

# Beleid van de divisie Genoemdiagnostiek van de afdeling Genetica van het Radboudumc voor het melden van nevenbevindingen in de diagnostische praktijk

## Achtergrond:

### Nevenbevindingen

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 van de verschillen heeft WEL een effect op de gezondheid van een individu en kan een ziekte veroorzaken. Met een genetische test ga je op zoek naar de ziekte veroorzakende varianten (pathogene mutaties) bij een individu. Soms wordt in een aangevraagde genetisch test “per ongeluk” een ziekteveroorzakende variant geïdentificeerd, die GEEN betrekking heeft op de klinische vraagstelling, maar wel een andere ziekte kan veroorzaken. Dit wordt een **nevenbevinding** genoemd. In de meeste gevallen heeft een dergelijke variant direct effect op de gezondheid van het individu zelf. Er kan ook sprake zijn van dragerschap van een aandoening, die GEEN effect heeft op de gezondheid van het individu zelf, maar mogelijk WEL een effect op de gezondheid van de (nog ongeboorte) kinderen van het individu. Genetische varianten die GEEN gevolgen hebben voor de gezondheid van de patiënt, zijn bloedverwanten en zijn nageslacht (bijvoorbeeld varianten in genen die een verband hebben met afkomst, sportieve vaardigheden) zijn per definitie GEEN nevenbevindingen, en worden niet gemeld aan het individu.

In de Engelse literatuur zijn er meerdere benamingen voor de term nevenbevindingen: incidental findings, unsought for findings, accidental findings, co-incidental findings, unsolicited findings.

In de literatuur wordt onderscheid gemaakt tussen nevenbevindingen en “Secondary findings”:

*Secondary findings* zijn ziekte veroorzakende varianten waar, met toestemming van de patiënt, actief naar gezocht wordt tijdens de analyse van een genetische test, maar die niet relevant zijn voor de klinische vraagstelling. Je kan dit ook benoemen als opportunistisch screenen. Tijdens het uitvoeren van de genetische test wordt *niet* opportunistisch gescreend. De commissie houdt zich alleen bezig met de afweging om een nevenbevinding, die toevalligerwijs is gevonden, te melden.

### Classificatie van genetische varianten

Omdat er niet van elk DNA verschil bekend of deze WEL of NIET een ziekte kan veroorzaken, worden bij een genetische test de gevonden genetisch varianten geclassificeerd volgens een (wereldwijd) gestandaardiseerde methodiek:

Class 1: Variant die ZEKER GEEN verhoogd risico op een ziekte geeft.

Class 2: Variant die WAARSCHIJNLIJK GEEN verhoogd risico op een ziekte geeft.

Class 3: Variant waarvan NIET BEKEND IS of deze een ziekte veroorzaakt (variant met onbekende pathogeniciteit, in de literatuur vaak beschreven als VUS of VOUS).

Class 4: Variant die WAARSCHIJNLIJK WEL een verhoogd risico op een ziekte geeft.

Class 5: Variant die ZEKER WEL een verhoogd risico op een ziekte geeft.

### Beleid:

Het onderstaande beleid van de afdeling Genetica van het Radboudumc is van toepassing op nevenbevindingen, aangezien NIET actief gezocht wordt naar ziekteveroorzakende varianten in genen die geen relatie hebben tot het ziektebeeld van een patiënt waarvoor de behandelend arts de test heeft aangevraagd. Het beleid is gebaseerd op het artikel van *Vears et al* (2017;EJHG).

#### Algemeen

Een genetische variant waarvan er onvoldoende bewijs voor pathogeniciteit is, is per definitie geen nevenbevinding (class 1, class 2 en class 3 varianten).

Een nevenbevinding worden alleen gerapporteerd tijdens een lopende klinische vraag. Indien achteraf blijkt dat een variant anders geclassificeerd wordt dan tijdens het lopende onderzoek, is het goed klinisch handelen om een herziene uitslag te sturen voor een variant die onterecht als (waarschijnlijk) pathogeen is gerapporteerd als nevenbevinding.

#### Variant met potentieel gezondheidsrisico voor de patiënt (of zijn bloedverwanten)

In principe worden er GEEN nevenbevindingen gerapporteerd, die een ziektebeeld betreffen welke, op het moment dat de nevenbevinding gedaan wordt, NIET medisch beïnvloedbaar is.

Bij wilsbekwame personen van 12 jaar of ouder worden nevenbevindingen gerapporteerd, die relevant zijn voor de gezondheid van de patiënt (of zijn bloedverwanten) en die door medisch ingrijpen beïnvloedbaar zijn.

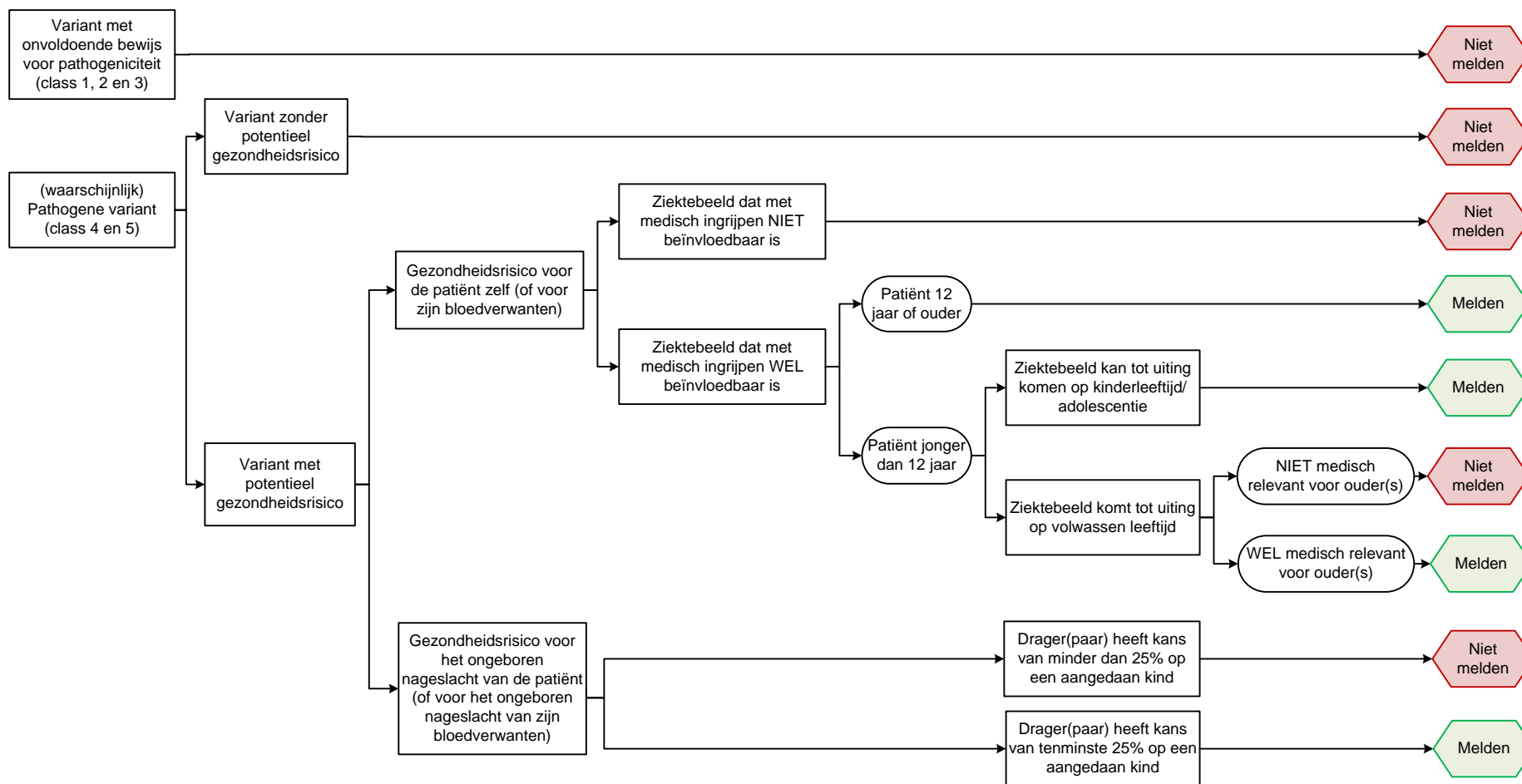
Bij kinderen jonger dan 12 jaar worden nevenbevindingen die relevant zijn voor de gezondheid op kinderleeftijd (jonger dan 16 jaar) en die door medisch ingrijpen beïnvloedbaar zijn ALTIJD gerapporteerd.

Bij kinderen jonger dan 12 jaar worden, in principe, GEEN nevenbevindingen gerapporteerd, die een risico geven voor een ziektebeeld die tot uiting komt op volwassen leeftijd. Niettemin, nevenbevindingen die mogelijk medisch relevant zijn voor één van de ouders en die door medisch ingrijpen beïnvloedbaar zijn, worden WEL gerapporteerd.

#### Variant met potentieel gezondheidsrisico voor het ongeboren nageslacht van de patiënt (of voor het ongeboren nageslacht van zijn bloedverwanten)

In principe worden GEEN nevenbevindingen gerapporteerd, waar het dragerschap van een genetische aandoening betreft en dus per definitie NIET medisch relevant voor de drager zelf zijn. Niettemin, dragerschap waarbij de drager of dragerpaar een kans van tenminste 25% heeft om een kind te krijgen met een genetische aandoening worden WEL gerapporteerd.

*Figuur 1: Stroomdiagram van een variant WEL of NIET als nevenbevinding gerapporteerd wordt door de afdeling Genetica van het Radboudumc*



### Commissie Nevenbevindingen:

Als er in het laboratorium een nevenbevinding (class 4 en 5 varianten in genen die geen betrekking hebben tot de klinische vraagstelling) in een patiënt gevonden is, wordt deze in de Commissie Nevenbevindingen besproken. De Commissie Nevenbevindingen bestaat uit een laboratoriumspecialist klinische genetica, klinisch geneticus, moleculair bioloog, medisch maatschappelijk medewerker, ethicus en jurist. Het is aan de commissie Nevenbevindingen om te beslissen in welke categorie van het beleidsplan de nevenbevinding thuishoort (figuur 1). Daarnaast neemt de commissie Nevenbevindingen onderstaande punten in afweging om te bepalen of het in het belang van de patiënt is om op de hoogte gesteld te worden van de nevenbevinding:

- De penetrantie van de genetische aandoening, oftewel hoe groot is de kans dat iemand met de genetische variant daadwerkelijk ook het ziektebeeld krijgt.
- De ernst van de genetische aandoening.
- De psychosociale impact op de patiënt, doordat hij/zij van te voren te weten krijgt dat hij/zij een verhoogde kans heeft op een genetische aandoening heeft.
- De leeftijd waar de genetische aandoening voor het eerst tot uiting komt.
- De behandelopties voor het de genetische aandoening.
- Fysieke belasting van het preventie onderzoek voor de patiënt
- De duur om de diagnose te stellen van de genetische aandoening zonder de genetische voorkennis.

De commissie behoudt zich het recht om in uitzonderlijke gevallen, op grond van zwaarwegende argumenten, af te wijken van het beleid.

De onderbouwing van beleidsregels is uiteengezet in Bijlage 1.

# Commissie Nevenbevindingen

## Beleid ter zake van het terugkoppelen van nevenbevindingen in diagnostiek

### Onderbouwing

---

#### Voorwoord

Voor u heeft u de onderbouwing van de beleidsregels voor het rapporteren van genetische nevenbevindingen in de diagnostiek. Voor de leesbaarheid van deze onderbouwing is er voor gekozen om het document te schrijven in enkelvoudige vorm.

- Dit betekent dat overal waar “ouders” staat, hiermee “ouders en of wettelijke vertegenwoordigers” wordt bedoeld.
- Waar de mannelijke vorm wordt gebruikt, de mannelijke of vrouwelijke vorm wordt bedoeld, bijvoorbeeld met “patiënt” wordt “patiënt en patiënte” bedoeld.

#### Inleiding

De commissie Nevenbevindingen heeft een aantal beleidsregels/vuistregels opgesteld aan de hand waarvan door haar wordt beoordeeld of nevenbevindingen die in een klinisch diagnostische setting worden gegenereerd, in aanmerking komen voor terugkoppeling aan de aanvragend arts of diens vervanger. Deze beleidsregels zijn als bijlage toegevoegd.

In dit document worden de betreffende beleidsregels onderbouwd. 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 bevorderen.
2. De hulpverlener stelt patiënten niet bloot aan (risico op) schade, tenzij deze kan worden gerechtvaardigd met het beroep op de beoogde gezondheidsbevordering.
3. De hulpverlener 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 signaleert hij (potentiële) gezondheidsproblemen waarvan hij kennis krijgt in het kielzog van de beantwoording van de hulpvraag van zijn patiënt.
4. De autonomie van de patiënt is het uitgangspunt van het doen en laten van de hulpverlener. 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.
5. (Ouders van) kinderen worden in beginsel niet geïnformeerd over nevenbevindingen, omdat het recht op een open toekomst van het kind niet zonder zijn instemming mag worden aangetast.

6. De hulpverlener heeft met betrekking tot het melden van nevenbevindingen geen zelfstandige zorgplicht jegens bloedverwanten van degenen die zich met een hulpvraag tot hem gericht hebben.

**Beleidsregel 1: Alléén nevenbevindingen komen in aanmerking voor terugkoppeling.**

De gezondheid van betrokkenen kan niet 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 voorstelbaar dat het terugkoppelen van dergelijke varianten bij betrokkenen onrust en onzekerheid (schade) kan genereren.

**Beleidsregel 2: Nevenbevindingen worden alleen gerapporteerd tijdens een lopende klinische vraag.**

Het signaleren en rapporteren van nevenbevindingen buiten een lopende klinische vraag zou betekenen dat de behandelaar buiten de hulpvraag van de patiënt treedt en actief op zoek gaat naar (potentiële) gezondheidsproblemen die niet gerelateerd zijn aan de hulpvraag van de patiënt.

**Beleidsregel 3: Patiënten worden ervan op de hoogte gebracht als een nevenbevinding die aan hen is teruggekoppeld, bij nader inzien geen nevenbevinding blijkt te zijn.**

Door de aanvragend arts of diens vervanger ervan op de hoogte te stellen dat een reeds aan de patiënt teruggekoppelde nevenbevinding bij nader inzien geen nevenbevinding is, wordt schade (in de vorm van onnodige onzekerheid en ongerustheid, nadelige sociale en maatschappelijke gevolgen en onnodig medische handelen) voorkomen.

**Beleidsregel 4: Aan patiënten worden slechts nevenbevindingen gemeld, indien hierdoor - naar de stand van de geneeskunde op het moment van het genereren van de nevenbevinding - de ziekte in kwestie beter kan worden behandeld.**

Door het melden van nevenbevindingen waarop niet medisch gehandeld kan worden, kan de gezondheid van patiënten niet worden bevorderd. Bovendien bestaat de kans dat de patiënt door de melding van zo'n nevenbevinding (psychisch, sociaal of maatschappelijk) wordt geschaad. Hiertegenover staat dat sommige patiënten kennis van een dergelijke nevenbevinding op prijs zouden stellen, omdat zij op die manier in staat worden gesteld beter geïnformeerde levenskeuzen te maken. Het is evenwel niet de taak van een behandelaar om patiënten met een specifieke hulpvraag behulpzaam te zijn bij het maken van beter geïnformeerde levenskeuzen die geen relatie hebben met de gestelde hulpvraag.

**Beleidsregel 5: Aan (de ouders van) patiënten onder de 12 jaar worden slechts nevenbevindingen gemeld betreffende ziekten die zich op de kinderleeftijd/adolescentie openbaren en op grond waarvan de ziekte in kwestie beter kan worden behandeld.**

Veroorzaakt de nevenbevinding een ziekte die zich op de kinderleeftijd of adolescentie kan openbaren, dan moet de hulpverlener de nevenbevinding melden omdat dan zijn plicht om gezondheidsbevorderend te handelen voorgaat boven de wens van de ouders om onwetend te blijven. Echter, nevenbevindingen betreffende een ziekte die zich op volwassen leeftijd kan openbaren, worden niet medegedeeld uit respect voor de autonomie van het kind en zijn recht op een open toekomst. Het kind moet zelf in de gelegenheid worden 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.

**Beleidsregel 6: Wordt bij een kind een nevenbevinding geconstateerd betreffende een ziekte die zich op volwassen leeftijd kan openbaren, dan worden de ouders wel geïnformeerd indien door het weet krijgen van de nevenbevinding het gezondheidsbelang van de ouders beter kan worden gediend.**

Door deze regel wordt het recht op autonomie en een open toekomst van het kind ingeperkt. Toch is deze indeuking gerechtvaardigd omdat verondersteld mag worden dat het kind zou instemmen met de melding van een gezondheidsbevorderende nevenbevinding voor de ouders tot wie het kind in een bijzondere en uitzonderlijke relatie staat.

**Beleidsregel 7: Nevenbevindingen betreffende het dragerschap van een genetische aandoening worden niet teruggekoppeld aan (ouders van) patiënten, tenzij de patiënt of bloedverwanten een kans van tenminste 25% heeft op het krijgen van een kind met de genetische aandoening.**

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 medische relevant voor zijn ongeboren nageslacht, of het ongeboren nageslacht van zijn bloedverwanten. Hierdoor kan de patiënt of zijn bloedverwant een geïnformeerde reproductieve keuze maken, welke gezondheidbevordering van het ongeboren nageslacht beoogt.