

# Consensus-based leidraad voor het melden van nevenbevindingen in de klinisch genetische diagnostiek

## Achtergrond

Als je het erfelijke materiaal (genoom) van twee individuen met elkaar vergelijkt is er slechts 0,1% verschillend. De meeste van de 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 een ziekte veroorzaken. Met een genetische test wordt gezocht naar de ziekte veroorzakende (=pathogene) variant(en) bij een individu.

## Classificatie van genetische varianten

Bij het beoordelen van veranderingen in het DNA worden genetische varianten geclassificeerd volgens een (wereldwijd) gestandaardiseerde methodiek (1,2):

- Klasse 1: Variant die ZEKER GEEN verhoogd risico op een ziekte geeft.
- Klasse 2: Variant die WAARSCHIJNLIJK GEEN verhoogd risico op een ziekte geeft.
- 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.
- Klasse 5: Variant die ZEKER een verhoogd risico op een ziekte geeft.

## Nevenbevindingen

Testen in de klinisch-genetische diagnostiek zijn gericht op het vinden van de genetische oorzaak van de ziekte bij een patiënt. 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 (bijvoorbeeld een genpanel) of alle genen te onderzoeken (exoom of genoom). Hoe 'breder' de test, hoe groter het risico op bevindingen die per toeval worden gedaan. Deze additionele bevindingen staan los van de hulpvraag of klachten waarmee de patiënt bij de dokter kwam en op grond waarvan de dokter tot diagnostisch onderzoek besloot. Dit worden **nevenbevindingen** genoemd (3). In de Engelse literatuur zijn er meerdere benamingen voor de term nevenbevindingen: incidental findings, unsought for findings, accidental findings, co-incidental findings, unsolicited findings.

Er wordt op twee manieren onderscheid gemaakt tussen nevenbevindingen: op het niveau van het gezondheidsrisico voor de patiënt en op het niveau van het type aandoening. Op het niveau van gezondheidsrisico wordt het volgende onderscheid gemaakt:

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

Tevens wordt onderscheid gemaakt op het niveau van de ziekte 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 (vooralsnog) alleen voor varianten die gedetecteerd worden met behulp van **exoom en genoom sequencing** in de **postnatale setting**.
- De in dit document beschreven aanbevelingen gelden alleen voor **waarschijnlijk pathogene (klasse 4) en pathogene (klasse 5) varianten** in ziekte-gerelateerde genen (gebaseerd op het advies van Berg et al. (4)). Het gaat hierbij dus bijvoorbeeld niet om varianten in genen die een verband hebben met afkomst, sportieve vaardigheden of varianten waarvoor ONVOLDOENDE bewijs voor pathogeniciteit is (klasse 1, klasse 2 en klasse 3 varianten).
- De in dit document beschreven aanbevelingen gelden alleen voor **varianten waarnaar niet actief gezocht** is tijdens de analyse van genetische data. Het gaat dus **niet om zogenoemde 'secondary findings'**, bijvoorbeeld actief zoeken naar pathogene varianten uit de ACMG lijst (5). 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 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 (6). Aangezien de praktijk complexer kan zijn dan beleid kan weergeven, kan in individuele gevallen afgeweken worden van de aanbevelingen. Dit moet wel beargumenteerd en gedocumenteerd worden in het patiëntendossier.

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 exoom- of genoom sequencing 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 onterecht als (waarschijnlijk) pathogene nevenbevinding is gerapporteerd (klasse 4 of 5) en later klasse 3 of lager blijkt, is het goed klinisch handelen om de aanvrager en patiënt hiervan op de hoogte te stellen.
  - Als in het laboratorium een variant die vanwege classificatie (klasse 1, 2 of 3) niet als nevenbevinding is gerapporteerd maar later geherclassificeerd wordt naar (waarschijnlijk) pathogeen (klasse 4 of 5), dan wordt de nevenbevinding waargenomen na afloop van het diagnostisch traject en dient deze besproken te worden in de commissie nevenbevindingen en de aanvrager hierover te worden geïnformeerd. De commissie kan dan adviseren om de nevenbevinding alsnog aan de patiënt mee te delen. Let wel: het laboratorium heeft geen plicht om actief terug te zoeken welke eerder onderzochte patiënten drager zijn van deze variant.

#### **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 aandoening welke NIET door medisch ingrijpen beïnvloedbaar is, worden NIET teruggekoppeld, 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.*

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 is aan de KG om dit te benoemen in de counseling over 'opt-in'.
- Bij een 'opt-in' moet duidelijk zijn dat dit zowel geldt voor early onset als late onset aandoeningen.

**Beleidsregel 4: Nevenbevindingen betreffende dragerschap van een genetische aandoening worden NIET gerapporteerd, tenzij uit de verrichte test blijkt dat 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.*

- Nevenbevindingen betreffende dragerschap van een genetische aandoening waarbij de patiënt of bloedverwanten een kans van minder dan 25% hebben op het krijgen 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 variant 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.

## 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. 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>)
4. 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.
5. 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.
6. 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 klinische genetische diagnostiek
2. Stroomschema voor het melden van nevenbevindingen in de klinische genetische diagnostiek