedsfagligt personale blev udført den 20.3.2023. Der deltog i alt 12 personer i interviewet. Sammenfatningen af interviewet er forelagt og godkendt af deltagerne. Interviewet afspejlede nedenstående perspektiver.

Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for jeres arbejde?

Adgangen til at kunne tilbyde patienterne helgenomsekventering som led i diagnosticering har været en positiv oplevelse. Helgenomsekventering er et nyt værktøj, der har muliggjort, at vi har kunnet diagnosticere patienter, vi ikke tidligere kunne diagnosticere.

Lægefagligt er det en spændende proces, fordi implementeringen af helgenomsekventering har øget vores forståelse for de endokrinologiske tilstande. Forståelsen af det fænotypiske spektrum er blevet udvidet og hele stemningen blandt klinikerne er blevet mere genomisk tænkende, idet der nu er langt flere personer, som er involveret i genetisk diagnostik. Der har udviklet sig et fælles genetisk sprog på tværs af specialer og faggrupper, hvilket giver nogle andre snakke og faglige diskussioner kolleger imellem. Det har også affødt en række af undervisningsseancer og ny forskning.

Forskning og klinik skal gå hånd i hånd

Samtidigt kan det også være frustrerende, når man som kliniker, trods helgenomsekventering, ikke kan stille en diagnose. Derfor er det utroligt vigtigt, at der satses på videreudvikling af området, så potentialet ved teknikken forløses i endnu højere grad. Forskning og klinik skal gå hånd i hånd.

I takt med at flere patienter får tilbud om helgenomsekventering, vil der blive fundet flere VUS'er (varianter af ukendt betydning), som kan registreres i nationale og internationale databaser, så vi på et senere tidspunkt, når vi ved mere, måske kan vende tilbage til patienten med en diagnose. På den måde er implementeringen nu bare begyndelsen på noget, vi først kender betydningen af om et stykke tid.

Et synspunkt var, at det er vigtigt, at fortolkere udnytter teknikken og rapporterer relevante VUS, og ikke kun svarer ud, hvad et panel kunne finde af kendt viden.

Nødvendigheden af at kigge på det øgede antal VUS'er har også givet flere nye nationale og internationale samarbejder, og også på den måde sat turbo på en vigtig udvikling, som vi, og ikke mindst patienterne, får endnu mere ud af over de kommende år.

Hvad er alternativet til helgenomsekventering?

Blandt klinikerne var der stor enighed om, at det vil være u hensigtsmæssigt at rulle udviklingen tilbage. Det vil betyde, at Danmark sækker bagud ift. den internationale udvikling, hvor man flere steder har implementeret helgenomsekventering til en række patientgrupper og flere steder også har taget skridtet videre til longread teknologien. Klinikerne vurderer også, at en eventuel tilbagerulning vil have negative konsekvenser fx ift. mulighed for forebyggende familieudredning og -behandling.

Sekundære fund

Når flere får tilbudt helgenomsekventering, vil der komme flere sekundære fund. De er vanskelige for patienterne at håndtere, og det skal vi være klar til at håndtere på en etisk fornuftig måde. Særligt ifm. diagnostik af børn kan tilfældighedsfund være udfordrende, og det er vigtigt at uddanne det sundhedsfaglige personale til samtalen med patienterne/forældre til patienter.

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

De bedste patientcases er dem, hvor helgenomsekventering fører til fund, der hjælper patienterne. Klinikerne har efterhånden en del eksempler på, at den fænotypiske mistanke ikke genfindes i data fra helgenomsekventeringen, men at data i stedet viser, at der er noget helt andet genetisk på færde. Så passer klinikken pludselig ikke længere med lærebøgerne, og det er der, ny viden skabes.

Er der cases med negative konsekvenser?

Klinikerne pegede ikke på patientcases med negative konsekvenser, men spørgsmålet afledte en drøftelse af øget svartid, som for den enkelte patient er en negativ konsekvens af, at flere patienter tilbydes helgenomsekventering. I satsningen på omfattende genetisk udredning er der behov for mere personale, og der er behov for at kunne melde en tidshorison for svartid ud til patienterne.

Det blev blandt klinikerne anbefalet, at valget af genpaneler overfor WES eller WGS balanceres ud fra et hensyn til prioritering af udvikling overfor risiko for tilfældighedsfund og risiko for, at fortolkere kan blive for generaliserede, når de skal kigge på genomer. Ikke alle sygdomsgrupper får det samme udbytte af tilbuddet om helgenomsekventering, og ikke i alle tilfælde vil det have behandlingskonsekvens.

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

Klinikerne vurderer, at Danmark ligger på linje med internationale programmer, og understregede igen, at den internationale udvikling går i retning af øget brug af omfattende genetiske analyser.

USA har et stærkt fokus på befolkningsdatabaser, som vi også med fordel kunne satse på i Danmark, fx fra blod-donorprojekterne mv.

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

Klinikerne vurderer umiddelbart ikke, at erfaringer fra litteraturen giver anledning til, at vi skal tænke anderledes, men det blev bemærket, at der flere steder i udlandet er endnu mere fokus på at fortolke standardiseret ud fra ACMG kriterierne.

Brede perspektiver på national implementering

Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet?

Klinikerne pegede på, at de generelt har fået en større bevidsthed om, hvordan genetiske tilstande manifesterer sig, og hvor i generne man skal søge dem hen. Der inviteres nu til landsdækkende samarbejder om nogle af indikationerne indenfor patientgruppen, og der er opstået mere kommunikation mellem klinikere og kliniske genetikere, herunder er der etableret flere MDT'er. Dette afføder flere forskningsperspektiver og både nationale og internationale forskningssamarbejder.

Arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer har endvidere øget bevidsthed også omkring revurdering af patienter, hvor man tidligere var (lidt for) hurtig til at sige, at patienter en gang for alle var genetisk undersøgt. Arbejdet har også bidraget til at afdække områder, hvor der mangler retningslinjer for, hvordan man skal følge op klinisk.

Nogle afdelinger har i flere år haft MDT konferencer, men oplever nu endnu mere udbytte af at have dem, fordi horisont og læringsniveau er øget markant. Implementeringen af helgenomsekventering har også åbnet op for, at øvrige afdelinger i regionen kan være med på MDT online, hvilket igen øger læringsniveauet bredt set. Samarbejdet er styrket på mange måder, herunder er der skabt udvidet samarbejde om, hvem der fortolker hvilke indikationer og fortolkningen er mere ensartet nu. Det fremhæves dog, at der skal være ressourcer til fortolkning, for at man fuldt ud kan bruge det kliniske potentiale i WGS-data. Det er ressourcekrævende at finde de varianter, man ikke ville finde ved vanlig diagnose, men det giver først rigtig mening, når man anvender data på denne måde. Det kræver altså, at der afsættes bioinformatiske ressourcer, for at man kan udnytte dette potentiale.

Inden for det genetisk laboratoriemæssige er der kommet nationale møder, hvor der videndeles på udredningsstrategier mv. Der er god faglig sparring, som kan bringes tilbage til de klinikere, som har bestilt analysen og i sidste ende bidrage til at kvalificere svaret til patienten.

Litteraturgennemgang

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

Litteraturgennemgangen er baseret på gennemgang af referencer angivet af specialistnetværket samt litteratursøgning og screening baseret på PICO modellen, som beskrevet i metodebeskrivelsen bilag 2. Patientgruppen *endokrinologiske patienter* omfatter 10 forskellige indikationer. I samarbejde med specialistnetværket blev der udvalgt tre indikationer til konkret litteratursøgning. De tre indikationer er blandt de hyppigste indikationer, vurderet på antal patienter forventet til helgenomsekventering indmeldt af specialistnetværket, og blev vurderet at være repræsentative indikationer for patientgruppen til den videre litteratursøgning. Det drejer sig om følgende indikationer:

- Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme
- Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme
- Hypogonadotrop hypogonadisme

Databasesøgning blev gennemført i februar 2023 i PubMed databasen separat for hver af de tre indikationer. Vi søgte først efter sekundærlitteratur publiceret indenfor de seneste 5 år. For hver af de tre indikationer resulterede søgningen i få sekundærartikler, hvorfor der blev suppleret med søgning efter primærstudier fra de sidste 2 år.

Artikler blev screenet ud fra inklusionskriterier beskrevet i PICO for patientgruppen: Kun studier, der benyttede helxom- og/eller helgenomsekventering (WES/WGS), og som opgjorde en form for klinisk effekt som outcome, blev inkluderet. Studier med færre end 10 patienter og/eller snævert fokus på specifikke gener/sygdomme, samt studier der alene vedrørte analyse på tumorstof/somatisk analyse, blev ekskluderet for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

For de to indikationer *Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme* samt *Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme* resulterede screeningen i, at én sekundærartikel blev inkluderet, mens de øvrige artikler blev ekskluderet fra litteraturgennemgangen, typisk fordi de var case-baserede (<10 patienter), benyttede mindre omfattende genetiske analyser end WES/WGS, og/eller ikke rapporterede en form for klinisk effekt som outcome.

For indikationen *Hypogonadotrop hypogonadisme* resulterede screeningen i inklusion af syv primærartikler.

De udvalgte artikler relateret til patientgruppen *endokrinologiske patienter*

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

Artiklerne fordeler sig således på de 10 endokrinologiske indikationer:

1. Sekundærartiklen er et joint position paper udgivet af det europæiske referencenetværk for sjældne endokrinologiske sygdomme (Endo-ERN) i 2020 (Eggermann et al. 2020). Artiklen vedrører anbefaling for genetisk udredning for et bredt spektrum af arvelige endokrinologiske tilstande, og **omfatter alle de 10 indikationer udvalgt til helgenomsekventering for patientgruppen *endokrinologiske patienter***, om end der er visse forskelle i den kliniske inddeling af indikationer. Artiklen bidrager således til at belyse erfaringer med og anbefalinger for genetisk udredning for patientgruppen *endokrinologiske patienter* som helhed.

De syv primærartikler vedrører alle indikationen *Hypogonadotrop hypogonadisme* og den klinisk overlappende indikation *Disorders of sex development (DSD)*. De omfatter:

2. Review (Ikke-systematisk) om genetikken bag forsinket pubertet, herunder 'self limited delayed puberty (SLDP)' og 'congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH)', der berører studier, hvor WES benyttes til at differentiere imellem de to tilstande (Vezzoli et al. 2023).
3. Multicenter studie fra Frankrig af 36 patienter med nonsyndromisk primær ovarie insufficiens (POI) ovarian insufficiency (POI). Genetisk diagnostik med en række forskellige metoder, inkl. WES hos alle (Rouen et al. 2022).
4. Single-center studie fra Taiwan med 26 patienter med idiopatisk hypogonadotrop hypogonadisme (IHH). Genetisk diagnostik med WES med analyse af 283 IHH-associerede gener (Cho et al. 2022).
5. Retrospektivt multicenter studie fra England med 46 børn med forsinket pubertet. Genetisk diagnostik med WES (Saengkaew et al. 2021).
6. Review (Ikke-systematisk) om genetikken bag differences of sex development (DSD), der berører fordele og ulemper ved forskellige genetiske analysemetoder inkl. WES (Délot & Vilain 2021).
7. Single-center studie fra Kina med 73 primært voksne med 'Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism (CHH)'. Genetisk diagnostik med WES (Zhang et al. 2021).
8. Single-center studie fra Egypten med 223 børn og voksne med disorders of sex development (DSD). Genetisk diagnostik med en række metoder, inkl. WES hos 18 patienter hvor hyppige genetiske årsager er ekskluderet ved tidligere analyser (Mazen et al. 2021).

De otte inkluderede artikler vedrører klinisk brug af genetiske undersøgelser ved arvelige endokrinologiske sygdomme hos børn og voksne, fra både vestlige og ikke-vestlige lande. De otte artikler vurderes - overordnet set - at være repræsentative for patientgruppen *endokrinologiske patienter*, om end otte af de 10 endokrinologiske indikationer er underrepræsenterede i litteraturgennemgangen af årsager beskrevet ovenfor. Sekundærartiklen af Eggermann et al. drøfter fordele og ulemper ved WGS som metode samt kliniske situationer, hvor brug af WGS kan være relevant. De syv primærartikler vedrører alene brugen af WES. De otte inkluderede studier vurderes overordnet set at bidrage til at belyse klinisk effekt af WES for indikationerne *Hypogonadotrop hypogonadisme* og *Disorders of sex development (DSD)*, mens der er få studier om klinisk effekt af WGS.

Sekundærartiklen relateret til patientgruppen *endokrinologiske patienter* som helhed

Sekundærartiklen fra det europæiske referencenetværk for sjældne endokrinologiske sygdomme (EndoERN) (Eggermann et al. 2020) omhandler anbefalinger vedrørende konkret diagnostisk strategi, herunder kliniske situationer hvor omfattende genetisk udredning inklusive WGS kan være relevant.

Anbefalinger

Genetisk udredning ved arvelige endokrinologiske sygdomme bør baseres på grundig klinisk og endokrinologisk udredning, og den konkrete metode bør tilpasses formålet:

- **Målrettet/targeteret analyse** (fx enkeltgen eller multigen panel analyse) anbefales ved endokrinologiske tilstande med karakteristisk fænotype forbundet med sygdomsdisponerende varianter i enkelte eller få gener, fx multiple endokrin neoplasi type 1 (*MEN1*-genet) eller von Hippel-Lindau syndrom (*VHL*-genet).

- **WES/WGS-baseret analyse** bør overvejes ved uspecifikke/atypiske kliniske tilstande med genetisk heterogen ætologi, variabel ekspressivitet og/eller nedsat penetrans, samt hvor targeteret analyse er uden fund.

Klinisk effekt

Ifølge artiklen af Eggermann et al. er klinisk effekt af tidlig diagnose beskrevet for en række arvelige endokrinologiske sygdomme, bl.a. tumor prædispositionssyndromer, vækst- og fedmesyndromer, metaboliske sygdomme (insulin-, glukose- og calcium/knoglemetabolisme), hypogonadotrop hypogonadisme og disorders of sex development.

Klinisk effekt af genetisk diagnostik beskrives at bidrage til:

- diagnostisk afklaring
- individualiseret klinisk håndtering af patienten og deres familie
- genetisk rådgivning inkl. vurdering af gentagelsesrisiko ift. familiedannelse
- at identificere asymptomatiske mutationsbærere mhp. risikovurdering og iværksætte tidlig forebyggende tiltag (fx forebyggende fjernelse af skjoldbruskkirtlen hos bærere af specifikke *MEN2* varianter).
- mulighed for prænatal diagnostik
- at forstå en sygdoms patofysiologi mhp. tilbud om og udvikling af målrettet behandling.

Klinisk effekt eksemplificeres for udvalgte tilstande, fx hvordan en præcis genetisk diagnose kan bidrage til at skelne imellem vækst-syndromer, hvor behandling med væksthormon er hhv. anbefalet og kontraindiceret. Ved tumor prædispositionssyndromer bidrager en præcis diagnose til at vurdere risiko for udvikling af kræft og planlægning af individualiseret kontrolprogram.

Samlet konkluderer sekundærartiklen, at genetisk diagnostik ved arvelige endokrinologiske tilstande bør tilpasses den konkrete kliniske kontekst, hvor anvendelsen af den konkrete metode vurderes ift. formålet. Artiklen konkluderer, at tidlig diagnose af arvelige endokrinologiske sygdomme bidrager til målrettet håndtering og rådgivning af patienterne og deres familie, og til genetisk rådgivning herunder om gentagelsesrisiko og reproduktive muligheder.

Syv primærartikler vedrørende indikationen Hypogonadotrop hypogonadisme og Disorders of sex development (DSD)

Der er klinisk overlap imellem de tilstande primærartiklerne vedrører, men for overskueligheden opsummeres resultaterne for tre udvalgte sygdomsområder herunder.

Primærartikler vedrørende forsinket pubertet, herunder self limited delayed puberty (SLDP) og congenital / idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (CHH/IHH)

De fire primærartikler vedrører brug af bl.a. WES hos børn og voksne med forsinket pubertet (Vezzoli et al. 2023)(Saengkaew et al. 2021)(Cho et al. 2022)(Zhang et al. 2021). Artiklerne beskriver, hvordan det, ud fra kliniske og hormonelle undersøgelser, er vanskeligt at adskille den godartede og forbigående tilstand SLDP fra den typisk behandlingskrævende tilstand CHH/IHH, men at genetisk diagnostik kan bidrage til at adskille de to tilstande. Diagnostisk udbytte ved brug af WES hos patienter med IHH/CHH rapporteres at være omkring 50%, og typisk lavere hos patienter med SLDP. Klinisk effekt af en præcis genetisk diagnose beskrives som: at bidrage til diagnostisk afklaring ift. SLDP og CHH/IHH, og derved sikre rettidig behandling for patienter med CHH/IHH. Samtidig forhindres unødvendige undersøgelser hos patienter med SLDP. En præcis genetisk diagnose bidrager desuden til at skelne imellem tilstande med isoleret hypogonadotrop hypogonadisme

og tilstande, der *også* omfatter andre organsystemer, fx nedsat lugtesans, nedsat hørelse, misdannelse af skelet eller nyrer, så relevant behandling og kontrolprogram kan iværksættes.

De fire artikler konkluderer overordnet, at genetisk diagnostik bl.a. med WES bidrager til at skelne imellem SLDP og CHH, og dermed til at sikre patienterne rettidig og individualiseret behandling, hvilket igen forbedrer prognosen for patienterne. Samtidig beskrives tidlig brug af genetisk diagnostik potentielt at være omkostningseffektivt, når unødvendige undersøgelser hos patienter med SLDP kan undgås.

Primærartikel vedrørende primær ovarieinsufficiens (POI)

Primærstudie af Rouen et al. beskriver brug af bl.a. WES hos 36 familier med POI, hvor hyppige genetiske årsager som kønskromosom-anomalier og *FMR1* analyse (Fragilt X-præmutation) var udelukket (Rouen et al. 2022). Studiet finder diagnostisk udbytte på 50% (18/36) ved WES, primært i gener involveret i celledeling og DNA repair, herunder seks nye kandidatgener relateret til fænotypen. Klinisk effekt blev rapporteret ift. fertilitet, hvor patienter med en genetisk diagnose havde relativt få graviditeter.

Artiklen konkluderer, at mange familiære tilfælde af POI har genetisk årsag, og at WES kan bidrage til at finde en genetisk årsag hos 50%. Dette muliggør genetisk rådgivning og optimeret patientbehandling bl.a. ift. planlægning af graviditet og/eller fertilitetsbevarende indgreb, samt udvikling af nye behandlingsmuligheder i fremtiden.

Artikler vedrørende disorders/differences of sex development (DSD)

De to primærartikler (Délot & Vilain, 2021) (Mazen et al., 2021) beskriver DSD som komplekse tilstande, der individuelt er sjældne, men som samlet er blandt de hyppigste medfødte udviklingsforstyrrelser (congenital developmental disorders). DSD beskrives som klinisk heterogene tilstande, der omfatter et bredt spektrum fra isolerede til mere komplekse og syndromale tilstande. Den genetiske ætiologi omfatter varianter i >70 forskellige gener, og multiple genetiske mekanismer (fx SNV, CNV og kromosom aneuploidier), hvilket komplicerer genetisk diagnostik af tilstandene.

Det diagnostiske udbytte ved DSD beskrives typisk at være 35-45% i forskningsstudier, og lavere i klinisk sammenhæng. I studiet af Mazen et al., med 225 patienter med DSD, findes diagnostisk udbytte på 33,7% ved Sanger sekventering af seks kendte gener, mens diagnostisk udbytte ved WES var 66,7% hos patienter, hvor tidligere genetisk udredning var uden fund.

Tablet over genetiske tests der benyttes diagnostisk i klinisk praksis samt typisk diagnostisk udbytte (Délot & Vilain, 2021)

Technique	Time taken	Variants detected					Diagnostic yield
		Aneuploidies and/or Mosaics	Copy Number Variant	Coding SNV	Noncoding SNV	Structural variants	
Karyotype	1-2 weeks	✓	X	X	X	✓	15% (mostly mosaics)
Interphase FISH (X, Y and SRY markers)	<3 days	✓	X	X	X	X	Rapid sex determination
Microarray	2-3 weeks	✓	✓	X	X	X	15% (often in syndromic cases)
Single gene test	Up to 6 weeks	X	X	✓	(✓)	X	Panel-dependent

or gene panel							
Exome sequencing	Up to 12 weeks (<1 week possible if urgent)	X	X	✓	X	X	30-45%
Whole genome sequencing	Up to 16 weeks	X	✓ (requires validation)	✓	✓	✓ (requires validation)	At least 30-45%

Klinisk effekt

Artiklerne beskriver klinisk effekt af en præcis genetisk diagnose som; at bidrage til diagnostisk afklaring, særligt ved komplekse eller atypiske fænotyper; sikre individualiseret og målrettet rådgivning, behandling og opfølgning, herunder at bidrage til beslutninger om fastlæggelse af køn. Diagnostisk afklaring betyder desuden, at man kan undgå unødvendige undersøgelser eller indgreb, hvilket er omkostningseffektivt. Desuden giver det mulighed for familieudredning og dermed afklaring af evt. sygdomsrisici for mutationsbærende familiemedlemmer. Som et eksempel på klinisk effekt af en præcis genetisk diagnose beskrives, hvordan fund af varianter i *WT1*-genet kan være forbundet med manifestationer i flere forskellige organsystemer, herunder særlig risiko for Wilms tumor og/eller gonadoblastom, hvorfor man anbefaler forebyggende fjernelse af organerne.

Artiklerne konkluderer, at en tidlig og præcis genetisk diagnose er vigtigt ift. at sikre optimal behandling og opfølgning, herunder afklaring af evt. øget risiko for kræft eller andre symptomer, for både patienten og evt. afficerede familiemedlemmer. Artiklerne vurderer, at omfattende genetisk udredning, herunder WES og/eller WGS, kan bidrage til mere præcis diagnose og håndtering af patienter med DSD, om end der er behov for mere forskning og bedre infrastruktur (fx databaser/registre og forbedrede analyseværktøjer), for at forbedre det samlede outcome for patientgruppen.

Opsummering

Blandt de otte inkluderede artikler vedrører én sekundærtitel genetisk diagnostik for alle de 10 indikationer udvalgt til helgenomsekventering for patientgruppen *endokrinologiske patienter*, inklusive anbefalinger for brug af WGS (Eggermann et al. 2020). De syv primærtitel artikler vedrører alene brug af WES for indikationerne Hypogonadotrop hypogonadisme og Disorders of sex development (DSD). Evidens om klinisk effekt specifikt af helgenomsekventering pba. litteraturgennemgangen er således meget begrænset for hovedparten af de endokrinologiske indikationer.

Fælles for de otte artikler gælder dog, at genetisk diagnostik beskrives som vigtigt ved de arvelige endokrinologiske sygdomme. Det europæiske referencenetværk for sjældne endokrinologiske sygdomme anbefaler målrettet genetisk analyse ved endokrinologiske tilstande med karakteristisk fænotype forbundet med sygdomsdisponerende varianter i enkelte eller få gener, mens WES/WGS-baseret analyse anbefales i udvalgte tilfælde (Eggermann et al. 2020).

De to primærartikler om disorders of sex development (DSD) (Délot & Vilain, 2021) (Mazen et al., 2021) beskriver fund af højere diagnostisk udbytte ved bl.a. WES, ift. mindre omfattende genetiske analyser. Generelt beskrives diagnostisk udbytte forskelligt på tværs af de otte artikler, og afhænger bl.a. af den konkrete indikation, population (fx børn/voksne, isolerede eller familiære tilfælde, sværhedsgrad af symptomer), anvendte metoder og diagnostiske strategi mm.

Den kliniske effekt rapporteres forskelligt i de otte studier. Generelt beskrives klinisk effekt af en genetisk diagnose at bidrage til diagnostisk afklaring, herunder til at skelne mellem behandlingskrævende og ikke-behandlingskrævende tilstande, og derved til at sikre individualiseret behandling og opfølgning af patienterne og evt. afficerede familiemedlemmer. Hertil kommer forbedret genetisk rådgivning, rådgivning om gentagelsesrisiko samt om reproduktive muligheder.

I nogle af studierne nævnes begrænsninger i form af klinisk og/eller genetisk heterogenitet indenfor de sjældne arvelige endokrinologiske sygdomme, der koblet med små kohorter kan begrænse generaliserbarhed af resultaterne. Der nævnes behov for yderligere forskning og bedre infrastruktur (fx databaser/registre og forbedrede analyseværktøjer), for at forbedre viden om og outcome for patientgruppen.

Bemærkninger vedrørende evidens

Litteraturgennemgangen omfatter én sekundærartikel samt syv primærstudier. Sekundærartikler vurderes generelt at have en højere grad af evidens, mens primærstudier generelt vurderes at have en lav grad af evidens.

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

Internationale erfaringer

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

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

Danmark

For patientgruppen *endokrinologiske patienter* omfatter tilbuddet om helgenomsekventering følgende 10 indikationer:

- Multiple endokrine neoplasier
- Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme
- Monogen diabetes
- Sjældne thyreoideasygdomme
- Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme
- Organisk hypoglykæmi
- Disorders of sex development (DSD)
- Vækst- og fedmesyndromer
- Hypogonadotrop hypogonadisme
- Medfødt multipel hypofysedefekt

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

England

Genomics England ([GE](#)) og [National Health Service \(NHS\)](#) tilbyder genetiske tests til 38 indikationer under specialet endokrinologi. Helgenomsekventering tilbydes kun til indikationen *neonatal diabetes*. For de resterende 37 endokrinologiske indikationer tilbydes flere forskellige typer af genetiske undersøgelser som helgenomsekventering (WES), mikroarray og forskellige størrelser genpaneler.

Frankrig

The 2025 French Genomic Medicine Initiative ([PFMG 2025](#)) og the French National Health Authority (HAS) tilbyder helgenomsekventering til følgende 10 endokrinologiske og metaboliske indikationer:

- Alvorlige abnormiteter af kønsdifferentiering af gonadal og hypothalamus-hypofysær oprindelse
- Kombinerede hypofysedefekter, syndromisk og non-syndromisk
- Neonatal diabetes
- Sjældne diabetesformer hos børn og unge og lipoatrofisk diabetes
- Dysfunktion af thyroideaaksen med eller uden mental retardering
- Hypofysehormon hypersekretion, syndromisk og non-syndromisk
- Arvelige stofskiftesygdomme
- Mitokondriesygdomme

- Cushings syndrom forårsaget af bilateral nodulær binyrehyperplasi
- Sjældne calcium- og fosfatmetaboliske sygdomme eller tandmineraliseringssygdomme

Sverige

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

Opsummering af tilbud om helgenomsekventering til endokrinologiske patienter i sammenlignelige lande

Ved sammenligning med, hvilke indikationer, man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering på i England, Frankrig og til dels Sverige ses, at der stort set er fuldt overlap med det franske tilbud, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer, mens det engelske tilbud overlapper delvist indenfor indikationerne monogen diabetes og organisk hypoglykæmi.

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

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

Supplerende kan det tilføjes, at der i indstillingen for patientgruppen *endokrinologiske patienter* beskrives, at der internationalt i både EU, Asien og USA er gode erfaringer med implementering af sekventering i forbindelse med endokrinologiske patienter. Det beskrives endvidere, at patienter med endokrinologiske lidelser allerede tilbydes exom-sekventering mange steder og helgenomsekventering enkelte steder.

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

Bemærk, at sammenligningen ikke nødvendigvis er udtømmende. Dette skyldes, at patientgruppen er heterogen, med mange individuelt sjældne sygdomme, som yderligere kan have et bredt fænotypisk spektrum og/eller forskellige manifestationer, og som bl.a. derfor potentielt kan høre under flere forskellige indikationer.

Danmark: Indikationer for patientgruppen <i>endokrinologiske patienter</i> , der tilbydes WGS i regi af NGC	England: Indikationer der tilbydes WGS i regi af NHS	Frankrig: Indikationer der tilbydes WGS i regi af PFMG 2025	Sverige: Indikationer der tilbydes WGS som førstevalg i regi af GMS på udvalgte hospitaler
Multiple endokrine neoplasier		Overlapper delvist med "Hypofysehormon hypersekretion, syndromisk og non-syndromisk" og "Cushings syndrom forårsaget af bilateral nodulær binyrehyperplasi", der tilbydes WGS i Frankrig	På tre universitetshospitaler tilbydes WGS som førstevalg ved mistanke om sjældne sygdomme. Yderligere regioner/universitetshospitaler er under implementering, med dedikeret mål om national implementering på sigt.
Fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme		Overlapper delvist med "Hypofysehormon hypersekretion, syndromisk og non-syndromisk" og "Cushings syndrom forårsaget af bilateral nodulær binyrehyperplasi", der tilbydes WGS i Frankrig	I forskningsartikel af Stranneheim et al. (Stranneheim et al., 2021) beskrives erfaringer med klinisk helgenomsekventering ved sjældne sygdomme fra universitetshospitalet i Stockholm i perioden 2015 til 2019. Vurderet ud fra de rekvirerede analyser, blev helgenomsekventering tilbudt til indikationen Disorders of sex development. Der er ikke beskrevet andre specifikke endokrinologiske indikationer, men analyserne 'Targeted gene panel' og 'OMIM Morbid Gene Panel' benyttes bl.a. til at undersøge en række endokrinologiske indikationer.
Monogen diabetes	Neonatal diabetes	Neonatal diabetes Sjældne diabetesformer hos børn og unge og lipoatrofisk diabetes	
Sjældne thyroideasygdomme		Dysfunktion af thyroideaaksen med eller uden mental retardering	
Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme		Sjældne calcium- og fosfatmetaboliske sygdomme eller tandmineralise-ringssygdomme	
Organisk hypoglykæmi	Neonatal diabetes	Neonatal diabetes Sjældne diabetesformer hos børn og unge og lipoatrofisk diabetes	
Disorders of sex development (DSD)		Alvorlige abnormiteter af kønsdifferentiering af gonadal og hypothalamus-hypofysær oprindelse Primær ovarieinsufficiens	

		Sjældne former for mandlig infertilitet	
Vækst- og fedmesyndromer		Vækst- og fedmesyndromer kan fx ses sammen med "Alvorlige abnormiteter af kønsdifferentiering af gonadal og hypothalamus-hypofysær oprindelse", samt "Cushings syndrom forårsaget af bilateral nodulær binyrehyperplasi", der tilbydes WGS i Frankrig	
Hypogonadotrop hypogonadisme		Alvorlige abnormiteter af kønsdifferentiering af gonadal og hypothalamus-hypofysær oprindelse Primær ovarieinsufficiens Sjældne former for mandlig infertilitet	
Medfødt multipel hypofysedefekt		Kombinerede hypofysedefekter, syndromisk og non-syndromisk	

Reference

Stranneheim, H., Lagerstedt-Robinson, K., Magnusson, M. et al. Integration of whole genome sequencing into a healthcare setting: high diagnostic rates across multiple clinical entities in 3219 rare disease patients. *Genome Med* 13, 40 (2021).

Referenceliste

- Callahan KP, Mueller R, Flibotte J, Largent EA, Feudtner C. 2022. Measures of Utility Among Studies of Genomic Medicine for Critically Ill Infants: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 5(8):e2225980
- Cho CY, Tsai WY, Lee CT, Liu SY, Huang SY, et al. 2022. Clinical and molecular features of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in Taiwan: A single center experience. *J Formos Med Assoc*. 121(1 Pt 1):218–26
- Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, et al. 2018. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med*. 3(1):
- Délot EC, Vilain E. 2021. Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development. *Nat Rev Genet*. 22(9):588–602
- Eggermann T, Elbracht M, Kurth I, Juul A, Juul A, et al. 2020. Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (EndoERN). *Orphanet J Rare Dis*. 15(1):
- Ewans LJ, Minoche AE, Schofield D, Shrestha R, Puttick C, et al. 2022. Whole exome and genome sequencing in mendelian disorders: a diagnostic and health economic analysis. *Eur J Hum Genet*. 30(10):1121–31
- Fung JLF, Yu MHC, Huang S, Chung CCY, Chan MCY, et al. 2020. A three-year follow-up study evaluating clinical utility of exome sequencing and diagnostic potential of reanalysis
- Hayeems RZ, Dimmock D, Bick D, Belmont JW, Green RC, et al. 2020. Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genom Med*. 5(1):
- Hayeems RZ, Luca S, Ungar WJ, Venkataramanan V, Tsiplova K, et al. 2022. The Clinician-reported Genetic testing Utility InDEx (C-GUIDE): Preliminary evidence of validity and reliability. *Genet Med*. 24(2):430–38
- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, et al. 2020. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med*. 22(6):986–1004
- Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, et al. 2021. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 23(11):2029–37
- Mazen I, Mekkawy M, Kamel A, Essawi M, Hassan H, et al. 2021. Advances in genomic diagnosis of a large cohort of Egyptian patients with disorders of sex development. *Am J Med Genet A*. 185(6):1666–77
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, et al. 2010. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *Am J Hum Genet*. 86(5):
- Rouen A, Rogers E, Kerlan V, Delemer B, Catteau-Jonard S, et al. 2022. Whole exome sequencing in a cohort of familial premature ovarian insufficiency cases reveals a broad array of pathogenic or likely pathogenic variants in 50% of families. *Fertil Steril*. 117(4):843–53
- Saengkaew T, Patel HR, Banerjee K, Butler G, Dattani MT, et al. 2021. Genetic evaluation supports differential diagnosis in adolescent patients with delayed puberty. *Eur J Endocrinol*. 185(5):617–27
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, et al. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 350:
- Vezzoli V, Hrvat F, Goggi G, Federici S, Cangiano B, et al. 2023. Genetic architecture of self-limited delayed puberty and congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 13:
- Willcocks D, Soulodre C, Zierler A, Cowan K, Smitko E, et al. 2020. Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 20(11):1
- Zhang L, Gao Y, Du Q, Liu L, Li Y, et al. 2021. Genetic Profiles and Three-year Follow-up Study of Chinese Males with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Sex Med*. 18(9):1500–1510

Ordforklaring

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

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

Bilag til statusrapport



Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data

Status på implementering af helgenomsekventering

Antal helgenomsekventering per patientgruppe

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

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

Procestid

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

Der afrapporteres én samlet procestid for de 2 WGS-sekventeringsenheder, som vil repræsentere procestid for 90% af prøverne (90% kvantilen). Procestid angives for den sidste måned i evalueringsperioden.

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Litteraturgennemgang

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

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

For uddybet metodebeskrivelse for litteraturgennemgang - se bilag 2.

Internationale erfaringer

Internationale erfaringer består af to dele:

a) Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen i sammenlignelige lande

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

b) Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

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

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

Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser er belyst med op til 5 patientcases. Cases er alene udarbejdet af medlemmer af specialistnetværket.

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

Det er forventet, at patientcases kan blive brugt offentligt, idet de offentliggøres i statusrapporten. Derfor er der i hvert enkelt tilfælde taget stilling til, om der skulle indhentes samtykke.

Det er den læge, der har udarbejdet patienthistorien, der har vurderet behov for samt indhentet evt. samtykke. Ved behov for samtykke er benyttet en generisk samtykkeblanket.

Klinikerperspektiv

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

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

Interviewet har taget udgangspunkt i en retningsgivende spørgeguide. Informanter er sundhedsfagligt personale med direkte patientkontakt med repræsentation fra alle fem regioner. Informanterne er som udgangspunkt medlemmer af specialistnetværket, men der er suppleret med personer uden for netværket i det omfang det var muligt.

Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang

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

Litteraturgennemgangen indeholder følgende elementer:

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

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

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

Systematisk litteraturgennemgang, PICO modellen

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

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

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

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

Søgeprotokol for systematisk litteraturgennemgang

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

de konkrete patientgrupper, valg af metoder/værktøjer, fastlæggelse af søgetermer mm. NGC varetager litteraturgennemgangen.

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

Inklusions- og eksklusionskriterier

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

Overordnede inklusions- og eksklusionskriterier (kort)

Baggrund	PICO (fokuseret klinisk spørgsmål) for patientgruppen, der danner baggrund for den systematiske litteraturgennemgang, beskrives separat (dokument: Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen [<i>navn på patientgruppen</i>]).
Søgetermer	Søgestrategi baseres på kontrollerede emneord (medical subject headings (MeSH)) og fritekst søgeord relateret til centrale emner, fx whole genome sequencing (WGS), whole exome sequencing (WES) og fagspecifikke søgetermer for patientgruppen. Søgetermer fastlægges i samarbejde med specialistnetværket.
Inklusionskriterier	<p>Sprog: Engelsk</p> <p>Periode: Indledende screening: sekundærlitteratur sidste 5 år. Ved manglende relevante fund: Screening for primærlitteratur sidste 2 år, evt. længere efter konkret vurdering.</p> <p>Art: Human</p> <p>Publikationstyper: Først søges efter sekundærlitteratur med den højeste grad af evidens, fx kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews. Ved manglende relevante fund søges efter primærlitteratur der opgør effekt af WES/WGS.</p>
Eksklusionskriterier	<p>Sprog: Ikke-engelsksproget litteratur.</p> <p>Periode: Publikationer ældre end 5 år.</p> <p>Art: Andre end human</p> <p>Publikationstyper: Notes, letter, editorial, conference abstract, kommentarer. Uafsluttede studier. Abstract only. Grundforskning (fx studier der kun omhandler dyr eller cellestudier).</p>

Informationskilder

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

Søgestrategi

Databasesøgning i to trin

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

Publikationstyper

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

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

Informationskilder

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

Referencesøgning

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

Sprog og periode

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

Søgetermer

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

Screening, selektion og behandling af data

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

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

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

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

I de tilfælde, hvor litteratursøgningen udvides til at omfatte primærlitteratur, og der fremsøges et stort antal artikler, vil der være behov for at begrænse omfanget. I så fald vil strategi for screening/sortering mhp. inklusion blive beskrevet nærmere, men kunne fx foregå ved at frasortere artikler, der vedrører et lille antal patienter og/eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme. Sortering kunne yderligere ske ud fra eks. sammenlignelighed med patientgruppen afgrænset af specialistnetværket og/eller klinisk kontekst, således at litteraturgennemgangen fokuseres på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

Evt. uenighed ift. screening/sortering af litteratur, eller efterfølgende dataekstrahering, vil blive afklaret ved intern drøftelse blandt de videnskabelige medarbejdere.

Ved screening på artikelniveau inddeles publikationer i følgende tre kategorier:

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

Dataekstrahering

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

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

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

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

Kvalitetsvurdering/vurdering af risiko for bias

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

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

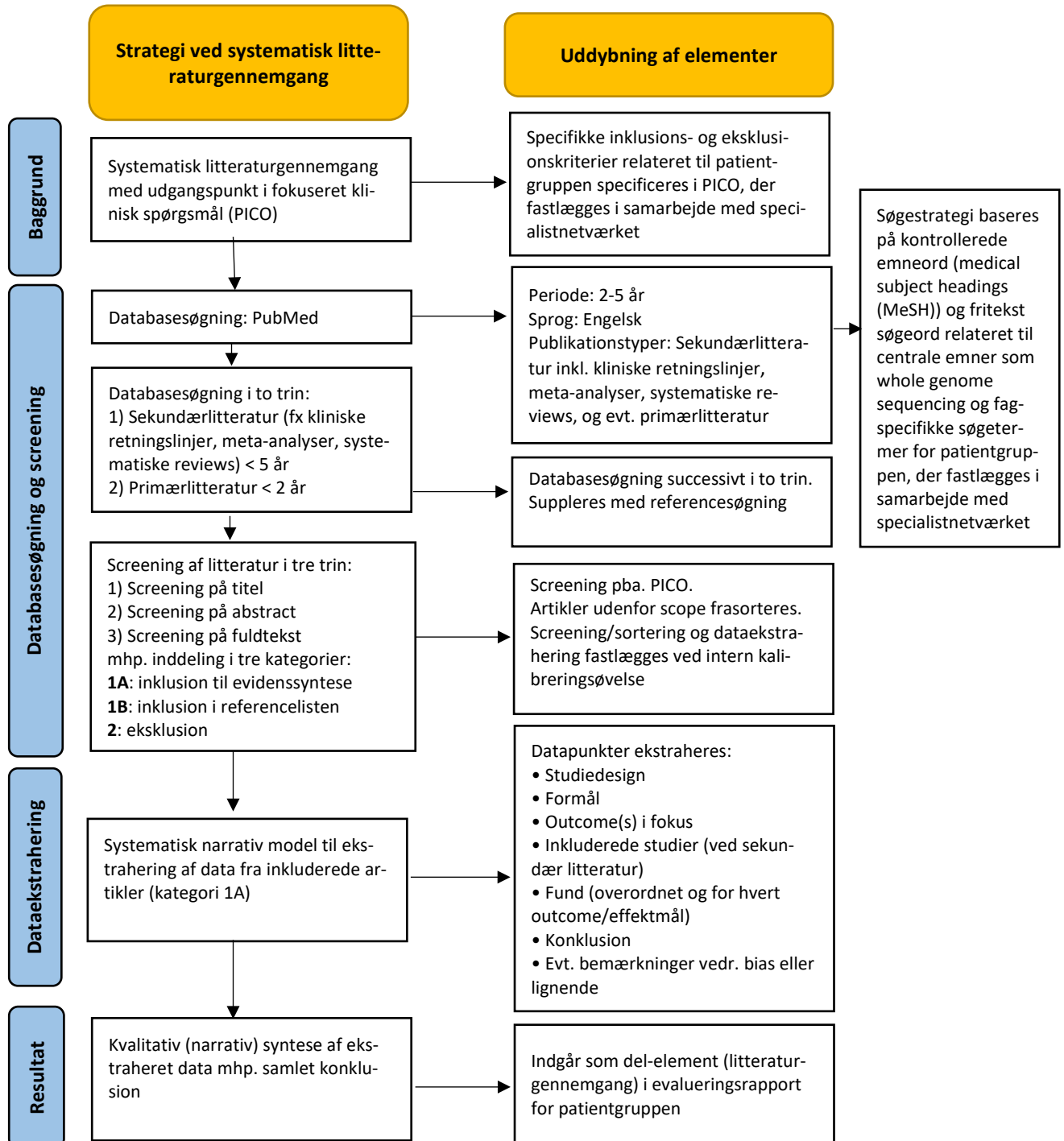
For at skabe en ensartethed i vurdering af litteratur på tværs af patientgrupper, vil vi dog vægte/vurdere forskellige studietyper ud fra en GRADE-inspireret tankegang om evidensniveau. Ved gennemgang af resultater fra litteraturgennemgangen vil vi således beskrive sekundærlitteratur som fx kliniske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

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

Beskrivelse af resultaterne

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

Flowdiagram over strategi ved systematisk litteraturgennemgang



Referencer

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

Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang

I dette notat:

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

Baggrund

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

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

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

Hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering (WGS) hos personer, hvor der mistænkes en sjælden endokrinologisk tilstand med genetisk ætiologi, herunder multiple endokrine neoplasier (MEN), fæokromocytom, paragangliom og andre binyresygdomme, monogen diabetes, sjældne thyreoideasygdomme, sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme, organisk hypoglykæmi, disorders of sex development (DSD), vækst- og fedmesyndromer, hypogonadotrop hypogonadisme, medfødt multipel hypofysedefekt eller andre indikationer/tilstande beskrevet for patientgruppen endokrinologiske patienter?

Det fokuserede kliniske spørgsmål er godkendt af specialistnetværket *endokrinologiske patienter* den 24. januar 2023.

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

Inklusionskriterier

Population (P)

- Børn og voksne hvor der er mistanke om sjælden endokrinologisk tilstand med genetisk ætiologi, herunder multiple endokrine neoplasier (MEN), fæokromocytom, paragangliom og andre binyresygdomme, monogen diabetes, sjældne thyreoideasygdomme, sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme, organisk hypoglykæmi, disorders of sex development (DSD), vækst- og fedmesyndromer, hypogonadotrop hypogonadisme, og/eller medfødt multipel hypofysedefekt som beskrevet for patientgruppen *endokrinologiske patienter*.
- Tilstanden kan være opstået/dokumenteret/diagnosticeret både i barndommen og voksenalderen.
- Studier der omfatter både børn og voksne (0-99 år) kan indgå.

Intervention (I)

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

Comparison (sammenligning (C))

- Ikke udført WES/WGS.

Outcomes (O) (effekt mål)

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

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

Ekklusionskriterier

Population

- Patienter/familier med sjælden endokrinologisk tilstand med kendt genetisk diagnose forud for WES/WGS.
- WES/WGS foretaget alene som led i prænatal genetisk diagnostik.

Begrundelse for afgrænsning:

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

Intervention

- Targeteret (mindre end exom-niveau) panel analyse (fx targeteret genpanel), ikke-genom-niveau sekventering (fx Sanger).
- Ingen genetiske analyser udført.
- WES/WGS alene på tumurvæv/somatisk analyse.

Begrundelse for afgrænsning:

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

Outcome

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

Begrundelse for afgrænsning:

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

Reference

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

Resultater af litteraturgennemgang

Søgestrategi og procedure for udvælgelse af studier ved databasesøgning

Søgestrategi

Fokus for litteraturgennemgangen var at belyse effekt af helgenomsekventering for hele patientgruppen *endokrinologiske patienter*, der omfatter 10 indikationer. På grund af 10 meget forskellige indikationer var der behov for at fokusere selve litteratursøgningen (databasesøgning) til udvalgte indikationer, for at begrænse omfanget af og ressourceforbruget ved den litteratursøgning der ligger til grund for den samlede litteraturgennemgang.

I samarbejde med specialistnetværk for endokrinologiske patienter blev tre indikationer udvalgt til konkret litteratursøgning. De tre indikationer er blandt de hyppigste indikationer, vurderet på antal patienter forventet til helgenomsekventering indmeldt af specialistnetværket, og blev vurderet at være repræsentative indikationer for patientgruppen til den videre litteratursøgning. Det drejer sig om følgende indikationer:

- Fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme
- Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme
- Hypogonadotrop hypogonadisme

Der blev således lavet databasesøgning ad tre omgange med søgetermer for hver de tre udvalgte indikationer. Vi søgte først efter sekundærlitteratur, herunder kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews. Søgningerne blev udført i februar 2023 i PubMed databasen med en kombination af MeSH-termer og fritext søgeord relateret til hver af de tre indikationer og helgenomsekventering. Kun artikler publiceret på engelsk indenfor de sidste 5 år (perioden 2018-februar 2023) blev inkluderet. Frem søgte artikler blev først screenet på titel og evt. abstract af en person, og herefter screenet på abstract og evt. fuldtekst uafhængigt af tre personer. Artiklerne blev screenet ud fra dels de generelle kriterier for inklusion/eksklusion beskrevet i den generiske metode, fx publikationstype, periode, sprog, dels kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen.

For hver af de tre indikationer resulterede søgning efter sekundærlitteratur i meget få artikler, der alle blev ekskluderet ved den efterfølgende screening, fordi studierne ikke opfyldte inklusionskriterierne.

Det blev derfor besluttet at gå videre til søgning efter primærlitteratur for alle tre indikationer. Søgningen blev udført i februar 2023 i PubMed databasen, med samme kombination af søgetermer som ved sekundærlitteratur. Kun artikler publiceret på engelsk indenfor de sidste 2 år (perioden 2021-februar 2023) blev inkluderet. Primærartikler blev screenet ud fra de generelle kriterier for inklusion/eksklusion samt kriterier beskrevet i PICO, efter samme fremgangsmåde som beskrevet for sekundærlitteratur.

Søgningerne for primærlitteratur resulterede alle i et større antal primærartikler, hvorfor der var behov for at afgrænse omfanget. Artikler der vedrører få patienter (fx færre end 10 patienter) og/eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme blev som udgangspunkt ekskluderet (kategori 2) ved screening på titel og/eller abstract, for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur. Tvivlstilfælde er screenet på fuldtekst mhp. endelig vurdering.

Herudover besluttede vi følgende kriterier for afgrænsning af primærartikler til kategori 1B: i) Artikler der opfylder kriterier beskrevet i "PIC" for patientgruppen, men ikke rapporterer en form for klinisk effekt som outcome, eller kun hypotetisk eller meget overordnet klinisk effekt. ii) Reviews hvor WES/WGS kun blev nævnt helt overfladisk/hypotetisk, og/eller der ikke rapporteres en form for data. Artikler i kategori 1B inkluderes i referencelisten til litteraturgennemgangen, for at belyse omfanget/kvaliteten af litteratur på området, men inkluderes ikke i selve evidenssyntesen. Den anvendte søgeprotokol og udvælgelsesproces for hver af de tre

indikationer for hhv. sekundær- og primærlitteratur, samt resultater af litteraturgennemgangen er beskrevet nedenfor.

Søgeprotokol og udvælgelsesproces

Søgekriterier	
Sprog	Engelsk
Periode	Sekundærlitteratur: 2018 – februar 2023 Primærlitteratur: 2021 - februar 2023
Publikationstyper	Sekundærlitteratur: practice guideline, meta-analyse, systematisk review, guideline, technical report, validation study, comparative study

Søgeprotokol og resultater - fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme

Databasesøgning	Database	Dato for søgning
Fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme		
Sekundærlitteratur	PubMed	2/2 2023
Primærlitteratur	PubMed	2/2 2023

Søgeprotokol - sekundærlitteratur - fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme

Search	Query	Results
#4	Search: (((("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title] OR "guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Multicenter Study"[Title] OR "Practice Guideline"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Technical Report"[Title] OR "Validation Study"[Title] OR "Expert opinion"[Title] OR "consensus statement"[Title] OR "Expert statement"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "Scientific Statement"[Title]) NOT "comment"[Publication Type] NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title]) NOT "MEDLINE"[Filter] OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type]) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc"[Text Word]) OR "Genetic test"[Text Word] OR "Next generation sequenc"[Text Word] OR "Genetic Testing"[Mesh]) AND ("adrenal gland neoplasms/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "adrenal gland neoplasms/genetics"[MeSH Major Topic] OR "pheochromocytoma/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "pheochromocytoma/genetics"[MeSH Major Topic] OR "paraganglioma/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "paraganglioma/genetics"[MeSH Major Topic] OR "adrenal gland neoplasm"[Text Word] OR "pheochromocytoma"[Text Word] OR "paraganglioma"[Text Word]))) Sort by: Publication Date	1
#3	Search: (("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title] OR "guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Multicenter Study"[Title] OR "Practice Guideline"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Technical Report"[Title] OR "Validation Study"[Title] OR "Expert opinion"[Title] OR "consensus statement"[Title] OR "Expert statement"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "Scientific Statement"[Title]) NOT "comment"[Publication Type] NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title]) NOT "MEDLINE"[Filter] OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type]) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc"[Text Word]) OR "Genetic test"[Text Word] OR "Next generation sequenc"[Text Word] OR "Genetic Testing"[Mesh]) AND ("adrenal gland neoplasms/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "adrenal gland neoplasms/genetics"[MeSH Major Topic] OR "pheochromocytoma/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "pheochromocytoma/genetics"[MeSH Major Topic] OR "paraganglioma/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "paraganglioma/genetics"[MeSH Major Topic] OR "adrenal gland neoplasm"[Text Word] OR "pheochromocytoma"[Text Word] OR "paraganglioma"[Text Word])) Sort by: Publication Date	3
#2	Search: (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc"[Text Word]) OR "Genetic test"[Text Word] OR "Next generation sequenc"[Text Word] OR "Genetic Testing"[Mesh]) AND ("adrenal gland neoplasms/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "adrenal gland neoplasms/genetics"[MeSH Major Topic] OR "pheochromocytoma/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "pheochromocytoma/genetics"[MeSH Major Topic] OR "paraganglioma/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "paraganglioma/genetics"[MeSH Major Topic] OR "adrenal gland neoplasm"[Text Word] OR "pheochromocytoma"[Text Word] OR "paraganglioma"[Text Word])) Sort by: Publication Date	907

Search	Query	Results
	"pheochromocytoma/genetics"[MeSH Major Topic] OR "paraganglioma/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "paraganglioma/genetics"[MeSH Major Topic] OR "adrenal gland neoplasm*" [text word] OR "pheochromocytoma" [text word] OR "paraganglioma" [text word]) Sort by: Publication Date	
#1	Search: "adrenal gland neoplasms/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "adrenal gland neoplasms/genetics"[MeSH Major Topic] OR "pheochromocytoma/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "pheochromocytoma/genetics"[MeSH Major Topic] OR "paraganglioma/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "paraganglioma/genetics"[MeSH Major Topic] OR "adrenal gland neoplasm*" [text word] OR "pheochromocytoma" [text word] OR "paraganglioma" [text word] Sort by: Publication Date	44.188

Resultater – sekundærlitteratur - fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme

Tabel baseret på [PRISMA 2020](#).

Identifikation af sekundærlitteratur via databasesøgning					
Identifikation	Databasesøgning: PubMed	(n = 1)			
Screening	Artikler screenet på titel og abstract	(n = 1)	Artikler ekskluderet	(n = 1)	Årsager til eksklusion: Forkert outcome (n=1)
Inkluderet	Artikler inkluderet i kategori 1A til evidenssyntese	(n = 0)			

Søgeprotokol - primærlitteratur - fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme

Query	Results
<p>Search: (((("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word]) OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing"[Mesh]) AND ("adrenal gland neoplasms/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "adrenal gland neoplasms/genetics"[MeSH Major Topic] OR "pheochromocytoma/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "pheochromocytoma/genetics"[MeSH Major Topic] OR "paraganglioma/diagnosis"[MeSH Major Topic] OR "paraganglioma/genetics"[MeSH Major Topic] OR "adrenal gland neoplasm*" [text word] OR "pheochromocytoma" [text word] OR "paraganglioma" [text word])) NOT (("animals"[MeSH Terms] OR "animal*" [All Fields]) NOT ("humans"[MeSH Terms] OR "human*" [All Fields]))) Sort by: Publication Date</p>	156

Resultat – primærlitteratur - fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme

Tabel baseret på PRISMA 2020.

Identifikation af primærlitteratur via databasesøgning					
Identifikation	Databasesøgning: PubMed	(n = 156)			
Screening	Artikler screenet på titel og evt. abstract	(n = 156)	Artikler ekskluderet	(n = 111)	
	Artikler screenet på abstract (plenum)	(n = 45)	Artikler ekskluderet	(n = 35)	
	Fuldtekst screening	(n = 10)	Artikler ekskluderet til kategori 2	(n = 7)	Årsager til eksklusion: Forkert intervention (n=6) Forkert population og intervention (n=1)
Inkluderet	Artikler inkluderet i kategori 1A til evidenssynthese	(n = 0)	Artikler inkluderet alene i referenceliste kategori 1B	(n = 3)	Årsager til eksklusion: Forkert outcome (n=1) Reviews og forkerte outcomes (n=2)

Søgeprotokol og resultater - sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme

Databasesøgning	Database	Dato for søgning
Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme		
Sekundærlitteratur	PubMed	6/2 2023
Primærlitteratur	PubMed	6/2 2023

Søgeprotokol – sekundærlitteratur - sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme

Query	Results
<p>Search: (("hypoparathyroidism/congenital"[MeSH Terms] OR "hypoparathyroidism/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hypoparathyroidism/genetics"[MeSH Terms] OR "hyperparathyroidism, primary/congenital"[MeSH Terms] OR "hyperparathyroidism, primary/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hyperparathyroidism, primary/etiology"[MeSH Terms] OR "hyperparathyroidism, primary/genetics"[MeSH Terms] OR "pseudohypoparathyroidism/diagnosis"[MeSH Terms] OR "pseudohypoparathyroidism/genetics"[MeSH Terms] OR "pseudopseudohypoparathyroidism/diagnosis"[MeSH Terms] OR "pseudopseudohypoparathyroidism/genetics"[MeSH Terms] OR "hypophosphatasia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hypophosphatasia/genetics"[MeSH Terms] OR "hypophosphatemia, familial/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hypophosphatemia, familial/genetics"[MeSH Terms] OR "familial hypophosphatemic rickets/diagnosis"[MeSH Terms] OR "familial hypophosphatemic rickets/genetics"[MeSH Terms] OR "hypocalcemia/congenital"[MeSH Terms] OR "hypocalcemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hypocalcemia/genetics"[MeSH Terms] OR "Hypercalciuric Hypocalcemia, Familial" [Supplementary Concept] OR "hypocalcemia/congenital"[MeSH Terms] OR "hypocalcemia/genetics"[MeSH Terms]) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word]) OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms])) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title] OR "guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Multicenter Study"[Title] OR "Practice Guideline"[Title] OR "Practice Guideline*" [Title] OR "Technical Report"[Title] OR "Validation Study"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "Expert opinion"[Title] OR "consensus statement"[Title] OR "Expert statement"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position</p>	1

Query	Results
paper"[title] OR "Scientific Statement"[title] NOT "comment"[Publication Type] NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title]) NOT "MEDLINE"[subset] OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type]) Sort by: Publication Date	

Resultat – sekundærlitteratur - sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme

Tabel baseret på PRISMA 2020.

Identifikation af sekundærlitteratur via databasesøgning					
Identifikation	Databasesøgning: PubMed	(n = 1)			
	Artikler screenet på titel og abstract	(n = 1)			
Screening	Fuldtekst screening	(n = 1)			
	Artikler inkluderet i kategori 1A til evidenssyntese	(n = 0)	Artikler inkluderet alene i referenceliste <u>kategori 1B</u>	(n = 1)	Årsager til eksklusion: Forkert intervention og outcome (n=1)

Søgeprotokol - primærlitteratur - sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme

Query	Results
Search: (((("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))) AND (("english"[Language]) AND ("hypoparathyroidism/congenital"[MeSH Terms] OR "hypoparathyroidism/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hypoparathyroidism/genetics"[MeSH Terms] OR "hyperparathyroidism, primary/congenital"[MeSH Terms] OR "hyperparathyroidism, primary/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hyperparathyroidism, primary/etiology"[MeSH Terms] OR "hyperparathyroidism, primary/genetics"[MeSH Terms] OR "pseudohypoparathyroidism/diagnosis"[MeSH Terms] OR "pseudohypoparathyroidism/genetics"[MeSH Terms] OR "pseudopseudohypoparathyroidism/diagnosis"[MeSH Terms] OR "pseudopseudohypoparathyroidism/genetics"[MeSH Terms] OR "hypophosphatasia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hypophosphatasia/genetics"[MeSH Terms] OR "hypophosphatemia, familial/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hypophosphatemia, familial/genetics"[MeSH Terms] OR "familial hypophosphatemic rickets/diagnosis"[MeSH Terms] OR "familial hypophosphatemic rickets/genetics"[MeSH Terms] OR "hypocalcemia/congenital"[MeSH Terms] OR "hypocalcemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hypocalcemia/genetics"[MeSH Terms] OR "Hypercalciuric Hypocalcemia, Familial" [Supplementary Concept] OR "hypocalcemia/congenital"[MeSH Terms] OR "hypocalcemia/genetics"[MeSH Terms]) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*" [Text Word]) OR "Genetic test*" [Text Word] OR "Next generation sequenc*" [Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms]) NOT (("animals"[MeSH Terms] OR "animal*" [All Fields]) NOT ("humans"[MeSH Terms] OR "human*" [All Fields]))) Sort by: Publication Date	88

Resultat – primærlitteratur - sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme

Tabel baseret på PRISMA 2020.

Identifikation af primærlitteratur via databasesøgning					
Identifikation	Databasesøgning: PubMed	(n = 88)			
Screening	Artikler screenet på titel og evt. abstract	(n = 88)	Artikler ekskluderet	(n = 75)	
	Artikler screenet på abstract (plennum)	(n = 13)	Artikler ekskluderet	(n = 9)	
	Fuldtekst screening	(n = 4)			
Inkluderet	Artikler inkluderet i kategori 1A til evidenssyntese	(n = 0)	Artikler inkluderet alene i referenceliste kategori 1B	(n = 4)	Årsager til eksklusion: Forkert intervention og outcome (n=1) (sekundærartikel identificeret under sekundærlitteratur) Reviews (n=2) Forkert outcome (n=1)

Søgeprotokol og resultater - hypogonadotrop hypogonadisme

Databasesøgning	Database	Dato for søgning
Hypogonadotrop hypogonadisme		
Sekundærlitteratur	PubMed	2/2 2023
Primærlitteratur	PubMed	2/2 2023

Søgeprotokol – sekundærlitteratur - hypogonadotrop hypogonadisme

Query	Results
Search: (((("hypogonadism/congenital"[MeSH Terms] OR "hypogonadism/genetics"[MeSH Terms] OR "kallmann syndrome/genetics"[MeSH Terms] OR "kallmann syndrome/diagnosis"[MeSH Terms] OR "disorders of sex development/diagnosis"[MeSH Terms] OR "disorders of sex development/genetics"[MeSH Terms]) OR (("hypogonadism"[Text Word] AND ("congenital"[Text Word] OR "genetic*"[Text Word])) OR ("Kallmann Syndrome"[Text Word] AND "genetic*"[Text Word]) OR ("disorders of sex development"[Text Word] AND "genetic*"[Text Word]))) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word]) OR "Genetic test*"[Text Word] OR "Next generation sequenc*"[Text Word] OR "Genetic Testing"[Mesh])) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title] OR "guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Multicenter Study"[Title] OR "Practice Guideline"[Title] OR "Practice Guideline*"[Title] OR "Technical Report"[Title] OR "Validation Study"[Title] OR "Expert opinion"[Title] OR "consensus statement"[Title] OR "Expert statement"[Title] OR "joint position paper"[title] OR "position paper"[title] OR "Scientific Statement"[title])	7

Query	Results
NOT "comment"[Publication Type] NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[subset] OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] Sort by: Publication Date	

Resultat – sekundærlitteratur - hypogonadotrop hypogonadisme

Tabel baseret på [PRISMA 2020](#).

Identifikation af sekundærlitteratur via databasesøgning					
Identifikation	Databasesøgning: PubMed	(n = 7)			
Screening	Artikler screenet på titel og abstract	(n = 7)	Artikler ekskluderet	(n = 4)	
	Fuldtekst screening	(n = 3)	Artikler ekskluderet	(n = 3)	Årsager til eksklusion: Forkert intervention og outcome (n=2) Forkert sammenligning (C) og outcome (n=1)
Inkluderet	Artikler inkluderet i kategori 1A til evidenssyntese	(n = 0)	Artikler inkluderet alene i referenceliste kategori 1B	(n = 0)	

Søgeprotokol – primærlitteratur - hypogonadotrop hypogonadisme

Query	Results
Search: (((("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))) AND (("english"[Language]) AND (((("hypogonadism/congenital"[MeSH Terms] OR "hypogonadism/genetics"[MeSH Terms] OR "kallmann syndrome/genetics"[MeSH Terms] OR "kallmann syndrome/diagnosis"[MeSH Terms] OR "disorders of sex development/diagnosis"[MeSH Terms] OR "disorders of sex development/genetics"[MeSH Terms] OR ("hypogonadism"[Text Word] AND ("congenital"[Text Word] OR "genetic*"[Text Word])) OR ("Kallmann Syndrome*"[Text Word] AND "genetic*"[Text Word]) OR ("disorders of sex development"[Text Word] AND "genetic*"[Text Word]))) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word] OR "Genetic test*"[Text Word] OR "Next generation sequenc*"[Text Word] OR "Genetic Testing"[Mesh]))) NOT (((animals[mesh] OR animal*) NOT (humans[mesh] OR human*))) Sort by: Publication Date	238
Search: (((("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))) AND (("english"[Language]) AND (((("hypogonadism/congenital"[MeSH Terms] OR "hypogonadism/genetics"[MeSH Terms] OR "kallmann syndrome/genetics"[MeSH Terms] OR "kallmann syndrome/diagnosis"[MeSH Terms] OR "disorders of sex development/diagnosis"[MeSH Terms] OR "disorders of sex development/genetics"[MeSH Terms] OR ("hypogonadism"[Text Word] AND ("congenital"[Text Word] OR "genetic*"[Text Word])) OR ("Kallmann Syndrome*"[Text Word] AND "genetic*"[Text Word]) OR ("disorders of sex development"[Text Word] AND "genetic*"[Text Word]))) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word] OR "Genetic test*"[Text Word] OR "Next generation sequenc*"[Text Word] OR "Genetic Testing"[Mesh]))) Sort by: Publication Date	239
Search: ("english"[Language]) AND (((("hypogonadism/congenital"[MeSH Terms] OR "hypogonadism/genetics"[MeSH Terms] OR "kallmann syndrome/genetics"[MeSH Terms] OR "kallmann syndrome/diagnosis"[MeSH Terms] OR "disorders of sex development/diagnosis"[MeSH Terms] OR "disorders of sex development/genetics"[MeSH Terms] OR ("hypogonadism"[Text Word] AND ("congenital"[Text Word] OR "genetic*"[Text Word])) OR ("Kallmann Syndrome*"[Text Word] AND "genetic*"[Text Word])	1,122

Query	Results
Word]) OR ("disorders of sex development"[Text Word] AND "genetic*"[Text Word])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word]) OR "Genetic test*"[Text Word] OR "Next generation sequenc*"[Text Word] OR "Genetic Testing"[Mesh])) Sort by: Publication Date	
Search: (("hypogonadism/congenital"[MeSH Terms] OR "hypogonadism/genetics"[MeSH Terms] OR "kallmann syndrome/genetics"[MeSH Terms] OR "kallmann syndrome/diagnosis"[MeSH Terms] OR "disorders of sex development/diagnosis"[MeSH Terms] OR "disorders of sex development/genetics"[MeSH Terms]) OR ("hypogonadism"[Text Word] AND ("congenital"[Text Word] OR "genetic*"[Text Word])) OR ("Kallmann Syndrome*"[Text Word] AND "genetic*"[Text Word]) OR ("disorders of sex development"[Text Word] AND "genetic*"[Text Word])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word]) OR "Genetic test*"[Text Word] OR "Next generation sequenc*"[Text Word] OR "Genetic Testing"[Mesh]) Sort by: Publication Date	1,219

Resultat – primærlitteratur - hypogonadotrop hypogonadisme

Tabel baseret på PRISMA 2020.

Identifikation af primærlitteratur via databasesøgning					
Identifikation	Databasesøgning: PubMed	(n = 238)			
Screening	Artikler screenet på titel og evt. abstract	(n = 238)	Artikler ekskluderet	(n = 195)	
	Artikler screenet på abstract (plenum)	(n = 43)	Artikler ekskluderet	(n = 20)	
	Fuldtekst screening	(n = 23)	Artikler ekskluderet til <u>kategori 2</u>	(n = 5)	Årsager til eksklusion: Forkert intervention (n=3) Forkert intervention og outcome (n=2)
Inkluderet	Artikler inkluderet i kategori 1A til evidenssyntese	(n = 6)	Artikler inkluderet alene i referenceliste <u>kategori 1B</u>	(n = 12)	Årsager til vurdering: Forkert outcome (n=10) Forkert outcome og snævert fokus (n=1) Review og forkert outcome (n=1)

Samlet resultat for litteraturgennemgang

Databasesøgning og screening resulterede i nul sekundærartikler for hver af de tre indikationer udvalgt til litteratursøgning, og nul primærartikler for indikationerne Fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme samt Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme. For indikationen Hypogonadotrop hypogonadisme resulterede databasesøgningen i inklusion af seks primærartikler til evidenssyntesen.

Gennemgang af referencer angivet af specialistnetværket *endokrinologiske patienter* fremgår af referenceliste sidst i dokumentet. Gennemgangen resulterede i inklusion af to artikler til evidenssyntesen (kategori

1A): én sekundærartikel i form af et joint position paper fra det europæiske referencenetværk for sjældne endokrinologiske tilstande (Endo-ERN) af Eggermann et al., 2020, der vedrører anbefaling for genetisk udredning for hovedparten af de 10 indikationer beskrevet af specialistnetværket, og én primærartikel af Délot et al., 2021, vedrørende Disorders of sex development, der delvist overlapper med indikationen Hypogonadotrop hypogonadisme. Ingen af de to artikler var identificeret ved databasesøgningen.

I alt syv primærartikler danner således grundlag for evidenssyntesen for indikationen Hypogonadotrop hypogonadisme, sammen med sekundærartikel af Eggermann et al., 2020, der udgør evidensgrundlaget for de øvrige to indikationer.

Oversigt over artikler inkluderet i evidenssyntesen ses i tabel nedenfor.

Indikationer til litteratursøgning	Databasesøgning	Referencer angivet af specialistnetværket	Artikler inkluderet til evidenssyntese
Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme			
Sekundærlitteratur	0	1*	1
Primærlitteratur	0		0
I alt			1
Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme			
Sekundærlitteratur	0	1*	1
Primærlitteratur	0		0
I alt			1
Hypogonadotrop hypogonadisme			
Sekundærlitteratur	0	1*	1
Primærlitteratur	6	1**	7
I alt			8

* Samme sekundærartikel (Eggermann et al., 2020)

** Inklusive primærartikel af Délot et al., 2021 vedr. Disorders of sex development, der delvist overlapper med indikationen Hypogonadotrop hypogonadisme.

Resumé af artikler inkluderet til evidenssyntese (1A)

Referencer inkluderet i evidenssyntesen

I den systematiske PICO baserede litteraturgennemgang er der identificeret i alt otte artikler til inklusion i evidenssyntesen:

- Én sekundærartikel: Et joint position paper fra det europæiske referencenetværk for sjældne endokrinologiske sygdomme, Endo-ERN, med anbefalinger for genetisk udredning ved et bredt spektrum af arvelige endokrinologiske sygdomme (Eggermann et al. 2020).
- Syv primærartikler relateret til indikationen hypogonadotrop hypogonadisme, og den klinisk overlappende indikation disorders of sex development (DSD) (Cho et al. 2022; Délot & Vilain 2021; Mazen et al. 2021; Rouen et al. 2022; Saengkaew et al. 2021; Vezzoli et al. 2023; Zhang et al. 2021).

Ved litteraturgennemgangen er desuden identificeret en række studier, der belyser brug af WES/WGS i patientgruppen, men som *ikke* rapporterer en form for klinisk effekt, og derfor ikke er inkluderet i evidenssyntesen (kategori 1B artikler, fremgår af referencelisten).

Sekundærlitteratur relevant for alle 10 indikationer under patientgruppen *endokrinologiske patienter*

Eggermann et al., 2020, Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN) (Eggermann et al. 2020).

Study design: Review. Joint position paper from the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN) on genetic testing in inherited endocrine disorders, based on consensus among members. References to studies using genetic testing including whole exome sequencing (WES) and whole genome sequencing (WGS). Methods are not elaborated further. The authors note that due to the permanent improvement in diagnostic testing and increasing number of genetic factors associated with endocrine disorders, this review can only provide an overview on testing strategies and available tests, and thus the authors refer to curated public databases like for an updated overview.

Aim: This joint paper of the ENDO-ERN members aims to overview chances, challenges, limitations and relevance of comprehensive genetic diagnostic testing in rare endocrine conditions in order to achieve an early molecular diagnosis. The paper summarizes the current role of genetic testing in the diagnostic workup of (inherited) endocrine disorders and emphasizes the chances and advantages of modern genetic tests as well as the accompanying challenges and limitations. The paper will mainly refer to molecular germline variants and congenital disorders and will not cover genetic testing of somatic variants in tumors.

Outcomes:

- Clinical utility
- Molecular alterations in endocrine disorders
- Genetic tests and their application in endocrine disorders
- Currently applied methods in human genetic diagnostics of endocrine disorders

Findings:

Clinical utility:

According to the position paper, clinical utility of early diagnosis of a genetically based endocrine disorder has been shown for a broad range of endocrine disorders, ranging from: tumor predisposition syndromes;

disorders characterized by growth defects, glucose and insulin homeostasis; obesity and lipodystrophy; hypogonadotropic hypogonadism; disorders of skeletal metabolism, and disorders of sexual development.

Clinical utility is reported as:

- confirm a suspected clinical and endocrine diagnosis;
- personalized clinical managements for the patients and their families;
- ensure accurate prognosis of recurrence risks for family planning as the basis of genetic counseling;
- identify asymptomatic carriers to predict their risk to develop an inherited endocrine disorder, and prophylactic measures might be taken (i.e. thyroidectomy in carriers of specific MEN2 variants);
- offer prenatal testing where appropriate;
- understand pathophysiology of a disorder and thereby to develop and apply an adapted therapy.

The therapeutic relevance of a precise genetic diagnosis is exemplified for two conditions:

Growth disturbance disorders are clinically and genetic heterogeneous, yet a precise genetic diagnosis is the basis of personalized therapeutic intervention: For example, in some disorders treatment with growth hormone is recommended, whereas growth hormone treatment is contraindicated in other clinically overlapping disorders. Also, some disorders are associated with increased tumor risk, where a precise molecular diagnosis is important for tumor risk assessment and personalized tumor screening program.

In congenital hyperinsulinism precise genetic subtyping may entail specific imaging and curative treatment.

Molecular alterations in endocrine disorders mainly consist of pathogenic variants affecting only single nucleotides (single nucleotide variants, SNVs), but may include other genetic variants including larger copy number variants (CNVs), epigenetic alterations including imprinting disorders; and somatic or mosaic variants.

Recommendations:

Genetic testing should be based on a comprehensive clinical diagnostic workup, including a detailed phenotypic description of clinical and endocrine laboratory features.

The genetic testing algorithm should consider both the range and types of pathogenic variants, as well as the appropriateness of the tests:

- **A targeted testing strategy** (i.e. single gene sequencing or multigene panel) is recommended in endocrine disorders with characteristic phenotypic expression and caused by pathogenic variants in only one or a few genes, like multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1 gene) or von Hippel-Lindau syndrome (VHL gene), or in specific phenotypes with heterogeneous genetic backgrounds.
- **WES and/or WGS** should be considered for unspecific disorders with a genetically heterogeneous background, variable expression and/or incomplete penetrance, or after negative targeted testing.

Whole Genome sequencing/WGS

<i>Molecular alterations</i>	<i>Chances / Advantages</i>	<i>Limitations / Disadvantages</i>	<i>Example diagnostic application</i>
SNVs	<ul style="list-style-type: none"> • Whole genome is analyzed • New genes as well as genomic variants in non- 	<ul style="list-style-type: none"> • Detection of VUS and incidental findings very probable 	<ul style="list-style-type: none"> • WES- or WGS-based approaches are suitable for ge-

	<p>coding regions can be identified</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suitable for disorders with unspecific phenotypes 	<ul style="list-style-type: none"> • Analysis, interpretation and storage of very large datasets required 	<p>netically heterogeneous disorders with multiple genes known to cause similar and overlapping phenotypes, and/or disorders with variable expression and/or incomplete penetrance, or after negative targeted testing</p>
CNVs	<ul style="list-style-type: none"> • Comprehensive overview • Dependent on the bioinformatics pipeline CNVs and structural variants can be detected 		
Methylation-specific testing (for imprinting disorders)	<ul style="list-style-type: none"> • Comprehensive overview on altered methylation patterns 		

Table: Genetic testing strategies available for selected endocrine disorders by Eggermann et al., 2020.

Bemærk: I tabellen sammenlignes den anbefalede teststrategi for endokrinologiske indikationer beskrevet af Eggermann et al., med de 10 indikationer afgrænset for patientgruppen Endokrinologiske patienter.

Indikationer afgrænset for patientgruppen Endokrinologiske patienter	Eggermann: Disease groups /disease examples	Overlap imellem indikationen afgrænset for patientgruppen Endokrinologiske patienter og Eggermann et al.	Anbefalet test strategi i Eggermann et al. Fed skrift = Metoden anbefales som den mest effektive undersøgelse
1. Multiple endokrine neoplasier	<i>Genetic Endocrine Tumour Entities:</i> Multiple endocrine neoplasia type 1-4 (MEN1-MEN4), von Hippel-Lindau syndrome (VHL), PPGL/ PCC (Hereditary Paranglioma-Pheochromocytomas)	Stort set fuldt overlap for de enkelte sygdomme, men indikationen, der tilbydes WGS i regi af NGC, omfatter flere under typer af MEN	Strategi beskrives separat for hver undertype, men generelt anbefales trinvis strategi: 1. single gene testing 2. CNV detection 3. multigene panel
2. Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme	<i>Genetic Endocrine Tumour Entities:</i> Multiple endocrine neoplasia type 1-4 (MEN1-MEN4); von Hippel-Lindau syndrome (VHL); PPGL/ PCC (Hereditary Paranglioma-Pheochromocytomas) <i>Genetic adrenal disorders:</i> ACC (Adrenocortical carcinoma); APS1; Primary pig-	Stort set fuldt overlap for de enkelte sygdomme, men indikationen, der tilbydes WGS i regi af NGC, omfatter flere under typer, fx adrenoleucodystrofi.	<i>PPGL/PCC:</i> Multigene panel. For specific phenotypes: sequencing of SDHB, SDHD. <i>Genetic adrenal disorders:</i> Generelt anbefales trinvis strategi: 1. single gene testing 2. multigene panel (multigene panel anbefales som mest effektive undersøgelse ved ACC og APS1).

	mented nodular adrenocortical disease; Carney complex; 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia.		
3. Monogen diabetes	<i>Glucose and Insulin Homeostasis</i> : MODY1, MODY2; Transient- og Permanent neonatal diabetes mellitus (TNDM, PNDM); HHF / CHI (Familial hyperinsulinemic hypoglycemia / congenital hyperinsulinism)	Ja	Strategi beskrives separat for hver undertype, men overordnet strategi er multigen-panel: 1. single gene testing 2. multigene panel
4. Sjældne thyroideasygdomme	<i>Genetic Thyroid Disorders</i> Herunder Congenital nongoitrous hypothyroidism (HCNG)	Ja	Multigene panel
5. Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme	<i>Calcium and Phosphate Homeostasis</i> : Omfatter diverse hyper- og hypoparathyroidisme, hypocalciuric Hypercalcaemia m.fl.	Stort set fuldt overlap, men indikationen omfatter mange sjældne tilstande, hvor ikke alle er nævnt begge steder	Multigene panel
6. Organisk hypoglykæmi	<i>Glucose and Insulin Homeostasis</i> : MODY1, MODY2; Transient- og Permanent neonatal diabetes mellitus (TNDM, PNDM); HHF / CHI (Familial hyperinsulinemic hypoglycemia / congenital hyperinsulinism)	Ja	Strategi beskrives separat for hver undertype, men overordnet strategi er multigen-panel: 1. single gene testing 2. multigene panel
7. Disorder of sex development Samt delvist klinisk overlappende indikation 9. Hypogonadotrop hypogonadisme	<i>Sex Development and Maturation</i> : Disorders of sex development (DSD); Turner syndrome; Klinefelter syndrome	Ja	Overordnet anbefales trinvis strategi, men primært multigen-panel: 1. Cytogenetics (bl.a. Turner syndrome; Klinefelter syndrome) Evt. 2. single gene sequencing 3. multigene panel
8. Vækst og fedmesyndromer	<i>Growth, Obesity and Metabolism</i> : Noonan syndrome; Beckwith-Wiedemann Syndrome (BWS); Silver-Russell syndrome (SRS); Prader-Willi	Stort set fuldt overlap for de enkelte sygdomme, men indikationen, der tilbydes WGS i regi af NGC,	Strategi beskrives separat for hver undertype, men generelt anbefales trinvis strategi: 1.-2. metyleringsundersøgelse og/eller enkeltgens

	syndrome (PWS), diverse væksthormon-mangler mm.	omfatter flere undertyper, herunder flere monogene fedmesyndromer; asymmetriske vækstforstyrrelser, samt dværgvækst	analyse og/eller kromosomal mikroarray 3. multigene panel
10. Medfødt multipel hypofysedefekt	<i>Genetic Pituitary Hormone Disorders: Combined Pituitary Hormone Deficiency (CPHD); Familial Isolated Pituitary Adenoma (FIPA)</i>	Ja	Overordnet strategi er multigen-panel: Evt. 1. single gene testing 2. multigene panel

Conclusions:

The authors conclude that the decision on genetic testing in the diagnostic workup of endocrine disorders should be based on their appropriateness to reliably detect the disease-causing mutation, their informational value, and cost-effectiveness. They note that early diagnosis of a genetically based endocrine disorder contributes to a precise management and helps the patients and their families in their self-determined planning of life. Furthermore, the identification of a causative (epi)genetic alteration allows an accurate prognosis of recurrence risks for family planning as the basis of genetic counselling. Asymptomatic carriers of pathogenic variants can be identified, and prenatal testing might be offered, where appropriate. The future assessment of data from different *omic* approaches should be embedded in interdisciplinary discussions using all available clinical and molecular data.

Syv primærartikler vedrørende indikationen *Hypogonadotrop hypogonadisme* og den klinisk overlappende indikation *Disorders of sex development*:

Vezzoli et al., 2023, Genetic architecture of self-limited delayed puberty and congenital hypogonadotropic hypogonadism (Vezzoli et al. 2023).

Study design: Review. Addresses genetics of self limited delayed puberty (SLDP) and congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH). References to studies using genetic testing including whole exome sequencing (WES). Methods not elaborated further.

Aim: The review will provide an up-to-date overview of the genetic architecture of self limited delayed puberty (SLDP) and congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH), and debate the benefits and the bias of performing genetic analysis seeking to effectively differentiate between these two conditions.

Outcomes:

- Clinical features of SLDP and CHH
- Genetic of CHH
- Genetics of SLDP

Findings:

Clinical features of SLDP and CHH: Distinguishing between self limited delayed puberty (SLDP) and congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) is often challenging as they share clinical and hormonal characteristics at presentation. However, one is classically transient (SLDP) while the second is typically a lifetime condition (CHH), and the natural history and long-term outcomes differ significantly and thus command distinctive approaches and management. The clinical distinction between SLDP and CHH in early adolescence is of crucial importance as if CHH is diagnosed, prompt drug treatment is mandatory for puberty induction, with combined gonadotropin therapy having the potential to optimize fertility potential and quality of life in males.

Phenotypic red flags for CHH comprise reproductive (in males) and non-reproductive (syndromic) defects. Reproductive red flags in males include cryptorchidism, a possible neonatal underdeveloped penis (<2.5 SD) and/or hypospadias. Non-reproductive CHH red flags (both sexes) include clefting of the palate and/or lips, olfactory defects (seen in 50%), alteration of digital bones, hearing loss, colorblindness, nystagmus and bi-manual synkinesis, renal and/or dental agenesis or dysgenesis.

The median age at diagnosis and effective treatment of CHH is high, around 19 years, and many patients present much later in adult life with sexual dysfunction, infertility, anaemia, myopathy or osteoporosis.

Genetics of CHH: CHH includes normosmic subjects (nCHH) and subjects with olfactory defects in Kallmann Syndrome (KS), with an overlapping genetic basis for the two conditions. A genetic basis can be identified in around 50% of patients. So far, mutations in more than 60 genes have been classified as genetic cause of CHH, whether nCHH, KS, or both, with few rare loci also involved in complex syndromes such as CHARGE. All known forms of inheritance have been described: autosomal dominant, recessive and with variable penetrance; X-linked recessive; oligogenicity, and transmission linked to an imprinting locus; variable expressivity and/or incomplete penetrance. Investigations with i.e. microarray found a CNV prevalence of approximately 1%, increasing to 2% with a exome-sequencing based high-resolution CNV capture technology.

Genetics of SLDP, and comparison between genes in CHH and SLDP: Most commonly, the SLDP trait is inherited in an autosomal dominant pattern, often with complete penetrance, but other inheritance patterns have been reported. NGS technology has identified new mechanisms in the genetic control of (delayed) puberty, but so far only a few causal genes have been described in SLDP.

The authors describe a study that addressed the hypothesis of a shared genetic basis between CHH and SLDP, by performing WES analysis in 15 families with a CHH proband carrying a putative pathogenic variant in CHH genes and family members both with delayed and with normal puberty. According to the authors, that study, together with previous studies, suggest a different genetic backbone for these two conditions, and thus supports the hypothesis that NGS might one day enable timely and correct treatment to CHH patients.

Conclusions:

The authors conclude that distinguishing between SLDP and CHH remains challenging and, thus far there is no clear and univocal evidence to assist clinicians in their differential diagnosis and management of SLDP and CHH. The availability of an accurate genetic test in clinical practice to discriminate between the two conditions has the potential for significant cost savings (preventing unnecessary investigations) and improvement of health and fertility outcomes for CHH patients.

Rouen et al., 2022, Whole exome sequencing in a cohort of familial premature ovarian insufficiency cases reveals a broad array of pathogenic or likely pathogenic variants in 50% of families (Rouen et al. 2022).

Study design: Cross-sectional study at endocrinology and reproductive medicine teaching hospital departments in France over three years. **Population:** 36 patients from 36 families with nonsyndromic premature ovarian insufficiency (POI) were recruited as part of a nationwide multicentric cohort. **Intervention:** Karyotype analysis, FMR1 screening, single nucleotide polymorphism array analysis, and whole exome sequencing (WES) were performed in all subjects.

Aim: Only a few studies have reported WES to identify new POI-related genes. The study aimed to study the diagnostic yield, including variants in genes yet to be incriminated, of WES in familial cases of POI.

Outcomes:

- Primary outcome was molecular etiology as diagnosed by karyotype, FMR1 screening, single nucleotide polymorphism array, and WES.
- Clinical findings including fertility.

Findings: The causes of POI include a past history of chemotherapy and/or radiotherapy, autoimmune diseases, and genetic diseases. Common genetic causes are chromosomal abnormalities such as Turner syndrome. Premutations of FMR1 genes are present in 2%–3% of sporadic cases. More than 70 different candidate genes have been described in POI.

Molecular etiology: Karyotype and FMR1 analysis gave normal results in all patients. Molecular etiology was identified by WES in 18 of 36 index cases (50% diagnostic yield). Most of the variants identified were located in genes involved in cell division and meiosis ($n = 11$) or DNA repair ($n = 4$). In 6 families, variants were in a novel POI candidate gene, based on their ovarian expression, their function, and their role in molecular pathways known to be involved in reproduction and sex determination. Inheritance patterns were predicted based on familial segregation data.

Clinical findings: The number of pregnancies among the 18 patients with molecular findings was rather low. Eleven pregnancies have been reported: 7 fullterm spontaneous pregnancies, 2 miscarriages, and 2 pregnancies after oocyte donation.

Conclusions:

The authors conclude that the study suggests that a large proportion of familial cases of POI are genetic, and that WES is able to find a likely molecular etiology in 50% of cases. The high diagnostic yield of WES allows for genetic counseling and improvement of patient care, such as pregnancy planning, ovarian tissue preservation or oocyte preservation. Identifying new genes may lead to future development of therapeutics in reproduction based on disrupted molecular pathways.

Cho et al., 2022, Clinical and molecular features of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in Taiwan: A single center experience (Cho et al. 2022).

Study design: Single-center study at the pediatric endocrine clinic of National Taiwan University Hospital. **Population:** Twenty-six unrelated patients, mainly children, diagnosed with idiopathic (isolated) hypogonadotropic hypogonadism (IHH). Clinical, hormonal, and radiological findings were analyzed retrospectively. Patients with a history of anosmia and hypoplasia of the olfactory bulb, as verified by MRI, were classified as

Kallmann syndrome (KS), while those without anosmia were classified as normosmic IHH (nIHH). Intervention: Whole exome sequencing (WES) was performed with targeted analysis of 283 IHH-associated genes.

Aim: This study investigated the phenotype and genotype of IHH in Taiwanese patients.

Outcomes:

- Clinical characteristics of IHH patients.
- Molecular diagnosis of IHH patients

Findings: Idiopathic (isolated) hypogonadotropic hypogonadism (IHH) can be classified as Kallmann syndrome (KS) or normosmic IHH (nIHH). Approximately 30-50% of IHH cases are monogenic, and many candidate genes have been described.

Clinical characteristics: Among the 26 IHH patients (19 males and 7 females), with KS (n=11) and nIHH (n=15). The mean age at diagnosis was 12.9 +/-5.6 and 16.2 +/- 1.7 years for the boys and girls, respectively. The main reasons for seeking medical treatment in boys were a small penis (74%), cryptorchidism (37%), delayed puberty (74%) and gynecomastia (16%). The girls presented with delayed puberty (43%), primary amenorrhea (29%), and secondary amenorrhea (29%). Other clinical findings included facial dysmorphism in four patients, hearing impairment in two, renal agenesis in one and digital bony defects in one. Following a diagnosis of IHH, the patients began hormone replacement therapy (HRT) at the appropriate age. Mean duration of follow-up was 9.0 +/-6.9 years. After treatment, the height outcomes and secondary sexual characteristics were significantly improved. There were no significant differences in diagnostic age, hormone data or height outcomes between groups with and without a genetic diagnosis.

Molecular diagnosis: Targeted analysis of 283 IHH-associated genes identified 13 pathogenic/likely pathogenic variants, including 8 novel variants. The whole-exome variants were evaluated in patients without variants in the 283 candidate genes, identifying *de novo* SOX11 pathogenic variants in two patients with mental retardation and facial dysmorphism. The overall detection rate was 58% (15/26).

Conclusions

The authors conclude that WES, with targeting analysis for both known candidate and unknown IHH-associated genes, is useful in patients with IHH. The study described the clinical, hormonal, and molecular characteristics, and the treatment outcomes, of Taiwanese patients with IHH, which should aid therapeutic planning and further research.

Study Limitations

The authors point to study limitations, including lack of parental genotypes of some patients, and small size of the study population, which may limit the representativeness of the data.

Saengkaew et al., 2021, Genetic evaluation supports differential diagnosis in adolescent patients with delayed puberty (Saengkaew et al. 2021).

Study design: Retrospective study. Population: 46 paediatric patients presenting with delayed puberty to UK Paediatric services Paediatric Endocrinology and Paediatric services around the UK from 2015 to 2020. Intervention: Whole-exome sequencing (WES) was analysed using a virtual panel of genes previously reported to cause either idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH) or self-limited delayed puberty (SLDP).

Aim: Pubertal delay can be the clinical presentation of both IHH and SLDP. Distinction between these conditions is a common but important diagnostic challenge in adolescents. The study aimed to assess whether gene panel testing can assist with clinical differential diagnosis and to allow accurate and timely management of delayed puberty patients.

Outcomes:

- Clinical characteristics
- Molecular diagnosis
- Correlation between genotypic and clinical diagnosis

Findings:

Clinical characteristics: Among 46 included patients, 54% had a final clinical diagnosis of self-limited delayed puberty (SLDP), and 46% had idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH). The median age at presentation was 16.0 (IQR 15.0, 17.1) years. A family history of pubertal delay was identified in 72% of those in the SLDP group and 47.6% of the IHH group (P-value = 0.2).

Molecular diagnosis: 15 patients (32.6%) were identified with potentially deleterious variants in a known gene reported in either IHH or SLDP. In patients with IHH, an underlying genetic variant was identified more frequently (9/21, 42.9%) than in those with SLDP (6/25, 24.0%), but the difference was not significant (P = 0.2). Deleterious variants previously reported only in SLDP were not identified in IHH patients. Patients with a clinical diagnosis of SLDP were found to carry potentially deleterious variants in genes previously reported in IHH only, including *DMXL2*, *OTUD4*, and *SEMA3E*. Three patients who were initially given a clinical diagnosis of SLDP (patients 10, 13, and 14) were shown to have a diagnosis of IHH by genetic analysis.

Correlation between genotypic and clinical diagnosis: The patients diagnosed with SLDP and IHH by genotyping had SLDP and IHH phenotypes, respectively, with a Cohen's kappa (k) = 0.327 (95% IC, 0.137–0.517), demonstrating that genotype diagnosis has a fair agreement with the final clinical diagnosis. The authors note that the findings point to a fair correlation between genotypic diagnosis and final clinical diagnosis, with a 100% specificity and PPV of genetic testing for the diagnosis of patients with IHH, suggesting that genetic criteria can be utilised for the diagnosis of IHH and SLDP in patients presenting with delayed puberty.

Conclusions

The authors conclude that the study supports the use of targeted exome analysis in the clinical setting to aid the differential diagnosis between IHH and SLDP in adolescents presenting with pubertal delay. Genetic evaluation thus facilitates earlier and more precise diagnosis, allowing clinicians to direct treatment appropriately. The authors conclude that the use of early genetic diagnosis in this condition has the potential for significant cost savings as it can prevent unnecessary investigations and lead to improved health and fertility outcomes for patients.

Study Limitations

The authors point to study limitations including: differences in genes associated with SLDP (n=4) was far less than those associated with IHH (n=42); that genotypic interpretation in patients with oligogenic inheritance is complex; lack of DNA from family members for segregation analysis was limited; suggesting that this type of genetic analysis at present is likely to be best combined with biochemical profiling (e.g. basal LH, FSH, inhibin B, AMH) in order to maximise the diagnostic accuracy.

Délot et al., 2021, Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development (Délot & Vilain 2021).

Study design: Review. The study refers to recent expert reviews (references cited in the review) for description and management of DSD, including genetic tests in clinical use, and known underlying molecular causes. Methods not elaborated further.

Aim: Despite being collectively among the most frequent congenital developmental conditions worldwide, differences of sex development (DSD) lack recognition and research funding. As a result, what constitutes optimal management remains uncertain. Identification of the individual conditions under the DSD umbrella is challenging and molecular genetic diagnosis is frequently not achieved, which has psychosocial and health-related repercussions for patients and their families. The review discusses approaches and hurdles to diagnosis, challenges with interpretation of variants, preclinical genomic technologies and how genetic information for individuals with DSD is interpreted at societal level.

Outcomes:

- Major genetic aetiology of DSD
- Genetic tests in clinical use
- Preclinical genomic technologies
- Clinical perspectives

Findings:

Major genetic aetiology of DSD: DSD encompass a large spectrum of overlapping phenotypes, ranging from isolated forms to known syndromes and complex conditions, with overlapping clinical and hormonal profiles. The individual conditions are rare. More than 75 genes have been associated with DSD, and multiple genetic aetiologies have been described, ranging from SNVs to CNVs and whole chromosome aneuploidies. Causative variants are reported in 35-45% of XY DSD, lower in clinical settings.

Genetic tests in clinical use:

Technique	Time taken	Variants detected					Diagnostic yield
		Aneuploidies and/or Mosaics	Copy Number Variant	Coding SNV	Noncoding SNV	Structural variants	
Karyotype	1-2 weeks	✓	X	X	X	✓	15% (mostly mosaics)
Interphase FISH (X, Y and SRY markers)	<3 days	✓	X	X	X	X	Rapid sex determination
Microarray	2-3 weeks	✓	✓	X	X	X	15% (often in syndromic cases)
Single gene test or gene panel	Up to 6 weeks	X	X	✓	(✓)	X	Panel-dependent
Exome sequencing	Up to 12 weeks (<1	X	X	✓	X	X	30-45%

	week possible if urgent)						
Whole genome sequencing	Up to 16 weeks	X	✓ (requires validation)	✓	✓	✓ (requires validation)	At least 30-45%

Preclinical genomic technologies such as optical genome mapping and long-read sequencing are discussed. The review notes that diagnostic yield should increase when methods detecting other types of variants/aetiologies become clinically available, including mosaicism, structural variation, oligogenic aetiology and epigenetic variation (imprinting disorders). Strategies for improved validation of DSD variants are discussed, e.g. variant filtration and validation, reference database curation with improved phenotypic description, population frequency databases and integration with transcriptome analysis.

Clinical perspectives: The review describes how international consensus statements/strategies have emphasized the importance of an early diagnosis, and interdisciplinary care with expert competence for optimal outcomes of DSD, including potential impaired fertility, gender identity uncertainty and self-image issues contributing to poor psychosocial and medical quality-of-life outcomes. A precise genetic diagnosis is critical to optimally decide on management and sex of rearing; to avoid inappropriate interventions; to determine the risk of gonadal cancer and comorbidities, and associated risks for variant-carrying family members. The review describes case-examples of clinical utility of accurate genetic diagnosis. For example, some genetic variants inherited from seemingly unaffected parents, who are at risk of early ovarian or testicular failure, information important to their family and life planning. In another case-example, a child with ambiguous genitalia underwent seven endocrine tests and four inconclusive genetic tests (including a small gene panel analysis), before a firm diagnosis was reached at age 7,5 months through a larger gene-panel. The review concludes that a large candidate gene panel or WES ordered at birth would have reassured the family within two weeks, as the final diagnosis has no known comorbidities. It would have been cost-effective, avoiding multiple tests in the child and family members. Also, it orients clinical management (i.e. early treatment and/or removal of the (infertile) gonads before puberty), genetic counseling, family management and potential prenatal testing.

Conclusions

The authors conclude that DSD is a hyper-specialized subspeciality of paediatric endocrinology of individually rare conditions. Incidence estimates vary greatly from 0,2-0,5% to 1,7% when including mild conditions, thus has a substantial global impact and disease burden, yet face stigma and discrimination. Increased global awareness, medical research, and infrastructure developments such as large registries and improved bioinformatics analysis tools will be necessary to improve outcomes and reduce stigma.

Zhang et al., 2021, Genetic Profiles and Three-year Follow-up Study of Chinese Males With Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism (Zhang et al. 2021).

Study design: Single-center observational study at university hospital in China from 2013-2018. **Population:** 73 unrelated males with congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) based on clinical and hormonal criteria, and with chromosome karyotype of 46, XY. Patients self-selected one of the 4 treatments: pulsatile

Gonadorelin pump (PGP), cyclical gonadotropins therapy (CGT), human menopausal gonadotropin monotherapy, or testosterone replacement treatment. Clinical assessments were performed every 3 months for 3 years. Intervention: Whole Exome Sequencing (WES).

Aim: To investigate the correlations among genotypes, phenotypes, and treatment outcomes for CHH male patients.

Outcomes:

- Molecular findings
- Clinical features
- Spermatogenesis outcomes

Findings:

Molecular findings: Among 73 patients, 51 (69.9%) carried variants including VUS. Variants on *FGFR1*, *PROKR2*, *CHD7*, *ANOS1* and *NSMF* gene were 16.1%, 16.1%, 11.3%, 8.1% and 8.1% respectively. 17 variants were novel. Eleven patients had digenic variants (21.6%).

Clinical features: The average age at entry was 25 (15-40) years. 46 cases (63.0%) were Kallmann syndrome (KS) and 27 (37.0%) cases were normosmic CHH (nCHH) based on simple smell sense assessment. The clinical baseline and treatment results indicated genotype-phenotypes correlations, i.e. partially the severity of clinical symptoms, but the spermatogenic treatment efficacy was not directly correlated with the specific candidate genes: All seven *CHD7* patients had hearing impairment or structural deformities of external/inner ear, consistent with CHARGE syndrome. 24.7% of CHH patients manifested with ear/hearing anomalies. KS patients had higher rates of cryptorchidism history and ear/hearing anomalies than normosmic CHH subjects. Male patients with *PROKR2* mutations showed relatively better testicular development, less dental deformity when compared with *FGFR1* mutations. Among the CHH males treated with CGT or PGP, 70.2% reached spermatogenesis within 3 years of treatment.

Conclusions

The authors conclude that the clinical severity is partially related with specific gene variants, and the severity of clinical characters would in turn affect the therapeutic efficacy. Ear/hearing anomalies were closely connected with *CHD7* variants, and were common problems for CHH patients. No direct correlation was observed between certain responsible genes and spermatogenic outcomes, which may be related to the study limitations.

Study limitations

The authors point to study limitations, including small number of subgroups with multifaceted gene variants, clinical heterogeneity, and uncontrolled sperm-inducing treatment method.

Mazen et al., 2021, Advances in genomic diagnosis of a large cohort of Egyptian patients with disorders of sex development (Mazen et al. 2021).

Study design: Single-center study. Population: 225 patients with disorders/differences of sex development (DSD) referred to the genetic DSD and endocrinology clinic in Cairo, Egypt, over a period of 3 years.

Intervention: Cytogenetic and fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis, and molecular sequencing of genes known to commonly cause DSD including *AR*, *SRD5A2*, *17BHSD3*, *NR5A1*, *SRY*, and *WT1*. Whole exome sequencing (WES) in 18 patients after exclusion of common monogenic causes.

Aim: The aim of the study was to identify genetic variants responsible for disorders of human urogenital development in a cohort of Egyptian patients. The study aimed to use a stepwise combination of approaches to improve the overall diagnostic yield, and to identify genetic variants responsible for disorders of human urogenital development in a cohort of Egyptian patients with DSD patients.

Outcomes:

- Molecular findings
- Clinical findings

Findings:

Molecular findings included a high rate of sex chromosome aberrations in 75/225 (33%), potentially due to the clinic being the main referral center for cytogenetic studies in Egypt. 46,XX DSD was present in 46/225 patients (20.4%); 100/225 patients (44.4%) were diagnosed as 46,XY DSD; and four patients had DSD associated with somatic anomalies and autosomal abnormalities. Sanger sequencing identified pathogenic variants in 33.7% of 46,XY patients. The detection rate of WES reached 66.7%. WES identified rare and novel pathogenic variants in *NR5A1*, *WT1*, *HHAT*, *CYP19A1*, *AMH*, *AMHR2*, and *FANCA* and in the X-linked genes *ARX* and *KDM6A*. Digenic inheritance was observed in two patients. Patients showed a different mutational profile compared with that reported in other populations with a predominance of heritable DSD causes. The higher prevalence of the autosomal recessive disorders may be due to the high rate of parental consanguinity.

Clinical findings: Age of the 225 patients ranged from 2 months to 32 years. The most common presenting feature was atypical genitalia (75 patients), male infertility (58 patients) and primary amenorrhea (50 patients). 23 patients presented with genital anomalies associated with other malformations. The parental consanguinity rate was about 53% with a particular rise in the 46,XY DSD group, reaching 70%. The authors describe case-based examples of clinical utility of genetic diagnosis including explanation of complex or atypical phenotypes, and impact on counseling and management. For example, *WT1* pathogenic variants can result in a range of phenotypes characterized by glomerulopathy associated with varying degrees of genital anomalies, and an increased risk of Wilms tumor or gonadoblastoma, why prophylactic nephrectomy or gonadectomy is recommended when expected.

Conclusions

The authors conclude that the study enlarges the scope of both unusual cytogenetic and monogenic pathogenic variants and suggests digenic inheritance as a cause of phenotypic variability observed in DSD patients. The role of exome sequencing was emphasized for more accurate diagnosis and management of DSD patients and for better genetic counseling.

Referencer

Referencer til evidenssynthesen (kategori 1A)

Sekundærlitteratur (n=1)

Eggermann T, Elbracht M, Kurth I, Juul A, Juul A, et al. 2020. Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN). *Orphanet J Rare Dis.* 15(1):

Primærlitteratur (n=7 for indikationen Hypogonadotrop hypogonadisme)

Cho CY, Tsai WY, Lee CT, Liu SY, Huang SY, et al. 2022. Clinical and molecular features of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in Taiwan: A single center experience. *J Formos Med Assoc.* 121(1 Pt 1):218–26

Délot EC, Vilain E. 2021. Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development. *Nat Rev Genet.* 22(9):588–602

Mazen I, Mekkawy M, Kamel A, Essawi M, Hassan H, et al. 2021. Advances in genomic diagnosis of a large cohort of Egyptian patients with disorders of sex development. *Am J Med Genet A.* 185(6):1666–77

Rouen A, Rogers E, Kerlan V, Delemer B, Catteau-Jonard S, et al. 2022. Whole exome sequencing in a cohort of familial premature ovarian insufficiency cases reveals a broad array of pathogenic or likely pathogenic variants in 50% of families. *Fertil Steril.* 117(4):843–53

Saengkaew T, Patel HR, Banerjee K, Butler G, Dattani MT, et al. 2021. Genetic evaluation supports differential diagnosis in adolescent patients with delayed puberty. *Eur J Endocrinol.* 185(5):617–27

Vezzoli V, Hrvat F, Goggi G, Federici S, Cangiano B, et al. 2023. Genetic architecture of self-limited delayed puberty and congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 13:

Zhang L, Gao Y, Du Q, Liu L, Li Y, et al. 2021. Genetic Profiles and Three-year Follow-up Study of Chinese Males with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Sex Med.* 18(9):1500–1510

Referencer fra databasesøgningen (kategori 1B). Ikke inkluderet i evidenssynthesen

Kategori 1B-artikler for Fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme:

Primærlitteratur (n=3)

Darlane C, Goncalves J, Timsit MO, Favier J. An update on adult forms of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Curr Opin Oncol.* 2021 Jan;33(1):23-32.

Flores SK, Estrada-Zuniga CM, Thallapureddy K, Armaiz-Peña G, Dahia PLM. Insights into Mechanisms of Pheochromocytomas and Paragangliomas Driven by Known or New Genetic Drivers. *Cancers (Basel).* 2021 Sep 14;13(18):4602.

Ku EJ, Kim KJ, Kim JH, Kim MK, Ahn CH, Lee KA, Lee SH, Lee YB, Park KH, Choi YM, Hong N, Hong AR, Kang SW, Park BK, Seong MW, Kim M, Jung KC, Jung CK, Cho YS, Paeng JC, Kim JH, Ryu OH, Rhee Y, Kim CH, Lee EJ. Diagnosis for Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Joint Position Statement of the Korean Pheochromocytoma and Paraganglioma Task Force. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021 Apr;36(2):322-338.

Kategori 1B-artikler for Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme:

Sekundærlitteratur (n=1) og primærlitteratur (n=4) (én artikel optræder i begge):

Mannstadt M, Cianferotti L, Gafni RI, Giusti F, Kemp EH, Koch CA, Roszko KL, Yao L, Guyatt GH, Thakker RV, Xia W, Brandi ML. Hypoparathyroidism: Genetics and Diagnosis. *J Bone Miner Res.* 2022 Dec;37(12):2615-2629.

Marik B, Bagga A, Sinha A, Khandelwal P, Hari P, Sharma A. Genetic and clinical profile of patients with hypophosphatemic rickets. *Eur J Med Genet.* 2022 Aug;65(8):104540.

Minisola S, Arnold A, Belaya Z, Brandi ML, Clarke BL, Hannan FM, Hofbauer LC, Insogna KL, Lacroix A, Liberman U, Palermo A, Pepe J, Rizzoli R, Wermers R, Thakker RV. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022 Nov;37(11):2315-2329.

Newey PJ, Hannan FM, Wilson A, Thakker RV. Genetics of monogenic disorders of calcium and bone metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Oct;97(4):483-501.

Kategori 1B-artikler for Hypogonadotrop hypogonadisme: Primærlitteratur (n=12)

Akram M, Handelsman DJ, Qayyum M, Kennerson M, Rauf S, Ahmed S, Ishtiaq O, Ismail M, Mansoor Q, Naseem AA, Rizvi SSR. Genetic analysis of failed male puberty using whole exome sequencing. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022 Sep 15;35(11):1410-1421.

Delaney A, Burkholder AB, Lavender CA, Plummer L, Mericq V, Merino PM, Quinton R, Lewis KL, Meader BN, Albano A, Shaw ND, Welt CK, Martin KA, Seminara SB, Biesecker LG, Bailey-Wilson JE, Hall JE. Increased Burden of Rare Sequence Variants in GnRH-Associated Genes in Women With Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 8;106(3):e1441-e1452.

Dwyer AA, Stamou M, Anghel E, Hornstein S, Chen D, Salnikov KB, McDonald IR, Plummer L, Seminara SB, Balasubramanian R. Reproductive phenotypes and genotypes in men with IHH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Oct 21:dgac615.

Fang J, Wang X, Sun X, Cui Y, Diao F, Yang X. Congenital absence of the vas deferens with hypospadias or without hypospadias: Phenotypic findings and genetic considerations. *Front Genet.* 2022 Nov 9;13:1035468.

Leitao Braga B, Lisboa Gomes N, Nishi MY, Freire BL, Batista RL, D Faria Junior JA, Funari MFA, Figueredo Benedetti AF, de Moraes Narcizo A, Cavalca Cardoso L, Lerario AM, Guerra-Junior G, Frade Costa EM, Domence S, Jorge AAL, Mendonca BB. Variants in 46,XY DSD-Related Genes in Syndromic and Non-Syndromic Small for Gestational Age Children with Hypospadias. *Sex Dev.* 2022;16(1):27-33.

Men M, Chen DN, Li JD, Wang X, Zeng W, Jiang F, Zheng R, Dai W. Analysis of PLXNA1, NRP1, and NRP2 variants in a cohort of patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Mol Genet Genomic Med.* 2021 Nov;9(11):e1816.

Persani L, Cools M, Ioakim S, Faisal Ahmed S, Andonova S, Avbelj-Stefanija M, Baronio F, Bouligand J, Bruggenwirth HT, Davies JH, De Baere E, Dzivite-Krisane I, Fernandez-Alvarez P, Gheldof A, Giavoli C, Gravholt CH, Hiort O, Holterhus PM, Juul A, Krausz C, Lagerstedt-Robinson K, McGowan R, Neumann U, Novelli A, Peyrassol X, Phylactou LA, Rohayem J, Touraine P, Westra D, Vezzoli V, Rossetti R. The genetic diagnosis of rare endocrine disorders of sex development and maturation: a survey among Endo-ERN centres. *Endocr Connect.* 2022 Nov 14;11(12):e220367.

Saengkaew T, Howard SR. Genetics of pubertal delay. Clin Endocrinol (Oxf). 2022 Oct;97(4):473-482.

Turkyilmaz A, Cayir A, Yarali O, Kurnaz E, Kartal Baykan E, Arslan Ates E, Demirbilek H. Clinical characteristics and molecular genetic analysis of a cohort with idiopathic congenital hypogonadism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2021 Apr 6;34(6):771-780.

Xie QG, Luo P, Xia K, Li ZQ, Xu Z, Su C, Deng CH. 46,XY disorders of sex development: the use of NGS for prevalent variants. Hum Genet. 2022 Dec;141(12):1863-1873.

Zhang J, Tang SY, Zhu XB, Li P, Lu JQ, Cong JS, Wang LB, Zhang F, Li Z. Whole exome sequencing and trio analysis to broaden the variant spectrum of genes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Asian J Androl. 2021 May-Jun;23(3):288-293.

Zidoune H, Ladjouze A, Chellat-Rezgoune D, Boukri A, Dib SA, Nouri N, Tebibel M, Sifi K, Abadi N, Satta D, Benelmadani Y, Bignon-Topalovic J, El-Zaiat-Munsch M, Bashamboo A, McElreavey K. Novel Genomic Variants, Atypical Phenotypes and Evidence of a Digenic/Oligogenic Contribution to Disorders/Differences of Sex Development in a Large North African Cohort. Front Genet. 2022 Aug 30;13:900574.

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

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

Nye/supplerende referencer fremsendt af specialistnetværket efter 1. møde om evaluering af patientgruppen	Vurdering efter screening (1A/1B/2)	Baggrund for vurdering
Persani L, Cools M, Ioakim S, Faisal Ahmed S, Andonova S, Avbelj-Stefanija M, Baronio F, Bouligand J, Bruggenwirth HT, Davies JH, De Baere E, Dzivite-Krisane I, Fernandez-Alvarez P, Gheldof A, Giavoli C, Gravholt CH et al. The genetic diagnosis of rare endocrine disorders of sex development and maturation: a survey among Endo-ERN centres. Endocr Connect. 2022 Nov 14;11(12):e220367. doi: 10.1530/EC-22-0367. PMID: 36228316; PMCID: PMC9716404.	1B	Diagnostisk udbytte, hypotetisk klinisk effekt (eksklusion O)

Wakeling MN, Owens NDL, Hopkinson JR, Johnson MB, Houghton JAL, Dastamani A, Flaxman CS, Wyatt RC, Hewat TI, Hopkins JJ, Laver TW, van Heugten R, Weedon MN, De Franco E, Patel KA, Ellard S, Morgan NG, Cheesman E, Bannerjee I, Hattersley AT, Dunne MJ; International Congenital Hyperinsulinism Consortium; Richardson SJ, Flanagan SE. Non-coding variants disrupting a tissue-specific regulatory element in HK1 cause congenital hyperinsulinism. <i>Nat Genet.</i> 2022 Nov;54(11):1615-1620. doi: 10.1038/s41588-022-01204-x. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36333503; PMCID: PMC7614032.	2	Publikationstype (letter), snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)
Backman S, Bajic D, Crona J, Hellman P, Skogseid B, Stålborg P. Whole genome sequencing of apparently mutation-negative MEN1 patients. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2020 Jan;182(1):35-45. doi: 10.1530/EJE-19-0522. PMID: 31658439.	2	Publikationstidspunkt (primærartikel)
Hietamäki J, Gregory LC, Ayoub S, Iivonen AP, Vaaralahti K, Liu X, Brandstack N, Buckton AJ, Laine T, Käsäkoski J, Hero M, Miettinen PJ, Varjosalo M, Wakeling E, Dattani MT, Raviio T. Loss-of-Function Variants in TBC1D32 Underlie Syndromic Hypopituitarism. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2020 Jun 1;105(6):1748-58. doi: 10.1210/clinem/dgaa078. PMID: 32060556; PMCID: PMC7138537.	2	Publikationstidspunkt (primærartikel)

Indikation	Referencer angivet af specialistnetværket i anbefalingerne	Vurdering efter screening (1A/1B/2)
1. Multiple endokrine neoplasier	1. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, Lines KE, Valk GD, Thakker RV. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. <i>Endocr Rev.</i> 2021;42(2):133-170.	2
2. Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme	1. Ebbehøj A, Stochholm K, Jacobsen SF, Trolle C, Jepsen P, Robaczyk MG, Rasmussen Å K, Feldt-Rasmussen U, Thomsen RW, Søndergaard E, Poulsen PL. Incidence and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma: A Population-based Study. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2021;106(5):e2251-e2261.	2
	2. Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley JP, Welander J, Tops CM, Firth H, Dwight T, Ercolino T, Mannelli M, Opocher G, Clifton-Bligh R, Gimm O, Maher ER, Robledo M, Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. <i>Nat Rev Endocrinol.</i> 2017;13(4):233-247.	2
	3. Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker SA, Aylwin SJB, Baudin E, Buffet A, Burnichon N, Clifton-Bligh RJ, Dahia PLM, Fassnacht M, Grossman AB, Herman P, Hicks RJ, Januszewicz A, Jimenez C, Kunst HPM, Lewis D, Mannelli M, Naruse M, Robledo M, Taïeb D, Taylor DR, Timmers H, Treglia G, Tufton N, Young WF, Lenders JWM, Gimenez-Roqueplo AP,	2

	Lussey-Lepoutre C. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. <i>Nat Rev Endocrinol.</i> 2021;17(7):435-444.	
3. Monogen diabetes	1. Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, Carlsson A, Franks PW, Greeley SAW, Nolan JJ, Pearson ER, Zeitler PS, Hattersley AT. Monogenic Diabetes: From Genetic Insights to Population-Based Precision in Care. Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. <i>Diabetes Care.</i> 2020;43(12):3117-3128.	2
4. Sjældne thyreoidesygdomme	Ingen referencer angivet.	
5. Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme	Ingen referencer angivet.	
6. Organisk hypoglykæmi	1. Güemes M, Rahman SA, Kapoor RR, Flanagan S, Houghton JAL, Misra S, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management. <i>Rev Endocr Metab Disord.</i> 2020;21(4):577-97.	2
	2. Drachmann D, Hoffmann E, Carrigg A, Davis-Yates B, Weaver V, Thornton P, et al. Towards enhanced understanding of idiopathic ketotic hypoglycemia: a literature review and introduction of the patient organization, Ketotic Hypoglycemia International. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2021;16(1):173.	2
	3. Kandaswamy L, Raghavan R, Pappachan JM. Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management. <i>Endocrine.</i> 2016;53(1):47-57.	2
	4. Yau D, Laver TW, Dastamani A, Senniappan S, Houghton JAL, Shaikh G, et al. Using referral rates for genetic testing to determine the incidence of a rare disease: The minimal incidence of congenital hyperinsulinism in the UK is 1 in 28,389. <i>PLoS One.</i> 2020;15(2):e0228417.	2
	5. Lang TF. Update on investigating hypoglycaemia in childhood. <i>Ann Clin Biochem.</i> 2011;48(Pt 3):200-11.	
7. Disorders of sex development (DSD)	1. Délot EC, Vilain E. Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development. <i>Nat Rev Genet.</i> 2021.	1A
	2. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Denes FT, Domenice S, Mendonca BB. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. <i>Endocr Rev.</i> 2019;40(6):1547-1572.	2
8. Vækst- og fedmesygdomme	1. Jee YH, Baron J, Nilsson O. New developments in the genetic diagnosis of short stature. <i>Curr Opin Pediatr.</i> 2018;30(4):541-7.	2
	2. Clément K, Mosbah H, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: From gene to therapy. <i>Physiol Behav.</i> 2020;227:113134.	2
		2

	<p>3. Akgumus G, Chang F, Li MM. Overgrowth Syndromes Caused by Somatic Variants in the Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT/Mammalian Target of Rapamycin Pathway. <i>J Mol Diagn.</i> 2017;19(4):487-97.</p> <p>4. Eggermann T, Elbracht M, Kurth I, Juul A, Johannsen TH, Netchine I, et al. Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN). <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2020;15(1):144.</p> <p>5. Tachmazidou I, Süveges D, Min JL, Ritchie GRS, Steinberg J, Walter K, et al. Whole-Genome Sequencing Coupled to Imputation Discovers Genetic Signals for Anthropometric Traits. <i>Am J Hum Genet.</i> 2017;100(6):865-84.</p>	<p>1A</p> <p>2</p> <p>2</p>
9. Hypogonadotrop hypogonadisme	<p>1. Délot EC, Vilain E. Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development. <i>Nat Rev Genet.</i> 2021.</p> <p>2. Cangiano B, Swee DS, Quinton R, Bonomi M. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. <i>Hum Genet.</i> 2021;140(1):77-111.</p> <p>3. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, Raivio T, Pitteloud N. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. <i>Endocr Rev.</i> 2019;40(2):669-710.</p> <p>4. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. <i>Nat Rev Endocrinol.</i> 2009;5(10):569-576.</p>	<p>1A</p> <p>2</p> <p>2</p> <p>2</p>
10. Medfødt multipel hypofysedefekt	<p>1. Cangiano B, Swee DS, Quinton R, Bonomi M. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. <i>Human genetics.</i> 2021;140(1):77-111.</p> <p>2. Choi JH, Jung CW, Kang E, Kim YM, Heo SH, Lee BH, et al. Rare Frequency of Mutations in Pituitary Transcription Factor Genes in Combined Pituitary Hormone or Isolated Growth Hormone Deficiencies in Korea. <i>Yonsei Med J.</i> 2017;58(3):527-32.</p> <p>3. Eggermann T, Elbracht M, Kurth I, Juul A, Johannsen TH, Netchine I, et al. Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN). <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2020;15(1):144.</p> <p>4. Budny B, Zemojtel T, Kaluzna M, Gut P, Niedziela M, Obara-Moszynska M, et al. SEMA3A and IGSF10 Are Novel Contributors to Combined Pituitary Hormone Deficiency (CPHD). <i>Front Endocrinol (Lausanne).</i> 2020;11:368.</p>	<p>2</p> <p>2</p> <p>1A</p> <p>2</p>



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

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

