

## **Bijlage 1 Onderbouwing Consensus-based leidraad voor het melden van nevenbevindingen in de klinische genetische diagnostiek**

De VKGN en VKGL hebben opdracht gegeven om te komen tot landelijk beleid voor het melden van nevenbevindingen in de klinische genetische diagnostiek. Hiervoor is een werkgroep samengesteld bestaande uit klinisch genetici en laboratorium specialisten klinische genetica uit alle klinisch genetische centra in Nederland en een patiëntvertegenwoordiger vanuit de VSOP.

Deze werkgroep heeft een aantal beleidsregels opgesteld. Dit document is een onderbouwing van deze beleidsregels. Hierin worden de overwegingen weergegeven die onderliggend zijn aan de opgestelde beleidsregels.

Uitgangspunt van deze onderbouwing is de (open) norm die zorgverleners gebiedt te handelen als een goed hulpverlener (WGBO 7;453). Goed hulpverlenerschap houdt in ieder geval het volgende in:

1. Het handelen van de hulpverlener strekt ertoe de gezondheid van zijn patiënten te bewaken en te bevorderen (zorgplicht). Dat kan inhouden dat de patiënt ook wordt gewezen op (het risico op) een ziekte of aandoening die weliswaar buiten het gebied van de initiële hulpvraag ligt, maar die (toevallig) wordt vastgesteld tijdens een diagnostisch traject bij de betrokkene.
2. Een hulpverlener heeft ook een zekere verantwoordelijkheid jegens 'derden', zoals bloedverwanten van de patiënt, ook al hebben die geen hulpvraag bij de hulpverlener neergelegd. Die verantwoordelijkheid houdt in dat derden worden gewaarschuwd voor reële gezondheidsproblemen in de nabije toekomst waartegen iets ondernomen kan worden. Indien aan een patiënt een nevenbevinding is teruggekoppeld staat het beleid richting familieleden beschreven in de [richtlijn](#) Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen.
3. De zorgverlener stelt patiënten niet bloot aan (risico op) schade (het medisch-ethische principe van niet-schaden); de mogelijke voordelen (gezondheidswinst) van terugkoppeling moeten opwegen tegen de nadelen.
4. De zorgverlener handelt op geleide van de hulpvraag van de patiënt. Dit betekent dat hij niet actief op zoek gaat naar (potentiële) gezondheidsproblemen die buiten de hulpvraag van de patiënt liggen. Wel dient hij alert te zijn op (potentiële) gezondheidsproblemen die in zijn blikveld liggen terwijl hij de hulpvraag van zijn patiënt beantwoordt (zorgplicht) en dient hij de patiënt ook daarover te informeren (informatieplicht).
5. De autonomie van de patiënt is het uitgangspunt van het doen en laten van de zorgverlener. De autonomie van de patiënt brengt mee dat de patiënt op basis van goede voorlichting het recht heeft zelf te bepalen of hij wel of niet in kennis wil worden gesteld van een nevenbevinding.

### Toepassingsgebied

#### **Het beleid is van toepassing op varianten die gevonden worden met exoom- en genoomsequencing**

Er zijn al richtlijnen voor het melden van nevenbevindingen in de klinische genetische diagnostiek. Omdat NIPT officieel nog in een onderzoeksfase is, is het acceptabel dat daar ander beleid gevoerd wordt. Voor arrays is dit lastiger te verantwoorden, omdat copy number variants (CNV) nu ook met exoom- en genoomsequencing worden gevonden. Zie de [richtlijn](#) Counseling bij genoombrede detectie van chromosoomveranderingen (CNV) middels array of NGS diagnostiek. Wanneer er in een exoom of genoom een CNV als nevenbevinding wordt gedetecteerd, is het advies om deze [richtlijn](#) te raadplegen.

Counseling voor array diagnostiek of genpanels (targeted NGS of een exoom gevolgd door analyse van een genpanel) gebeurt niet altijd door een klinisch geneticus. Hoewel het risico op nevenbevindingen als het goed is wel wordt besproken, worden in de praktijk geen 'opt-in'/'opt-out' opties aangeboden. Indien er bij een dergelijke test een nevenbevinding is, kan wel gekozen worden voor het volgen van het hier beschreven beleid met de default opties.

### **Het beleid is van toepassing op nevenbevindingen in de postnatale setting**

Hoewel de testen voor *prenatale diagnostiek* ook steeds vaker WES-gebaseerd zijn, waarbij dus hetzelfde risico op nevenbevindingen geldt, kunnen de aangeboden 'opt-in' en 'opt-out' opties niet zonder meer worden toegepast. Er volgt een aanvulling op deze leidraad met betrekking tot prenatale diagnostiek.

### **Alleen genetische varianten waarvoor er voldoende bewijs voor pathogeniciteit is, worden als beschouwd als nevenbevinding**

Op de zorgverlener rust een zorgplicht en een informatieplicht, maar deze behoort tegelijkertijd geen nodeloze onrust en zorgen bij de patiënte te veroorzaken ('niet schaden'). De gezondheid van de patiënt kan niet zonder meer worden bevorderd door het terugkoppelen van varianten die zeker of waarschijnlijk geen ziekte veroorzaken of waarvan niet bekend is of ze een ziekte veroorzaken. Daarbij is het aannemelijk dat het terugkoppelen van dergelijke varianten bij betrokkenen kan leiden tot onrust en onzekerheid (schade). Bij hoge uitzondering kan een klasse 3 variant gemeld worden. Bijvoorbeeld als er een diagnostische, gevalideerde functionele test beschikbaar is welke duidelijkheid kan geven of de variant al dan niet ziekte veroorzakend is. Hiervoor is soms aanvullend materiaal nodig (bijvoorbeeld urine, plasma).

### **Alleen varianten waar niet actief naar gezocht is tijdens de analyse van genetische data worden beschouwd als nevenbevinding**

- Als er actief wordt gezocht naar bevindingen die niet relevant zijn voor de klinische vraagstelling (die buiten het gebied van de initiële hulpvraag liggen), dan zijn het geen nevenbevindingen maar secondary findings. In Nederland wordt dit niet gedaan maar in Amerika wordt dit wel geadviseerd (ACMG lijst). Het actief zoeken naar secondary findings wordt ook wel opportunistisch screenen genoemd (1).
- Wanneer expliciet naar additionele varianten gezocht wordt in het kader van een therapeutische keuze, wordt dit in de pre-test counseling ook zo benoemd (bijvoorbeeld PARP-remmers bij BRCA mutatie). Ook in dit geval gaat het niet om een nevenbevinding; er wordt immers actief gezocht naar deze varianten.

### **Taken/verantwoordelijkheden**

- De laboratorium specialist klinische genetica die op een nevenbevinding stuit, dient deze te melden aan de lokale commissie nevenbevindingen.
- De commissie heeft de verantwoordelijkheid om door laboratorium specialisten ingebrachte potentiële nevenbevindingen te bespreken en te beoordelen, waarbij de aanvrager in de gelegenheid wordt gesteld om aan de bespreking deel te nemen. De commissie adviseert de aanvrager vervolgens om de nevenbevinding al dan niet te melden aan de patiënt.

- De aanvrager moet op de hoogte zijn van alle nevenbevindingen, ook al heeft de patiënt voor een 'opt-out' gekozen. De aanvrager is eindverantwoordelijk voor het wel/niet melden van de nevenbevinding en laat zich daarbij ondersteunen door een advies van de commissie.

### Beleidsregels

#### **Beleidsregel 1: Nevenbevindingen worden in principe in hetzelfde tijdsbestek als de uitslag van exoom- of genoom sequencing aan de patiënt teruggekoppeld.**

Het signaleren en rapporteren van nevenbevindingen nadat een diagnostisch traject is afgerond zou betekenen dat de zorgverlener buiten de hulpvraag van de patiënt treedt terwijl er op dat moment geen behandelrelatie meer is. Het op een onverwacht moment actief benaderen van een patiënt zou kunnen worden beschouwd als een (ongewenste) inbreuk op de privésfeer. Om die reden verdient het de voorkeur nevenbevindingen tijdig terug te koppelen.

Er zijn echter situaties denkbaar waarin een nevenbevinding wordt gedaan nadat het diagnostische traject is afgerond. In deze gevallen is het aan de aanvrager om beargumenteerd af te wijken van het beleid en de nevenbevinding eventueel mee te delen als er geen behandelrelatie meer is ('duty to recontact'(2)). Een voorbeeld van een dergelijke nevenbevinding is een herclassificatie van een variant die in eerste instantie NIET gemeld is omdat het om een klasse 1, 2 of 3 variant ging, en later alsnog pathogeen blijkt. Een dergelijke 'upgrade' van varianten door een laboratorium is vaak niet te herleiden tot individuele patiënten, omdat meestal alleen gerapporteerde varianten worden geregistreerd in ziekenhuisinformatiesystemen. Indien de variant wel herleidbaar is tot een patiënt, dient het laboratorium de variant te melden bij de commissie nevenbevindingen. Het laboratorium heeft echter geen plicht om actief terug te zoeken om welke patiënten het gaat.

Als een patiënt ten onrechte rondloopt met een (potentieel) gezondheidsprobleem dat (door herclassificatie) niet meer relevant is, is het juist goed medisch handelen om de patiënt hierover te informeren. Door een patiënt ervan op de hoogte te stellen dat een nevenbevinding bij nader inzien geen nevenbevinding is, wordt de schade (in de vorm van onnodige onzekerheid en ongerustheid, nadelige sociale en maatschappelijke gevolgen en onnodig medisch handelen) voorkomen.

#### **Beleidsregel 2: Nevenbevindingen betreffende een ziektebeeld welke door medisch ingrijpen beïnvloedbaar is, worden ALTIJD teruggekoppeld tenzij er sprake is van een opt-out.\***

*\* De keuze van de patiënt om NIET op de hoogte te worden gebracht van nevenbevindingen, via een 'opt-out' methode voorafgaand aan de genetische test, moet gerespecteerd worden. Bij kinderen tussen de 12 en 16 jaar moeten het kind en de ouders gezamenlijk achter deze keuze staan.*

- De zorgverlener dient zijn patiënt te informeren over risico's en problemen die via medisch ingrijpen kunnen worden beperkt of tegengegaan ('weldoen', 'respect voor autonomie', recht op weten). Geredeneerd vanuit het goed hulpverlenerschap betekent dit dat een patiënt op de hoogte gesteld wordt van een nevenbevinding indien de nevenbevinding 1) duidt op een ziekte of afwijking bij de patiënt, en 2) is verbonden met (of zelfs noopt tot) vervolgacties bij de patiënt, zoals nadere diagnostiek, preventieve maatregelen of behandeling.  
De behandelend arts verleent geen goede zorg wanneer hij zijn patiënt onwetend laat van dergelijke nevenbevindingen (tenzij de patiënt een beroep heeft gedaan op zijn recht om deze bevindingen niet te weten/gekozen heeft voor een 'opt-out').
- Bij het bepalen of een ziektebeeld door medisch ingrijpen beïnvloedbaar is moet altijd recente literatuur geraadpleegd worden.

- De 'opt-out' optie volgt uit respect voor de autonomie van de patiënt. Juridisch schaad je een patiënt door hem een 'opt-out' optie te onthouden. De 'opt-out' kan in zeer hoge uitzondering door de aanvrager worden overruled wanneer er sprake is van ernstig nadeel voor de patiënt of diens familieleden (WGBO 449).
- Indien de patiënt een 'opt-out' voor nevenbevindingen heeft aangekruist zou het laboratorium idealiter deze nevenbevinding niet willen zien. Dit is technisch echter niet altijd mogelijk.
- Nevenbevindingen worden altijd in de commissie besproken. Het eindoordeel om al dan niet te melden aan de patiënt ligt altijd bij de aanvrager, die immers als hoofdbehandelaar van het klinisch-genetisch onderzoek daarvoor eindverantwoordelijk is.
- Betreft het een nevenbevinding bij een patiënt jonger dan 12 jaar en een aandoening die zich op de kinderleeftijd kan openbaren en behandelbaar of te voorkomen is, dan dient de hulpverlener de nevenbevinding te melden, omdat gezondheidsbevorderend handelen voorgegaat boven de wens van de ouders om onwetend te blijven.
- Bij kinderen jonger dan 12 jaar moet een afweging gemaakt worden om een nevenbevinding die een risico geeft voor een ziektebeeld dat tot uiting komt op volwassen leeftijd die medisch beïnvloedbaar is te rapporteren.
  - Argumenten om een nevenbevinding niet te melden zijn het recht op een open toekomst voor het kind en bescherming van de autonomie-rechten van het kind. Het kind wordt niet in de gelegenheid gesteld om op het moment waarop het daartoe in staat is, zelf een weloverwogen beslissing te nemen over het al dan niet geïnformeerd worden over een nevenbevinding.
  - Een argument om een nevenbevinding wel te melden is dat men kan niet waarborgen dat de informatie over een nevenbevinding op volwassen leeftijd bij de patiënt terecht komt (wanneer de patiënt een weloverwogen keuze kan maken). Op die manier loopt de patiënt mogelijk belangrijke informatie mis. Tevens wordt een deel van de patiënten met een verstandelijke beperking nooit wilsbekwaam. Door een nevenbevinding die medisch beïnvloedbaar is niet te melden, worden de patiënt en diens ouders mogelijke behandelingsopties ontnomen.
  - Indien bij trio onderzoek een nevenbevinding bij een ouder wordt waargenomen, wordt dit in het belang van de ouder aan de ouder teruggekoppeld, tenzij deze ouder voor zichzelf 'opt-out' heeft aangegeven. Zo'n bevinding impliceert dan dat het kind dezelfde (waarschijnlijk) pathogene variant heeft. Het komt zelden voor dat het niet medisch relevant is voor ouders.

**Beleidsregel 3: Nevenbevindingen betreffende een aandoening welke NIET door medisch ingrijpen beïnvloedbaar is, worden NIET teruggekoppeld tenzij tenzij er sprake is van een opt-in\*\***

*\*\* De keuze om WEL op de hoogte te worden gebracht van dit type nevenbevindingen, via een 'opt-in' methode voorafgaand aan de genetische test, moet gerespecteerd worden. Bij patiënten <16 jaar is in principe geen opt-in mogelijk.*

Het aanbieden van een opt-in bij nevenbevindingen die niet door medisch ingrijpen beïnvloedbaar zijn, is voor veel klinisch genetische centra in Nederland een grote verandering ten opzichte van de eerdere situatie. De belangrijkste argumenten hiervoor zijn dat er een risico bestaat dat de patiënt door de melding van zo'n nevenbevinding psychisch, sociaal of maatschappelijk wordt geschaad. Mensen hebben een uitgebreide counseling nodig om hierin een bewuste keuze te kunnen maken. Deze uitgebreide counseling is niet proportioneel gezien het doel van de counseling voor NGS

diagnostiek. Onderstaande argumenten geven echter weer waarom een keuze voor 'opt-in' wel gerespecteerd moet worden:

- We leven in een maatschappij waarin mensen steeds meer zelf willen weten/bepalen (autonomie van de patiënt).
- Sommige patiënten (in de ervaring van bepaalde centra zelfs 80%) stellen kennis van een dergelijke nevenbevinding op prijs, omdat zij op die manier in staat worden gesteld beter geïnformeerde levenskeuzen te maken (onder andere reproductieve opties, relationeel, zakelijk, financieel).
- Er kunnen in de toekomst wel behandelmogelijkheden zijn voor aandoeningen die op dit moment niet met medisch ingrijpen beïnvloedbaar zijn (eventueel ook voor een familielid met kinderwens).
- Het is niet aannemelijk dat een patiënt op een later tijdstip alsnog informatie kan verkrijgen over nevenbevindingen die niet gerapporteerd zijn.

Specifiek voor kinderen geldt dat genetisch testen is gebaseerd op *best interest* (het belang van het kind bij het ontvangen van informatie over het risico op behandelbare aandoeningen) en het open toekomst argument. Voorafgaande aan het testen op een in de familie bekende aanleg van een niet-behandelbare aandoening vindt uitgebreide counseling plaats. Vanwege de beperktere counselingsopties in de setting van een pre-test WES counseling en het recht op een open toekomst, moet zeer terughoudend worden omgegaan met het aanbieden van een 'opt-in' mogelijkheid voor niet-behandelbare aandoeningen bij kinderen. Uitzonderingssituaties denkbaar zijn, bijvoorbeeld wanneer wetenschap van een dergelijke bevinding direct van invloed kan zijn op reproductieve keuzes van de ouders.

**Beleidsregel 4: Nevenbevindingen betreffende dragerschap van een genetische aandoening worden NIET gerapporteerd, tenzij de patiënt of bloedverwanten een kans van tenminste 25% heeft/hebben op het krijgen van een kind met de genetische aandoening.\*\*\***

*\*\*\* Echter, de keuze om NIET op de hoogte te worden gebracht van dragerschap, via een 'opt-out' methode voorafgaand aan de genetische test, moet gerespecteerd worden.*

- Het melden van een nevenbevinding over dragerschap van een genetische aandoening leidt niet tot een bevordering van de gezondheid van de patiënt zelf. Het is potentieel wel medisch relevant voor zijn ongeboren nageslacht of het ongeboren nageslacht van zijn bloedverwanten. Op basis van kennis van dragerschap kan de patiënt of zijn bloedverwant een geïnformeerde reproductieve keuze maken, die gezondheidsbevordering van het (ongeboren) nageslacht beoogt. Nevenbevindingen met een relatief hoog risico op een genetische aandoening voor het nageslacht kunnen derhalve wel gerapporteerd worden.
- Er is gekozen voor het rapporteren van dragerschap als nevenbevinding, wanneer het risico op het krijgen van een kind met de genetische aandoening tenminste 25% betreft. Dit risico betreft bijvoorbeeld de situatie dat het kind heterozygoot is en beide ouders ook drager van dezelfde ziekte (dragschap autosomaal recessieve aandoening), of dragerschap van een X-gebonden aandoening bij een vrouw.
- Er is gekozen voor een cut-off op het risico voor het nageslacht, en niet voor een cut-off op dragersfrequentie (van bijvoorbeeld 1/60), omdat voor verschillende bevolkingsgroepen dan verschillende ziektebeelden meegenomen moeten worden. Dit vraagt om individuele

beoordeling van elke variant wat onevenredig veel inspanningen vergt en praktisch onhaalbaar is.

- Dragerschap van autosomaal recessieve aandoeningen bij een enkel individu wordt volgens deze beleidsregel dus niet gemeld als nevenbevinding, ook niet als het een aandoening met een hoge dragerschapsfrequentie in de bevolking (bijvoorbeeld CF) betreft. Met een dragerschapsfrequentie van 1/30 in de bevolking is het risico voor het nageslacht van een individu met een CF mutatie (als nevenbevinding) minder dan 1% ( $\frac{1}{2} \times \frac{1}{30} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{120} = 0,8\%$ ). Omdat in de praktijk vaak beide ouders getest zijn bij WES en de betreffende variant dan maar bij 1 ouder is gezien, is het risico voor het nageslacht nog lager (bijvoorbeeld als de meest voorkomende delta-F-508 CF variant aanwezig is bij kind en één ouder, weet je dus al dat de andere ouder die variant niet heeft, waardoor de restkans op dragerschap bij die andere ouder veel lager is dan 1/30).
- Paren met een *a priori* verhoogd risico op een kind met een erfelijke aandoening (bijvoorbeeld vanwege etnische of geografische afkomst en/of vanwege consanguïteit) of paren die dragerschap van erfelijke aandoeningen in het algemeen onderzocht willen hebben, kunnen verwezen worden voor counseling en een Preconceptie Dragerschapsonderzoek (PDO). Additionele bevindingen bij DNA onderzoek vanwege een andere vraagstelling zijn niet volledig geschikt om het risico voor deze paren op een kind met een erfelijke aandoening in te schatten.
- Wanneer dragerschap van een recessieve aandoening (bij een kind en één ouder) als nevenbevinding gezien wordt, hoeft de laboratoriumspecialist NIET actief na te gaan of de andere ouder ook drager is van een variant in hetzelfde gen (waardoor de kans op nageslacht met die aandoening 25% wordt). Het niet vinden van dragerschap geeft een schijnzekerheid aangezien het niet zeker is dat alle (waarschijnlijk) pathogene varianten in het betreffende gen uitgesloten zijn met de uitgevoerde test. Daarbij raakt het actief zoeken bij de andere ouder de definitie van *secondary findings*, waarvoor geldt dat wij deze in Nederland niet melden.

### Literatuur

1. Vears, D. F., Sénécal, K., Clarke, A. J., Jackson, L., Laberge, A. M., Lovrecic, L., Piton, A., Van Gassen, K., Yntema, H. G., Knoppers, B. M., & Borry, P. (2018). Points to consider for laboratories reporting results from diagnostic genomic sequencing. *European journal of human genetics*: 26(1), 36–43. <https://doi.org/10.1038/s41431-017-0043-9>
2. J.K.M. Gevers, M.C. Ploem en W.H. van Harten. Opnieuw contact zoeken met de patiënt: een artsenplicht? *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* 2019-3:189-198.