

<b>Titel</b>	<b>Consensus-based leidraad voor het melden van nevenbevindingen in de postnatale klinisch genetische kiembaandiagnostiek</b>
<b>Auteurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC: Hennie Brüggewirth, Gosia Srebniak en Vyne van der Schoot;</li> <li>– Afdeling Humane Genetica, Amsterdam UMC: Mariet Elting, Quinten Waisfisz en Abeltje Polstra;</li> <li>– Afdeling Genetica, Radboudumc: Ilse Feenstra, Helger Yntema en Brigitte Faas;</li> <li>– Afdeling Genetica, UMC Utrecht: Ellen van Binsbergen en Klaske Lichtenbelt;</li> <li>– Afdeling Klinische Genetica, MUMC<sup>+</sup>: Monique Gerrits en Margje Sinnema;</li> <li>– Afdeling Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen: Mieke Kerstjens en Birgit Raddatz;</li> <li>– Afdeling Klinische Genetica, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis: Noor Giesbertz en Frans Hogervorst</li> <li>– Afdeling Klinische Genetica, LUMC: Marjolein Kriek en Claudia Ruivenkamp.</li> <li>– Daphne Stemkens, beleidsadviseur VKGN</li> </ul>
<b>Versie en datum</b>	Versie 3.0; 20-12-2024
<b>Wijzigingen t.o.v. vorige versie (02-07-2020)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Uitbreiding toepassingsgebied: De vorige versie van de Leidraad was alleen van toepassing op varianten die gedetecteerd werden m.b.v. exoom en genoom sequencing (SNV's). Leidraad versie 3 geldt voor alle varianten die gedetecteerd worden in de postnatale kiembaan setting, ongeacht de techniek waarmee de bevinding is gedaan.</li> <li>– Aanpassing beleidsregel 3: Nevenbevindingen betreffende een ziektebeeld welke niet door medisch ingrijpen beïnvloedbaar is, worden niet teruggekoppeld. Hierbij is de opt-in optie vervallen.</li> </ul>
<b>Datum goedkeuring</b>	VKGN bestuursvergadering 31-10-2024 VKGL bestuursvergadering 15-11-2024
<b>Gewenste revisiedatum</b>	Er volgt een aanvulling op deze leidraad met betrekking tot prenatale nevenbevindingen.

## Inhoud

Achtergrond .....	3
Classificatie van genetische varianten .....	3
Nevenbevindingen .....	3
Toepassingsgebied .....	4
Taken/verantwoordelijkheden.....	4
Leeswijzer .....	5
Beleidsregels.....	5
Beleidsregel 1: Nevenbevindingen worden in principe in hetzelfde tijdsbestek als de uitslag van het genetisch onderzoek aan de patiënt teruggekoppeld. ....	5
Beleidsregel 2: Nevenbevindingen betreffende een ziektebeeld dat door medisch ingrijpen beïnvloedbaar is, worden ALTIJD teruggekoppeld, tenzij er sprake is van een opt-out.* .....	5
Beleidsregel 3: Nevenbevindingen betreffende een ziektebeeld welke NIET door medisch ingrijpen beïnvloedbaar is, worden NIET teruggekoppeld.....	6
Beleidsregel 4: Nevenbevindingen betreffende dragerschap van een genetische aandoening worden NIET gerapporteerd, tenzij uit de verrichte test blijkt dat de patiënt of bloedverwanten mogelijk een kans van tenminste 25% heeft/hebben op het hebben/krijgen van een kind met de genetische aandoening.** .....	6
Literatuur.....	7
Bijlagen .....	7

## Achtergrond

Als je het erfelijke materiaal (genoom) van twee individuen met elkaar vergelijkt is er slechts 0,1% verschillend. Genetische varianten kunnen veranderingen zijn op nucleotide niveau (single nucleotide variants; SNV's) of het kunnen structurele of numerieke varianten zijn (copy number variants; CNV's). De meeste verschillen in het DNA, oftewel genetische varianten, tussen individuen hebben GEEN effect op de gezondheid van een individu. Een klein aantal varianten heeft WEL effect op de gezondheid van een individu en kan klinisch relevant zijn. Met een genetisch onderzoek kan worden gezocht naar (waarschijnlijk) ziekteveroorzakende variant(en) die de hulpvraag van een individu kunnen verklaren.

### **Classificatie van genetische varianten**

SNV's worden geclassificeerd volgens een (wereldwijd) gestandaardiseerde methodiek [1,2,3]:

- Klasse 1: Variant die ZEKER GEEN verhoogd risico op een ziekte geeft ('benigne').
- Klasse 2: Variant die WAARSCHIJNLIJK GEEN verhoogd risico op een ziekte geeft ('waarschijnlijk benigne').
- Klasse 3: Variant waarvan NIET BEKEND is of deze een ziekte veroorzaakt ('variant met onbekende pathogeniciteit': in de literatuur vaak beschreven als VUS of VOUS).
- Klasse 4: Variant die WAARSCHIJNLIJK een verhoogd risico op een ziekte geeft ('waarschijnlijk pathogeen').
- Klasse 5: Variant die ZEKER een verhoogd risico op een ziekte geeft ('pathogeen').

CNV's kunnen in essentie ook volgens deze 5 klassen geclassificeerd worden [3]. Recurrent CNV's met verminderde penetrantie (welke relatief veel voorkomen) en de meeste gebalanceerde structurele varianten, kunnen echter lastiger in één van deze bovenstaande categorieën in te delen zijn. De indeling hiervan wordt nog nader uitgewerkt in een VKGL projectgroep.

### **Nevenbevindingen**

Testen in de klinisch-genetische diagnostiek zijn gericht op het beantwoorden van een klinisch genetische vraag. Afhankelijk van de klinische vraagstelling kunnen verschillende typen testen worden ingezet. Er kan gekozen worden om één enkel gen te onderzoeken, om meerdere genen te onderzoeken of genoom- of exoombreed onderzoek uit te voeren. Hoe 'breder' de test en hoe hoger de resolutie, hoe groter het risico op bevindingen die niet gerelateerd zijn aan de klinische vraagstelling. Deze bevindingen worden **nevenbevindingen** genoemd [4]. In de Engelse literatuur zijn er meerdere benamingen voor de term nevenbevindingen: incidental findings, unsought for findings, accidental findings, co-incidental findings, unsolicited findings.

Nevenbevindingen worden op twee manieren onderverdeeld: op basis van het gezondheidsrisico voor de patiënt en op het niveau van het type aandoening. Op het niveau van gezondheidsrisico wordt de volgende onderverdeling gemaakt:

- Nevenbevindingen die een gezondheidsrisico kunnen vormen voor de patiënt en/of zijn bloedverwanten (meestal dominant overervende aandoeningen, bijvoorbeeld een deletie waarin een dominant gen ligt, maar bijvoorbeeld ook twee (waarschijnlijk) pathogene compound heterozygote varianten in/van hetzelfde gen betrokken bij een recessieve aandoening).
- Nevenbevindingen die alleen een gezondheidsrisico kunnen vormen voor het (toekomstige) nageslacht van de patiënt of zijn bloedverwanten (bijvoorbeeld dragerschap van één

(waarschijnlijk) pathogene variant in een gen welke een rol speelt bij een recessieve aandoening of dragerschap van een translocatie).

Tevens wordt onderscheid gemaakt op basis van de aandoening die door het betrokken gen kan worden veroorzaakt:

- Aandoeningen die door medisch ingrijpen beïnvloedbaar zijn (waarvoor preventie, controles en/of behandeling voor de patiënt mogelijk zijn).
- Aandoeningen die door medisch ingrijpen niet beïnvloedbaar zijn. Hiervoor kunnen eventueel wel reproductieve mogelijkheden voor de patiënt of zijn bloedverwanten bestaan. Deze aandoeningen kunnen invloed hebben op bepaalde levenskeuzes van de patiënt of zijn bloedverwanten (o.a. relationeel, financieel, zakelijk).

### Toepassingsgebied

- De in dit document beschreven aanbevelingen gelden voor varianten die gedetecteerd worden in de **postnatale kiembaan setting**, ongeacht de techniek waarmee de bevinding is gedaan.
- De in dit document beschreven aanbevelingen gelden alleen voor **waarschijnlijk pathogene (klasse 4) en pathogene (klasse 5) varianten**. Het gaat dus niet om varianten waarvoor ONVOLDOENDE bewijs voor pathogeniciteit is (klasse 1, klasse 2 en klasse 3 varianten; gebaseerd op het advies van Berg et al. [5]). Indien de laboratoriumspecialist twijfelt over het niet melden van een klasse 3 variant als nevenbevinding, kan deze variant ingebracht worden bij de commissie nevenbevindingen.
- De aanbevelingen gelden alleen voor varianten met klinische consequenties. Het gaat hierbij dus niet om varianten in genen/loci die (nog) niet gelinkt zijn aan een ziekte (gebaseerd op het advies van Berg et al. [5]).
- De aanbevelingen gelden ook voor genen/loci die onderhevig zijn aan **imprinting** of waarbij sprake is van **verminderde penetrantie**.
- De in dit document beschreven aanbevelingen gelden voor **varianten die niet passen bij de beantwoording van de hulpvraag**.
- De in dit document beschreven aanbevelingen gelden voor varianten die per toeval zijn ontdekt. Het gaat **niet om zogenoemde 'secondary findings'**, waarbij buiten de vraagstelling actief wordt gezocht naar pathogene varianten uit de ACMG lijst [6]. Het gaat ook niet om kiembaanmutaties die gezocht worden in kader van gepersonaliseerde behandeling.

### Taken/verantwoordelijkheden

- Laboratoriumspecialist Klinische Genetica (LSKG): diegene die de genetische analyse uitvoert en een eventuele nevenbevinding meldt aan de commissie.
- Aanvrager: diegene die het counselingsgesprek met de patiënt voert, de genetische test aanvraagt, de uitslag en een eventuele nevenbevinding rapporteert aan de patiënt. De aanvrager is, als hoofdbehandelaar van de patiënt inzake het klinisch-genetisch onderzoek, (eind)verantwoordelijk voor het wel of niet melden van de nevenbevinding aan de patiënt met inachtneming van het advies van de commissie.
- Commissie: een multidisciplinaire groep die de nevenbevinding bespreekt en beoordeelt en een advies geeft aan de aanvrager. De commissie bestaat tenminste uit een LSKG en klinisch

geneticus (KG), beiden bij voorkeur niet betrokken bij de betreffende casus. Het is wenselijk om de betrokken aanvrager en LSKG bij de vergadering te betrekken.

### Leeswijzer

Het beleid is gebaseerd op Europese aanbevelingen [7]. Aangezien de praktijk complexer kan zijn dan beleid kan weergeven, kan in individuele gevallen afgeweken worden van de leidraad. Dit moet wel beargumenteerd en gedocumenteerd worden.

Voor de leesbaarheid is ervoor gekozen om overal waar de mannelijke of vrouwelijke vorm wordt bedoeld, de mannelijke vorm te gebruiken. Bijvoorbeeld met ‘patiënt’ wordt ook ‘patiënte’ bedoeld. Overall waar ouders staat wordt meestal ouders en/of wettelijk vertegenwoordigers bedoeld.

Wanneer gesproken wordt over consequenties voor de ouders (bijvoorbeeld reproductie/ dragerschap) worden alleen de biologische ouders bedoeld.

### Beleidsregels

#### **Beleidsregel 1: Nevenbevindingen worden in principe in hetzelfde tijdsbestek als de uitslag van het genetisch onderzoek aan de patiënt teruggekoppeld.**

- Het kan echter voorkomen dat een variant achteraf anders geclassificeerd wordt dan tijdens het lopende onderzoek:
  - Als een variant in het verleden als (waarschijnlijk) pathogene nevenbevinding is gerapporteerd (klasse 4 of 5) en later klasse 3 of lager blijkt, is het goed klinisch handelen om de patiënt via de aanvrager hiervan op de hoogte te stellen.
  - Als in het laboratorium een variant die vanwege classificatie (klasse 1, 2 of 3) niet is gerapporteerd, na afloop van het diagnostisch traject geherclassificeerd wordt naar (waarschijnlijk) pathogeen (klasse 4 of 5), dan heeft laboratorium geen plicht om actief terug te zoeken welke eerder onderzochte patiënten drager zijn van deze variant. Er is geen sprake van ‘duty to recontact’ omdat de testen destijds volgens de toen geldende richtlijnen zijn gedaan. Specifiek voor nevenbevindingen geldt dan ook dat als een variant niet als nevenbevinding is gerapporteerd (omdat het geen klasse 4 of 5 was ten tijde van het onderzoek), deze variant later bij een “upgrade” ook niet als nevenbevinding gerapporteerd hoeft te worden.

#### **Beleidsregel 2: Nevenbevindingen betreffende een ziektebeeld dat 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.*

Dit betreft aandoeningen waar de patiënt zelf mogelijk ziek van wordt (ongeacht de wijze van overerving) waarvoor preventie, controle of behandeling mogelijk is naar de ‘stand van de wetenschap en praktijk’ op het moment van het waarnemen van de nevenbevinding.

- Bij patiënten jonger dan 12 jaar worden nevenbevindingen die relevant zijn voor de gezondheid op *kinderleeftijd* (jonger dan 16 jaar) en die door medisch ingrijpen beïnvloedbaar zijn ALTIJD gerapporteerd. Voor deze nevenbevindingen is GEEN mogelijkheid voor ‘opt-out’.
- Bij patiënten jonger dan 12 jaar wordt voor nevenbevindingen die een risico geven voor een ziektebeeld dat tot uiting komt op *volwassen leeftijd* en welke door medisch ingrijpen

beïnvloedbaar is, een afweging gemaakt om een nevenbevinding al dan niet te rapporteren (voor argumenten zie onderbouwingsdocument). Belangrijk bij deze afweging zijn onder andere het recht op een open toekomst/het anticiperende autonomie-recht van het kind en een (mogelijk) verhoogd risico op de aandoening bij de ouders en bloedverwanten. Voor deze nevenbevindingen is WEL een mogelijkheid voor 'opt-out'.

**Beleidsregel 3: Nevenbevindingen betreffende een ziektebeeld welke NIET door medisch ingrijpen beïnvloedbaar is, worden NIET teruggekoppeld.**

Dit betreft aandoeningen waar de patiënt zelf mogelijk ziek van wordt (ongeacht de wijze van overerving) maar waarvoor nog geen preventie, controle of behandeling mogelijk is naar de 'stand van de wetenschap en praktijk' op het moment van het waarnemen van de nevenbevinding.

- Aandoeningen die niet medisch beïnvloedbaar zijn voor de patiënt zelf kunnen wel van invloed zijn op reproductieve keuzes voor de patiënt zelf en zijn bloedverwanten (zoals bijvoorbeeld het afzien van kinderen of gebruik maken van PND of PGD) of op andere levenskeuzes (relationeel, financieel, zakelijk).
- Het aanbieden van een 'opt-in' bij aandoeningen die door medisch ingrijpen niet beïnvloedbaar zijn voor de patiënt zelf, is juridisch af te raden (zie onderbouwingsdocument).
- Nevenbevindingen welke niet door medisch ingrijpen beïnvloedbaar zijn voor de patiënt zelf, worden gemeld aan de commissie nevenbevindingen zodat maatwerk mogelijk blijft.

**Beleidsregel 4: Nevenbevindingen betreffende dragerschap van een genetische aandoening worden NIET gerapporteerd, tenzij uit de verrichte test blijkt dat de patiënt of bloedverwanten mogelijk een kans van tenminste 25% heeft/hebben op het hebben/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.*

Voor dragerschap van recessieve aandoeningen geldt:

- Nevenbevindingen betreffende dragerschap van een genetische aandoening waarbij de patiënt of bloedverwanten een kans van minder dan 25% hebben op het krijgen/hebben van een kind met de genetische aandoening worden niet gerapporteerd (ook geen 'opt-in' mogelijk). Voor een paar met kinderwens zijn preconceptie dragerschapstesten beschikbaar die beter geschikt zijn om een antwoord te geven op die vraag of aanstaande ouders een verhoogd risico hebben op het krijgen van een kind met een (ernstige) recessieve aandoening.
- Gerapporteerd worden dus nevenbevindingen betreffende dragerschap van een X-gebonden aandoening bij een vrouw en autosomaal recessieve aandoeningen waarbij bij beide ouders dragerschap van een variant in hetzelfde gen wordt gezien (in de praktijk is dit meestal dezelfde variant, waarbij het kind heterozygoot is (want niet aangedaan) en beide ouders ook heterozygoot zijn). Wanneer er bij één ouder dragerschap wordt gezien, hoeft er niet actief gezocht te worden naar dragerschap bij de andere ouder.
- Gebalanceerde chromosomale translocaties/inversie/ structurele varianten hoeven geen klinische consequenties te veroorzaken bij dragers zelf. Hetzelfde geldt voor mozaïek varianten en premutaties. Dragerschap van dergelijke varianten kan echter een risico van 25% of hoger hebben voor het tot uiting komen van een ziekte bij het nageslacht.

### Literatuur

1. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17:405–24.
2. Wallis Y, Payne S, Mcanulty C, Bodmer D, et al. Practice Guidelines for the Evaluation of Pathogenicity and the Reporting of Sequence Variants in Clinical Molecular Genetics. Birmingham,UK: Association for Clinical Genetic Science; 2013  
<https://pdfs.semanticscholar.org/330d/d56c5b8e912650410e9c0c87404a6c4b09ec.pdf>.
3. Riggs ER, Andersen AF, Cherry AM et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of het American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Renome Resource (ClinGen). *Genet Med.* 2020; 22:245-57.
4. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Gezondheidsraad, 2014  
<https://www.gezondheidsraad.nl/organisatie/ethiek-en-recht/documenten/adviezen/2014/05/06/nevenbevindingen-bij-diagnostiek-in-de-patientenzorg>
5. Berg JS, Khoury MJ, Evans JP. Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health; Meeting the challenge one bin at a time. *Genet. Med.* 2011;13:499-504.
6. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SFv2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2017;19:249–55.
7. 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>

### Bijlagen

1. Onderbouwing Consensus-based leidraad voor het melden van nevenbevindingen in de postnatale klinische genetische diagnostiek versie 3.0
2. Stroomschema voor het melden van nevenbevindingen in de postnatale klinische genetische diagnostiek versie 3.0