

Statusrapport

Erfaringer med national implementering af helgenomsekventering

Patientgruppen
Primær immundefekt



Indholdsfortegnelse

Formål og grundlag for statusrapporten	1
Specialistnetværk for patientgruppen <i>primær immundefekt</i>	1
Patientgruppen <i>primær immundefekt</i>	3
Ledelsesresumé	5
Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen <i>primær immundefekt</i>	8
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	9
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering	9
Klinikerperspektiv	14
Litteraturgennemgang	18
Internationale erfaringer	21
Referenceliste	24
Ordforklaring	26
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>primær immundefekt</i>	10
Samlet resultat af litteraturgennemgang	16
Resumé af ni artikler inkluderet til evidenssyntese (1A)	17
Referencer til evidenssyntesen	25
Referencer angivet af specialistnetværket	27

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 *primær immundefekt*, 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.

Specialistnetværk for patientgruppen *primær immundefekt*

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

Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Birgitte Nybo (<i>formand</i>)
Region Sjælland	Klinisk immunologi	Jakob Bay
Region Syddanmark	Klinisk immunologi	Kristian Assing
Region Hovedstaden	Infektionsmedicin	Terese Katzenstein
Region Midtjylland	Infektionsmedicin	Trine Hyrup Mogensen (<i>næstformand</i>)
Region Nordjylland	Klinisk immunologi	Kasper René Nielsen
LVS*	Klinisk genetik	Christina Fagerberg
LVS	Klinisk genetik	Elsebet Østergaard
LVS	Klinisk immunologi	Magnus Bernth Jensen
LVS	Pædiatri	Tania Masmus
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram		<i>Ingen udpeget</i>
Danske Patienter		<i>Ingen udpeget</i>

*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

Møde 1 den 23. januar 2023: Specialistnetværket godkendte det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) for patientgruppen.

Møde 2 den 21. marts 2023: Specialistnetværket godkendte afsnit om internationale erfaringer, foreløbige resultater af litteratursøgning og deltog i interview.

Møde 3 den 26. april 2023: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview forud for møde 3, og godkendte statusrapporten på mødet.

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 *primær immundefekt*

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 primær immundefekt, samlet betegnelse: inborn errors of immunity (IEI), omfatter > 450 forskellige diagnoser i følgende hovedindikationer/sygdomsområder:

1. Primær immundefekt med øget infektionstendens
2. Autoinflammation
3. Autoimmunitet/immundysregulation
4. Infektionstendens og/eller immundysregulation som led i syndrom (samtidig med somatisk fænotype).

Antal patienter og helgenomsekventeringer

Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet ca. 500 per år. Derudover ca. 500 tidligere henviste, diagnostisk uafklarede patienter, der kunne have gavn af helgenomsekventering.

Det er estimeret, at der skal benyttes 750 helgenomsekventeringer årligt (evt. 1000 første år) for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, trioanalyser ved ca. 50% af børnene, samt et antal tidligere henviste patienter.

Diagnostisk udbytte

Ved overgang til helgenomsekventering i patientgruppen er det diagnostiske udbytte, jf. de faglige anbefalinger, estimeret til at kunne øges fra ca. 15-20%, der fik en diagnose på baggrund af tidligere diagnostik til ca. 20-30% af patienterne, der ifølge litteraturen vil få en diagnose ved helgenomsekventering (begrænset evidens).

Dog forventes forskelle i succesrate mht. specifik diagnose afhængig af sygdomskategori/indikation (infektionstendens, autoinflammation, autoimmunitet) og aldersgruppe (højere succesrate generelt for alle indikationer hos børn end voksne).

Forventet klinisk effekt

Stort set alle patienter, der opnår en specifik genetisk diagnose ved WGS (i.e. estimeret til 20-30%) vil få et individualiseret opfølgings- og kontrolforløb. For mindst 50% af disse (dvs. 10-15% af den oprindeligt sekventerede population), vil dette også inkludere mere specifik og målrettet behandling og kontrolforløb.

Det forventes, at følgende kan opnås for en større andel patienter ved overgang til helgenomsekventering:

- hurtigere diagnose
- forbedret prognose (pga. specifik behandling og optimeret opfølgning)
- ændrede udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre valg af behandling
- større geografisk lighed.

Herudover forventes det, at helgenomsekventering vil medføre:

- at patienter med IEI får en hurtigere og mere sikker diagnostik og dermed et hurtigere, mere specifikt og personaliseret opfølgings- og behandlingstilbud.
- at visse genetiske sygdomme kan udelukkes ved brug af WGS, hvilket bevirker en øget sikkerhed og tryghed i forhold til unødvendig opfølgning og behandling samt patientusikkerhed om alvorlig sygdom, og kan dermed i sidste ende være besparende for sundhedsvæsenet og tryghedsskabende for patienter.
- at nære familiemedlemmer kan tilbydes genetisk rådgivning og udredning og derved opnår sikkerhed og mulighed for tidlig opfølgende eller behandlende indsats for disse.

Idriftsættelse

Patientgruppen blev meldt klar til drift den 14. juli 2022 i Region Midtjylland, Region Nordjylland, Region Sjælland og Region Hovedstaden. I Region Syddanmark blev patientgruppen meldt klar til drift den 30. september 2022.

Ledelsesresumé

Denne statusrapport belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *primær immundefekt* 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 september 2022, og de første prøver er sekventeret i foråret 2022 som en del af et testprogram.

Der sekventeret i alt 947 prøver i patientgruppen *primær immundefekt*. Over de seneste 6 måneder (1/10 2023-1/4 2024) er der i gennemsnit modtaget 82% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter. Det er specialistnetværkets forventning, at der også fremadrettet enten vil være samme niveau eller en stigning i antal rekvirerede helgenomsekventeringer.

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.

Resume af patientcases

Specialistnetværket har indsendt fem patientcases, som illustrerer hvordan, anvendelsen af helgenomsekventering til at stille en genetisk diagnose bl.a. muliggør målrettet behandling og opfølgning samt familieudredning.

I en case påvises en sjælden genetisk variant, som er associeret med svær virusbetinget hjernebetændelse og nedsat produktion af det antivirale stof Interferon, hvilket medfører øget modtagelighed for virusinfektion i hjernen. Varianten påvises på baggrund af den bredere dækning ved helgenomsekventering. Der opstartes forebyggende antiviral behandling med Interferon og iværksættes vaccination. Patienten er i dag velbefindende. Gendefekten påvises hos andre slægtninge med lignende symptomer. Her tilbydes samme forebyggende behandling, der også reducerer antallet af anfald.

Tilsvarende påvises ved to andre cases specifikke genetiske varianter hos to patienter, en udbredt svampeinfektion hos en voksen og en lymfoproliferativ tilstand hos et barn. Barnet kunne få specifik behandling målrettet den genetiske variant og dermed undgå knoglemarvstransplantation, der ellers er det behandlingsmæssige alternativ ved den specifikke tilstand. Begge patienter har modtaget målrettet behandling og er nu i bedring.

Et barn i skolealderen henvises til udredning på grund af vedvarende feber og kronisk øjenbetændelse (keratitis), lysskyhed og delvis blindhed. Flere i barnets familie har lignende symptomer. Helgenomsekventering påviser sjælden genetisk variant forbundet med vedvarende øget inflammation. Patienten diagnosticeres med primær immundefekt, autoinflammatorisk sygdom.

På basis af immunologiske og genetiske fund opstartes behandling med biologisk medicin specifikt rettet mod øget cytokin produktion. Patienten er i dag velbefindende og der er observeret bedring af symptomerne. Patienten går til regelmæssig kontrol. Samme genetiske defekt er påvist hos de resterende syge familiemedlemmer, som får lignende medicinsk behandling.

En femte case vedrører et barn med mange symptomer siden fødsel, herunder svær eksem, hyppige infektioner og superinfektioner i huden samt luftvejsinfektioner. Immunologisk udredning er stort set normal bortset fra let forhøjet antistof E. Barnet tilbydes helgenomsekventering, der viser en nyopstået (ikke nedarvet) genetisk variant forbundet med en sjælden immunologisk sygdom. Ved denne sygdom ses, udover forhøjet antistof E, øget infektionstendens, immun-dysregulation og anden alvorlig organpåvirkning. På baggrund af det genetiske fund følges specifikke internationale guidelines for behandling og opfølgning af denne sygdom mhp. at mindske sygelighed og identificere organpåvirkning tidligt, før denne bliver ødelæggende. Patienten er på daglig forebyggende behandling med antibiotika, og er aktuelt uden infektioner i lunger og hud. Familien kan desuden tilbydes genetisk rådgivning.

Erfaringerne fra de fem patientcases underbygges i det semistrukturerede interview, hvor deltagerne beskriver yderligere cases, der illustrerer diagnostisk merværdi ved helgenomsekventering, bl.a. ved komplekse og/eller atypiske kliniske manifestationer, samt ved varianter (udenfor de kodende områder), der ikke ville blive identificeret med genpanel eller exomsekventering. Klinikerne anfører, at patienterne via helgenomsekventering får stillet en diagnose, som har stor betydning for såvel behandling som opfølgning og som sparer både patienter og sundhedsvæsen for rigtig meget.

Resume af klinikerinterview

Det er klinikernes vurdering, at patientgruppen *primær immundefekt* er én af de patientgrupper, der har meget stor effekt af helgenomsekventering, bl.a. pga. mulighed for målrettet behandling som fx immunmoduleret behandling. De anfører, at det udestår at finde en god måde til systematisk opsamling af data fx i en fælles database mhp. læring og kobling til forskning. Deltagerne anfører, at patienterne via helgenomsekventering får stillet en diagnose, som har betydning for såvel behandling som opfølgning og, at det sparer både patienter og sundhedssystem for rigtig meget. Klinikerne anfører endvidere, at der er sket en revolution i Next Generation Sequencing-teknologiens udvikling, og siger i den forbindelse: *Teknologien har reddet en del menneskeliv, fx nu med diagnoser, hvor vi kan transplantere børn i tide, så de ikke dør.*

Konkret rapporteres det fra de kliniske miljøer, at det stærke nationale samarbejde om patientdiagnostik og behandling er blevet udbygget ifm. etableringen af det nationale tilbud. Der er endvidere opnået markant øget vidensdeling samt etableret nye samarbejder nationalt, herunder bl.a. nye forskningsprojekter og samarbejde om udvikling af ensartet fortolkning.

I det semistrukturerede fokusgruppeinterview blev der fra klinikernes side lagt vægt på, at den nationale implementering af tilbud om helgenomsekventering i væsentlig grad har bidraget til at accelerere national udbredelse af den erfaring og de kompetencer, der ligger i stærke kliniske og forskningsmæssige miljøer, der allerede har erfaringer med at realisere det kliniske potentiale i brugen af helgenomdata i diagnosticering og patientbehandling. Denne acceleration af udviklingen har muliggjort, at patienter over hele landet hurtigt får adgang til de forbedringer, som helgenomsekventering kan give mulighed for.

Specialistnetværkenes arbejde har på denne måde 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.

På et opfølgende møde i specialistnetværket den 9. april 2024 tilkendegav flere medlemmer, at arbejdet med implementeringen samt anvendelse af helgenomsekventering har været en positiv oplevelse. Der er fundet en del varianter, som har haft betydning for patienterne, så det har været en gevinst. Endvidere, at genetisk udredning af børn med primær immundefekt er helt fundamentalt og nødvendigt at fortsætte med i denne patientgruppe. Herudover blev følgende ønsker til forbedringer nævnt:

- Opdatering af form og indhold af informationsmateriale og samtykkeblanketter
- Etablering af national variantdatabase over klassificerede varianter

Drøftelse nationalt af håndtering og rapportering af sekundære fund samt evt. anvendelse af ACMG genliste.

Resumé af litteraturgennemgang

I forbindelse med litteraturgennemgang til belysning af klinisk effekt blev der identificeret ni artikler, der omfatter primært børn, men også voksne med primær immundefekt. Artiklerne vurderes at være repræsentative for patientgruppen *primær immundefekt*, samt at bidrage til at belyse klinisk effekt af omfattende genetisk diagnostik, herunder særligt heleksomsekventering.

Artiklerne beskriver primær immundefekt som komplekse sygdomme med symptomer fra mange organsystemer, og deraf følgende komplekse medicinske behov, forbundet med betydelig sygelighed og evt. mortalitet forud for opstart af definitiv behandling. De er klinisk og genetisk heterogene tilstande, hvorfor artiklerne understreger at genetisk diagnostik spiller en central rolle i diagnostisk afklaring af patienter med primær immundefekt.

De ni studier beskriver klinisk effekt af en genetisk diagnose bredt, herunder at bidrage med diagnostisk afklaring (rapporteret hos 20-81%), ændret klinisk håndtering (25-79%) og/eller henvisning til supplerende undersøgelser eller kontrolprogrammer (19-86%). Studierne konkluderer, at genetisk diagnostik spiller en central rolle i diagnostisk afklaring af patienter med primær immundefekt, og dermed i at sikre rettidig behandling, opfølgning og prognostisering af patienterne. Herudover rapporteres mere generelle kliniske effekter som fx: genetisk rådgivning (hos 14-100%), mulighed for familieudredning og/eller reproduktive muligheder som fx prænatal diagnostik. Eksempler på konkret ændret klinisk håndtering blev rapporteret som fx: mulighed for knoglemarvstransplantation og/eller genterapi hos 21-28%, immun terapi hos 39-56% eller forebyggende fx antibiotisk behandling hos 63%.

I flere studier nævnes, at primær immundefekt er sjældne sygdomme med ofte relativt små publicerede kohorter. Dette, kombineret med betydelig heterogenitet i de undersøgte populationer, kliniske settings, anvendte metoder mm., begrænser potentielt indsamling og generaliserbarhed af data, hvorfor studierne konkluderer, at der er behov for flere undersøgelser for at tilvejebringe specifik evidens om effekt af genetisk diagnostik, herunder klinisk brug af WES/WGS hos patienter med primær immundefekt.

[Resumé af internationale erfaringer](#)

Ved sammenligning af tilbud for de indikationer man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering til i England, Frankrig og til dels Sverige, er der god overensstemmelse landene imellem.

Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen *primær immundefekt*

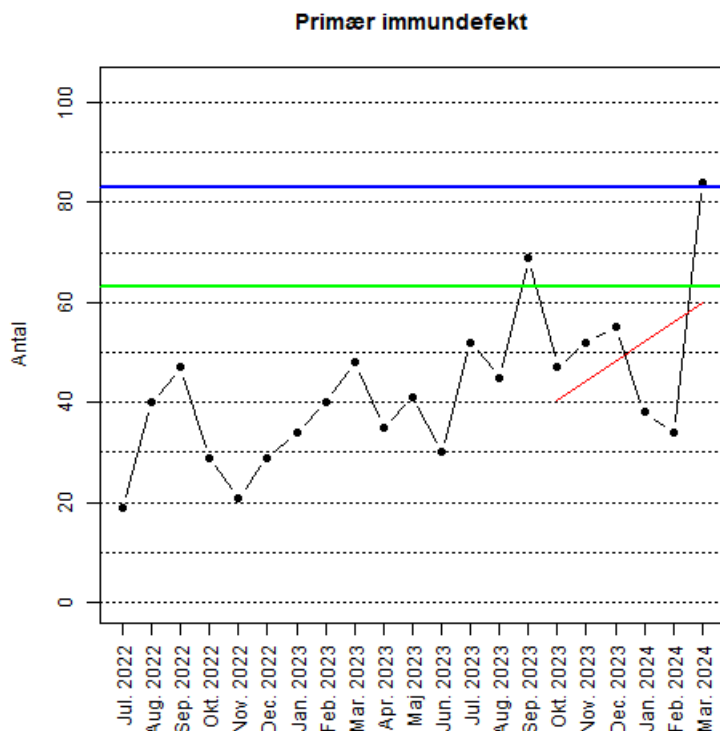
Antal helgenomsekventeringer per patientgruppe

I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen blev det estimeret, at der skal benyttes ca. 750 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter og familieanalyser (trio). Derudover har specialistnetværket ønsket, at der det første år benyttes yderligere 250 helgenomsekventeringer til tidligere henviste patienter.

Der er sekventeret i alt 947 prøver i patientgruppen primær immundefekt. Over de seneste 6 mdr. er der modtaget 82% af det samlede indmeldte antal nyhenviste patienter på 63 prøver per måned.

Stigningen i marts måned skyldes især en markant stigning i antal rekvirerede helgenomsekventeringer fra Region Hovedstaden, men der ses også en stigning i de øvrige regioner i marts.

Specialistnetværket nævnte den generelle udbredelse af viden om, at muligheden for rekvirering findes, som én af flere mulige årsager til stigning i antal.



Grafen viser udvikling i genomækvivalenter for patientgruppen primær immundefekt. 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 primær immundefekt

Region/sted	Okt. 2023	Nov. 2023	Dec. 2023	Jan. 2024	Feb. 2024	Mar. 2024
Hovedstaden	21	27	22	14	17	52
Midtjylland	18	13	21	9	8	11
Nordjylland	3	0	1	0	0	1
Sjælland	0	8	8	14	4	7
Syddanmark	2	4	3	1	5	13
Færøerne	3	0	0	0	0	0
Total	47	52	55	38	34	84

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 tilbagevendende hjernehindebetændelse og hjernebetændelse med skoldkoppevirus

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

En kvinde i start 40'erne bliver henvist til udredning for tilbagevendende meningitis (hjernehindebetændelse) og encefalitis (hjernebetændelse) med VZV (skoldkoppevirus). Der har siden ungdommen været 4-5 tilfælde hver gang med hovedpine, svimmelhed, ensidige lammelser, føleforstyrrelser og fund af virus i rygmarsvæsken samt tegn på læsioner i hjerne og rygmars. Dette har medført varige mén og gentagne hospitalsindlæggelser.

Symptomer:

- Meningitis (hjernehindebetændelse)
- Lammelser og føleforstyrrelser
- Hovedpine
- Smerter

Undersøgelse af rygmarsvæsken viser meningitis (forhøjet celletal og påvisning af VZV).

CT og MR skanninger viser tegn på inflammation og "infarkt" på basis af infektion og deraf nedsat iltforsyning til små områder i hjerne og rygmars i overensstemmelse med de neurologiske udfald (lammelser og føleforstyrrelser).

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Patienten tilhører den patientgruppe, der kan tilbydes helgenomsekventering som led i udredning for primær immundefekt.

En række genetiske defekter, der giver immundefekt og øger risiko for alvorlig virusinfektion i centralnervesystemet, er kendt, så der ønskes en bred undersøgelse samt fokus på nye varianter med mulig betydning for denne sjældne sygdomspræsentation.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Helgenomsekventering påviser en sjælden genetisk variant, som for nyligt er fundet at være associeret med svær VZV hjernebetændelse og nedsat produktion af det antivirale stof Interferon. Efterfølgende bekræftes nedsat produktion af Interferon i blodprøver fra patienten. Patienten diagnosticeres med primær immundefekt med øget modtagelighed for virusinfektion i hjernen.

På basis af immunologiske og genetiske fund opstartes behandling med forebyggende antiviral medicin mod VZV (acyclovir), og patienten vaccineres mod VZV med subunit zostervaccine (Shingrix).

Patienten er i dag velbefindende og under genoptræning med lette mén, uden nye sygdomsanfald med meningitis, efter hun startede behandling med forebyggende medicin. Gendefekten påvises hos andre slægtninge med lignende symptomer. Her tilbydes samme forebyggende behandling, der også reducerer antallet af anfald.

I dette tilfælde er der tale om en nyligt publiceret genvariant, som muligvis ikke ville indgå i etablerede genpaneler, men her påvises den pga. den brede dækning ved helgenomsekventering.

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

Eksemplet illustrerer hvordan påvisning af denne variant var vigtig for den pågældende familie og nu også er fokus i genanalyser for PID, specielt virale infektioner. Større udbredelse af viden om værdi af genetisk analyse til patientgruppen som helhed.

Rekvirenten (Infektionsmedicin, (AUH) er efterfølgende blevet kontaktet af andre afdelinger nationalt (Vævstypelaboratoriet, RH)/internationalt (Institut Imagine Paris, Helsinki Børnehospital, Polyteknisk Institut (EPFL) Lausanne), som ønsker at dele erfaringer og have hjælpe til funktionelle analyser pga. lignende fund.

Patient med svampeinfektion og smerter i fødderne

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

En yngre kvinde henvises til udredning for immundefekt på grund af mangeårigt problem med invaliderende svampeinfektion, hyperkeratose (fortykkelse i huden) og smerter i fødderne, som gør, at hun må bruge specialfremstillet fodtøj og er voldsomt generet og hæmmet socialt. Har været udredt på afdeling for hudsygdomme og behandlet med biologisk lægemiddel (TNFalfa hæmmer, Etanercept), som kun forværrer symptomerne.

Symptomer

- Svampeinfektion på begge fødder
- Tendens til svampeinfektion i munden
- Hyppige bylder i huden med staphylokokker

Hudbiopsi bekræfter keratinisering, svampesporer og bakterier. Immunologisk udredning viser normale immunglobuliner (antistoffer) men nedsat cellulært immunrespons.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Patienten tilhører den patientgruppe, der kan tilbydes helgenomsekventering som led i udredning for primær immundefekt.

Der er tale om en meget usædvanlig sygdomspræsentation og øget modtagelighed for både svampe- og bakterieinfektioner. Der er ikke mistanke om noget specifik gendefekt/primær immundefekt, så der er behov for en bred screening for at påvise mulige sygdomsfremkaldende genvarianter hos patienten.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Helgenomsekventering påviser en sjælden, men tidligere beskrevet genvariant, som medfører nedsat cellulært immunrespons, hvilket er vigtigt for bekæmpelse af specielt svampeinfektioner og Staphylokok-infektioner på hud og slimhinder. Patienten diagnosticeres med primær immundefekt.

På basis af mikrobiologiske, immunologiske og genetiske fund opstartes livslang forebyggende behandling med antibiotika (sulfametoxazol med trimetoprim, sulfotrim) og antisvampebehandling (itraconazol, Diflucan).

Patienten er i dag velbefindende med normalisering af fødderne, normal gangfunktion og ingen infektioner. Hun følges ved regelmæssige kontroller i afdelingen. Den genetiske forandring påvises hos andre nære slægtninge med lignende symptomer, som tilbydes samme behandling.

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

Større udbredelse af viden om værdi af genetisk analyse til patientgruppen som helhed.

Rekvirent (AUH) er efterfølgende blevet kontaktet af andre afdelinger nationalt/internationalt, som ønskede at dele erfaringer pba. lignende fund, og der er etableret et forskningssamarbejde med børnelæger og immunologer i Tartu Estland omkring immunologiske analyser på en lille gruppe af patienter med denne sjældne immundefekt for at forstå sygdomsmekanismer og behandlingsmuligheder bedre.

Patient med lymfoproliferativ tilstand

Som 3-årig:

Fik fjernet store mandler pga. gener og infektioner.

Som 6-årig:

Forstørrede lymfeknuder på halsen (mykoplasma positiv).

Fik fjernet en lymfeknude på mistanke om lymfekræft som afkræftedes.

Barndom/ungdom:

Recidiverende lungeinfektioner, astmatisk vejrtrækning og mellemørebetændelser.

Som 15-årig:

Forstørrede lymfeknuder overalt, lunge-påvirkning, forstørret lever og milt, udslæt på huden (lymfoproliferativ tilstand).

Symptomer:

- Træthed
- Vejrtrækningsbesvær

Diagnosticering:

Billeddiagnostiske undersøgelser:

- PET CT og CT-scanninger viser øget bløddelsmasser i næsehulen og på halsen medførende obstruktion -øget antal/størrelse af lymfeknuder i alle lymfeknuderegioner -massiv infiltration og vægfortykkelse af bronkier i lungerne.
- Blodprøver med tegn på immundysregulation og lave blodplader.
- Lymfeknude biopsi med hyperplasi, ikke malignitet.
- Epstein-Barr virus påvises i lymfeknude.

Helgenomsekventering påviser en sjælden genetisk variant, som er fundet at være associeret med immun-dysregulation, autoimmunitet, øget infektionstendens, lymfoproliferativ tilstand og lymfekræft.

Behandling

På basis af immunologiske og genetiske fund opstartes personlig targeteret behandling imod immundysregulation med Sirolimus og senere skiftes til Leniolisib (selectiv behandling imod PI3K δ signaling). Dette bringer i løbet af cirka 1 år patienten i komplet remission, og patienten er asymptomatisk. Gendefekten er ny hos patienten, ikke nedarvet i familien.

Fund af den genetisk variant medførte, at man succesfuldt kunne forsøge targeteret personlig behandling mod netop det område, der var dys-reguleret hos denne patient i stedet for at behandle med allogen knoglemarvs-transplantation, som er et alternativ behandlingsvalg ved fund af denne genvariant.

Patient med kronisk øjenbetændelse, inflammation i mundslimhinden samt hudeksem**Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering:**

Dreng i skolealderen henvises til udredning på grund af vedvarende feber og kronisk øjenbetændelse (keratitis), lysskyhed og delvis blindhed. Desuden har han inflammation (betændelse) i mundslimhinden og hudeksem. Flere i drengens familie har lignende symptomer med udtalt hudeksem, men kun beskeden påvirkning af øjne og syn. Man har gennem mange år mistænkt arvelig sygdom i familien.

Symptomer/fund:

- Feber
- Inflammation (betændelse) i øjne med nedsat syn
- Inflammation i mundslimhinde og voldsomt huseksem

Blodprøver viser forhøjede inflammationsparametre (c-reaktivt protein, interleukin (IL)-1)

Immunologisk udredning viser normale immunoglobuliner (antistoffer) og normalt antal og fordeling af immunceller.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Patienten tilhører den patientgruppe, der kan tilbydes helgenomsekventering som led i udredning.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Helgenomsekventering påviser sjældnen genetisk variant forbundet med vedvarende øget inflammation og produktion af cytokinet IL-1, hvilket medfører feber samt hud- og slimhindeinflammation hos patienten. Blodprøver fra patienten viste lignende abnormt immunrespons. Patienten diagnosticeres med primær immundefekt, autoinflammatorisk sygdom.

På basis af immunologiske og genetiske fund opstartes behandling med biologisk medicin specifikt rettet mod den øgede IL-1 produktion i form af anti-IL-1 som både systemisk behandling med injektioner (Canakinumab) og direkte som øjendråber (Anakinra). Patienten er i dag velbefindende med bedring i synet, feberfri og uden eksem. Han følges med kontroller i børneafdelingen hver 4. måned.

Samme genetiske defekt er påvist hos de resterende syge familiemedlemmer, som får lignende medicinsk behandling.

Barn med svær eksem, hyppige infektioner og superinfektioner i huden samt luftvejsinfektioner

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

Barn i førskolealderen:

Historik:

- Udtalt svært eksem siden fødsel, behandlet via hudlæger med diverse medicinske cremer
- Mange superinfektioner med bl.a. stafylokokker og streptokokker i huden siden fødsel
- Stor absces (byld) under ene arm (operativt behandlet)
- Øredræn anlagt pga. hyppige mellemørebetændelser
- Komliceret lungebetændelse med pleuraeffusion (væskeansamling i lungehulen), behandlet med dræn. Kroniske følger efter infektioner på lungerne i form af bl.a. pneumocele ('udposninger').

Symptomer/fund:

- Hudinfektioner
- Lungeinfektioner
- Øreinfektioner
- Hudeksem

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient:

Immunologisk udredning viser normale antistoffer, med undtagelse af moderat forhøjet antistof E (IgE). Der er normalt antal immunceller (T/B/NK celler) og fordeling af immunceller. Der er nedsat respons for et par vacciner, men fint respons for øvrige.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient:

Helgenomsekventering påviser en nyopstået genetisk mutation, som er forbundet med en sjælden immunologisk sygdom karakteriseret ved forhøjet IgE-antistof i blodet. Udover infektionstendens ses immun-dysregulation og anden alvorlig organpåvirkning ved dette syndrom.

Efterfølgende funktionelle undersøgelser af signalvejene i den genetisk afficerede del af immunsystemet hos patienten viser nedsat signalvej, hvilket er foreneligt med at den fundne genetiske variant har klinisk betydning.

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

På baggrund af det genetiske fund følges specifikke internationale guidelines for behandling og opfølgning af denne sygdom mhp. at mindske sygelighed og identificere organpåvirkning tidligt, før denne bliver ødelæggende.

Patienten følges tæt i lungepædiatrisk regi for at undgå kroniske lungeforandringer.

Patienten følges og behandles fortsat hos hudlæger.

Fortsat immunologisk opfølgning hver 3.-6. måned for at følge og optimere immunologisk udvikling og evt. behandle immun-dysregulation /autoimmunitet samt anden organ påvirkning.

Familien tilbydes genetisk rådgivning.

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

Patienten er uden infektioner af hud og lunger på daglig forebyggende antibiotika.

Klinikerperspektiv

Specialistnetværket havde på møde i april 2024 følgende tilføjelser til det tidligere afholdte interview:

- Informationsmateriale og samtykkeblanketter
Indholdet i informationsmateriale og samtykkeblanketter, der udleveres til patienterne, ønskes forbedret. Som materialet er nu, er der behov for, at klinikerne "oversætter", hvad det væsentlige er for patienterne. Formen ønskes også forbedret, så alle regioner kunne have mulighed for at benytte en elektronisk samtykkeblanket.
Konkret blev det foreslået, at man i regionalt regi, udvikler en elektronisk samtykkeblanket.
- National variantdatabase
Stort ønske om en national variantdatabase, så man kan dele viden om, hvordan varianter er klassificeret på tværs af regioner.
- National håndtering og rapportering af sekundære fund
Der udestår en diskussion i Danmark om håndtering af sekundære fund, også hvad der svares ud til patienterne. Der ønskes en national ensartet håndtering og rapportering af sekundære fund. Fx en national retningslinje om rapportering af ACMG varianter i Danmark.

Det semistrukturerede fokusgruppelinterview med sundhedsfagligt personale blev afholdt den 21. marts 2023. Der deltog i alt 11 personer i interviewet. Sammenfatningen af interviewet har været forelagt og er godkendt af deltagerne. Interviewet afspejlede nedenstående perspektiver.

Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for jeres arbejde?

Klinikerne gav udtryk for, at den genetiske diagnostik for patientgruppen betyder rigtig meget ift. afklaring og udelukkelse af diagnoser. Det har en stor betydning, hurtigt at kunne af- og bekræfte patientens diagnoser. Det har en prognostisk betydning og også stor betydning for diagnostisk rådgivning.

Patientgruppen *primær immundefekt* vurderes at være én af de patientgrupper, der har meget stor effekt af omfattende genetiske analyser, bl.a. pga. mulighed for specifik targeteret behandling fx immunmoduleret behandling. Patienterne får stillet en diagnose, som har betydning for såvel behandling som opfølgning og det sparer både patienter og sundhedssystem for rigtig meget.

Patientrelaterede perspektiver

Patienterne er generelt positivt stemte og interesserede i at få udført en helgenomsekventering. Som kliniker kan man dog stå med uklare svar, som man ikke helt ved, hvad betyder. Måske er der ikke fundet noget, der er sygdomsfremkaldende, men data vil kunne genbesøges og svar revurderes på et senere tidspunkt, hvis der findes ny viden eller nye gener. Det er en dynamisk åben tilgang, hvor der vil være mere viden om et par år og meget vigtigt med denne kobling mellem forskning og klinik. Patienterne accepterer overordnet den relativt lave succesrate.

Det er vigtigt at forberede og medinddrage patienten og forventningsafstemme til en præ-testsamtale, hvor patienten bl.a. informeres om, at der kan være svar, som vi ikke ved, hvad betyder og at et negativt fund *ikke* betyder, at patienten er frikendt, blot, at der ikke er fundet en forklaring.

En fordel ift. tidligere, der er opnået ved implementering af helgenomsekventering via NGC, er, at der laves flere trio-analyser nu. Det er en forbedring ift. familieudredning.

En anden fordel er, at der svares færre VUS'er ud (varianter med ukendt betydning) med WGS bl.a. fordi man nu ved, at man har undersøgt *alle relevante* gener. Dvs. at man kan udelukke fund i andre gener (end dem man undersøgte ved et panel). Helgenomsekventering kan dermed give en større sikkerhed for klinikerne i svaret til patienten.

Det opleves for klinikerne uhensigtsmæssigt, at der fx er så stor en mængde papirer ifm. analysen, som det kan være svært for patienterne at forholde sig til. Det kan være en barriere at starte med denne mængde af information til patienten. Det er vigtigt, at klinikerne uddannes i at forberede og formidle svar til patienterne.

Hvad er alternativet til helgenomsekventering?

Blandt klinikerne var der stor enighed om, at behovet for omfattende genetiske analyser er uændret, der er et stort ønske om at opretholde det flow af helgenomsekventeringer, som det er nu. Det bliver billigere over tid og det ville, set fra et kliniker-perspektiv, være et spørgsmål om, hvem der betaler.

Det er en revolution, der er sket indenfor de seneste år med Next Generation Sequencing-teknologiens udvikling (WES/WGS). Klinikerne anførte: Vi kan ikke "gå tilbage" teknologisk og udviklingsmæssigt. Regionerne ville være nødt til at finde penge til fortsat finansiering. Klinikerne anførte endvidere at: *teknologien har reddet en del menneskeliv, fx nu med diagnoser, hvor vi kan transplantere børn i tide, så de ikke dør.*

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

Fx en case, hvor et nyfødt barn blev fanget i det nationale screeningsprogram for SCID (Severe Combined Immuno deficiency). Det var en akut immunologisk tilstand, så analysen kørtes ikke via NGC. Ved helgenomsekventeringen fandt man den genetiske defekt, også hos moren. Moren havde været under udredning tidligere uden resultat. Det var en stor succeshistorie.

En anden case er en patient med én diagnose, men hvor man fandt en helt anden diagnose og, viste det sig, en meget alvorlig sygdom fundet ved helgenomsekventeringen.

En tredje case er en patient med sepsislignende billede, hvor gendiagnostik viste en variant, der ændrede diagnosen. Nu trives patienten rigtig godt med en helt specifik behandling på baggrund af diagnosen.

En fjerde case fra før WGS-tiden: En patient viste sig at være compound heterozygot med en geninversion fra den ene forælder og en intron-variant fra den anden. Dette ville vi have fundet/afklaret meget hurtigere med helgenomsekventering.

Eksempel på cases med negative konsekvenser?

Fx en case, hvor man fandt non-paternity (at far ikke var biologisk far). Klinikere møder somme tider den slags svære dilemmaer, hvor man får en viden, som er irrelevant ift., at der er undersøgt for en immundefekt. Her er klinikerne meget opmærksomme på, hvilke svar, der er relevante at videreformidle til patienten og hvordan man formulerer sig i journalen.

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

Det er klinikernes vurdering, at der for denne patientgruppe er et nogenlunde ensartet tilbud i sammenlignelige lande. En arbejdsgruppe under Europæisk Immundefektforening, er ved at danne overblik over, hvilke tilbud om genetisk udredning, der er i EU-lande. Det er indtrykket, at man i nogle lande kan få fuld refusion af udgifter til fortolkning/analyser, så afdelingen ikke lægges til last økonomisk, men ift. økonomien, er der forskel i tilbuddet i de forskellige lande.

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

Der udestår at finde en god måde til systematisk opsamling af data fx i en fælles database, så vi på en ens og enkel måde kan monitorere, hvad vi får ud af det. Klinikerne fremhævede behov for tættere kobling mellem det kliniske og forskningen fx, at data i NGC's infrastruktur bliver mere tilgængelige forskningsmæssigt. Vi skal gøre bedre brug af de data vi har i Danmark, der er masser af data.

Brede perspektiver på national implementering

Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet?

Klinikerne nævnte en række afledte effekter herunder at:

- det nationale tilbud om helgenomsekventering har ført til en større fælles bevidsthed om og fokus på patienter med *primær immundefekt* og på genetiske analyser.
- det er en kæmpe styrke, at helgenomsekventering implementeres nationalt. Helgenomsekventering var ikke et systematisk tilbud nationalt tidligere og nu er vi enige om nogle indikationer. Det gør det lettere for klinikere ved fælles konferencer at drøfte fund og genetisk udredning på tværs ift. patienterne. Vi er godt på vej mod en større ensretning, der gør kommunikationen på tværs af landet lettere.
Set fra en fortolkers synspunkt, er det meget positivt med de netværk, som NGC har opstartet og det nationale tilbud, pga. fx nye samarbejdsrelationer.
- tilbuddet er meget specialiseret, og udbydes endnu ikke ensartet på samtlige hospitaler i Danmark, men der er i hver region centralt stærke fortolkningsmuligheder mv. Dermed er tilbuddet om helgenomsekventering via NGC et godt skridt på vejen til at øge ligheden nationalt på tværs af de 5 regioner, om end der fortsat er en intraregional ulighed.
- Dansk selskab for klinisk immunologi, tog i forbindelse med opstart af NGC, initiativ til at etablere et fagligt online-forum med de andre afdelinger, der fortolker WGS samt andre interessenter, hvor alle regioner er repræsenteret. Netværket mødes ca. en gang månedligt virtuelt og drøfter svære cases. Det har været meget udbytterigt.
- der har været gode diskussioner i de nationale specialistnetværk, som har bidraget til konstruktive drøftelser om hvordan, vi vil forme dette område i DK fremadrettet.
- man har opnået en øget fælles referenceramme (samme tilbud om helgenomsekventering) og bruger de samme analyseværktøjer, som kan danne basis for en større national opgørelse. Vi har allerede fået de første erfaringer - fx, når vi rekvirerer helgenomsekventering til en specifik type af patienter, og opdager, at vi aldrig finder noget der. De erfaringer skal vi bruge, også på tværs nationalt, så vi hele tiden lærer, hvor vi bruger ressourcerne bedst.

Andre perspektiver – evt. udfordringer?

Blandt udfordringer pegede klinikerne på at koordinering af logistikken om information, henvisning af patienterne, prøvetagning osv. har været lidt tung. Der er dog regionale forskelle i arbejdsgange for prøvernes vej i systemet. Nogle har et set-up, hvor man fx kan gemme prøver, så man ikke behøver at vende tilbage til familierne igen på et senere tidspunkt.

Der fortsat stor usikkerhed om, hvad der skal afgives svar på og hvad der skal meldes ud til patienterne. Det opleves som en presserende udfordring, at der mangler finansiering og hænder til at udføre funktionel validering af fund. Der opleves en stor udfordring i manglende kapacitet på fortolkningsområdet, som skaber en flaskehals og længere svartider. At opnå det fulde udbytte, vil forudsætte en øgning i kapaciteten samt styrkelse af de klinisk immunologiske afdelingers ressourcer og kompetencer nationalt. Det bør drøftes, hvordan vi fordeler udførelsen af funktionelle analyser i regionerne. Alle behøver ikke at kunne det hele, men man kan fordele arbejdet i regionerne eller til udlandet. Der er en stor "uudnyttet ressource" i at få valideret mange varianter.

En helt anden og lidt særlig problemstilling er ift. Færøerne og Grønland, hvor der findes særlige varianter, som ikke er så kendte, som hos nordeuropæere. Det giver somme tider fortolkningsproblemer, at vi ikke har samme kendskab til varianter blandt befolkningen i Rigsfællesskabet.

*Hvis I skal pege på 3 parametre, som den vigtigste værdi for patientgruppen ved indførelse af helgenomse-
kventering, hvad er så det?*

1. Styrkelse af den diagnostiske afklaring for patienterne og udredning nationalt. Det har været med til at bringe os på internationalt niveau ift. genetisk diagnostik.
2. En øget bevidsthed omkring *primær immundefekt* blandt klinikere og deraf et bedre afledt samarbejde mellem klinikere og paraklinikere.
3. Åbning af nogle forskningsveje ville være en stor gevinst for patienterne og for klinikerne.

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 *primær immundefekt*?”. Spørgsmålet er godkendt af specialistnetværket.

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

Databasesøgning blev gennemført i januar 2023 i PubMed databasen. Søgning for sekundærlitteratur inden for de seneste 5 år resulterede i ét systematisk review fra 2019, og blev suppleret med søgning efter nyere studier i form af primærlitteratur inden for 2 år (2021-2023). Artikler blev screenet ud fra inklusionskriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Kun studier der benyttede helexom- og/eller helgenomsekventering og som opgjorde en form for klinisk effekt som outcome blev inkluderet. Studier med få (færre end 15) patienter og/eller snævert fokus på specifikke gener/sygdomme blev ekskluderet for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

Resultat af litteraturgennemgang

Ved litteraturgennemgangen blev identificeret i alt 9 artikler, der udgør evidensgrundlag for litteraturgennemgangen. De ni artikler omfatter ét systematisk review (Yska et al. 2019) og otte primærstudier (Al-Tamemi et al. 2023; Branch et al. 2021; EL Hawary et al. 2022; Engelbrecht et al. 2021; Hao et al. 2021; Ripen et al. 2021; Similuk et al. 2022; Tengsujaritkul et al. 2022).

De ni artikler vedrører klinisk brug af helexomsekventering (WES) og/eller helgenomsekventering (WGS) hos både børn og voksne med et bredt spektrum af primære immundefekter fra både vestlige og ikke-vestlige lande. For alle studier rapporteres fund fra blandede grupper af patienter med primær immundefekt, mens nogle studier desuden rapporterer resultater for udvalgte undergrupper af primære immundefekter, der modsvarer underkategorier afgrænset for patientgruppen *primær immundefekt*. De inkluderede studier vurderes derfor at være repræsentative for patientgruppen *primær immundefekt*.

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

Evidenssyntese

Sekundærlitteratur

Det systematiske review af Yska et al. belyser teknologisk performance og klinisk effekt af next generation sekventering (NGS) herunder helexomsekventering (WES) hos patienter med primær immundefekt i 14 studier publiceret fra 2014 til 2019. Ingen studier benyttede helgenomsekventering (WGS). Det fremgår ikke af det systematiske review, om de 14 inkluderede studier vedrører børn og/eller voksne.

Det diagnostiske udbytte blandt de inkluderede studier varierede fra 15% til 79%, og reflekterede bl.a. forskelle i studie populationer og teknologiske forskelle (fx metode, antal undersøgte gener).

Otte af de 14 studier rapporterede klinisk effekt af de genetiske fund. Den kliniske effekt omfattede bl.a.: ændret diagnose, typisk hos patienter med atypiske kliniske symptomer; ændret klinisk håndtering fx ændret medicinsk behandling eller henvisning til kontrolprogram for kræft; genetisk rådgivning; familieudredning og/eller mulighed for prænatal diagnostik. To studier beskrev signifikant ændret klinisk håndtering hos hhv. 25% og 37% af patienterne.

Overordnet konkluderer forfatterne, at NGS har potentialet til at bidrage betydeligt til identifikation af molekylære årsager hos patienter med primær immundefekt, og derved ændre den kliniske håndtering af patienterne (Yska et al. 2019).

Forfatterne bemærker, at primære immundefekter er sjældne sygdomme med få større publicerede kohorter, og betydelig heterogenitet imellem de undersøgte populationer og studier. Hertil kommer forskelle i

anvendte metoder, diagnostisk strategi, antal undersøgte gener, analyse- og fortolkningspipeline, der resulterer i meget varierende diagnostisk udbytte, og understreger behovet for mere standardiseret tilgang til udredning og analyse. Forfatterne bemærker desuden, at det diagnostiske udbytte kan være påvirket i negativ retning af forudgående omfattende genetiske undersøgelser (ud over NGS) i visse kohorter.

Primærlitteratur

De otte primærstudier omfatter kohorter af 30 til 1000 patienter med primær immundefekt (Al-Tamemi et al. 2023; Branch et al. 2021; EL Hawary et al. 2022; Engelbrecht et al. 2021; Hao et al. 2021; Ripen et al. 2021; Similuk et al. 2022; Tengsujaritkul et al. 2022). Syv af studierne omhandler (primært) børn, mens studiet af Similuk et al. omfatter 1000 primært voksne patienter.

I studierne blev benyttet flere forskellige genetiske metoder, men heleksomsekventering (WES) blev anvendt i alle studier, enten i første-linje eller som supplement, når udredning med andre metoder (fx Sanger sekventering, genpanel og/eller kromosomal mikroarray) var uden fund. Ingen af studierne benyttede helgenomsekventering (WGS).

De otte primærstudier rapporterede diagnostisk udbytte fra omkring 30% (Engelbrecht et al. 2021; Hao et al. 2021; Similuk et al. 2022) til over 80% (Al-Tamemi et al. 2023; Branch et al. 2021). Forskelle i diagnostisk udbytte blev tilskrevet bl.a. forskelle i diagnostisk strategi (metode, antal gener analyseret mm), studiepopulationer (fx beskrives højere diagnostisk udbytte i studier der vedrører børn, samt i befolkninger med udbredt konsanguinitet (Al-Tamemi et al. 2023; EL Hawary et al. 2022)), samt at manglende adgang til fx variant- og frekvensdatabaser repræsentative for den undersøgte population vanskeliggør analyse og fortolkning.

Studierne beskriver generelt primær immundefekt som komplekse sygdomme, der involverer mange organsystemer, og deraf følgende har komplekse kliniske behov. For eksempel finder Branch et al., at patienterne i gennemsnit har haft kontakt med 7,9 forskellige specialer, og haft 4,9 indlæggelser forud for opstart af definitiv behandling med betydelig forsinkelse i diagnosticering på gennemsnitligt 3,3 år (Branch et al. 2021).

Klinisk effekt af genetisk diagnose blev rapporteret enten som case-eksempler, opgjort for kohorten som helhed, eller en kombination. Klinisk effekt blev fx rapporteret som: at få en sikker (genetisk) diagnose hos 20-81% (Branch et al. 2021; Hao et al. 2021); ændring i den oprindelige diagnose og/eller præciseret klinisk undertype med behandlingsmæssig betydning hos 8-50% (Hao et al., 2021; Ripen et al., 2021), ændret klinisk håndtering hos 49-79% (Branch et al., 2021; Engelbrecht et al., 2021; Hao et al., 2021; Similuk et al., 2022), og/eller henvisning til supplerende undersøgelser og/eller kontrolprogram for kræft eller andre tilstande hos 19-86% (Branch et al. 2021; Hao et al. 2021). Eksempler på ændret klinisk håndtering omfattede fx mulighed for knoglemarvstransplantation og/eller genterapi hos 21-28% (Al-Tamemi et al. 2023; Branch et al. 2021), immun terapi hos 39-56% (Al-Tamemi et al. 2023; Branch et al. 2021) eller forebyggende fx antibiotisk behandling hos 63% (Branch et al. 2021). Desuden blev klinisk effekt i flere studier rapporteret mere overordnet som genetisk rådgivning hos 14-100% (Engelbrecht et al. 2021; Hao et al. 2021), familieudredning og/eller mulighed for prænatal diagnostik.

Opsummering

De ni inkluderede studier beskriver generelt primær immundefekt som klinisk og genetisk heterogene tilstande, med over 400 kendte sygdomsdisponerende gener, hvorfor genetisk diagnostik spiller en central rolle i diagnostisk afklaring af patienterne. Primær immundefekt beskrives som komplekse sygdomme, med symptomer fra mange organsystemer, og deraf følgende komplekse medicinske behov, forbundet med betydelig sygelighed og evt. mortalitet forud for opstart af definitiv behandling.

Diagnostisk udbytte varierer fra 15% til over 80% i de inkluderede studier, hvilket relateres til bl.a. forskelle i studiepopulationer, anvendte metoder, diagnostisk strategi og klinisk kontekst (fx adgang til repræsentative variant- og frekvensdatabaser).

Klinisk effekt af genetisk diagnostik beskrives bredt som fx at opnå diagnostisk afklaring (beskrevet hos 20-81%), ændret klinisk håndtering (beskrevet hos 25-79%) og/eller henvisning til supplerende undersøgelser eller kontrolprogrammer (beskrevet hos 19-86%).

De ni inkluderede studier konkluderer generelt, at genetisk diagnostik spiller en central rolle i diagnostisk afklaring af patienter med primær immundefekt, og dermed i at sikre rettidig behandling, opfølgning og prognostisering af patienterne.

I flere studier nævnes, at primær immundefekt er sjældne sygdomme med ofte relativt små publicerede kohorter. Dette, kombineret med betydelig heterogenitet i de undersøgte populationer, kliniske settings, anvendte metoder mm., potentielt begrænser indsamling og generaliserbarhed af data, hvorfor der er behov for flere undersøgelser for at tilvejebringe specifik evidens om effekt af genetisk diagnostik, herunder klinisk brug af WES/WGS hos patienter med primær immundefekt.

Ved litteraturgennemgangen er der, ud over de ni inkluderede artikler, identificeret 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. Et eksempel er et systematisk review af Vorsteveld et al. fra 2021, der opdaterer det systematiske review af Yska et al. med 10 nyere studier, inklusiv ét studie der anvender helgenomsekventering (WGS) (Vorsteveld et al. 2021; Yska et al. 2019). I studiet af Vorsteveld et al. rapporteres diagnostisk udbytte for NGS-baserede metoder generelt på 29% (10%-70%), og udbytte specifikt for WES på 38% (15-70%). Det diagnostiske udbytte overlapper således med det diagnostiske udbytte på 15-79% for NGS-baserede metoder generelt beskrevet af Yska et al.

Bemærkninger vedrørende evidens

Litteraturgennemgangen omfatter ét systematisk review, der generelt vurderes at have en højere grad af evidens, samt otte primærartikler med data fra observationelle studier, der generelt vurderes at have en lav grad af evidens. Det systematiske review og de otte nyere primærartikler, beskriver – trods betydelig variation studierne imellem - overlappende fund i forhold til diagnostisk udbytte og klinisk effekt, og skønnes overordnet set at være repræsentative for patientgrupper med primær immundefekt generelt.

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 (se metodebeskrivelse bilag 2). 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 (Malinowski et al. 2020; Willcocks et al. 2020; Callahan et al., 2022)).

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 *primær immundefekt*.

Danmark

For patientgruppen *primær immundefekt* omfatter tilbuddet om helgenomsekventering følgende indikationer: Primær immundefekt, autoinflammation og autoimmunitet/immundysregulation involverende innat og/eller adaptiv immunitet hos børn og voksne. Samlet betegnelse: inborn errors of immunity (IEI), med hovedkategorier:

- Primær immundefekt (PID) med øget infektionstendens
- Autoinflammation
- Autoimmunitet/immundysregulation
- Infektionstendens og/eller immundysregulation som led i syndrom (samtidig med somatisk fænotype)

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

England

Genomics England ([GE](#)) og [National Health Service \(NHS\)](#) tilbyder genetiske tests til 17 indikationer under specialet immunologi. Helgenomsekventering tilbydes kun til indikationen *primær immundefekt eller monogen inflammatorisk tarmsygdom*. For de resterende 16 immunologiske indikationer tilbydes andre typer af genetiske undersøgelser som hel-exomsekventering (WES) og enkelt-gen analyser.

Frankrig

The 2025 French Genomic Medicine Initiative ([PFMG 2025](#)) og the French National Health Authority (HAS) tilbyder helgenomsekventering til tre immunologiske indikationer: *arvelig immundefekt, monogene autoimmune- og autoinflammatoriske sygdomme og arvelig angioødem*.

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 *primær immundefekt* i sammenlignelige lande

Ved sammenligning af det danske tilbud om helgenomsekventering i patientgruppen *primær immundefekt* med, hvilke indikationer man tilbyder helgenomsekventering på i England, Frankrig og til dels Sverige, er der god overensstemmelse landene imellem.

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

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

I anbefalingerne for patientgruppen *primær immundefekt* beskrives status, baseret på en rundspørge, for internationale erfaringer med helgenomsekventering i andre lande, inkl. Frankrig, Belgien, Italien, Spanien, England samt Sverige således:

De fleste børn og voksne mistænkt for primær immundefekt udredes med genpaneler- og WES/WGS er i varierende grad under implementering i klinikken, men er endnu ikke fuldt udrullet. Analysen og funktionel validering finder ofte sted i forskningsregi baseret på enkeltpersoner/grupper med særlig interesse og viden inden for genetisk og immunologisk diagnostik af primær immundefekt. Helgenomsekventering synes at være det, de fleste afdelinger stiler mod i fremtiden.

Overlappende indikationer i sammenlignelige lande for patientgruppen *primær immundefekt* (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>primær immundefekt</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
Primær immundefekt (PID) med øget infektionstendens	Primær immundefekt eller monogen inflammatorisk tarmsygdom	Arvelig immundefekt	Immunology including neutropenia (PID). 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.
Autoinflammation		Monogene autoimmune- og autoinflammatoriske sygdomme	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 Immunology including neutropenia (PID). Der er ikke beskrevet andre specifikke immunologiske indikationer, men analyserne 'Targeted gene panel' og 'OMIM Morbid Gene Panel' benyttes bl.a. til at undersøge en række immunologiske indikationer.
Autoimmunitet/immun-dysregulation		Monogene autoimmune- og autoinflammatoriske sygdomme Arvelig angioødem	
Infektionstendens og/eller immundysregulation som led i syndrom (samtidig med somatisk fænotype)	Overlapper delvist med "Primær immundefekt eller monogen inflammatorisk tarmsygdom", der tilbydes WGS i England	Overlapper delvist med "Arvelig immundefekt", der tilbydes WGS i Frankrig	

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

Referencer

- Al-Tamemi S, Al-Zadjali S, Bruwer Z, Naseem SUR, Al-Siyabi N, et al. 2023. Genetic Causes, Clinical Features, and Survival of Underlying Inborn Errors of Immunity in Omani Patients: a Single-Center Study. *J Clin Immunol.* 43(2):
- Branch A, Modi B, Bahrani B, Hildebrand KJ, Cameron SB, et al. 2021. Diverse clinical features and diagnostic delay in monogenic inborn errors of immunity: A call for access to genetic testing. *Pediatr Allergy Immunol.* 32(8):1796–1803
- 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
- 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):
- EL Hawary RE, Meshaal SS, Abd Elaziz DS, Alkady R, Lotfy S, et al. 2022. Genetic Testing in Egyptian Patients with Inborn Errors of Immunity: a Single-Center Experience. *J Clin Immunol.* 42(5):1051–70
- Engelbrecht C, Urban M, Schoeman M, Paarwater B, van Coller A, et al. 2021. Clinical Utility of Whole Exome Sequencing and Targeted Panels for the Identification of Inborn Errors of Immunity in a Resource-Constrained Setting. *Front Immunol.* 12:
- 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
- Hao C, Guo R, Liu J, Hu X, Guo J, et al. 2021. Exome sequencing as the first-tier test for pediatric respiratory diseases: A single-center study. *Hum Mutat.* 42(7):891–900
- 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
- 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):
- Ripen AM, Chear CT, Baharin MF, Nallusamy R, Chan KC, et al. 2021. A single-center pilot study in Malaysia on the clinical utility of whole-exome sequencing for inborn errors of immunity. *Clin Exp Immunol.* 206(2):119–28
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghera D, Liberati A, et al. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 350:
- Similuk MN, Yan J, Ghosh R, Oler AJ, Franco LM, et al. 2022. Clinical exome sequencing of 1000 families with complex immune phenotypes: Toward comprehensive genomic evaluations. *J Allergy Clin Immunol.* 150(4):947–54

- Tengsujaritkul M, Suratannon N, Ittiwut C, Ittiwut R, Chatchatee P, et al. 2022. Phenotypic heterogeneity and genotypic spectrum of inborn errors of immunity identified through whole exome sequencing in a Thai patient cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 33(1):
- Vorsteveld EE, Hoischen A, van der Made CI. 2021. Next-Generation Sequencing in the Field of Primary Immunodeficiencies: Current Yield, Challenges, and Future Perspectives. *Clin Rev Allergy Immunol.* 61(2):212–25
- 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
- Yska HAF, Elsink K, Kuijpers TW, Frederix GWJJ, van Gijn ME, van Montfrans JM. 2019. Diagnostic Yield of Next Generation Sequencing in Genetically Undiagnosed Patients with Primary Immunodeficiencies: a Systematic Review. *J Clin Immunol.* 39(6):577–91

Ordforklaring

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

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

Bilag til statusrapport



Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data

Status på implementering af helgenomsekventering

Antal helgenomsekventering per patientgruppe

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

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

Procestid

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

Der afrapporteres én samlet procestid for de 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 f.eks. patienten selv, pårørende, eller andre udenforstående. Hvis det er vurderet, at patientcasen ikke kunne anonymiseres i tilstrækkelig grad, er der indhentet samtykke fra patienten til deling af vedkommendes case.

Det er forventet, at patientcases kan blive brugt offentligt, idet de offentliggøres i 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 fritext søgeord relateret til centrale emner, fx whole genome sequencing (WGS), whole exome sequencing (WES) og fagspecifikke søgetermer for patientgruppen. Søgetermer fastlægges i samarbejde med specialistnetværket.
Inklusionskriterier	Sprog: Engelsk Periode: Indledende screening: sekundærlitteratur sidste 5 år. Ved manglende relevante fund: Screening for primærlitteratur sidste 2 år, evt. længere efter konkret vurdering. Art: Human Publikationstyper: Først søges efter sekundærlitteratur med den højeste grad af evidens, fx kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews. Ved manglende relevante fund søges efter primærlitteratur der opgør effekt af WES/WGS.
Eksklusionskriterier	Sprog: Ikke-engelsksproget litteratur. Periode: Publikationer ældre end 5 år. Art: Andre end human Publikationstyper: Notes, letter, editorial, conference abstract, kommentarer. Uafsluttede studier. Abstract only. Grundforskning (fx studier der kun omhandler dyr eller celledudier).

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 fritest søgeord der inddrages mhp. at indfange de nyeste publikationer, som endnu ikke er indekseret.

Screening, selektion og behandling af data

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

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

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

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

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

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

Ved screening på artikelniveau inddeles publikationer i følgende tre kategorier:

- **1A:** Opfylder kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Inkluderes til evidenssyntesen, dvs. resume mhp. ekstraktion af konklusion til 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.

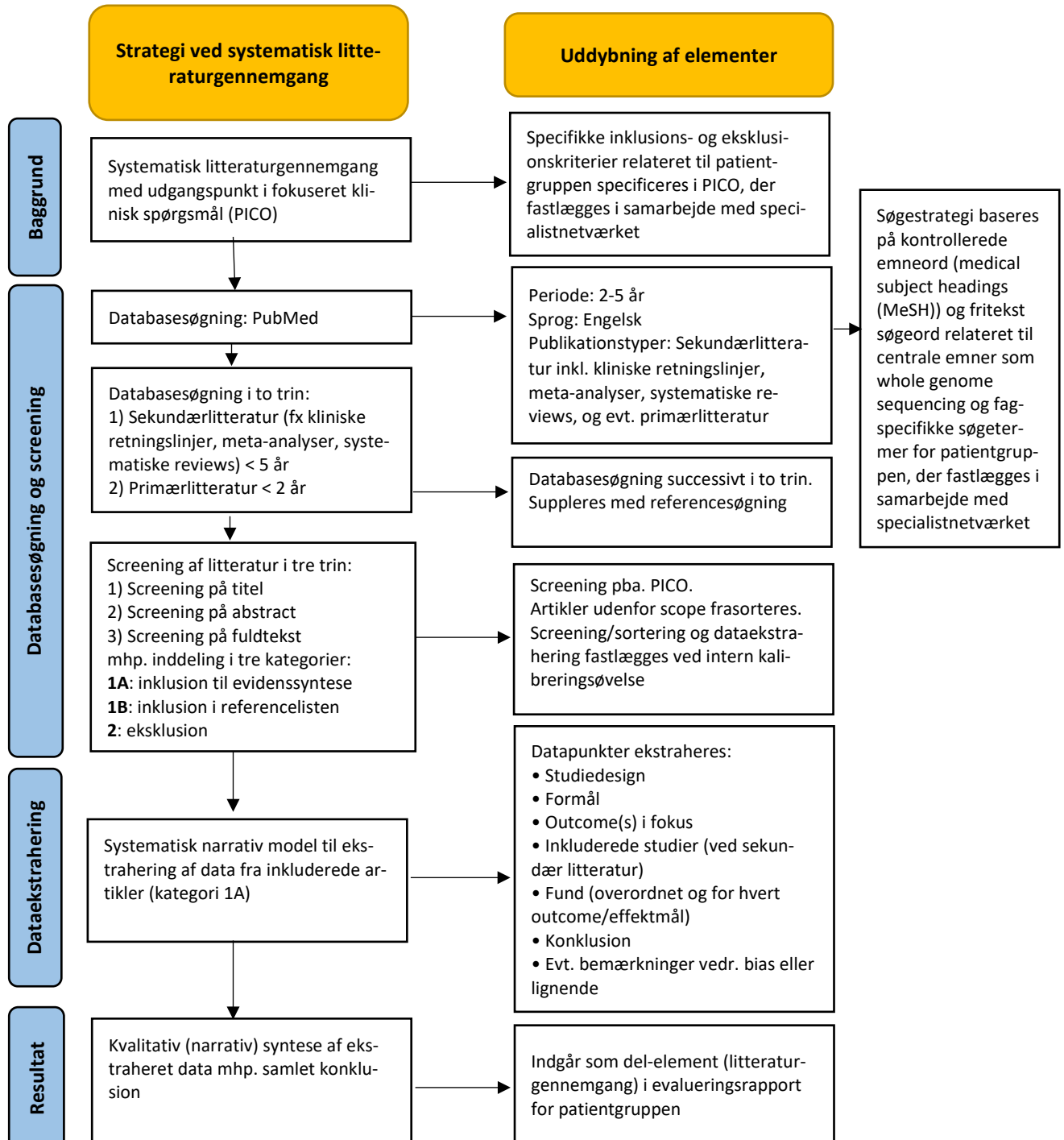
For at skabe en ensartethed i vurdering af litteratur på tværs af patientgrupper, vil vi dog vægte/vurdere forskellige studietyper ud fra en GRADE-inspireret tankegang om evidensniveau. Ved gennemgang af resultater fra litteraturgennemgangen vil vi således beskrive sekundærlitteratur som fx kliniske 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 re-view: 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 *primær immundefekt* 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 primær immundefekt 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 *primær immundefekt*

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 primær immundefekt, autoinflammation og/eller autoimmunitet/immundysregulation involverende innat og/eller adaptiv immunitet hos børn og voksne, som beskrevet for patientgruppen primær immundefekt?

Det fokuserede kliniske spørgsmål er godkendt af specialistnetværk for *primær immundefekt* den 23. januar 2023.

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

Inklusionskriterier

Population (P)

- Børn og voksne hvor der er klinisk mistanke om primær immundefekt med genetisk ætiologi på baggrund af fx øget infektionstendens, autoinflammation, autoimmunitet/immundysregulation involverende innat og/eller adaptiv immunitet, som beskrevet for patientgruppen *primær immundefekt*. Personer med infektionstendens og/eller immundysregulation som led i syndrom (dvs. med samtidig somatisk fænotype) er omfattet af patientgruppen. Studier vedr. primær immundefekt forbundet med øget risiko for cancer kan indgå.
- 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) (effektmål)

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

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

Eksklusionskriterier

Population

- Patienter/familier med primær immundefekt med kendt genetisk diagnose forud for WES/WGS.
- WES/WGS foretaget hovedsageligt på indikation cancer eller sekundær immundefekt (fx betinget af HIV infektion, medikamentelt betinget af immunmodulerende behandling eller cancer).
- WES/WGS foretaget alene som led i prænatal genetisk diagnostik.

Begrundelse for afgrænsning:

Patientgruppen *primær immundefekt* er yderst heterogen, og vanskelig at beskrive og afgrænse fyldestgørende, hvorfor der er valgt en bred fænotypisk afgrænsning af populationen. Studier der hovedsageligt fokuserer på sekundær immundefekt udelukkes, om end det anerkendes at skelnen imellem primær og sekundær immundefekt kan være vanskeligt, særligt tidligt i et udredningsforløb. 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 tumorvæv/somatisk analyse.

Begrundelse for afgrænsning:

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

Outcome

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

Begrundelse for afgrænsning:

Studier der alene rapporterer diagnostisk udbytte udelukkes med den begrundelse, at diagnostisk værdi 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

Vi søgte først efter sekundærlitteratur, herunder kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews. Søgningen efter sekundærlitteratur blev udført i januar 2023 i PubMed databasen med en kombination af MeSH-termer og frit tekst søgeord relateret til primær immundefekt og helgenomsekventering. Kun artikler publiceret på engelsk indenfor de sidste 5 år (perioden 2018-januar 2023) blev inkluderet. Fremsøgte artikler blev først screenet på titel og evt. abstract af en person, og herefter screenet på abstract og dernæst fuldt tekst 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.

Søgning og screening for sekundærlitteratur resulterede i et systematisk review af Yska et al., 2019. Da artiklen er fra 2019, og klinisk effekt kun indgår i 8 af de 14 studier inkluderet i det systematiske review, besluttede vi at supplere med søgning efter primærlitteratur.

Søgning efter primærlitteratur blev udført i januar 2023 i PubMed databasen, med samme kombination af søgetermer som ved sekundærlitteratur. Kun artikler publiceret på engelsk indenfor de sidste 2 år (perioden 2021-januar 2023) blev inkluderet. Primærtikler blev screenet ud fra de generelle kriterier for inklusion/eksklusion samt kriterier beskrevet i PICO, efter samme fremgangsmåde som beskrevet for sekundærlitteratur.

Søgningen resulterede i et større antal primærtikler (>300), hvorfor der var behov for at afgrænse omfanget. Artikler der vedrører få patienter (fx færre end 10-15 patienter) og/eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme blev 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 fuldt tekst mhp. endelig vurdering.

Herudover besluttede vi følgende kriterier for afgrænsning af primærtikler 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 hhv. sekundær- og primærlitteratur, samt resultater af litteraturgennemgangen er beskrevet nedenfor.

Søgeprotokol og udvælgelsesproces

Databasesøgning	Database	Dato for søgning
Sekundærlitteratur	PubMed	27/1-2023
Primærlitteratur	PubMed	30/1-2023

Søgekriterier

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

Søgeprotokol - sekundærlitteratur

PubMed søgt den 27/1 2023.

Query	Results
Search: (((("Primary Immunodeficiency Diseases"[MeSH Terms] OR "Hereditary Autoinflammatory Diseases"[MeSH Terms] OR "primary immunodeficiency diseases"[Text Word] OR "Inborn Errors of Immunity"[Text Word]) AND ("whole genome sequencing"[MeSH Major Topic] 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 Terms] OR "animal*[All Fields]) NOT ("humans"[MeSH Terms] OR "human*[All Fields])) AND ("english"[Language])) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title] 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] 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 (((("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) Sort by: Publication Date	4

Resultat af litteratursøgning – sekundærlitteratur

Tabel over litteratursøgning og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur.

Tabel baseret på [PRISMA 2020](#).

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

Søgeprotokol - primærlitteratur

PubMed søgt den 30/1 2023.

Query	Results
Search: (((("Primary Immunodeficiency Diseases"[MeSH Terms] OR "Hereditary Autoinflammatory Diseases"[MeSH Terms] OR "primary immunodeficiency diseases"[Text Word] OR "Inborn Errors of Immunity"[Text Word]) AND ("whole genome sequencing"[MeSH Major Topic] 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 Terms] OR "animal*[All Fields]) NOT ("humans"[MeSH Terms] OR "human*[All Fields])))) AND ("english"[Language])) AND (((("2021/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) Sort by: Publication Date (((("Primary Immunodeficiency Diseases"[MeSH Terms] OR "Hereditary Autoinflammatory Diseases"[MeSH Terms] OR "primary immunodeficiency diseases"[Text Word] OR "Inborn Errors of Immunity"[Text Word]) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Major Topic] 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])))) AND "english"[Language] AND 2021/01/01:3000/12/31[Date - Publication]	303

Resultat af litteratursøgning – primærlitteratur

Tabel over litteratursøgning og udvælgelsesproces for primærlitteratur.

Tabel baseret på [PRISMA 2020](#).

Identifikation af primærlitteratur via databasesøgning					
Identifikation	Databasesøgning: PubMed	(n = 303)			
Screening	Artikler screenet på titel og evt. abstract	(n = 303)	Artikler ekskluderet	(n = 263)	
	Artikler screenet på abstract (plenum)	(n = 40)	Artikler ekskluderet	(n = 17)	
	Fuldtekst screening	(n = 23)	Artikler ekskluderet til <u>kategori 2</u>	(n = 4)	Årsager til eksklusion: Forkert intervention (n=3) Usikkerhed om metode (n=1)
Inkluderet	Artikler inkluderet i kategori 1A til evidenssyntese	(n = 8)	Artikler inkluderet alene i referenceliste <u>kategori 1B</u>	(n = 11)	Årsager til vurdering: Forkert outcome (n=7) Review (n=3) Usikkerhed om metode og rapportering af outcome (n=1)

Samlet resultat af litteraturgennemgang

Databasesøgning resulterede i inklusion af én sekundærartikel (Yska et al. 2019) og otte primærartikler til evidenssyntesen. Gennemgang af referencer angivet af specialistnetværket *primær immundefekt* fremgår af referenceliste sidst i dokumentet. Gennemgangen resulterede i inklusion af to primærartikler angivet af specialistnetværket til evidenssyntesen (Engelbrecht et al. 2021; Tengsujaritul et al. 2022). Begge artikler var samtidig fundet ved databasesøgningen.

I alt danner ni artikler dermed grundlag for evidenssyntesen, der kan læses i afsnittet *Litteraturgennemgang* i rapporten.

Sekundærlitteratur

Yska et al., 2019, Diagnostic Yield of Next Generation Sequencing in Genetically Undiagnosed Patients with Primary Immunodeficiencies: a Systematic Review (Yska et al. 2019)

Study design: Systematic review. PubMed and Embase databases were searched for studies describing the use of next generation sequencing (NGS) in patients with primary immunodeficiencies (PIDs) based on clinical and/or laboratory findings. Studies with less than n = 10 patients and non-english studies were excluded. A modified version of the 2015 STARD criteria was used to critically assess the included studies for possible bias and completeness of reporting.

Aim: The aim of this study is to systematically review the technological performance and diagnostic yield of NGS in PID patients in a clinical setting.

Outcomes:

- Technological performance including test characteristics
- Clinical performance
 - Diagnostic yield
 - Clinical implications of the genetic findings

Included studies: Out of 404 identified studies, fourteen studies published from 2014-2019 were included. Six studies described patient populations from specific PID subcategories. The remaining studies included patients with unsorted PIDs. The studies were based on populations from Italy, Iran, Turkey, Thailand, the Netherlands, Norway, Saudi Arabia, Sweden, the UK, and the USA.

Findings:

Technical performance: Eight studies used an array-based targeted gene panel, four used WES with a PID filter, and two used both techniques. The number of genes included in the analysis ranged from 12 to 571. Diagnostic yield ranged from 15 to 79%, with yields of 15 to 46% in mixed PID groups, and 30 to 79% in specific PID subcategories.

Clinical utility: Eight papers described clinical implications of the genetic findings: they were frequent and ranged from altered clinical management to screening for malignancies. Two studies described significant changes in management in 25% and 37% of cases, respectively. For example, in one study therapy was switched from Ig replacement therapy to HSCT in 26 patients (20.6%), and regular surveillance was initiated in 15 patients (11.9%). Forty-nine patients (38.8%) were aided in family counseling, leading to prenatal diagnosis in 25 families (19.8%). Four studies found a number of patients that were clinically reclassified according to their molecular diagnosis, mainly due to atypical clinical presentations. In some of these studies, several patients had previous negative findings despite extensive molecular studies.

Critical appraisal: The reporting of variables was found to be incomplete for seven studies. The included studies scored relatively low on patient eligibility criteria, clinical background of included patients, and analysis of sensitivity.

Conclusions: The authors conclude that a broad range in diagnostic yields was found (15–79%), relating to differences in study populations, sequencing approaches and methods (e.g. size of gene panels). No studies using WGS were included in this review, although the authors identified one case series using WGS that

identified the genetic cause of disease in 6/6 patients, indicating the diagnostic potential of WGS. Eight studies described clinical implications of the genetic findings, including clinical reclassification, changes in therapeutic approach (i.e. change in therapy, screening for malignancies), family counseling and prenatal diagnosis. Two studies described significant changes in management in 25% to 37% of cases. Overall, the authors conclude that NGS has the ability to contribute significantly to the identification of molecular mechanisms in PID patients, thereby altering clinical management.

Comments: The authors note that primary immunodeficiencies are rare disorders, with few large cohorts published and substantial heterogeneity among study populations and included studies. Furthermore, technical and methodological differences (e.g. platform used, size of gene panel, interpretation pipelines etc.) result in highly variable diagnostic yields, highlighting the need for a more standardized analytical approach. Previous extensive genetic testing in some cohorts may have influenced the yield of NGS-based testing in a negative way. Further research is needed to determine the efficacy, clinical implications and associated costs of NGS in patients with PIDs.

Primärlitteratur

Al-Tamemi S et al., 2023, Genetic Causes, Clinical Features, and Survival of Underlying Inborn Errors of Immunity in Omani Patients: a Single-Center Study (Al-Tamemi et al. 2023)

Study design: Single-center prospective study. Population: all Omani patients evaluated for immunodeficiency at a single tertiary referral center over a 17-year period (2005-2022). Only patients with an established diagnosis of inborn errors of immunity (IEIs) were included. Intervention: Targeted gene testing in cases of obvious immunodeficiency. For less conclusive phenotypes, gene panel followed by whole-exome sequencing if necessary.

Aim: The study aimed to describe genetic causes, clinical features, and survival rate of IEIs in Omani patients.

Outcomes:

- Genetic causes
- Clinical features
- Survival rate

Findings: 185 children were diagnosed with IEIs during the study period. Mean ages at symptom onset and diagnosis were 30.0 and 50.5 months, respectively. Consanguinity and a family history of IEIs were present in 86.9% and 50.8%, respectively. Mean duration of follow-up was 8.6 +/- 7.2 years.

Genetic causes: 109 of 132 patients (82.6%) who underwent genetic testing received a genetic diagnosis. Autosomal recessive inheritance was present in 81.7% of patients with gene defects. Several variants were novel.

Clinical features: Management included intravenous immunoglobulin (IVIG) replacement therapy (39.4%), and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (21.6%). The overall survival rate was 75.1%. Mortality rates for different types of IEI ranged from 0% in complement deficiency to 50% in innate immunity.

Conclusions: The authors conclude the study highlights the genetic causes of IEIs in Omani patients, which may help in the early identification and timely management of the disease, thereby improving survival and quality of life.

Comments: The authors note that sociocultural customs, such as a high prevalence of consanguineous marriages, lack of newborn screening program for SCID in Oman, and lack of population databases for filtering variants for Omani population may affect the findings.

Similuk et al., 2022, Clinical exome sequencing of 1000 families with complex immune phenotypes: Toward comprehensive genomic evaluations (Similuk et al. 2022)

Study design: Single-center study. Main inclusion criteria was co-enrollment in another research protocol at the same institution, with detailed clinical evaluation of probands. **Population:** Individuals with suspected or known inborn errors of immunity (IEIs), including individuals with molecularly confirmed genetic disorders. **Intervention:** Research-based exome sequencing for standardized baseline genetic evaluation in all participants. Chromosomal microarray was performed in some.

Aim: Examine diagnostic and clinical utility of whole exome analysis on a large scale through comprehensive evaluation of exomes. The study sought not only a single-gene explanation for participants' immune-related presentations, but viewed each participant holistically, with the potential to have multiple genetic contributions to their immune phenotype and other heritable comorbidities relevant to their presentation and health.

Outcomes:

- Diagnostic utility
 - Molecular diagnoses combined; in immune-associated genes and in other genes
 - Added value of comprehensive exome analysis and reanalysis
- Clinical utility
 - Potential management options of molecular diagnosis

Findings: Genetic analyses in 1505 individuals from 1000 families, predominantly adults (71.5% were >18 years; range 0-90 years) with a wide range of immune abnormalities. One quarter of probands had >1 previous molecular diagnosis (256 with 260 prior molecular diagnoses) from prior clinical or research genetic testing.

Diagnostic utility: Overall, 327 of 1000 probands (32.7%) received 361 molecular diagnoses. These included 17 probands (4.5%) with diagnostic copy number variants, 32 probands (3%) with secondary findings, and 31 probands (3%) with multiple molecular diagnoses. Reanalysis added 22 molecular diagnoses (6.1%), predominantly due to new disease-gene associations. One-quarter of the molecular diagnoses (92 of 361) did not involve established immune-associated genes at the time of analysis, including preliminary immune-associated genes, novel genes, secondary findings, and other findings mainly in common genetic disorders. Prior molecular diagnoses were confirmed in 98.5% of the cases (256 of 260).

Clinical utility: A review of treatment options and ClinGen actionability curations suggest that at least 251 of 361 of these molecular diagnoses (69.5%) could translate into >1 management option including supportive therapy (n=139), preventive therapy (n=176), allogeneic hematopoietic stem cell or other transplant (n=107), targeted therapy (n=73), gene therapy (n=1), or other evidence-based management options.

Conclusions: The authors conclude the study contributes to our understanding of the diagnostic and clinical utility whole exome analysis on a large scale.

Comments: The authors points to study-limitations potentially affecting the findings, including a selected cohort in a research setting, lack of longitudinally follow-up, evolving technologies and sequencing platforms over time.

El Hawary et al. 2022, Genetic Testing in Egyptian Patients with Inborn Errors of Immunity: a Single-Center Experience (EL Hawary et al. 2022)

Study design: Single-center study. Population: 504 Egyptian patients with a broad range of Inborn Errors of Immunity (IEI) referred to a Tertiary Primary Immunodeficiency (PID) Referral Center. Intervention: Sanger sequencing, next-generation sequencing (NGS) targeting customized genes panels, and whole-exome sequencing (WES) according to the patients' phenotypes and availability of genetic testing.

Aim: The study aims to characterize the genetic spectrum of IEI patients in Egypt and highlights the adaptation of the molecular diagnostic methods to a resource-limited setting.

Outcomes:

- Genetic findings according to disease phenotypes and diagnostic methods
- Clinical utility (case examples)

Findings:

Genetic findings: Genetic diagnosis was reached in 282/504 patients (56%). Autosomal recessive (AR) inheritance was detected in 233/282 patients (82.6%), reflecting the impact of consanguineous marriages on the modes of inheritance and distribution of IEI disorders. 231 patients tested by Sanger sequencing with a diagnostic yield of 46.8% (108/231); 282 tested by NGS/WES with a diagnostic yield of 60.3% (170/282), including 13 patients who were tested by NGS/WES after failure of Sanger sequencing to identify a pathogenic variant in the tested gene.

Clinical utility: The authors note that establishing definitive genetic diagnosis is important for patients' management, and allowed to offer genetic counselling for many families. Prenatal diagnosis (PND) was offered to 23 families in 35 pregnancies. The authors describe case-examples of clinical utility following molecular diagnosis including individualized surveillance, referral to specialists, change in therapy (access to stem cell transplantation), and unexpected molecular diagnosis due to atypical clinical phenotypes.

Conclusions: The authors conclude that a combination of Sanger sequencing in selected patients and targeted NGS or WES in other patients is an effective diagnostic strategy for IEI in countries with limited diagnostic resources.

Comments: The authors note the importance of discovering the genetic makeup for each disease phenotype in each country for increased diagnostic yield and improved understanding of the molecular immunopathogenesis of IEI diseases.

Tengsujaritkul et al., 2022, Phenotypic heterogeneity and genotypic spectrum of inborn errors of immunity identified through whole exome sequencing in a Thai patient cohort (Tengsujaritkul et al. 2022)

Study design: Research study at a Thai hospital. Population: 36 children with clinical and laboratory findings consistent with inborn errors of immunity (IEI) recruited from January 2010 to December 2020. Intervention: Whole-exome sequencing (WES).

Aim: The study aimed to characterize the clinical, immunologic, and genetic features of Thai pediatric patients with IEI. The use of whole-exome sequencing (WES) as first-tier diagnostic tool in diagnosis and clinical decision making was also assessed.

Outcomes:

- Genetic features
- Clinical utility including the use of WES in diagnosis and decision making

Findings: The median age of disease onset was 4 months (range: 1 month to 13 years) among the 36 children included.

Genetic features: 18/36 patients (50%) received a genetic diagnosis, including 6 novel genetic variants (30%). 7/18 (38.9%) patients harbored variants associated with genes in combined immunodeficiencies with associated or syndromic features.

Clinical utility: The authors describe case-examples of clinical utility of genetic diagnosis, including two patients whose clinical diagnosis was changed after having molecular results. In two patients, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was considered or offered following diagnosis. In one case, predictive neonatal genetic testing of a younger sibling enabled early initiation of intravenous immunoglobulin (IVIG) and prophylactic medications, followed by HSCT at a later state. In one case, prophylactic medication were initiated after molecular diagnoses, leading to reduced symptoms.

Conclusions: The authors conclude the clinical usefulness of WES in IEI was demonstrated, emphasizing it as an effective diagnostic strategy in these genetically heterogeneous disorders.

Branch et al., 2021, Diverse clinical features and diagnostic delay in monogenic inborn errors of immunity: A call for access to genetic testing (Branch et al. 2021)

Study design: Research study at Canadian tertiary care center from 2014 to 2019. Data obtained from retrospective chart review. Population: 43 mainly pediatric patients with genetically confirmed inborn errors of immunity (IEI). Intervention: Whole exome sequencing, targeted gene testing, gene panel or microarray.

Aim: The study aims to present in-depth clinical features of a cohort of 43 genetically confirmed IEI patients from Canada, as well as the impact of genetic sequencing and diagnosis on their management.

Outcomes:

- Clinical utility including diagnosis; treatment; diagnostic delay etc.
- Genetic findings including type, setting and results of genetic testing

Findings:

Clinical utility: The mean age of patients was 9 years (0 to 27 years). The average age at symptom onset was 11.8 months, with syndromic CID presenting earliest and autoinflammatory disorders latest. The patients had significant diagnostic delays, averaging 3.3 years. Patients exhibited diverse manifestations of immune system dysfunction across organ systems, and had demonstrated highly complex medical needs, with on average 7.9 subspecialties involved in their care and 4.9 hospitalizations prior to definitive treatment. The majority of IEI patients were treated with prophylactic antibiotics and/or antifungals (n = 27, 62.8%), intravenous or subcutaneous immunoglobulin (n = 24, 55.8%), and 12 patients (27.9%) received a bone marrow transplant or gene therapy. Overall survival was 86.0% (n = 37) at the time of publication. The highest mortality was seen in syndromic CID. Genetic testing impacted the diagnosis and management in the majority of the patients, providing a diagnosis in 35 patients (81.4%), new treatment plans in 34 patients (79.1%), and affecting prognosis and follow-up in 37 patients (86.0%).

Genetic findings: Whole exome sequencing was the most common initial test (n = 13, 30.2%), followed by targeted gene testing (n = 11, 25.6%), a gene panel (n = 8, 18.6%), and microarray (n = 5, 11.6%).

Conclusions: The authors conclude the study supports the expansion of access to genetic testing for patients with clinical features of IEI, by demonstrating the benefits of genetic testing, as it provided the majority of the patients with a diagnosis, and positively impacted their treatment, follow-up, and prognosis.

Comments: The authors describe study limitations including small cohort size, and limiting to genetically confirmed IEIs, which may reduce its generalizability. The authors note that IEIs are rare disorders, making it complicated to collect enough data to do large cohort analyses. Also, IEIs are very heterogeneous conditions, limiting the generalizability of data within and between cohorts of IEI patients or IEIs as a whole.

Ripen et al., 2021, A single-center pilot study in Malaysia on the clinical utility of whole-exome sequencing for inborn errors of immunity (Ripen et al. 2021)

Study design: Single-center study. Patients recruited from government hospitals across Malaysia between 2016 and 2018. **Population:** 30 children clinically diagnosed with inborn errors of immunity (IEI). **Intervention:** Whole exome sequencing (WES).

Aim: The study aims to use WES to identify the genetic diagnosis in 30 pediatric patients suspected of IEI in Malaysia.

Outcomes:

- Genetic findings
- Clinical utility (case-examples)

Findings: Median age of onset was 1 year (1 month to 10 years). Median duration from age of onset to recruitment for WES was 4 years.

Genetic findings: Genetic diagnosis was attained in 46.7% (14 of 30) of the patients. Of the 15 genetic variants identified, two were novel variants. Genetic findings differed from the provisional clinical diagnoses in seven cases (50.0%).

Clinical findings: Five patients succumbed to their illnesses in mid-study, giving a mortality rate of 16.7%, including one patient with combined immunodeficiencies with associated and syndromic features, where the genetic diagnosis was obtained at a state of disease progression where HSCT was no longer a beneficial option. The authors describe case-examples of clinical utility of genetic diagnosis, including new treatment plans (e.g. access to HSCT of prophylactic medications in one patient each), referral to specialist (rheumatologist resulting in better pain control in one patient), as well as family counseling, carrier detection and prognostication, resulting in overall improved follow-up compliance and management.

Conclusions: A definitive diagnosis was achieved in 46.7% of the cohort, and also revealed a 50% discordance between the provisional clinical diagnosis and the definitive molecular diagnosis. The authors conclude that this illustrates the complexity of diagnosis in patients with heterogeneous clinical features and argues for WES to be used in the diagnosis of IEI, and that the study showed that WES enhances the capacity to diagnose IEI, allowing more patients to receive appropriate therapy and disease management.

Comments: The authors note study-limitations including diverse ethnic backgrounds within the cohort, which, combined with lack of databases reflecting the ethnic diversity, lack of access to parental DNA and to in-vitro functional assays, complicate interpretation.

Hao et al., 2021, Exome sequencing as the first-tier test for pediatric respiratory diseases: A single-center study (Hao et al. 2021)

Study design: Single-center study. Patients recruited from Beijing Children's Hospital from May 2018

to January 2020. **Population:** 107 hospitalized children with respiratory involvement and suspected genetic disorders. **Intervention:** Exome sequencing (ES) for suspected monogenic disorders, combined with copy number variants sequencing (CNV-seq) in suspected syndromic disorders.

Aim: The study aimed to demonstrate the clinical utility of ES as a first-tier test by evaluating the diagnostic yields of ES for inherited diseases with respiratory symptoms.

Outcomes:

- Genetic findings including diagnostic yield
- Clinical utility including case-examples

Findings: The median age of the 107 patients was 15 months (1 month to 18 years).

Genetic findings: ES was performed in 96/107 patients (89.7%) mainly with respiratory symptoms. In 11 (10.3%) with multiple congenital malformations or syndromic phenotypes ES and CNV-seq were performed. The overall diagnostic yield was 34.6% (37/107). 37.2% (19/51) SNVs and CNVs were novel.

Clinical utility: The most frequent disorders in the cohort were primary immunodeficiency disease (PIDs) (18/37, 48.6%), primary ciliary dyskinesia (PCD) (9/37, 24.3%) and syndromic disorders 16.2% (6/37). The molecular diagnoses provided a definitive diagnosis in 21.6% of patients (8/37) with no prior clinical diagnosis due to nonspecific phenotypes; changed the initial diagnosis in 8.1% (3/37); confirmed the clinical diagnosis and specified subtypes for which specific treatment options in 40.5% (15/37), and confirmed the clinical diagnosis in 29.7% (11/37). A review of the directive outcomes showed change in the clinical management based on the genetic diagnosis in the following aspects: (i) treatment planning (18/37, 48.6%); (ii) further examination of the respiratory system (7/37, 18.9%); (iii) referral for systemic evaluation (7/37, 18.9%); (iv) provision of appropriate genetic counseling (5/37, 13.5%). The authors describe case-examples of clinical utility of molecular diagnoses, including new treatment plans (e.g. recommendation of bone marrow transplantation in 12 patients), referral to specialists and additional diagnostic studies in 1 patient, and provided timely diagnosis and thus avoiding invasive lung biopsy and allowed specific therapies and even referral for lung transplantation if indicated in 1 patient.

Conclusions: The authors conclude that the clinical heterogeneity and complex etiology of the respiratory disorders made ES a valuable first-tier diagnostic tool to rapidly identify molecular defects and provide a helpful diagnostic strategy for further individualized patient care and personalized genetic counseling in pediatric respiratory medicine.

Comments: The authors note study-limitations including ES as a first-tier test that increases the complexity of data analysis and interpretation, particularly related to (i) the interpretation of secondary findings; (ii) the evaluation of de novo or null variants in the nonestablished disease genes; (iii) increased number and interpretation of variants of uncertain significance (VUS) in genes related to the primary phenotype.

Engelbrecht et al., 2021, Clinical Utility of Whole Exome Sequencing and Targeted Panels for the Identification of Inborn Errors of Immunity in a Resource-Constrained Setting (Engelbrecht et al. 2021)

Study design: Single-center study. Patients recruited over an 8 year period (2013-2020) at a tertiary level hospital in South Africa. **Population:** 80 children with suspected inborn errors of immunity (IEI). **Intervention:** Research-based WES and targeted gene panels.

Aim: The study aimed to assess the clinical utility of gene panel testing and/or WES in a South African cohort of patients with suspected IEIs.

Outcomes:

- Genetic findings
- Clinical findings including alterations in clinical management

Findings: 80 children with a broad range of IEIs, mean age 6 years 7 months.

Genetic findings: Overall, a molecular diagnosis was achieved in 30% (24/80) of patients. Of the 52 patients who had panel testing only, a diagnosis was made on 12/26 (46%). For 26 patients that had WES only, 12/52 (23%), had a confirmed molecular diagnosis. Of the two patients who had both panel and WES, a molecular diagnosis was made by WES in one.

Clinical findings: Molecular results significantly altered clinical management in 67% (12/18) of living patients, and could have altered management in 29,1% (7/24) of cases with a molecular diagnosis if referral and diagnosis was made sooner and patients had not died. The authors describe examples of significant changes to health management including 5 patients receiving or qualifying for HSCT; immune replacement therapy (n=18); referral for malignancy screening (n=4) or other clinical surveillances (n=11); prophylactic medications (n=12); or other clinical implications such as to avoid live vaccines (n=1), potential being candidate for organ transplant (n=1) or eligibility for gene therapy (n=1). In all 24 families, molecular results allowed for accurate genetic counselling, family cascade testing, and potential access to prenatal testing.

Conclusions: The authors conclude that the results highlight the clinical value of expanded genetic testing in IEI and its relevance to understanding the genetic and clinical spectrum of the IEI-related disorders in Africa. Detection rates under 40% illustrate the complexity and heterogeneity of these disorders, especially in an African population, thus highlighting the need for expanded genomic testing and research to further elucidate this.

Comments: The authors note study-limitations including a relatively low detection rate of 30%, relating this to aspects such as: differences in study populations (detections rates reported up to 70% in highly consanguineous populations); testing methods, with gene panels and WES being restricted to a specific subset of genes or only coding regions (exons); or a complex mode of inheritance for IEIs. Also, lower detection rates in the present cohort could also be attributed to genomic testing in a population in which the genome is highly diverse, understudied and poorly understood.

Referencer til evidenssyntesen (1A)

- Al-Tamemi S, Al-Zadjali S, Bruwer Z, Naseem SUR, Al-Siyabi N, et al. 2023. Genetic Causes, Clinical Features, and Survival of Underlying Inborn Errors of Immunity in Omani Patients: a Single-Center Study. *J Clin Immunol*. 43(2):
- Branch A, Modi B, Bahrani B, Hildebrand KJ, Cameron SB, et al. 2021. Diverse clinical features and diagnostic delay in monogenic inborn errors of immunity: A call for access to genetic testing. *Pediatr Allergy Immunol*. 32(8):1796–1803
- EL Hawary RE, Meshaal SS, Abd Elaziz DS, Alkady R, Lotfy S, et al. 2022. Genetic Testing in Egyptian Patients with Inborn Errors of Immunity: a Single-Center Experience. *J Clin Immunol*. 42(5):1051–70
- Engelbrecht C, Urban M, Schoeman M, Paarwater B, van Coller A, et al. 2021. Clinical Utility of Whole Exome Sequencing and Targeted Panels for the Identification of Inborn Errors of Immunity in a Resource-Constrained Setting. *Front Immunol*. 12:
- Hao C, Guo R, Liu J, Hu X, Guo J, et al. 2021. Exome sequencing as the first-tier test for pediatric respiratory diseases: A single-center study. *Hum Mutat*. 42(7):891–900
- Ripen AM, Chear CT, Baharin MF, Nallusamy R, Chan KC, et al. 2021. A single-center pilot study in Malaysia on the clinical utility of whole-exome sequencing for inborn errors of immunity. *Clin Exp Immunol*. 206(2):119–28
- Similuk MN, Yan J, Ghosh R, Oler AJ, Franco LM, et al. 2022. Clinical exome sequencing of 1000 families with complex immune phenotypes: Toward comprehensive genomic evaluations. *J Allergy Clin Immunol*. 150(4):947–54
- Tengsujaritkul M, Suratannon N, Ittiwut C, Ittiwut R, Chatchatee P, et al. 2022. Phenotypic heterogeneity and genotypic spectrum of inborn errors of immunity identified through whole exome sequencing in a Thai patient cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 33(1):
- Yska HAF, Elsink K, Kuijpers TW, Frederix GWJJ, van Gijn ME, van Montfrans JM. 2019. Diagnostic Yield of Next Generation Sequencing in Genetically Undiagnosed Patients with Primary Immunodeficiencies: a Systematic Review. *J Clin Immunol*. 39(6):577–91

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

Primærlitteratur (n=11)

Abolhassani H, Delavari S, Landegren N, Shokri S, Bastard P, Du L, Zuo F, Hajebi R, Abolnezhadian F, Iranparast S, Modaresi M, Vosughimotlagh A, Salami F, Aranda-Guillén M, Cobat A, Marcotte H, Zhang SY, Zhang Q, Rezaei N, Casanova JL, Kämpe O, Hammarström L, Pan-Hammarström Q. Genetic and immunologic evaluation of children with inborn errors of immunity and severe or critical COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Nov;150(5):1059-1073.

Hebert A, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers JHM, Koenen HJPM, Zonneveld-Huijssoon E, Henriët SSV, Scharthorjé EJH, Hoppenreijs EPAH, Leenders EKSM, Janssen EJM, Santen GWE, de Munnik SA, van Reijmersdal SV, van Rijssen E, Kersten S, Netea MG, Smeets RL, van de Veerdonk FL, Hoischen A, van der Made CI. Trio-based whole exome sequencing in patients with suspected sporadic inborn errors of immunity: A retrospective cohort study. *Elife*. 2022 Oct 17;11:e78469.

Karimi E, Mahmoudian F, Reyes SOL, Bargir UA, Madkaikar M, Artac H, Sabzevari A, Lu N, Azizi G, Abolhassani H. Approach to genetic diagnosis of inborn errors of immunity through next-generation sequencing. *Mol Immunol*. 2021 Sep;137:57-66.

Lee K, Abraham RS. Next-generation sequencing for inborn errors of immunity. *Hum Immunol*. 2021 Nov;82(11):871-882.

Mørup SB, Nazaryan-Petersen L, Gabrielaite M, Reekie J, Marquart HV, Hartling HJ, Marvig RL, Katzenstein TL, Masmias TN, Lundgren J, Murray DD, Helleberg M, Borgwardt L. Added Value of Reanalysis of Whole Exome- and Whole Genome Sequencing Data From Patients Suspected of Primary Immune Deficiency Using an Extended Gene Panel and Structural Variation Calling. *Front Immunol*. 2022 Jun 30;13:906328.

Platt CD, Zaman F, Bainter W, Stafstrom K, Almutairi A, Reigle M, Weeks S, Geha RS, Chou J; International Consortium for Immunodeficiencies. Efficacy and economics of targeted panel versus whole-exome sequencing in 878 patients with suspected primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb;147(2):723-726.

Raymond LS, Leiding J, Forbes-Satter LR. Diagnostic Modalities in Primary Immunodeficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Aug;63(1):90-98.

Shendi HM, Al Kuwaiti AA, Al Dhaheri AD, Al-Hammadi S. The Spectrum of Inborn Errors of Immunity in the United Arab Emirates: 5 Year Experience in a Tertiary Center. *Front Immunol*. 2022 Jan 31;13:837243.

Stranneheim H, Lagerstedt-Robinson K, Magnusson M, Kvarnung M, Nilsson D, Lesko N, Engvall M, Anderlid BM, Arnell H, Johansson CB, Barbaro M, Björck E, Bruhn H, Eisfeldt J, Freyer C, Grigelioniene G, Gustavsson P, Hammarsjö A, Hellström-Pigg M, Iwarsson E, Jemt A, Laaksonen M, Enoksson SL, Malmgren H, Naess K, Nordenskjöld M, Oscarson M, Pettersson M, Rasi C, Rosenbaum A, Sahlin E, Sardh E, Stöddberg T, Tesi B, Tham E, Thonberg H, Töhönen V, von Döbeln U, Vassiliou D, Vonlanthen S, Wikström AC, Wincent J, Winqvist O, Wredenberg A, Ygberg S, Zetterström RH, Marits P, Soller MJ, Nordgren A, Wirta V, Lindstrand A, Wedell A. Integration of whole genome sequencing into a healthcare setting: high diagnostic rates across multiple clinical entities in 3219 rare disease patients. *Genome Med*. 2021 Mar 17;13(1):40.

Vorstevelde EE, Hoischen A, van der Made CI. Next-Generation Sequencing in the Field of Primary Immunodeficiencies: Current Yield, Challenges, and Future Perspectives. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Oct;61(2):212-225.

Wan R, Schieck M, Caballero-Oteyza A, Hofmann W, Cochino AV, Shcherbina A, Sherkat R, Wache-Mainier C, Fernandez A, Sultan M, Illig T, Grimbacher B, Proietti M, Steinemann D. Copy Number Analysis in a Large Cohort Suggestive of Inborn Errors of Immunity Indicates a Wide Spectrum of Relevant Chromosomal Losses and Gains. *J Clin Immunol*. 2022 Jul;42(5):1083-1092.

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

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

Nye/supplerende referencer fremsendt af specialistnetværket efter 1. møde om evaluering af patientgruppen	Vurdering efter screening (1A/1B/2)	Baggrund for vurdering
Phenotypic heterogeneity and genotypic spectrum of inborn errors of immunity identified through whole exome sequencing in a Thai patient cohort. Tengsujaritkul M, Suratannon N, Ittiwut C, Ittiwut R, Chatchatee P, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> . 2022 Jan;33(1):e13701.	1A	Opfylder inklusionskriterier
Clinical Utility of Whole Exome Sequencing and Targeted Panels for the Identification of Inborn Errors of Immunity in a Resource-Constrained Setting. Engelbrecht C, Urban M, Schoeman M, Paarwater B, van Coller A, Abraham DR, Cornelissen H, Glashoff R, Esser M, Möller M, Kinnear C, Glanzmann B. <i>Front Immunol</i> . 2021 May 21;12:665621.	1A	Opfylder inklusionskriterier
Efficacy and economics of targeted panel versus whole-exome sequencing in 878 patients with suspected primary immunodeficiency. Platt CD, Zaman F, Bainter W, Stafstrom K, Almutairi A, Reigle M, Weeks S, Geha RS, Chou J; International Consortium for Immunodeficiencies. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2021 Feb;147(2):723-726.	1B	Diagnostisk udbytte og økonomi, ikke klinisk effekt (eksklusion O)
Added Value of Reanalysis of Whole Exome- and Whole Genome Sequencing Data From Patients Suspected of Primary Immune Deficiency Using an Extended Gene Panel and Structural Variation Calling. Mørup SB, Nazaryan-Petersen L, Gabrielaite M, Reekie J, Marquart HV, Hartling HJ, Marvig RL, Katzenstein TL, Masmás TN, Lundgren J, Murray DD, Helleberg M, Borgwardt L. <i>Front Immunol</i> . 2022 Jun 30;13:906328.	1B	Diagnostisk udbytte, ikke klinisk effekt (eksklusion O)
A novel DOCK2 variant in siblings with severe combined immunodeficiency. Bruusgaard-Mouritsen MA, Masmás T, Borgwardt L, Nazaryan-Petersen L, Heilmann C, Madsen HO, Vibeke Marquart H. <i>Scand J Immunol</i> . 2022 Dec 21:e13243.	2	Publikationstype (letter), snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)

Whole-exome sequencing identified a homozygous novel RAG1 mutation in a child with omenn syndrome. Wang W, Wang J, Wang J, Liu J, Pei J, Li W, Wang Y, Banerjee S, Xu R, Meng Z, Yi B. Allergol Immunopathol (Madr). 2022 Nov 1;50(6):32-46.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)
Clinical and Mutation Description of the First Iranian Cohort of Infantile Inflammatory Bowel Disease: The Iranian Primary Immunodeficiency Registry (IPIIDR). Rahmani F, Rayzan E, Rahmani MR, Shahkarami S, Zoghi S, Rezaei A, Aryan Z, Najafi M, Rohlf M, Jeske T, Aflatoonian M, Chavoshzadeh Z, Farahmand F, Motamed F, Rohani P, Alimadadi H, Mahdavian A, Mansouri M, Tavakol M, Vanderberg M, Kotlarz D, Klein C, Rezaei N. Immunol Invest. 2021 May;50(4):445-459.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)
Hyper-IgE Syndrome due to an Elusive Novel Intronic Homozygous Variant in DOCK8. Tangye SG, Gray PE, Pillay BA, Yap JY, Figgett WA, Reeves J, Kummerfeld SK, Stoddard J, Uzel G, Jing H, Su HC, Campbell DE, Sullivan A, Burnett L, Peake J, Ma CS. J Clin Immunol. 2022 Jan;42(1):119-129.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)
Chédiak-Higashi syndrome presenting as a hereditary spastic paraplegia. Koh K, Tsuchiya M, Ishiura H, Shimazaki H, Nakamura T, Hara H, Suzuyama K, Takahashi M, Tsuji S, Takiyama Y; Japan Spastic Paraplegia Research Consortium. J Hum Genet. 2022 Feb;67(2):119-121.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)
RNA sequencing combining with whole exome sequencing reveals a compound heterozygous variant in ATM in a girl with atypical ataxia-telangiectasia. Gu C, Wang H, Shu J, Zheng J, Li D, Cai C, Zhang P. Clin Chim Acta. 2021 Dec;523:6-9.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)
Autosomal recessive hyper-IgE syndrome caused by DOCK8 gene mutation with new clinical features: a case report. Yang J, Liu Y. BMC Neurol. 2021 Jul 23;21(1):288.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)
Multisystem inflammation and susceptibility to viral infections in human ZNFX1 deficiency. Vavassori S, Chou J, Faletti LE, Haunerding V et al. J Allergy Clin Immunol. 2021 Aug;148(2):381-393.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)
Evidence for pathogenicity of variant ATM Val1729Leu in a family with ataxia telangiectasia. Shalash AS, Rösler TW, Salama M, Pendziwiat M, Müller SH, Hopfner F, Höglinger GU, Kühlenbäumer G. Neurogenetics. 2021 May;22(2):143-147.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)
Functional and structural analysis of cytokine-selective IL6ST defects that cause recessive hyper-IgE syndrome. Chen YH, Zastrow DB, Metcalfe RD, Gartner L, Krause F, Morton CJ, Marwaha S, Fresard L, Huang Y, Zhao C, McCormack C, Bick D, Worthey EA, Eng CM, Gold J, Undiagnosed Diseases Network, Montgomery SB, Fisher PG, Ashley EA, Wheeler MT, Parker MW, Shanmugasundaram V, Putoczki TL, Schmidt-Arras D, Laurence A, Bernstein JA, Griffin MDW, Uhlig HH. J Allergy Clin Immunol. 2021 Aug;148(2):585-598.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)

Novel Variants of DOCK8 Deficiency in a Case Series of Iranian Patients. Momtazmanesh S, Rayzan E, Zoghi S, Shahkarami S, Molatefi R, Moham-madzadeh I, Ghaffari J, Mahmoudi H, Dmytrus J, Segarra-Roca A, Somekh I, Witzel M, Hauck F, Boztug K, Klein C, Rezaei N. <i>Endocr Metab Immune Disord Drug Targets</i> . 2022;22(1):159-168.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)
Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J, Meinke P. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2021 Oct;148(4):1041-1048.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)
Uncontrolled Epstein-Barr Virus as an Atypical Presentation of Deficiency in ADA2 (DADA2). Brooks JP, Rice AJ, Ji W, Lanahan SM, Konstantino M, Dara J, Hershfield MS, Cruickshank A, Dokmeci E, Lakhani S, Lucas CL. <i>J Clin Immunol</i> . 2021 Apr;41(3):680-683.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)
CXXC5 variant in an immunodeficient patient with a progressive loss of hematopoietic cells. Joshi HR, Hill HR, Asch J, Margraf RL, Coonrod E, Durtschi J, Zhou Q, He X, Voelkerding KV, Kumánovics A. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2021 Apr;147(4):1504-1507.e8.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)
Immunodeficiency in a patient with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I as compared to Roifman syndrome. Hagiwara H, Matsumoto H, Uematsu K, Zaha K, Sekinaka Y, Miyake N, Matsumoto N, Nonoyama S. <i>Brain Dev</i> . 2021 Feb;43(2):337-342.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)
Whole-exome sequencing of T- B+ severe combined immunodeficiency in Egyptian infants, JAK3 predominance and novel variants. El Hawary R, Meshaal S, Mauracher AA, Opitz L, Abd Elaziz D, Lotfy S, Eldash A, Boutros J, Galal N, Pachlopnik Schmid J, Elmarsafy A. <i>Clin Exp Immunol</i> . 2021 Mar;203(3):448-457.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)
The value of whole exome sequencing for genetic diagnosis in a patient with Bloom syndrome. Cottrell E, Ladha T, Borysewicz-Sańczyk H, Sawicka B, Savage MO, Bos-sowski AT, Storr HL. <i>J Endocrinol Invest</i> . 2021 Jun;44(6):1331-1334.	2	Snævert fokus (fx enkelt gen/tilstand)

Referencer fra anbefalinger for patientgruppen *primær immundefekt*

Ingen referencer angivet.

Referencer fra de fire indstillinger for patientgruppen *primær immundefekt*

Alle referencer fra de fire indstillinger er screenet som led i forberedelse til litteraturgennemgang for patientgruppen primær immundefekt.

Ingen af referencerne er inkluderet i den endelige litteraturgennemgang, da de falder udenfor de generelle inklusionskriterier (fx publikationstidspunkt) og/eller ikke omfattet af kriterierne beskrevet i PICO.

Indstilling 1

Dokumentation for forventet klinisk effekt af helgenomsekventering – implikationer for diagnostik, behandling og forebyggelse, inklusiv europæiske og amerikanske guidelines

* Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Epub 2019/02/19. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004. PMID: 30776527.

* Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT et al. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov;136(5):1186-205.e1-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049. Epub 2015 Sep 12. PMID: 26371839

Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119(7):1650-7. Epub 2011/12/20. doi: 10.1182/blood-2011-09-377945. PubMed PMID: 22180439; PubMed Central PMCID: PMC3286343.

Maffucci P, Fillion CA, Boisson B, Itan Y, Shang L, Casanova JL, et al. Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2016;7:220. Epub 2016/07/06. doi: 10.3389/fimmu.2016.00220. PubMed PMID: 27379089; PubMed Central PMCID: PMC4903998.

Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):957-69. Epub 2016/10/11. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.003. PubMed PMID: 27720020; PubMed Central PMCID: PMC45074686.

Woellner C, Gertz EM, Schaffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker EO, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):424-32 e8. Epub 2010/02/18. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.059. PubMed PMID: 20159255; PubMed Central PMCID: PMC2878129.

Dickinson RE, Griffin H, Bigley V, Reynard LN, Hussain R, Haniffa M, Lakey et al. Exome sequencing identifies GATA-2 mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *Blood*. 2011 Sep 8;118(10):2656-8. doi: 10.1182/blood-2011-06-360313. Epub 2011 Jul 15. PMID: 21765025.

Dinareello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol*. 2013 Dec 15;25(6):469-84. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.008. Epub 2013.

Lim HK, Seppänen M, Hautala T, Ciancanelli MJ, Itan Y, Lafaille FG et al. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. *Neurology*. 2014 Nov 18;83(21):1888-97. doi: 10.1212/WNL.0000000000000999. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25339207.

Papa R, Rusmini M, Volpi S, Caorsi R, Picco P, Grossi A, Caroli et al. Next generation sequencing panel in undifferentiated autoinflammatory diseases identifies patients with colchicine-responder recurrent fevers. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jul 19. pii: kez270. doi: 10.1093/rheumatology/kez270.

10 selected publications with relevance for genetic examination and diagnosis of patients with primary immunodeficiencies and autoinflammatory diseases

1. Andersen LL, Mørk N, Reinert LS, Kofod-Olsen E, Narita R, Jørgensen SE, Skipper KA, Höning K, Gad HH, Østergaard L, Ørntoft TF, Hornung V, Paludan SR, Mikkelsen JG, Fujita T, Christiansen M, Hartmann R, Mogensen TH. (2015). Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis. *Journal of Experimental Medicine*. 212:1371-9. (IF: 10.9)

2. Jørgensen SE, Bøttger P, Kofod-Olsen E, Holm M, Mørk N, Ørntoft TF, Sørensen UBS, Bernth-Jensen JM, Herlin T, Veirum J, Larsen CS, Østergaard LJ, Hartmann R, Christiansen M, Mogensen TH. (2016). Ectodermal dysplasia with immunodeficiency caused by a branch-point mutation in IKBKG/NEMO. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 138(6):1706-1709. (IF: 14.1)

3. Christiansen M, Amann S, Speckmann C, Mogensen TH. (2016). XIAP deficiency and MEFV variants resulting in an autoinflammatory lymphoproliferative syndrome. *BMJ Case reports*. 2016. 28;2016. pii: bcr2016216922.
4. Ogunjimi B, Zhang SY, Sørensen K, et al..... Mogensen TH (2017). Inborn errors in RNA polymerase III underlie severe varicella zoster virus infections. *Journal of Clinical Investigation*. 127:3543-3556. (IF: 12.3)
5. Carter-Timofte M, Hansen AF, Mardahl M, Fribourg S, Rapaport F, Zhang S-Y, Casanova J-L, Paludan SR, Christiansen M, Larsen CS, Mogensen TH (2018) Varicella-zoster virus CNS vasculitis and RNA polymerase III gene mutation in identical twins. *Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation* 2018;5:e500. (IF: 7.4)
6. Mardahl M, Jørgensen SE, Schneider A, Raaschou-Jensen K, Holm M, Veirum J, Kristensen TK, Johansen IS, Christensen M, Assing K, Mogensen TH (2019). Impaired immune responses to herpesviruses and microbial ligands in patients with MonoMAC. *British Journal of Haematology* 186:471-476. (IF: 5.2)
7. Thomsen MM, Jørgensen SE, Storgaard M, Kristensen LS, Gjedsted J, Christiansen M, Gad HH, Hartmann R, and Mogensen TH (2019). Identification of an IRF3 variant and defective antiviral interferon responses in a patient with severe influenza. *Eur J. Immunol*. doi: 10.1002/eji.201848083. (IF:4.7)
8. Lafaille FG, Harschnitz O, Lee YS, Zhang P.....Mogensen TH.....Casanova J-L, and Zhang S-Y. (2019). Human cell-intrinsic immunity to HSV-1 in the central nervous system depends on small nucleolar RNA31. *Nature Medicine*. In press (IF: 32.6)
9. Herlin T, Jørgensen SE, Høst C, Mitchell PS, Christensen MH, PhD, Laustsen M, 6, Larsen DA, Schmidt FI, Christiansen M, and Mogensen TH. (2019). Autoinflammatory disease with corneal and mucosal dyskeratosis caused by a novel NLRP1 variant. *Rheumatology*. In press. (IF: 5.2)
10. Christiansen M, Offersen R, Bernth Jensen JM, Petersen MS, Larsen CS, and Mogensen TH. (2019) Identification of novel genetic variants in CVID patients with autoimmunity, autoinflammation or malignancy. *Frontiers in Immunol*. In revision. (IF: 5.5).

Indstilling 2

Udvalgte relevante referencer

Stray-Pedersen A, Sorte HS, et al. Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jan;139(1):232-245.

Richardson AM, Moyer AM, Hasadsri L, Abraham RS. Diagnostic Tools for Inborn Errors of Human Immunity (Primary Immunodeficiencies and Immune Dysregulatory Diseases). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018 Feb 22;18(3):19.

Dvorak CC, Haddad E, et al. The genetic landscape of severe combined immunodeficiency in the United States and Canada in the current era (2010-2018). *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):405-407.

Indstilling 3

Ingen referencer angivet.

Indstilling 4

Dokumentation for forventet klinisk effekt af helgenomsekventering – implikationer for diagnostik, behandling og forebyggelse, inklusiv europæiske og amerikanske guidelines

* Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for

Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Epub 2019/02/19. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004. PMID: 30776527.

* Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT et al. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Nov;136(5):1186-205.e1-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049. Epub 2015 Sep 12. PMID: 26371839

Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012;119(7):1650-7. Epub 2011/12/20. doi: 10.1182/blood-2011-09-377945. PubMed PMID: 22180439; PubMed Central PMCID: PMC3286343.

Maffucci P, Fillion CA, Boisson B, Itan Y, Shang L, Casanova JL, et al. Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2016;7:220. Epub 2016/07/06. doi: 10.3389/fimmu.2016.00220. PubMed PMID: 27379089; PubMed Central PMCID: PMC4903998.

Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):957-69. Epub 2016/10/11. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.003. PubMed PMID: 27720020; PubMed Central PMCID: PMC4903998.

Woellner C, Gertz EM, Schaffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker EO, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):424-32 e8. Epub 2010/02/18. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.059. PubMed PMID: 20159255; PubMed Central PMCID: PMC2878129.

Dickinson RE, Griffin H, Bigley V, Reynard LN, Hussain R, Haniffa M, Lakey et al. Exome sequencing identifies GATA-2 mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *Blood.* 2011 Sep 8;118(10):2656-8. doi: 10.1182/blood-2011-06-360313. Epub 2011 Jul 15. PMID: 21765025.

Dinareello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol.* 2013 Dec 15;25(6):469-84. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.008. Epub 2013.

Lim HK, Seppänen M, Hautala T, Ciancanelli MJ, Itan Y, Lafaille FG et al. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. *Neurology.* 2014 Nov 18;83(21):1888-97. doi: 10.1212/WNL.0000000000000999. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25339207.

Papa R, Rusmini M, Volpi S, Caorsi R, Picco P, Grossi A, Caroli et al. Next generation sequencing panel in undifferentiated autoinflammatory diseases identifies patients with colchicine-responder recurrent fevers. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jul 19. pii: kez270. doi: 10.1093/rheumatology/kez270.

Almlöf JC, Nystedt S, Leonard D, Eloranta ML, Grosso G, Sjöwall C, Bengtsson AA, Jonsen A, Gunnarsson I, Svenungsson E, Ronnblom L, Sandling JK, Syvänen AC. Whole-genome sequencing identifies complex contributions to genetic risk by variants in genes causing monogenic systemic lupus erythematosus. *Hum Genet.* 2019;138(2):141-50.

Leffers HCB, Lange T, Collins C, Ulf-Møller CJ, Jacobsen S. The study of interactions between genome and exposome in the development of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2019;18(4):382-92.

10 selected recent publications with relevance for genetic examination and diagnosis of patients with primary immunodeficiency (PID) and autoimmunity/autoinflammatory diseases

1. Ekenberg C, Tang MH, Zucco AG, Murray DD, MacPherson CR, Hu X, Sherman BT, Losso MH, Wood R,

- Paredes R, Molina JM, Helleberg M, Jina N, Kityo CM, Florence E, Polizzotto MN, Neaton JD, Lane HC, Lundgren JD. Association Between Single-Nucleotide Polymorphisms in HLA Alleles and Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Load in Demographically Diverse, Antiretroviral Therapy-Naïve Participants From the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment Trial. *J Infect Dis*. 2019 Sep 13;220(8):1325-1334.
2. Borges ÁH, Neuhaus J, Sharma S, Neaton JD, Henry K, Anagnostou O, Staub T, Emery S, Lundgren JD; INSIGHT SMART; START Study Groups. The Effect of Interrupted/Deferred Antiretroviral Therapy on Disease Risk: A SMART and START Combined Analysis. *J Infect Dis*. 2019 Jan 7;219(2):254-263.
3. Nissen SK, Christiansen M, Helleberg M, Kjær K, Jørgensen SE, Gerstoft J, Katzenstein TL, Benfield T, Kronborg G, Larsen CS, Laursen A, Pedersen G, Jakobsen MR, Tolstrup M, Mogensen TH. Whole Exome Sequencing of HIV-1 long-term non-progressors identifies rare variants in genes encoding innate immune sensors and signaling molecules. *Sci Rep*. 2018 Oct 15;8(1):15253.
4. Nissen SK, Pedersen JG, Helleberg M, Kjær K, Thavachelvam K, Obel N, Tolstrup M, Jakobsen MR, Mogensen TH. Multiple Homozygous Variants in the STING-Encoding TMEM173 Gene in HIV Long-Term Non-progressors. *J Immunol*. 2018 May 15;200(10):3372-3382.
5. Hartling HJ, Ryder LP, Ullum H, Ødum N, Nielsen SD. Gene variation in IL-7 receptor (IL-7R) α affects IL-7R response in CD4⁺ T cells in HIV-infected individuals. *Sci Rep*. 2017 Feb 9;7:42036.
6. Hartling HJ, Thørner LW, Erikstrup C, Harritshøj LH, Kronborg G, Pedersen C, Larsen CS, Helleberg M, Gerstoft J, Obel N, Ullum H, Nielsen SD. Polymorphism in interleukin-7 receptor α gene is associated with faster CD4⁺ T-cell recovery after initiation of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014 Jul 31;28(12):1739-48.
7. Redd AD, Helleberg M, Sievers M, Schmidt SD, Doria-Rose NA, Bruno D, Traeger S, Martens C, Fonager J, Kronborg G, Packman Z, Mascola JR, Porcella SF, Gerstoft J, Quinn TC. Limited anti-HIV neutralizing antibody breadth and potency before and after HIV superinfection in Danish men who have sex with men. *Infect Dis (Lond)*. 2019 Jan;51(1):56-61.
8. Dimopoulou C, Lundgren JD, Sundal J, Ullum H, Aukrust P, Nielsen FC, Marvig RL. Variant in ERAP1 promoter region is associated with low expression in a patient with a Behçet-like MHC-I-opathy. *Journal of Human Genetics* 2019 (in press)
9. Terrones-Campos C, Ledergerber B, Vogelius IR, Specht L, Helleberg M, Lundgren J. Lymphocyte Count Kinetics, Factors Associated with the End-of-Radiation-Therapy Lymphocyte Count, and Risk of Infection in Patients with Solid Malignant Tumors Treated with Curative-Intent Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Nov 15;105(4):812-823.
10. Tanha N, Hansen RB, Yang J, Lange T, Nielsen CT, Helleberg M, Kamper AL, Faurschou M, Jacobsen S. Lymphopenia and neutropenia are associated with subsequent incident proteinuria in Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2019 Oct 15:1-9.

