

# Unsolicited findings in next-generation sequencing

Citation for published version (APA):

van der Schoot, V. (2023). *Unsolicited findings in next-generation sequencing: Hide or seek*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20230531vs>

## Document status and date:

Published: 01/01/2023

## DOI:

[10.26481/dis.20230531vs](https://doi.org/10.26481/dis.20230531vs)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Impactparagraaf  
(impact paragraph)

## Achtergrond(1)

In iedere cel van het menselijk lichaam bevindt zich DNA. In het DNA zijn onze erfelijke eigenschappen opgeslagen. Genen zijn kleine stukjes DNA die voor een bepaalde eigenschap coderen. Mensen hebben ca. 20.000 genen. Meer dan 99% van het DNA in deze genen is van mens tot mens gelijk. De minuscule variatie van minder dan 1% veroorzaakt een bijzondere variatie aan mensen. Meestal heeft variatie geen nadelig effect. Soms veroorzaakt een genetische variatie een ziekte, bijvoorbeeld een aangeboren afwijking of een hartaandoening. Door middel van DNA-onderzoek kan de erfelijke oorzaak van een ziekte worden aangetoond.

Door de jaren heen zijn de mogelijkheden van DNA-onderzoek sterk toegenomen. Vroeger werd voornamelijk gericht DNA-onderzoek verricht; er werd dan gezocht naar een specifieke genetische variatie. Met de komst van Next Generation Sequencing (NGS) is het mogelijk om naar variaties in meerdere of zelfs alle genen tegelijkertijd te kijken. Deze techniek is steeds beter, sneller en goedkoper geworden. In de periode 2015-2020 werd deze techniek in het Radboudumc en MUMC+ samen bij 16,482 patiënten toegepast.

Door het kijken naar meer genetische variatie, wordt het waarschijnlijker dat er variaties worden gezien die niet de ziekte van de patiënt verklaren, maar wel een andere ziekte kunnen veroorzaken. Deze bevindingen worden nevenbevindingen genoemd. Nevenbevindingen kunnen relevant zijn voor de patiënt en diens familieleden. Voorgesteld wordt dat het goed is om nevenbevindingen waar de patiënt iets mee kan doen ('behandelbaar') te melden aan de patiënt. Het American College of Medical Genetics (ACMG) stelt zelfs voor om actief te zoeken naar deze bevindingen (zogenoemde 'secondary findings'). In Europa en Canada worden geen secondary findings gezocht. Genetici zijn het eens dat de patiënt voordat een genetische test wordt gedaan, uitleg moet hebben gekregen over nevenbevindingen en bewust toestemming moet hebben gegeven voor het doen van de test ('informed consent'). Ook wordt gedacht dat er een keuze aangeboden moet worden om behandelbare nevenbevindingen niet gemeld te krijgen en niet-behandelbare nevenbevindingen wél gemeld te krijgen. Behoudens deze algemene aanbevelingen, is het tot op heden niet zeker hoe we op een optimale manier om kunnen gaan met nevenbevindingen. Met dit onderzoek hebben we meer inzicht verkregen in nevenbevindingen bij DNA-onderzoek middels NGS, wat heeft geleid tot aanbevelingen met impact op de zorg en op de samenleving.

### *Resultaten van het onderzoek*

Toen we actief zochten naar additionele varianten die een ziekte kunnen veroorzaken ("secondary findings"), bleek 2.7% van gezonde individuen een genetische variant te hebben die door de ACMG als behandelbaar wordt beschouwd (hoofdstuk 2). Als er niet actief naar additionele varianten wordt gezocht, maar deze 'per toeval' worden gevonden

(nevenbevindingen), zagen we dat het onwaarschijnlijker is dat er zo'n ziekte-veroorzakende variant wordt gezien (<1%) (hoofdstuk 3). Bovendien omvatten de nevenbevindingen varianten in andere genen dan op de ACMG-lijst staan, terwijl ze wel relevant zouden kunnen zijn. De kans op een nevenbevinding bleek sterk afhankelijk van hoeveel genetisch materiaal er geanalyseerd wordt en de manier van analyseren door het laboratorium.

Patiënten en familieleden van patiënten die met een nevenbevinding geconfronteerd zijn, gaven tijdens interviews aan dat ze geen grote impact ervaren van de nevenbevinding (hoofdstuk 4). Ze vonden het belangrijk dat ze iets konden doen om te voorkomen dat ze ziek zouden worden. Wel waren ze onzeker over wat de consequenties van de nevenbevinding waren voor de gezondheid en geldzaken van henzelf en van hun familieleden. Slechts in één familie was de ziekte waarop er een risico bestond door de nevenbevinding op het moment van de interviews tot uiting gekomen. Artsen vonden het informeren van patiënten over nevenbevindingen voorafgaand aan het uitvoeren van de genetische test als vanzelfsprekend horen bij hun counseling (hoofdstuk 5). Ze gaven aan dat ze worstelden met wat ze precies zouden moeten vertellen over nevenbevindingen. Ook hadden ze moeite om te bepalen wat 'behandelbaar' precies inhoudt. Onzekerheid speelde bij zowel de ervaring van patiënten als die van artsen een belangrijke rol in hoe zij nevenbevindingen ervaren (hoofdstuk 6). Patiënten waren vooral over praktische en persoonlijke zaken onzeker, terwijl artsen over wetenschappelijke aspecten onzekerheid uitten. Ook werd onzekerheid geuit over wat het beste is om te doen op basis van normen en waarden ('normatieve onzekerheid').

### *Betekenis van de resultaten*

We concluderen dat hoewel de kans dat er een nevenbevinding wordt gedaan klein is, deze bevindingen een uitdaging vormen. Genetische varianten die als nevenbevinding aan het licht komen zullen anders benaderd moeten worden dan wanneer ze gevonden worden als verklaring voor het ziektebeeld van de patiënt. Er dient rekening gehouden te worden met het ontbreken van de aandoening bij de patiënt en/of bij diens familie. Waarschijnlijk liggen de gezondheidsrisico's lager in deze families. Het concept behandelbaarheid blijkt op basis van onze resultaten een lastig te hanteren term. We suggereren om deze term invulling te geven samen met de patiënt en gebruik te maken van expertise van een multidisciplinair panel met ervaring met nevenbevindingen. Ook lijkt het naar aanleiding van onze studies nodig om 'informed consent' in de context van nevenbevindingen in een ander daglicht te plaatsen. In plaats van te focussen op het informatie-aspect, zou de dialoog tussen arts en patiënt meer aandacht moeten krijgen. Tot slot zou er aandacht moeten zijn voor de onzekerheid die na het melden van een nevenbevinding bij de patiënt kan ontstaan. Met name zou er aandacht voor normatieve onzekerheid moeten zijn, zowel bij de patiënt, als bij diens arts.

## Impact op de zorg

De hogere mate van efficiëntie van DNA-onderzoek en de steeds lager wordende kosten, zorgen ervoor dat genetisch onderzoek in toenemende mate toegepast kan worden in de gezondheidszorg. **Steeds meer** patiënten en zorgverleners zullen geconfronteerd worden met nevenbevindingen.

Lange tijd was er een gebrek aan kennis over nevenbevindingen en was er geen sprake van een uniform beleid. Dit onderzoek heeft geleid tot waardevolle informatie voor zorgverleners die geconfronteerd kunnen worden met nevenbevindingen.

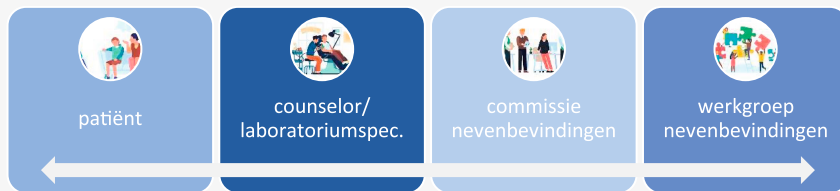
Ook heeft het onderzoek tot inzichten geleid die hebben geholpen bij het formuleren van **aanbevelingen**. In juni 2021 is een nationale consensus-gebaseerde richtlijn geïmplementeerd(2), die tot stand is gekomen door beraden van de nationale werkgroep nevenbevindingen. Een voorbeeld van een aanbeveling in deze richtlijn die gebaseerd is op resultaten uit het onderzoek in dit proefschrift, is om het besluiten tot het mededelen van een nevenbevinding een gedeelde verantwoordelijkheid te laten zijn van de betrokken counselor en een multidisciplinaire commissie met ervaring met nevenbevindingen (Box 1).

Er werd door de artsen onzekerheid geuit over enkele aspecten van de aanbevelingen (bv.: wat als de patiënt niet wil weten wat ik als arts wel belangrijk acht voor diens gezondheid?). Evaluatie van ervaringen met deze richtlijn is belangrijk om te kunnen reflecteren op het effect ervan en wijzigingen aan te brengen daar waar nodig. Vóór de implementatie van het beleid hebben we reeds een rondvraag (vragenlijst) gedaan bij klinisch genetici (in opleiding) en de commissies nevenbevindingen om hun visie op het beleid te kunnen verkennen. We lazen dat er verschillende uitdagingen werden verwacht door de implementatie van het beleid (ongepubliceerde data). Na de implementatie zal deze evaluatie worden herhaald. Zo kunnen we, uitgaande van daadwerkelijke ervaringen, eventuele aanpassingen bespreken en in praktijk brengen en van ondersteuning voorzien daar waar nodig.

### Box 1. Werkgroep nevenbevindingen

In Nederland is sinds enige jaren een landelijke werkgroep nevenbevindingen actief waarin alle genetische centra zijn vertegenwoordigd. Zij hebben een klinisch geneticus en een laboratoriumspecialist afgevaardigd, die ook betrokken zijn in hun lokale commissie nevenbevindingen. Deze werkgroep biedt een platform waarop ervaringen en resultaten kunnen worden gedeeld. Ook kan zij vanuit deze gezamenlijke bron van informatie adviezen uitbrengen richting de lokale commissies nevenbevindingen. De commissies staan in contact met de artsen die nevenbevindingen met patiënten communiceren. Er is door deze structuur sprake van een horizontale communicatie tussen verschillende relevante lagen.

De commissies hebben daarvoor de artsen en laboratoriumspecialisten gevraagd om hun visie te delen. Andersom is een informatieoverdracht ook mogelijk. Wanneer een ervaring van een counselor met een patiënt kan worden besproken met de commissie, kan de afgevaardigde van de commissie bij de landelijke werkgroep de ervaring ten tafel brengen. De inzichten die de onderzoeken hebben opgeleverd en de ervaringen van artsen en patiënten kunnen op deze manier tussen de verschillende lagen uitgewisseld worden.



Daarbij toont dit onderzoek het belang aan van kennis over de **risico's op ziekte** door genetische varianten. Deze risico's lijken niet hetzelfde te zijn in de context van nevenbevindingen. De werkgroep biedt een platform om op basis van gedeelde data een beter beeld te krijgen van hoe vaak de aandoeningen die nevenbevindingen zouden veroorzaken, daadwerkelijk voorkomen bij deze patiënten en/of hun familieleden.

De resultaten van de studies en ervaringen die gedeeld zijn, reiken verder dan de beleidsvoering van nationale genetische centra. Met name **genetische centra** die hun beleid aan willen laten sluiten bij Europese richtlijnen kunnen baat hebben bij het onderzoek dat wij hebben verricht. Maar ook buiten genetische centra zijn onze onderzoeksresultaten relevant. Medisch specialisten anders dan klinisch genetici vragen in toenemende mate genetische diagnostiek aan. Het onderzoek schetst voorwaarden voor het aanbieden van (uitgebreid) genetisch onderzoek die ook gelden in deze context.

## Impact op de samenleving

Technologische ontwikkelingen maken het mogelijk om het DNA te **screenen**. Steeds vaker wordt de vraag gesteld of dit wenselijk is. Onze resultaten dragen bij aan het kunnen beantwoorden van die vraag. Ten eerste hebben we gezien dat de interpretatie van varianten die niet worden gevonden als antwoord op een diagnostische vraag anders benaderd moet worden. Op dit moment is er nog onvoldoende informatie over hoe de risico's op ziekte van deze varianten geïnterpreteerd dienen te worden. In de context van screening is er ook geen sprake van de ziekte die de bevinding betreft bij de adviesvrager. Het is aannemelijk dat er ook nog niet voldoende informatie beschikbaar is over hoe varianten in de context van screening geïnterpreteerd moeten worden. Ten tweede voorspellen we een grote uitdaging om te bepalen waarop men dan gescreend kan worden. In Amerika screent men mensen die uitgebreid DNA-onderzoek krijgen op een vooraf bepaalde lijst met aandoeningen die 'behandelbaar' zouden zijn. Onze resultaten benadrukken hoe lastig het is om te bepalen wat behandelbaar is. Dit geldt des te meer wanneer er een arts-patiëntrelatie ontbreekt. Het ontbreken van deze relatie lijkt ook voor het verkrijgen van een informed consent voor DNA-screening op basis van dit onderzoek niet opportuun. Concluderend is de haalbaarheid van deze drie voorwaarden voor DNA-screening op basis van onze resultaten te betwijfelen en is onderzoek naar de haalbaarheid wenselijk voordat screening geïmplementeerd wordt.

Op dit moment is er een toenemend aanbod van **direct-to-consumer** genetische testen: testen die de patiënt zelf kan laten verrichten zonder tussenkomst van een zorgprofessional. Consumenten worden via onder andere advertenties van Nederlandse en buitenlandse bedrijven uitgenodigd om hiervan gebruik te maken.

Omdat er geen tussenkomst van een zorgprofessional is, lijkt in de context van direct-to-consumer testen niet voldaan te kunnen worden aan de door ons voorgestelde zorgvuldigheidseisen voor het aanbieden van uitgebreide genetische testen. We stellen voor om te onderzoeken hoe deze testen wel zorgvuldig aangeboden kunnen worden.

## Referenties

1. Genetic A, The New York-Mid-Atlantic Consortium for G, Newborn Screening S. Genetic Alliance Monographs and Guides. Understanding Genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professionals. Washington (DC): Genetic Alliance. Copyright © 2008, Genetic Alliance.; 2009.
2. Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek en Vereniging Klinische Genetica Nederland. Consensus-based leidraad voor melden van nevenbevindingen. Netherlands; 2021.