

Handreiking counseling voor diagnostisch postnataal uitgebreid DNA-onderzoek (genpakket/WES/WGS)

1. Uitgebreid DNA-onderzoek

- Genpakket: analyse van alle coderende delen DNA van een vooraf bepaalde set aan (relevante) ziektegenen door middel van exoomsequencing.
- WES: analyse van alle coderende delen van het DNA door middel van exoomsequencing.
- WGS: analyse van zowel de coderende als niet coderende delen van het DNA door middel van genoomsequencing.

2. Wat zijn aandachtspunten tijdens het gesprek voor de counselor?

De aanvrager moet zich bij de aanvraag van uitgebreid DNA-onderzoek van de volgende zaken bewust zijn en hiermee rekening houden tijdens de counseling:

- Net als bij andere counseling, dient het gesprek afgestemd te worden op de individuele patiënt en zijn/haar persoonlijke situatie.
- Ga 'in gesprek' met de adviesvrager. Dat betekent dat informatie uitgewisseld wordt en niet alleen informatie wordt gegeven. Het effect van open vragen is dat de patiënt zelf nadenkt en actief is. Vervolgens is te toetsen of een patiënt de informatie heeft begrepen.
- Voorafgaand aan, tijdens of na afloop van de pre-test counseling dient de patiënt schriftelijke informatie te ontvangen (patiënteninformatie uitgebreid DNA-onderzoek). Website voor aanvullende informatie: <https://erfelijkheid.nl/DNA-onderzoek/dna-onderzoek-voor-een-diagnose>
- Uitgebreid DNA-onderzoek kan pas worden aangevraagd als hiervoor toestemming is verkregen van de patiënt zelf of de daartoe gemachtigde(n) (vaak ouders van een kind, maar dit kan ook een curator zijn) en andere familieleden die worden meegenomen in de test, zoals beide ouders of aangedane familieleden.
 - Juridisch gezien volstaat mondelinge toestemming. Dit kan vervolgens genoteerd worden in het (elektronisch) patiëntendossier. Echter de EPD's zijn er nog niet goed op ingericht om alle informatie rondom de counseling uniform te registreren.
 - Op dit moment wordt aanbevolen om een toestemmingsformulier te laten invullen en ondertekenen zodat het consent, beleid omtrent nevenbevindingen en afspraken m.b.t. hercontact op hetzelfde formulier kan worden ingevuld en bewaard. Geef de patiënt een kopie van het informed consent formulier mee (samen beslissen).
 - Idealiter kan de klinisch geneticus in de toekomst in het EPD vermelden dat:
 - Informatie is gegeven en consent is verkregen
 - Patiënt akkoord is m.b.t. genpakket/WES/WGS
 - Welke afspraken zijn gemaakt rondom nevenbevindingen
 - Welke afspraken zijn gemaakt rondom hercontactVoor rechtsgeldigheid is geen handtekening nodig.
 - Voor het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek is wel schriftelijke/digitale toestemming (handtekening) noodzakelijk.
- Praktische adviezen m.b.t. bedenktijd:
 - Is er in de counseling voldoende tijd geweest om alles te bespreken?
 - Is het wenselijk om tussen genpakket en open exoom nog bedenktijd in te lassen?
 - Indien tegelijkertijd genpakket en open exoom wordt aangevraagd, geef adviesvragers voldoende tijd om over het invullen informed consent formulieren na te denken.
 - Bedenktijd in wachtkamer (bijv. wachten op prikken, dan kunnen adviesvragers met elkaar overleggen zonder de aanwezigheid van een klinisch geneticus).
 - Indien meer bedenktijd nodig: overweeg om wel alvast bloed te prikken (bloed opslaan) en informed consent formulieren met retourenvelop mee te geven. Zodra formulieren retour dan onderzoek inzetten. Eventueel belafpraak maken met patiënt (kost tijd, maar de drempel voor patiënten om vragen te kunnen stellen wordt hiermee wel verlaagd). Bij afwijken van default optie bij nevenbevindingen patiënt altijd nabellen.

3. Welke informatie dient te worden besproken?

Checklist pre-test counseling

1.	Moment	Geef de (ouders van de) patiënt indien gewenst tijd om na te denken of dit het juiste moment is voor uitgebreid DNA-onderzoek.
2.	Informatie (alternatieve) testmethode(n)	Genpakket, WES, WGS <ul style="list-style-type: none"> • Is er een geschikt genpakket waarmee diagnostiek gestart kan worden? • Reden om te starten met WES/WGS en niet met één of meerdere genpakketten? (bijv. tijdsfactor, wens tot alle informatie ondanks het risico op nevenbevindingen)
3.	Beschrijving	<ul style="list-style-type: none"> • Het (relevante) erfelijkheidsmateriaal wordt bekeken • Bloedafname bij index en eventueel ouders • Vaak DNA familieleden nodig voor interpretatie uitkomsten
4.	Doel	Opsporen van een genetische oorzaak van de aandoening bij de patiënt
5.	Potentiële voordelen indien een genetische afwijking wordt aangetoond	<ul style="list-style-type: none"> • Bevestiging van een klinische diagnose • Duidelijkheid over de wijze van overerving • In sommige gevallen kan het beleid beter worden bepaald
6.	Potentiële nadelen indien een genetische afwijking wordt aangetoond	<ul style="list-style-type: none"> • Test kan een syndromaal beeld aan het licht brengen (bijkomende kenmerken) • Indien consequentie voor familie: boodschapper van slechte nieuws
7.	Financiële aspecten	<ul style="list-style-type: none"> • Kosten test gaat van eigen risico af (NB kosten counseling ook) • Bij trio onderzoek (ouders + kind) declaratie op kind (gaat in praktijk niet altijd goed!) • Indien eerst een genpakket en het volgende kalenderjaar WES; 2x van eigen risico • Verzekeringsaspecten
8.	Mogelijke resultaten en beperkingen test	<ul style="list-style-type: none"> • Oorzaak gevonden; klasse 4 of 5 variant in bekend ziektegen • Geen oorzaak gevonden (daadwerkelijk GEEN DNA-afwijking, of er is WEL een DNA-afwijking maar deze kan nog niet aangetoond worden (beperkingen test)) • Onduidelijke uitslag, zoals een VUS in een bekend gen, passende bij het ziektebeeld
9.	Nevenbevindingen	<ul style="list-style-type: none"> • Een DNA-afwijking die niet de oorzaak is van de aandoening maar wel een rol speelt bij een andere erfelijke ziekte. De kans op een nevenbevinding is klein. • Er wordt niet actief naar een nevenbevinding gezocht. Als er geen nevenbevinding gevonden wordt, wil dit dus niet zeggen dat er geen erfelijke aanleg voor een ander ziektebeeld aanwezig is • Eventuele nevenbevindingen worden besproken in een commissie
10.	Categorieën Nevenbevindingen die mogelijk gevonden kunnen worden	<ul style="list-style-type: none"> • Nevenbevindingen betreffende een aandoening welke door medisch ingrijpen beïnvloedbaar zijn, worden teruggekoppeld. • Nevenbevindingen betreffende een aandoening welke op dit moment/met de huidige kennis, behandelingen, of technologie niet door medisch ingrijpen beïnvloedbaar zijn, worden niet teruggekoppeld.

	<ul style="list-style-type: none"> • Nevenbevindingen betreffende dragerschap van een AR of X-linked aandoening worden niet gerapporteerd, tenzij uit de verrichte test blijkt dat de patiënt en/of bloedverwanten een kans van tenminste 25% hebben op het krijgen van een kind met de genetische aandoening <p>Indien tijdens het gesprek andere afspraken zijn gemaakt over het bespreken van nevenbevindingen, dan dit op het IC formulier aangeven. In patiëntendossier indien mogelijk reden afwijken default noteren.</p>
11. Terugkoppelen nevenbevindingen minderjarigen	<ul style="list-style-type: none"> • <12 jaar en ziektebeeld door medisch ingrijpen beïnvloedbaar en tot uiting op kinderleeftijd: geen opt-out mogelijk • <16 jaar en ziektebeeld niet door medisch ingrijpen beïnvloedbaar: in principe geen opt-in mogelijk
12. Terugkoppelen nevenbevindingen familieleden	In geval van een nevenbevinding bij een meegestuurd familielid van de index, geldt dezelfde procedure als hierboven
13. Resterend DNA materiaal	Opslag, toekomstig gebruik, anonimiseren, vernietiging
14. Databases	Data kunnen (inter)nationaal worden gedeeld voor interpretatie van de resultaten in het kader van diagnostiek
15. Wetenschappelijk onderzoek	Schriftelijk/digitaal consent is vereist voor gebruik data/lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek Invulling hiervan is afhankelijk van het KGC.
16. Vrijwilligheid	<ul style="list-style-type: none"> • Vrijwilligheid van deelname aan de test • Mogelijkheid om af te zien van de test
17. Aanvullend contact	<ul style="list-style-type: none"> • Indien nodig gespecialiseerde psychosociale zorg • Uitnodiging om bij vragen contact op te nemen met geneticus
18. Terugkoppeling uitslag	Uitslagtermijn, uitslagmethode en wie uitslag geeft
Checklist post-test counseling	
19. Hercontact na negatieve uitslag	<ul style="list-style-type: none"> • Geen standaard heranalyse of hercontact • Soms hercontact door arts bij nieuwe relevante bevindingen. Wel/geen toestemming hiervoor op informed consent formulier aangeven. • Patiënt kan zelf na 3-5 jaar contact opnemen om te informeren naar nieuwe mogelijkheden
20. Informeren familieleden bij positieve uitslag	Zie Richtlijn Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen

Blauw gearceerd = informatie op informed consent formulier

4. Nevenbevindingen

4.1. Algemene informatie

- Tijdens de pre-test counseling moet besproken worden dat er een mogelijkheid bestaat dat er een nevenbevinding wordt gezien.
- Het gaat hierbij om een bevinding die *geen* relatie heeft met de betreffende aandoening waarvoor het onderzoek is verricht, maar wel klinisch relevant is voor de patiënt en/of familieleden.
- Naar nevenbevindingen wordt niet actief gezocht.
- Het betreffen duidelijke pathogene varianten (klasse 5) en varianten die waarschijnlijk pathogeen zijn (klasse 4).
- De klinische betekenis (fenotypische uiting) van nevenbevindingen is mogelijk anders dan varianten die in een diagnostische setting bij een matching fenotype worden gevonden (Ormdroyed et al., 2018). Dit wordt in de post-test counseling besproken indien dit relevant is voor de betreffende nevenbevinding.
- De kans op het vinden van een nevenbevinding hangt af van de manier van filteren en is dus laboratorium specifiek.
- Over het algemeen is de kans het grootst bij analyse van alle OMIM genen in een trio analyse (ca. 0.9%). (van der Schoot et al. *In preparation*).
- Echter, het is ook mogelijk om een nevenbevinding te identificeren bij een analyse van een beperkter genpakket. Deze kans bedraagt ongeveer 0.03%, afhankelijk van de content (grootte en genen) (van der Schoot et al. *In preparation*). Het is dus belangrijk om goed op de hoogte te zijn van de inhoud van een genpakket!
- Bij een heranalyse (van dezelfde genen) bestaat opnieuw de kans op een nevenbevinding.

4.2. Taken / verantwoordelijkheden bij nevenbevindingen

- Een eventuele nevenbevinding wordt besproken in een commissie bestaande uit medische en laboratoriumspecialisten en indien nodig juridische en ethische specialisten.
- Het is wenselijk om ook de aanvragend arts aan te laten sluiten bij de bespreking vanwege de *eindverantwoordelijkheid* als behandelaar. De aanvrager wordt *altijd* geïnformeerd over de vangst van de nevenbevinding.
- De commissie nevenbevindingen heeft een adviserende rol.
- De aanvragend arts mag, als eindverantwoordelijke, het advies van de commissie nevenbevindingen beargumenteerd naast zich neerleggen.

4.3. Categorieën nevenbevindingen

Er bestaan verschillende categorieën van nevenbevindingen:

1. Nevenbevindingen betreffende een aandoening welke door medisch ingrijpen beïnvloedbaar is, worden **ALTIJD** teruggekoppeld tenzij opt-out (bijvoorbeeld BRCA1).
2. Nevenbevindingen betreffende een aandoening welke **op dit moment/met de huidige kennis, behandelingen, of technologie** NIET door medisch ingrijpen beïnvloedbaar is, worden NIET teruggekoppeld tenzij opt-in (bijvoorbeeld CADASIL).
3. Nevenbevindingen betreffende dragerschap van een AR of X-linked aandoening worden NIET gerapporteerd, tenzij uit de verrichte test blijkt dat de patiënt en/of bloedverwanten een kans van tenminste 25% hebben op het krijgen van een kind met de genetische aandoening (bijvoorbeeld beide ouders drager SMA bij trio analyse).

4.4. Opt-in / opt-out

- Benoemd moet worden dat in de praktijk nevenbevindingen uit categorie 1 wel en uit categorie 2 en 3 (mits risico <25%) niet worden terug gerapporteerd, *tenzij* de patiënt nadrukkelijk aangeeft dit anders te willen.
- Indien de patiënt aangeeft te willen kiezen voor een opt-in of opt-out dan dient:
 - De reden te worden achterhaald en te worden vastgelegd in het medisch dossier. De patiënt is echter niet verplicht een reden aan te geven.
 - Besproken te worden dat er situaties zijn waarin de opt-out door de behandeld arts als eindverantwoordelijke doorbroken kan worden. Het gaat hierbij om situaties waarbij het belang dat de patiënt heeft bij het niet-geïnformeerd worden *niet* opweegt tegen het nadeel dat daaruit voor zichzelf (op grond van onvoldoende erkenning tijdens intake) of anderen (naaste verwanten) kan voortvloeien (zie artikel 7:449 BW).
- Een reden voor het actief aanbieden van een 'opt-out' is bijvoorbeeld als reeds een pathogene variant in de familie is aangetoond waarover de adviesvrager niet geïnformeerd wil worden. Indien deze situatie zich voordoet dient expliciet op het laboratoriaanvraagformulier vermeld te worden dat de adviesvrager niet geïnformeerd wil worden over de familiale pathogene variant, om te voorkomen dat het laboratorium de procedure voor nevenbevindingen gaat opstarten. Een dergelijke variant hoeft niet in de commissie besproken te worden (mensen kennen het ziektebeeld dus is een bewuste weloverwogen keuze).
- Voor kinderen <12 jaar is *geen* opt-out mogelijk voor nevenbevindingen die leiden tot een ziektebeeld dat door medisch ingrijpen beïnvloedbaar is en tot uiting komt op kinderleeftijd. Hierbij wordt goed hulpverlenerschap afgewogen tegen het recht op niet weten (art. 7:465 lid 4 BW).
- Voor kinderen <16 jaar is in principe *geen* opt-in mogelijk voor nevenbevindingen die leiden tot een ziektebeeld dat niet door medisch ingrijpen beïnvloedbaar is. Hiervan kan door de KG worden afgeweken indien een dergelijke bevinding direct van invloed kan zijn op reproductieve opties van ouders. Of een nevenbevinding die tot uiting komt in de kinderjaren (bijvoorbeeld Duchenne spierdystrofie).
- De opt-in en opt-out opties dient de patiënt voorafgaande aan het terugkoppelen van de testresultaten kenbaar te maken door mondelinge en schriftelijke informed consent (zie informed consent formulier)

5. Referenties

1. Sara A. Fowler & Carol J. Saunders & Mark A. Hoffman. Variation among Consent Forms for Clinical Whole Exome Sequencing. ACMG & Bioethics Commission Recommendations. J Genet Counsel 2018;27:104-114.
2. VKGN Meerjarenbeleidsplan 2016-2021. Checklist Pre-test counseling bij NGS
3. VKGN Handreiking voor pre-test counseling voor diagnostisch postnataal genoombreed sequencen (juni 2016).
4. Richtlijn 'Counseling bij genoombrede detectie van CNV middels array of NGS diagnostiek'
5. Consensus-based leidraad voor het melden van nevenbevindingen in de klinisch genetische diagnostiek (VKGN/VKGL, juli 2020).

Deze handreiking is opgesteld door de VKGN/VKGL Werkgroep Nevenbevindingen.