

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

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.

Deze werkgroep heeft een aantal beleidsregels opgesteld, zie *Consensus-based leidraad voor het melden van nevenbevindingen in de postnatale klinische genetische kiembaandiagnostiek*. 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. Respect voor autonomie van de patiënt is een belangrijk uitgangspunt in de gezondheidszorg. 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 nevenbevindingen die worden gevonden ongeacht de techniek.**

De eerdere versie van het beleid (versie 1.0) was alleen van toepassing op Single Nucleotide Variant (SNV) analyse van data gegenereerd m.b.v. exoom- of genoom sequencing. Nu is besloten om het toepassingsgebied uit te breiden naar alle technieken in de diagnostische setting. Voor NIPT geldt een apart nevenbevindingenbeleid aangezien dit screening betreft en geen diagnostiek (zie [protocol Nevenbevindingen NIPT](#)).

Bij copy number variants (CNV) is er tevens een [richtlijn](#) 'Counseling bij genoombrede detectie van chromosoomveranderingen (CNV) middels array of NGS diagnostiek'. Wanneer er in de data van exoom- of genoom-sequencing een CNV als nevenbevinding wordt gedetecteerd, is het advies om de leidraad '**Consensus-based leidraad voor het melden van nevenbevindingen in de postnatale klinische genetische kiembaandiagnostiek**' te raadplegen in plaats van de richtlijn 'Counseling bij genoombrede detectie van chromosoomveranderingen (CNV) middels array of NGS diagnostiek'.

Counseling van genetische testen gebeurt niet altijd door een klinisch geneticus (bijvoorbeeld diagnostiek middels array of genpanels (targeted NGS of exoom-sequencing gevolgd door analyse van een genpanel)). Deze leidraad is dan ook van toepassing (zie [Arts&Genetica](#)).

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

Hoewel voor de testen voor *prenatale diagnostiek* ook een risico op nevenbevindingen geldt, kan deze leidraad niet zonder meer worden toegepast. Er volgt een aanvulling op deze leidraad met betrekking tot prenatale diagnostiek.

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

Op de zorgverlener rust een zorgplicht en een informatieplicht, maar deze behoort tegelijkertijd geen nodeloze onrust en zorgen bij de patiënt te veroorzaken ('niet schaden'). De gezondheid van de patiënt wordt niet zonder meer 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 ziekteveroorzakend is. Hiervoor is soms aanvullend materiaal nodig (bijvoorbeeld urine, plasma).

### **Alleen varianten die buiten de klinische vraagstelling vallen tijdens de analyse van genetische data worden beschouwd als nevenbevinding**

- Bevindingen die niet gerelateerd zijn aan de klinische vraagstelling (dus die buiten het gebied van de initiële hulpvraag liggen), en waar actief naar is gezocht worden internationaal erkend als 'secondary findings'. Het actief zoeken naar secondary findings wordt ook wel opportunistisch screenen genoemd [1]. In Nederland wordt geen opportunistische screening in deze context uitgevoerd.
- 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.

### **Alleen varianten die gevolgen hebben voor de gezondheid van de patiënt, zijn bloedverwanten en/of zijn nageslacht worden beschouwd als nevenbevinding**

- SNV's, numerieke chromosoomafwijkingen (o.a. Turner syndroom en Klinefelter syndroom), gebalanceerde translocaties/inversies/structurele varianten, en chromosoomafwijkingen die een aanwijzing kunnen zijn voor een maligniteit kunnen worden beschouwd als nevenbevinding en in

die hoedanigheid worden ingediend bij de commissie. Ook mozaïek chromosoom afwijkingen kunnen worden beschouwd als nevenbevinding.

- Consanguïniteit is geen nevenbevinding. Het is passend om eerstegraads consanguïniteit als bevinding uit een genetische test op een ander platform (bijvoorbeeld een moreel beraad) te bespreken.

### Taken/verantwoordelijkheden

- Nevenbevindingen worden voorgelegd aan de commissie nevenbevindingen. 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.
- De commissie heeft de verantwoordelijkheid om door laboratoriumspecialisten 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 kan vervolgens met een advies komen aan de aanvrager om de nevenbevinding al dan niet te melden aan de patiënt.
- De aanvrager is eindverantwoordelijk voor het wel/niet melden van de nevenbevinding en laat zich daarbij ondersteunen door een advies van de commissie. In dat kader dient de aanvrager op de hoogte te worden gebracht van nevenbevindingen, ook al is het de keuze van de patiënt om hier niet over geïnformeerd te worden.

### Beleidsregels

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

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 echter vaak niet te herleiden tot individuele patiënten, omdat meestal alleen gerapporteerde varianten worden geregistreerd in ziekenhuisinformatiesystemen. Het laboratorium heeft geen plicht om actief terug te zoeken om welke patiënten het gaat [1,2].

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 aandoening 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.
- Chromosomale pathogene varianten (klasse 4 of 5) zoals b.v. (mozaïek) monosomie X of Klinefelter syndroom zijn bijna altijd door medisch ingrijpen beïnvloedbaar. Het is van belang om het consent en de context te checken.
  - Consent: is er sprake van een opt-out? Bij een opt-out beargumenteerd de ISCN nomenclatuur niet gebruiken (anders is in de uitslag bijv. Klinefelter niet te verbergen).
  - Context: bijv. Klinefelter op oudere leeftijd zonder kinderwens niet terugkoppelen, op jongere leeftijd met kinderwens wel terugkoppelen.
- De 'opt-out' optie volgt uit respect voor de autonomie van de patiënt en moet door de aanvrager in de counseling worden aangeboden ('Nevenbevindingen die door medisch ingrijpen beïnvloedbaar zijn worden teruggekoppeld tenzij u dit niet wil'). 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 heeft gekozen voor een 'opt-out' voor nevenbevindingen zou het laboratorium idealiter potentiële nevenbevindingen niet willen zien. Dit is technisch echter niet altijd mogelijk.
- 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 gezondheidsbevordering voorgaat 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 toekomstige autonomie van het kind. Het kind wordt bij melden 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 niet kan 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 daarbij 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 er voor dit trio een opt-out is.

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

- Het aanbieden van een 'opt-in' bij aandoeningen die door medisch ingrijpen niet beïnvloedbaar zijn voor de patiënt zelf, is juridisch af te raden. Uit het advies van de Gezondheidsraad volgt in beginsel geen informatieplicht als het gaat om nevenbevindingen die 'niet-actionable' zijn [3]. De professional heeft geen zorgplicht bij informatie die toevallig naar voren komt, maar die los staat van de hulpvraag en niet direct leidt tot gezondheidswinst.
- Als een patiënt ook nevenbevindingen teruggekoppeld wil krijgen die door medisch ingrijpen niet beïnvloedbaar zijn voor de patiënt zelf, kan aanvrager uitleggen dat DNA-onderzoek in de diagnostiek hiervoor niet is bedoeld.

**Beleidsregel 4: Nevenbevindingen betreffende dragerschap met risico voor het nageslacht worden NIET gerapporteerd, tenzij 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:

- Het melden van een nevenbevinding over dragerschap van een genetische aandoening leidt over het algemeen 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, bijvoorbeeld wanneer beide ouders drager zijn van dezelfde recessieve aandoening als waar hun kind drager van is, 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 niet haalbaar is.
- 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.

- 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% ( $1 \times 1/30 \times 1/4 = 1/120 = 0,8\%$ ). 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). Nevenbevindingen geven geen volledig beeld van mogelijk gedeeld dragerschap van recessief overervende aandoeningen.

Er zijn echter drie situaties waarbij het herhalingsrisico niet goed kan worden ingeschat. Omdat het mogelijke risico hoger kan zijn dan 25% zullen deze varianten gerapporteerd worden, afhankelijk van consent en context:

- Gebalanceerde chromosomale translocatie/inversie/structurele varianten
- Mozaïek varianten (vanwege mogelijkheid gonadaal mozaïcisme)
- Premutaties

### 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. Points to consider for laboratories reporting results from diagnostic genomic sequencing. *European journal of human genetics*: 26(1), 36–43 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41431-017-0043-9>
2. Carrieri, D., Howard, H.C., Benjamin, C. et al. Recontacting patients in clinical genetics services: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 27, 169–182 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0285-1>
3. Gezondheidsraad. [Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg](#). Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/13.