

Handreiking voor het constateren van, omgaan met en informeren over nevenbevindingen voor biobanken in BBMRI-NL

Auteurs: N. Aarts, E.M. Bunnik, M. Boeckhout

December 2017

Achtergrond

Bij medisch-wetenschappelijk en biobankonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van lichaamsmateriaal of medische gegevens worden soms nevenbevindingen gedaan die voor de gezondheid van individuele onderzoeksdeelnemers of donoren relevant kunnen zijn. In Nederland wordt verschillend omgegaan met nevenbevindingen; het is onderzoekers dan ook vaak niet duidelijk wanneer bevindingen moeten of mogen worden 'teruggerapporteerd' aan de deelnemer en op welke manier dat moet gebeuren.

Deze handreiking is bedoeld om onderzoekers, onderzoeksgroepen, biobanken en hun beheerders, onderzoeksinstellingen en medisch-ethische toetsingscommissies praktisch te ondersteunen bij het vormgeven of beoordelen van beleid voor de omgang met nevenbevindingen in medisch-wetenschappelijk en biobankonderzoek. In de handreiking worden een aantal minimale vereisten gepresenteerd aan de hand van een ethisch-praktisch kader en worden *best practices* beschreven voor het constateren van, omgaan met en informeren over nevenbevindingen.

In 2016 heeft BioBanking Medical Reserach Infrastructure the Netherlands (BBMRI-NL) voucherprojecten gefinancierd met een looptijd van één jaar, die waren gericht op het bevorderen van de onderzoeksinfrastructuur voor biobanken in Nederland, waaronder dit project dat is uitgevoerd door onderzoekers aan de afdeling voor Medische Ethiek en Filosofie van de Geneeskunde van het Erasmus MC. De handreiking verscheen in december 2017.

Inhoudsopgave

klik hier



*Anticiperen op
mogelijke neven-
bevindingen*

*Informereren van
donoren /
deelnemers*

*Verzamelen
van data*

*Analyseren
van data*

*Bevestigen van
nevenbevindingen*

*Terugkoppelen van
nevenbevindingen*

*Opvolgen
van neven-
bevindingen*

*Voorbeelden uit
de praktijk*

1) Anticiperen op mogelijke nevenbevindingen

Nevenbevindingen zijn geen toevallsbevindingen: het is inmiddels bekend dat nevenbevindingen voorkomen in bepaalde studiepopulaties, en ook hoe vaak dat gebeurt [1, 2]. De frequentie van nevenbevindingen op MRIs van de hersen bijvoorbeeld is bijna 3% in gezonde onderzoeksdeelnemers [3, 4]. Ook binnen de genetica komen pathogene nevenbevindingen voor bij naar schatting 1-3% van de gezonde onderzoeksdeelnemers die exoom- of whole-genome sequencing ondergaan [5, 6, 7].

We weten dat nevenbevindingen zullen vóórkomen; nevenbevindingen ‘overkomen’ de onderzoeker dus niet. Bovendien zijn allerlei niet-toevallige factoren van invloed op het wel of niet vóórkomen van nevenbevindingen: op T2-gewogen scans en FLAIR sequenties, die van diagnostische kwaliteit zijn en ook in de kliniek worden gebruikt, kan een onderzoeker bijvoorbeeld gemakkelijker een afwijking constateren dan op functionele MRI (fMRI) beelden. In de genetica wordt met exoomsequencing een grote hoeveelheid data gegenereerd en is de kans op het doen van nevenbevindingen groter dan bij het gericht testen van kandidaat-genen. Door gebruik van te maken van filters kunnen nevenbevindingen deels voorkómen worden. Als beelden worden bekeken door radiologen, dan zullen afwijkingen vaker worden gevonden dan als beelden worden bekeken door bijvoorbeeld psychologiestudenten. En als onderzoekers of laboranten worden geïnstrueerd niet te ‘kijken naar’ mogelijke afwijkingen, dan zullen zij minder vaak afwijkingen vinden dan als zij expliciet worden gevraagd gegevens te controleren op voor de gezondheid van de onderzoeksdeelnemers mogelijk relevante bevindingen. Ook zullen nevenbevindingen zich minder vaak voordoen in een jonge, gezonde studiepopulatie dan in een oudere, minder gezonde populatie.

Het wel of niet vóórkomen van nevenbevindingen wordt dus vooraf gegaan door een reeks (onderzoeks)technische en organisatorische keuzes die gemaakt worden door onderzoekers of onderzoekinstellingen [1]. Onderzoekers en instellingen zijn verantwoordelijk voor deze keuzes en voor de gevolgen daarvan voor onderzoeksdeelnemers. Zij moeten maatregelen treffen om een zorgvuldige omgang met nevenbevindingen in onderzoek mogelijk te maken. Hoe ziet zorgvuldig beleid ten aanzien van nevenbevindingen eruit? Wat moeten onderzoekers of instellingen - op zijn minst - overwegen en regelen voor een verantwoorde uitvoering van mensgebonden onderzoek?

Aanbevelingen

- 1.1 Inhoudelijk: Bepaal of er bij de te gebruiken testmodaliteit een kans is op nevenbevindingen. Zo ja, bepaal welke nevenbevindingen verwacht worden en of deze terugkoppeling vereisen.
 - o Raadpleeg hiervoor literatuur, *best practices* en/of een multidisciplinair team.
 - o Stel in overleg met een multidisciplinair team een lijst van te verwachten nevenbevindingen op en beslis samen of deze terugkoppeling vereisen.
 - o Houd bij de beoordeling of terugkoppeling vereist is rekening met de volgende criteria:
 - o Is er een reëel risico op een ernstige aandoening?
 - o Is er een reële handelingsoptie die kan worden aangeboden?
- 1.2 Procedureel: Wat moet er van tevoren worden geregeld?
 - o Stel een commissie/multidisciplinair team samen voor het geval nevenbevindingen worden gedaan die niet te verwachten zijn of niet werden verwacht.
 - o Maak afspraken met experts en/of laboratoria voor consultatie en/of nametingen om nevenbevindingen te kunnen bevestigen.
 - o Maak afspraken met medisch specialisten voor tijdige klinische opvolging.

Toelichting bij aanbeveling 1.1

Onderzoekers hoeven bij de keuze voor de te gebruiken testmodaliteit geen rekening te houden met nevenbevindingen. Bij Aanbeveling 4 (Analyseren van data) wordt hier verder op ingegaan. Wel moeten onderzoekers op grond van de gekozen testmodaliteit inventariseren hoe groot de kans is op nevenbevindingen in het voorgenomen onderzoek, en welke nevenbevindingen verwacht kunnen worden. Het is raadzaam een lijst op te stellen van te verwachten nevenbevindingen die teruggekoppeld dienen te worden naar de onderzoeksdeelnemer en te verwachten nevenbevindingen waarbij dat niet nodig is. Bij het opstellen van de lijst moet een multidisciplinair team worden betrokken. Dit team - of een afvaardiging daarvan - dient tevens beschikbaar te zijn voor overleg in het geval niet-geanticipeerde nevenbevindingen worden geconstateerd.

Voor het samenstellen van lijsten kunnen onderzoekers zich beroepen op de literatuur, *best practices* van anderen en overleg met experts. In bijlage 1 zijn bijvoorbeeld lijsten te vinden met terug te koppelen en niet terug te koppelen bevindingen van het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek (ERGO) in Rotterdam. Deze lijsten worden door nationale en internationale onderzoeksgroepen gebruikt. In bijlage 2 wordt de lijst weergegeven die het American College of Medical Geneticists (ACMG) in 2013 heeft gepubliceerd en die door veel groepen als leidraad wordt gebruikt voor de terugkoppeling van nevenbevindingen bij genetisch onderzoek. Idealiter zouden biobanken binnen BBMRI-NL2.0 met uniforme lijsten werken, gebaseerd op internationale literatuur of richtlijnen. Over de inhoud van dergelijke lijsten bestaat momenteel echter nog geen overeenstemming. Bovendien bestaat niet voor alle soorten data een mogelijke lijst van nevenbevindingen. Dergelijke lijsten zullen gaandeweg ontwikkeld moeten worden, en ook zullen zij door de tijd heen moeten worden aangepast (zie Aanbeveling 7.3).

De Code Goed Gebruik onderschrijft een terughoudend beleid wat betreft terugkoppeling van nevenbevindingen. Er vindt geen terugkoppeling plaats tenzij “bekend raakt dat de kans op ernstige schade voor een of meer individuen door [ingrijpen van de onderzoeker] mogelijk kan worden afgewend” [8]. Op zo’n moment ontstaat er een zorgplicht en dient de onderzoeker te proberen om schade te voorkomen. Hierbij dienen de volgende criteria van de Code Goed Gebruik in acht te worden genomen:

- “het moet gaan om een reëel risico op een ernstige aandoening;
- er moet een reële, volgens de professionele standaard erkende, handelingsoptie aan de donor kunnen worden aangeboden;
- het is niet zeker of de bevinding niet zonder meer al in de actuele behandeling van de donor wordt geïncorporeerd. [...]” [8]

Het criterium dat handelingsopties beschikbaar moeten zijn, wordt veelal opgevat als het principe dat nevenbevindingen alleen aan de onderzoeksdeelnemer mogen worden meegedeeld als het gaat om ziekten die behandeld of voorkomen kunnen worden. Onderzoeksdeelnemers geven juist vaak aan dat zij ook geïnteresseerd zijn in nevenbevindingen die niet - bewezen effectief - behandeld of voorkomen kunnen worden. Onderzoeksgroepen werken tegenwoordig veeleer met het criterium van klinische relevantie of relevantie voor de gezondheid van de onderzoeksdeelnemer, ongeacht de beschikbaarheid van therapeutische of preventieve handelingsopties.

Toelichting bij aanbeveling 1.2

Naast het opstellen van een lijst met te verwachten nevenbevindingen en of deze wel of niet terugkoppeling vereisen, moeten er ook vooraf enkele procedurele afspraken worden gemaakt voor een zorgvuldige omgang met nevenbevindingen. Nevenbevindingen moeten bijvoorbeeld altijd eerst bevestigd worden voordat er tot terugkoppeling kan worden overgegaan. In Aanbeveling 5: ‘Bevestigen van nevenbevindingen’ wordt uitgebreid op dit vereiste ingegaan. Onderzoekers dienen voorafgaand aan de studie contact te leggen met experts en zo nodig met laboratoria om afspraken te maken over consultatie en eventuele nametingen om nevenbevindingen gedurende de looptijd van het onderzoek te kunnen bevestigen. Het is belangrijk dat onderzoekers de toegang tot en samenwerking met experts en laboratoria vooraf regelen.

Hetzelfde geldt voor de klinische opvolging van donoren of deelnemers nadat informatie over nevenbevindingen met hen is gedeeld. De tijd tussen het terugkoppelen van een nevenbevinding en de start van de klinische follow-up dient zo kort mogelijk te zijn. Idealiter zou de deelnemer bijvoorbeeld binnen twee of drie dagen een afspraak met een medisch specialist in het ziekenhuis worden aangeboden. In verband met wachtlijsten bij medisch specialisten is het raadzaam om voor aanvang van de studie afspraken te maken voor een tijdige klinische opvolging. Het zal niet voor iedere onderzoeksgroep praktisch haalbaar zijn om dergelijke afspraken te maken. Voor onderzoeksgroepen die zijn verbonden aan ziekenhuizen zal het gemakkelijker zijn om afspraken te maken met medisch specialisten dan voor sommige zelfstandig gevestigde onderzoekinstellingen.

Ook als het gaat om het bevestigen van nevenbevindingen zal het voor de ene onderzoeksgroep gemakkelijker zijn om afspraken met laboratoria te maken dan voor de andere onderzoeksgroep. Er zullen bijvoorbeeld kosten zijn gemoeid met herhalen van een test onder *Good Laboratory Practices* (GLP)-condities. Desondanks schrijft deze *minimal practice* voor dat er over de bevestiging en opvolging van nevenbevindingen moet worden nagedacht, en dat er bij voorkeur afspraken gemaakt moeten worden zowel voor het bevestigen van nevenbevindingen als voor de klinische follow-up van nevenbevindingen.

2) Informeren van donoren/deelnemers

Donoren en onderzoeksdeelnemers moeten een goed geïnformeerde en vrijwillige keuze kunnen maken ten aanzien van het gebruik van hun lichaamsmateriaal of gegevens voor (toekomstig) wetenschappelijk onderzoek. Een goede informatieprocedure stelt donoren ook in staat om een geïnformeerde keuze te maken ten aanzien van de terugkoppeling van nevenbevindingen. De informatie dient zodanig te worden gepresenteerd dat donoren en deelnemers weten wat hen te wachten staat en reële verwachtingen hebben van de omgang met voor hun gezondheid relevante onderzoeksbevindingen. De informatievoorziening in de richting van potentiële donoren of deelnemers moet zijn afgestemd op het type onderzoek/biobank, en de toestemmingsprocedure bevordert idealiter een zogenaamde opt-out.

Aanbevelingen

1. Informeer deelnemers over de mogelijkheid dat nevenbevindingen kunnen worden gevonden.
2. Informeer deelnemers over de manier waarop wordt omgegaan met nevenbevindingen.
3. Vraag deelnemers om geïnformeerde toestemming voor het terugkoppelen van nevenbevindingen aan henzelf en/of een behandelend arts of huisarts.
- 2.4. Wijk alleen bij uitzondering af van het uitgangspunt van geïnformeerde toestemming.

Toelichting bij aanbeveling 2.1

Tijdens de *informed consent* procedure worden deelnemers geïnformeerd over de kans op nevenbevindingen, typen van mogelijke nevenbevindingen en belangrijke implicaties van nevenbevindingen. Informatievoorziening over nevenbevindingen kan verwarrend zijn voor deelnemers, ook omdat de boodschap vaak ambivalent is: “We kijken niet, maar als we iets tegenkomen, dan zullen we het u vertellen.” Toch dienen onderzoekers te voorkomen dat deelnemers verwachten dat zij tijdens het onderzoek uitgebreid gescreend worden op afwijkingen of aandoeningen.

Onderdeel van degelijk verwachtingsmanagement is het bieden van duidelijke en voor de onderzoeksdeelnemer of donor begrijpelijke informatie. Het is belangrijk expliciet te benoemen dat het bij deelname aan de biobank om wetenschappelijk onderzoek gaat en dat er niet gericht wordt gezocht naar ziektes. Onderzoek is niet een ‘health check’ en is niet bedoeld om de gezondheid van de deelnemer te versterken. De zogeheten ‘diagnostische misconceptie’ moet door onderzoekers actief worden ontkracht, zodat deelnemers niet concluderen dat zij volkomen gezond zijn als onderzoekers tijdens het onderzoek niets hebben gezegd over afwijkingen of aandoeningen. Voor enkele voorbeelden uit *informed consent* formulieren of informatiefolders zie kader 1.

Door middel van informatiematerialen en mondelinge gesprekken moeten prospectieve donoren correct worden geïnformeerd over alle aspecten van het onderzoek, ook over nevenbevindingen. Bij genetisch onderzoek bijvoorbeeld moeten mogelijke gevolgen van nevenbevindingen voor familieleden worden besproken.

“Ik realiseer mij dat het ERGO onderzoek een wetenschappelijk onderzoek is. ERGO is geen preventief geneeskundig onderzoek. Dit houdt in dat er niet gericht naar het optreden van bepaalde ziektes wordt gezocht. Sommige onderzoeken (bijvoorbeeld röntgenonderzoek en bepaalde bloedonderzoeken) worden wel gedaan maar soms jaren later beoordeeld. Bovendien wordt in het ERGO onderzoek niet alles in het gehele lichaam onderzocht. Dit kan betekenen dat sommige ziektes onopgemerkt blijven.” (Rotterdam Studie / ERGO)

“LifeLines is een onderzoek onder de bevolking maar er wordt niet gericht gescreend op ziektes zoals in het borstkankeronderzoek. Deelname aan het onderzoek is geen vervanging van reguliere patiëntenzorg. Bij gezondheidsklachten moet u gewoon naar uw huisarts of specialist gaan.” (Lifelines)

Kader 1. Voorbeeld paragrafen uit *informed consent* / informatiefolder.

Naast de informatievoorziening spelen andere aspecten ook een rol in het creëren van de juiste verwachtingen bij deelnemers. Onderzoeksmangers van UK Biobank hebben er bijvoorbeeld voor gekozen de terugkoppeling van nevenbevindingen tot een minimum te beperken. De MRI-scanner voor het beeldvormende onderzoek is bewust op een industrieterrein neergezet. Bovendien dragen de technische assistenten geen witte jas. Deelnemers wordt uitdrukkelijk verteld dat scans mogelijk pas na jaren door een mens zullen worden bekeken. Op die manier probeert UK Biobank de associaties van deelnemers met artsen en gezondheidszorg te vermijden, en hun *no-feedback* policy te rechtvaardigen [9]. In zo’n context is het gemakkelijker om proefpersonen duidelijk te maken dat de scans niet op afwijkingen worden gecontroleerd en eventuele abnormaliteiten niet worden teruggekoppeld. In sommige neurowetenschappelijke laboratoria waar vooral gedragspsychologische studies worden gedaan, kunnen associaties met de gezondheidszorg - en daarmee de *diagnostic misconception* - ook relatief gemakkelijk worden vermeden. Omdat de kans op nevenbevindingen in dergelijke onderzoekssettings klein is, hoeft er van de vervolgstappen minder uitvoerig werk worden gemaakt.

Dit ligt anders voor een studie als ERGO. In het onderzoekscentrum lopen artsen rond. Aan het einde van de onderzoeksdag hebben deelnemers standaard een afsluitend gesprek met een arts over individuele onderzoeksresultaten die van direct belang zijn voor de gezondheid van de deelnemer, zoals tijdens de dag geconstateerde hoge bloeddruk. Deelnemers hebben - terecht - andere en hogere verwachtingen van de terugkoppeling van nevenbevindingen. Met dergelijke verwachtingen moeten onderzoekers rekening houden. Er dient geen *mismatch* te ontstaan tussen de verwachtingen van deelnemers en daadwerkelijke procedures. In Aanbeveling 6: ‘Terugkoppelen van nevenbevindingen’ zal de procedure van terugkoppeling verder worden toegelicht.

Deze aanbeveling is anders in het geval van een biobank voor nader gebruik van lichaamsmateriaal dan als restmateriaal overblijft vanuit de klinische zorg. Patiënten hebben vaak geen enkele of een minimale verwachting wat betreft de terugkoppeling van eventuele nevenbevindingen. In de praktijk weten veel patiënten niet eens dat hun restmateriaal gebruikt wordt voor wetenschappelijke doeleinden [10]. Hoewel de informatievoorziening over nader gebruik binnen ziekenhuizen sinds een rapport van het Rathenau Instituut uit 2009 verder is verbeterd, zullen de verwachtingen van patiënten laag liggen ten aanzien van terugkoppeling van nevenbevindingen.

Toelichting bij aanbeveling 2.2

Idealiter worden toekomstige donoren of deelnemers niet alleen geïnformeerd over de mogelijkheid dat nevenbevindingen kunnen worden geconstateerd, maar worden ze ook specifiek geïnformeerd over de procedures voor de omgang met nevenbevindingen. Worden de data bijvoorbeeld bekeken op afwijkingen? Zo ja, door wie, en op welke manier? En op welke manier en op welke termijn wordt de donor of deelnemer op de hoogte gebracht van eventuele nevenbevindingen? Wordt de huisarts of behandelend arts automatisch op de hoogte gesteld? Of mag een deelnemer of donor ervoor kiezen om zelf wel op de hoogte te worden gesteld, zonder dat de huisarts of behandelend arts door de onderzoeker wordt geïnformeerd? De donor of deelnemer heeft deze informatie nodig om geïnformeerde toestemming te verlenen voor deelname aan de studie of het gebruik van zijn of haar data. Zie kader 2 voor een aantal voorbeelden van informatie aan deelnemers of donoren over de procedures voor de omgang met nevenbevindingen.

“Uiteraard worden heel veel ziektes en afwijkingen wel opgemerkt. Ziektes of afwijkingen die worden opgemerkt, worden meegedeeld aan mij en aan mijn huisarts, tenzij ik heb aangegeven dat ik daar bezwaar tegen heb.

Indien ik aangeef dat ik geen uitslagen voorkomend uit het ERGO-onderzoek wil ontvangen, blijft het geven van deze uitslagen aan mij achterwege. Indien het ‘niet weten’ van één of meer uitslagen echter niet opweegt tegen het nadeel dat daarvan voor mijzelf of anderen het gevolg is, ontvang ik de uitslag wel.” (ERGO)

“Na afloop worden u en uw huisarts geïnformeerd over de belangrijkste metingen, zoals de uitslagen van uw gewicht, middenomtrek, BMI, bloeddruk, bloedglucose (bloedsuiker) spiegel, totaal cholesterol, HDL en LDL cholesterol, triglyceriden, ECG, longfunctie en de resultaten van het MINI interview. Deze metingen en de resultaten van het bloedonderzoek worden door artsen beoordeeld. In geval van afwijkingen worden u en uw huisarts hiervan op de hoogte gebracht.” (Lifelines)

“Indien er bij de bezoeken bevindingen aan het licht komen die medisch ingrijpen vereisen, dan stellen wij u hiervan op de hoogte.” (LeidenLangLeven Studie)

“Wat doen wij met bevindingen die uit wetenschappelijk onderzoek met uw ... (bloed, DNA, lichaamsmateriaal) naar voren komen en die voor u persoonlijk of voor uw verwanten van belang kunnen zijn?”

Het is niet uitgesloten dat er tijdens de uitvoering van toekomstig wetenschappelijk onderzoek met uw ... (bloed, DNA, lichaamsmateriaal) zaken naar voren komen die van belang zijn voor uw gezondheid en/of de gezondheid van uw familieleden. U moet dan denken aan bevindingen die wijzen in de richting van een ziekte of aandoening van bijvoorbeeld uw (hier een uitleg of voorbeeld toevoegen op het terrein waar deze bevindingen kunnen liggen) of een verhoogd risico daarop, bijv. veroorzaakt door een erfelijke afwijking die ook bij uw familieleden kan voorkomen. We zullen u van zulke bevindingen op de hoogte stellen indien deze wijzen op een ernstig gezondheidsprobleem of risico waarvoor behandeling beschikbaar is. We zullen steeds zorgvuldig afwegen of het echt nodig is om u van zo’n bevinding op de hoogte te stellen. In dat kader vragen we advies aan een commissie van het ziekenhuis die hierover meedenkt. Mocht u toch niet geïnformeerd willen worden, dan kunt u niet aan deze biobank meedoen.” (voorbeeld PIF AMC)

Kader 2. Voorbeeld paragrafen uit patiënteninformatie/*informed consent* formulieren over detectie en omgang met nevenbevindingen.

Toelichting bij aanbeveling 2.3

Sommige biobanken vragen onderzoeksdeelnemers tijdens de *informed consent* procedure een keuze te maken of zij wel of niet informatie willen ontvangen over individuele onderzoeksresultaten en/of nevenbevindingen die mogelijk van klinisch belang zijn, en of de behandelend arts of huisarts hiervan op de hoogte mag worden gesteld. Verreweg de meeste donoren of onderzoeksdeelnemers willen dergelijke informatie ontvangen en geven ook toestemming voor het op de hoogste stellen van de huisarts of behandelend arts, maar er is ook een minderheid die dat niet wil.

Als deelnemers de gelegenheid krijgen aan te geven dat zij dergelijke informatie niet willen ontvangen, wordt dat een *opt-out* genoemd (voor voorbeelden van het *informed consent* zie kader 3). Er is geen consensus over de vraag of onderzoeksdeelnemers een *opt-out* moet worden geboden. Tegenstanders menen dat onderzoeksdeelnemers niet een keuze moet worden voorgelegd ten aanzien van het wel of niet geïnformeerd worden over nevenbevindingen; nevenbevindingen moeten volgens hen altijd worden meegedeeld. Biobanken zouden alleen gebruik moeten maken van donoren die bereid zijn informatie over nevenbevindingen te ontvangen, en daar geïnformeerde toestemming voor hebben gegeven [11]. Ook in de praktijk werken veel biobanken dan ook zonder een *opt-out*: een donor of deelnemer móet toestemming geven voor het ontvangen van informatie over nevenbevindingen. Zonder die toestemming is deelname aan het onderzoek of de biobank niet mogelijk. De reden is dat onderzoekers willen voorkomen dat zij in een situatie terecht komen waarin zij het noodzakelijk achten een deelnemer van een bepaalde bevinding op de hoogte te stellen, maar daarvoor geen toestemming hebben gekregen. Dit zou onderzoekers voor een groot dilemma plaatsen, waarin zij enerzijds de autonome wens van de deelnemer willen respecteren, maar anderzijds willen handelen in het belang van de deelnemer door de informatie toch te geven. Dit dilemma speelt zich niet alleen af in onderzoekssettings, maar is ook bekend uit de gezondheidszorg (zie kader 4).

“Ik ga er mee akkoord dat de uitslagen voortkomend uit het ERGO-onderzoek die voor de arts van belang zijn, aan mijn huisarts worden doorgegeven.

() ja () nee

Ik wil graag de uitslagen voortkomend uit het ERGO-onderzoek die voor mij van medisch belang zijn ontvangen.

() ja () nee” (ERGO)

“Ik wil de uitslagen van de directe metingen zelf ontvangen:

O ja O nee” (Lifelines)

“Ik weet dat het mogelijk is dat er tijdens de uitvoering van toekomstig wetenschappelijk onderzoek met mijn lichaamsmateriaal zaken naar voren kunnen komen die wijzen op een ernstig gezondheidsprobleem of risico waarvoor behandeling beschikbaar is bij mij en/of mijn familieleden, en dat ik van die bevindingen door mijn behandelend arts op de hoogte zal worden gesteld.” (AMC)

Kader 3. Enkele passages uit *informed consent* formulieren over toestemming voor de terugkoppeling van bevindingen.

In de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) is opgenomen dat een patiënt het recht heeft om informatie en/of een behandeling te weigeren (“Indien de patiënt te kennen heeft gegeven geen inlichtingen te willen ontvangen, blijft het verstrekken daarvan achterwege, behoudens voor zover het belang dat de patiënt daarbij heeft niet opweegt tegen het nadeel dat daaruit voor hemzelf of anderen kan voortvloeien.”). Als de patiënt informatie niet wil ontvangen, dan dient de behandelend arts die wens in principe te respecteren. De arts mag een uitzondering maken als daarmee ernstig nadeel kan worden voorkomen, dan voor de patiënt zelf of voor anderen. Het recht om informatie te weigeren vloeit voort uit de ethische principes van respect voor de autonomie van de patiënt en van niet-schaden. Ongewilde informatie over gezondheidstoestanden of –risico’s kan immers ook schadelijk zijn, door de psychologische impact van die informatie en eventuele ‘overdiagnose’ en overbehandeling. Het recht om informatie te weigeren is echter niet absoluut, en kan worden overschreden als het leven of het welzijn van de patiënt op het spel staat.

Kader 4. Uit de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO), Artikel 449 van het Burgerlijk Wetboek.

Hoewel de onderzoeksdeelnemer niet in een geneeskundige behandelrelatie staat tot de onderzoeker, zou eenzelfde argumentatie als in de WGBO kunnen worden toegepast op onderzoekende deelnemers. Indien de deelnemer informatie over individuele onderzoeksresultaten of nevenbevindingen niet wenst te ontvangen, dient de onderzoeker deze wens in principe te respecteren. De onderzoeker mag een uitzondering maken als daarmee volgens een geconsulteerde expert ernstig nadeel kan worden voorkomen, voor de deelnemer of voor anderen. Deze mogelijkheid een uitzondering te maken, neemt de belangrijkste redenen weg om deelnemers een *opt-out* te onthouden: in geval van een conflict van plichten mag de onderzoeker toch besluiten een klinisch relevante nevenbevinding te rapporteren, in weerwil van de wens van de onderzoeksdeelnemer. Als er levensgevaar dreigt of als ernstige schade echt kan worden voorkomen door de deelnemer toch te informeren, dan mag de onderzoeker daartoe overgaan, ook in het geval van een *opt-out*.

Hoewel verreweg de meeste onderzoeksdeelnemers of donoren informatie willen ontvangen over bevindingen, biedt de mogelijkheid van een *opt-out* aan de kleine groep onderzoeksdeelnemers of donoren die niet wil, de kans om bij te dragen aan een optimaal belang, zonder daarbij te worden genoodzaakt om zich op de hoogte te stellen van individuele onderzoeksresultaten of nevenbevindingen. Op die manier wordt de autonome wens van onderzoeksdeelnemers zoveel mogelijk gerespecteerd. Bovendien wordt daarmee ook de schade voorkomen die gepaard gaat met ongewilde informatie.

Toelichting bij aanbeveling 2.4

Alleen bij uitzondering mag worden afgeweken van het principe van geïnformeerde toestemming voor terugkoppeling van nevenbevindingen. Studies die nu worden opgezet en biobanken die nu in oprichting zijn, kunnen en moeten donoren of deelnemers vragen om toestemming voor de terugkoppeling van nevenbevindingen. Een dergelijke toestemming is niet altijd gevraagd voor studies en biobanken die in het verleden zijn opgericht of aangevangen.

Dit geldt bijvoorbeeld ook voor verzamelingen van restmateriaal dat is overgebleven na diagnostiek of behandeling in de ziekenhuizen. In de ziekenhuizen wordt restmateriaal onder een bezwaarregeling opgeslagen en niet anoniem maar gecodeerd voor wetenschappelijk gebruik. Dit wordt ‘nader gebruik’ van lichaamsmateriaal genoemd. Een ‘aangekleed’ geen-bezwaarsysteem wordt aanvaardbaar geacht voor deze omgang met lichaamsmateriaal voor nader gebruik. Dat houdt in dat patiënten worden geïnformeerd over nader gebruik en de mogelijkheid krijgen hier tegen om bezwaar te maken. Toestemming wordt eigenlijk verondersteld; om toestemming te weigeren moet de patiënt actief handelen en zijn of haar toestemming laten registreren. Er wordt onder de bezwaarregelingen in de patiënthuizen dus niet gevraagd om toestemming voor terugkoppeling van nevenbevindingen.

Idealiter zou ook bij hergebruik van bestaande gegevens of lichaamsmateriaal voor onderzoek, waarbij een kans op nevenbevindingen bestaat, eerst om toestemming voor terugkoppeling worden gevraagd aan deelnemers. Het is echter niet altijd mogelijk om deelnemers te bereiken. Onderzoekers beschikken niet altijd over contactgegevens en een deel van de deelnemers zou verhuisd kunnen zijn. Veel deelnemers weten wellicht niet eens dat ze gegevens of lichaamsmateriaal beschikbaar hebben gesteld voor onderzoek, zeker als dit jaren geleden is geweest. Onderzoekers zijn ook bang dat als actieve toestemming nodig is, per post of online, veel deelnemers de moeite niet zullen nemen. Op die manier zou een deel van het gegevensbestand onbruikbaar worden. Dat zou zonde zijn, zeker als met het voorgenomen onderzoek belangrijke wetenschappelijke of maatschappelijke doelstellingen kunnen worden bereikt.

In sommige gevallen kan er daarom een uitzondering worden gemaakt op het toestemmingsprincipe. De onderzoeker moet in dat geval beargumenteren:

- waarom nevenbevindingen bij het onderzoek niet uitgesloten kunnen worden;
- waarom geïnformeerde toestemming voor terugkoppeling van nevenbevindingen niet mogelijk is of niet verlangd kan worden; en
- waarom het belang van het onderzoek deze uitzondering rechtvaardigt.

3) Verzamelen van data

Voor onderzoekers is het van belang dat gegevens op een valide, betrouwbare, maar ook goedkope en efficiënte manier worden verzameld en gegenereerd. Onderzoekers dienen bij beslissingen over het type data dat moet worden verzameld primair rekening te houden met de onderzoeksvra(a)g(en) en eventuele pragmatische overwegingen, niet zozeer met de kans op nevenbevindingen. Tegelijk horen onderzoekers wél voor elke manier van data verzamelen en data genereren in kaart brengen of - en op welk moment - die data aanleiding kunnen geven tot nevenbevindingen.

Nevenbevindingen kunnen worden geconstateerd op het moment van dataverzameling zelf, of later tijdens de verdere analyse van de onderzoeksgegevens, monsters of beelden. Dit is grotendeels afhankelijk van de gebruikte testmethode: bij het meten van de bloeddruk, bijvoorbeeld, is voor de onderzoeker meteen zichtbaar of er wel of niet sprake is van een te hoge bloeddruk. Dat geldt niet voor bepaalde bloedwaarden of genetische testuitslagen, die pas later in het laboratorium worden vastgesteld. Bij beeldvormend onderzoek kan een nevenbevinding worden gedaan op het moment van dataverzameling zelf, maar ook later tijdens verdere analyse van de scan. Het is belangrijk dat onderzoeksassistenten, technici of onderzoekers worden geïnstrueerd over hoe om te gaan met de detectie van nevenbevindingen tijdens de dataverzameling.

Aanbevelingen

- 3.1 Maak gebruik van tests of scans die voor het beantwoorden van de onderzoeksvragen nodig zijn. Het is niet nodig om extra tests of scans uit te voeren met het doel nevenbevindingen te constateren.
- 3.2 Zorg ervoor dat onderzoekers, assistenten en/of laboranten worden geïnstrueerd over hoe om te gaan met nevenbevindingen tijdens de dataverzameling.

Toelichting bij aanbeveling 3.1

De keuze voor een bepaalde test of scan is bepalend voor de kans op detectie van nevenbevindingen. Er zullen bijvoorbeeld meer nevenbevindingen worden gevonden als er scans van diagnostische kwaliteit worden gemaakt dan als er scans van lage diagnostische kwaliteit worden gemaakt. Dat geldt ook voor de keuze voor genoombrede in plaats van gerichte genetische testmethoden. Keuzes ten aanzien van de te gebruiken tests of technieken zijn dus van grote invloed op het wel of niet vóórkomen van nevenbevindingen. Deze keuzes dienen deel uit te maken van het beleid voor het omgaan met nevenbevindingen.

Voor studies of biobanken die nieuw opgezet worden, moeten onderzoekers van te voren bepalen welke typen data ze gaan verzamelen. In de meeste onderzoeksinstellingen wordt er niet van onderzoekers verwacht dat ze additionele data verzamelen met het doel om nevenbevindingen beter te kunnen detecteren [12]; onderzoekers moeten kiezen voor de test die het meest geschikt is om de onderzoeksvraag te beantwoorden [13]. De National Institutes of Health (NIH) in de Verenigde Staten daarentegen stelt het maken van additionele scans van diagnostische kwaliteit verplicht voor alle onderzoek waarbij MRI wordt gebruikt [14], ook als dat voor het onderzoek zelf helemaal niet nodig is. De NIH stelt dan ook stelselmatige klinische beoordelingen van scans door radiologen verplicht. Het is nadrukkelijk de bedoeling om alle onderzoeksscans te laten controleren op eventuele afwijkingen.

In Nederland wordt deze eis niet gesteld, en ook in veel andere Europese landen is het niet gebruikelijk van onderzoekers te vragen dat zij extra scans maken, die voor de doelstellingen van het onderzoek niet nodig zijn [15]. In Nederland zou dat mogelijk zelfs beschouwd worden als een vorm van opportunistische screening, hetgeen volgens de Wet op het bevolkingsonderzoek zonder vergunning niet is toegestaan [16]. In lijn hiermee geeft de Gezondheidsraad aan dat ook in diagnostiek telkens gekozen moet worden voor de meest gerichte testmethode [17], teneinde de kans op nevenbevindingen juist te reduceren. Onder Aanbeveling 4: ‘Analyseren’ bespreken we een parallel lopende discussie binnen de genetica over de vraag of onderzoekers actief ‘op jacht’ moeten of mogen gaan naar nevenbevindingen.

Toelichting bij aanbeveling 3.2

Dataverzameling kan aanleiding geven tot nevenbevindingen, afhankelijk van de gebruikte testmethode. Bij MRI-onderzoek bijvoorbeeld kan op het moment dat de scan gemaakt wordt een afwijking geconstateerd worden, terwijl bij bloedafname de kans op nevenbevindingen op het moment van dataverzameling nihil is.

Standard Operating Procedures (SOPs) worden gebruikt om vast te leggen hoe een bepaalde meting of handeling moet worden uitgevoerd door onderzoeksassistenten, technici of onderzoekers. In een SOP wordt ook vaak beschreven wat onderzoekers moeten doen als ze te verwachten afwijkende bevindingen observeren tijdens de dataverzameling, bijvoorbeeld bij het meten van sterk verhoogde waarden bij bloeddrukmetingen. Bij sterk verhoogde bloeddrukwaarden wordt er van de onderzoeksassistent of de aan het onderzoek verbonden arts verwacht om actie te ondernemen (voor voorbeeld Lifelines zie Kader 5).

Het is belangrijk dat onderzoeksassistenten, technici en onderzoekers weten hoe zij moeten omgaan met de detectie van nevenbevindingen tijdens de dataverzameling. In het geval van MRI-onderzoek moeten onderzoekers en technici bijvoorbeeld worden geïnstrueerd of ze wel of niet naar eventuele afwijkingen moeten kijken, en wat ze moeten doen als ze een mogelijke afwijking (per ongeluk) constateren (wie ze moeten bellen, hoe ze de gegevens moeten opslaan, wat ze wel of niet tegen de proefpersoon kunnen zeggen). Dit zijn stappen die uitstekend in een SOP of protocol opgenomen kunnen worden. Het is dan duidelijk wat er van onderzoekers wordt verwacht tijdens de meting en waar ze terecht kunnen voor vragen. Enkele belangrijke overwegingen voor een protocol bij beeldonderzoek:

- Verwachten we van radiologisch laboranten dat ze naar afwijkingen op de beelden kijken? Het huidige beleid varieert enorm [18].
- Wat voor achtergrond en training heeft de persoon die de scans uitvoert? Dit kan mede bepalend zijn voor de kans op het detecteren van nevenbevindingen.
- Hoe moeten laboranten omgaan met mogelijke nevenbevindingen? [18, 19]
- Wat voor praktische handelingen moet de laborant ondernemen op het moment dat hij/zij een afwijking constateert? Vaak is het standaardprotocol om de hoofdonderzoeker of medisch specialist verbonden aan het onderzoek te waarschuwen. Hij/zij zal dan verder actie ondernemen. De desbetreffende scan zal opgeslagen en doorgestuurd moeten worden voor verdere bestudering.
- Mag de radiologisch laborant de deelnemer op dat moment zelf op de hoogte stellen van de afwijking? Nee, een mogelijke nevenbevinding moet altijd eerst bevestigd worden door een radiologisch expert. De laborant mag op dat moment nog niks aan de deelnemer terugkoppelen.
- Met wie kan de laborant contact opnemen bij de detectie van nevenbevindingen? Het moet duidelijk zijn wie er benaderd kan worden, ook voor eventuele vragen. Naam, emailadres en telefoonnummers van de experts moeten in het protocol worden opgenomen.

Als:	Dan:
De gemiddelde onderdruk van de laatste 2 metingen hoger is dan 120	<ul style="list-style-type: none">- <i>Vraag aan het eind van de metingen of de deelnemer klachten heeft (zoals recent ontstane hoofdpijn, slechter zien, misselijkheid/braken, kortademigheid, pijn op de borst of pijn tussen de schouderbladen)</i>- <i>Zo nee: Deelnemer adviseren om binnen een week contact op te nemen met zijn/haar huisarts</i>- <i>Zo ja: Deelnemer adviseren om uiterlijk de volgende dag contact op te nemen met zijn/haar huisarts</i>- <i>Verwijsbriefje meegeven met de laatste 2 gemeten bloeddrukwaarden en HF</i>- <i>Meld deze bloeddrukwaarden aan de teamleider en vermeld daarbij welk advies is gegeven aan de deelnemer.</i>
De gemiddelde onderdruk van de laatste 2 metingen hoger is dan 100 en lager dan 120	<ul style="list-style-type: none">- <i>Deelnemer adviseren om binnen 2 weken contact op te nemen met zijn/haar huisarts</i>- <i>Verwijsbriefje meegeven met de laatste 2 gemeten bloeddrukwaarden</i>- <i>Meld deze bloeddrukwaarden aan de teamleider en vermeld daarbij welk advies is gegeven aan de deelnemer</i>
De gemiddelde bovendruk van de laatste 2 metingen hoger is dan 180	<ul style="list-style-type: none">- <i>Vraag aan het eind van de metingen of de deelnemer klachten heeft (zoals recent ontstane hoofdpijn, slechter zien, misselijkheid/braken, kortademigheid, pijn op de borst of pijn tussen de schouderbladen)</i>- <i>Zo nee: Deelnemer adviseren om binnen een week contact op te nemen met zijn/haar huisarts</i>- <i>Zo ja: Deelnemer adviseren om uiterlijk de volgende dag contact op te nemen met zijn/haar huisarts</i>- <i>Verwijsbriefje meegeven met de laatste 2 gemeten bloeddrukwaarden</i>- <i>Meld deze bloeddrukwaarden aan de teamleider en vermeld daarbij welk advies is gegeven aan de deelnemer</i>

Kader 5. Standard Operating Procedure bloeddruk meten en omgang met afwijkende waarden.

4) Analyseren van data

Na de verzameling van onderzoeksgegevens worden deze geanalyseerd om testresultaten te genereren. Het is onderzoekers vaak niet duidelijk of ze wel of niet moeten of mogen 'kijken naar' eventuele afwijkingen. Moet de kans op nevenbevindingen bij exoom- of whole-genome sequencing zoveel mogelijk worden beperkt, bijvoorbeeld door bij de analyse gebruik te maken van filters? Of moet het DNA juist gecontroleerd worden op nevenbevindingen? Het is één van de thema's waarover (nog) geen consensus is bereikt onder genetici, noch in Nederland, noch in Europees verband. In de praktijk wordt verschillend omgegaan met nevenbevindingen tijdens het analyseren van data. Deze handreiking biedt niet een antwoord op dit controversiële vraagstuk, maar bespreekt mogelijke beleidsopties en voorbeelden uit de praktijk.

Aanbevelingen

- 4.1 Het is bij de analyse van data niet nodig om extra testresultaten te genereren met het doel nevenbevindingen te constateren. Echter, als testresultaten worden gegenereerd waarin nevenbevindingen die relevant zijn voor de gezondheid van de onderzoeksdeelnemer gemakkelijk te zien of af te leiden zijn, dan kunnen deze bij de analyse worden gecontroleerd op afwijkingen.
 - o Het is bijvoorbeeld niet nodig om extra analyses uit te voeren om DNA te screenen op pathogene mutaties. Maar als dergelijke mutaties onderdeel uitmaken van de testresultaten, kunnen de resultaten daar wel op worden gecontroleerd.
 - o Zo kunnen ook scans die van diagnostische kwaliteit zijn, waarop nevenbevindingen dus gemakkelijk kunnen worden gezien, worden gecontroleerd op afwijkingen.

Toelichting bij aanbeveling 4.1

In het huidige onderzoeksklimaat hebben onderzoekers geen morele verplichting om actief te zoeken naar nevenbevindingen op beelden [12]. Toch kiezen sommige onderzoeksinstellingen in binnen- en buitenland voor een standaard beoordeling op afwijkingen, zeker als er scans verzameld worden met een hoge diagnostische kwaliteit [1, 14, 20, 21]. Standaard beoordeling van onderzoeksscans door een radioloog - zogeheten *routine clinical review* - wordt ook aanbevolen door de UK Medical Devices Agency [20]. Dat geldt vooral op het moment dat de scans in een meer klinische setting worden verzameld en deelnemers mogelijk verwachten dat er naar hun scans wordt gekeken. In sommige instellingen wordt de beoordeling opgesplitst in twee stappen: tijdens de eerste stap screenen getrainde (arts-)onderzoekers scans op afwijkingen, tijdens de tweede stap beoordeelt een klinisch radioloog de mogelijke nevenbevindingen en beslist die of ze terugkoppeling vereisen. De ERGO-studie bijvoorbeeld werkt met een twee-stapsbeoordeling (zie *best practice* ERGO).

Stelselmatige klinische beoordeling van scans is echter niet haalbaar voor alle studies; het zou duur, onpraktisch en logistiek onmogelijk zijn [22], zeker voor onderzoeksgroepen zonder affiliatie met een ziekenhuis. In het Verenigd Koninkrijk wordt naar schatting 40% van het beeldvormend onderzoek uitgevoerd door niet-medische onderzoekers [22], bijvoorbeeld in neurowetenschappelijke onderzoekscentra, op grote afstand van in ziekenhuizen werkende radiologen. Het is voor dergelijke centra niet haalbaar om *routine clinical review* te organiseren. De functionele scans die worden gemaakt in neurowetenschappelijke onderzoekscentra zijn vaak ook niet van diagnostische kwaliteit. Bij scans van een mindere (niet-diagnostische) kwaliteit is een klinische beoordeling van scans over het algemeen niet goed mogelijk en niet nuttig. Aan de andere kant laat een studie uit de VS zien dat het niet veel geld hoeft te kosten om onderzoeksscans van diagnostische kwaliteit standaard door een radioloog te laten controleren: 24 dollar per scan (zie kader 6) [21].

Met het oog erop dat een twee-stapsbeoordeling in bepaalde onderzoekssettings volstaat en in de praktijk haalbaar en verantwoord blijkt, hebben wij eerder geconcludeerd dat daar waar scans worden gemaakt van diagnostische kwaliteit voor onderzoeksdoeleinden tevens een vorm van radiologische beoordeling geboden is [1, 18], zeker in onderzoekssettings waarin onderzoeksdeelnemers of donoren dat ook verwachten van onderzoekers. Dit is een controversieel punt: sommige partijen geven aan dat het actief 'zoeken naar' nevenbevindingen moet worden beschouwd als een vorm van screening, en daarom onwenselijk of onwettig is. Het laatste woord hierover is nog niet gesproken.

"Our model began with a mandate from the University of New Mexico Health Sciences Center IRB to have all research MRI scans evaluated for IFs. (...) MRN developed a centralized, standardized approach to IFs that was developed with PIs and implemented over several months. (...) All scans were performed at MRN on 1 of 3 MRI scanners. MRI sequences varied depending on study protocols and included at least one anatomic scan; complete clinical scanning was not part of any study. Using OsiriX (www.osirix-viewer.com/) and an in-house-developed neuroinformatics software system (Medical Imaging Computer Information System [MICIS]), 11 reviews were completed and securely e-mailed to the PI using a code in lieu of participants' names to ensure confidentiality. A copy of the radiology report was mailed to participants with a cover letter thanking them for participating, providing them contact information for questions, and reminding them the scan was for research purposes only. (...) The radiology report used a 5-point Likert rating scale to identify and classify IFs as follows (modified from Katzman et al.5): 1) no abnormal findings; 2) no referral necessary; 3) routine referral; 4) urgent referral; or 5) immediate referral. The medical director was immediately notified by the neuroradiologist when a level 4 or 5 finding was discovered. The study PI and the participant (or guardian) were then contacted by the medical director to assist with coordinating clinical care."

Kader 6. Procedure voor routine controle diagnostische scans [21]

Binnen de genetica zijn de meningen ook sterk verdeeld over de manier waarop genetische data geanalyseerd moeten worden en over de rol van nevenbevindingen daarbij. Als er een plicht bestaat om bepaalde, klinisch relevante nevenbevindingen terug te koppelen, vinden sommigen, dan bestaat er ook een plicht om naar dergelijke bevindingen te zoeken, zeker als de data zelf al gegenereerd zijn. Belangrijke overwegingen die daarbij genoemd worden zijn het belang voor de deelnemer, de belasting voor de onderzoeker en de unieke toegang tot dit soort genoombrede data [23]: nu we de data toch in kaart hebben gebracht, zo is de gedachte, zou het zonde zijn om er niet naar te kijken.

In 1-3% van de onderzoeksdeelnemers die exoom- of whole-genome sequencing ondergaan worden nevenbevindingen geconstateerd [5, 6, 7]. Het gaat bij deze schattingen om klinisch bruikbare (*medically actionable*) bevindingen, dat wil zeggen: om aandoeningen die behandelbaar zijn of voorkómen kunnen worden en/of die zijn opgenomen in een bestaande lijst van aan patiënten te melden *secondary findings* [24, 25].¹ In 2013 publiceerde het ACMG een lijst die 57 genen bevatte die verband hielden met 24 aandoeningen. Als patiënten diagnostische exoom- of genomsequencing ondergaan, moet er volgens de ACMG altijd ook worden gekeken naar deze 57 genen. Omdat er actief wordt gekeken naar deze 57 genen - in aanvulling op de genen die in het kader van de hulpvraag worden onderzocht, de primaire bevindingen - is er strikt gesproken niet meer sprake van nevenbevindingen, maar van secundaire bevindingen. Deze lijst was bedoeld voor toepassing in de klinische setting. Sommige onderzoeksinstellingen hebben deze handelswijze echter overgenomen, en gebruiken deze lijst in de onderzoekssetting als basis voor het terugkoppelingsbeleid: alle nevenbevindingen die worden genoemd in deze lijst, dienen aan onderzoeksdeelnemers of donoren te worden teruggekoppeld [26].

Een dergelijke vorm van opportunistisch screenen wordt in Europa binnen het wetenschappelijk onderzoek (en ook in de diagnostiek) niet onderschreven. De European Society of Human Genetics (ESHG) publiceerde in 2013 een aanbeveling die in sterk contrast staat tot de Amerikaanse: volgens de ESHG moet genetisch onderzoek zodanig uitgevoerd worden dat de kans op nevenbevindingen zoveel mogelijk wordt beperkt [28]. Onderzoekers kunnen ervoor kiezen uitsluitend een klein, specifiek gedeelte van het genoom te analyseren, of gebruik te maken van filters [28]. Dit is in lijn met de aanbevelingen van de Gezondheidsraad voor de omgang met nevenbevindingen in diagnostiek [29]. Een mooi voorbeeld van de invulling van dit beleid kan gevonden worden in de *best practice* van Radboudumc, waar gebruik wordt gemaakt van filters en waar donoren om expliciete toestemming wordt gevraagd voor het gebruik van hun lichaamsmateriaal voor genoombrede tests. Let wel: filters kunnen niet alle nevenbevindingen voorkómen: ook na toepassing van een filter kunnen klinisch relevante pathogene mutaties gevonden worden in de testresultaten.

Het doel nevenbevindingen zoveel mogelijk te voorkómen wordt door veel Nederlandse onderzoekers onderschreven. Daarnaast wordt er in sommige onderzoeksinstellingen voor gekozen om data 'extra' te anonimiseren bij onderzoek waarbij genoombrede analyses worden gedaan (zie kader 7), bijvoorbeeld door de sleutel te vernietigen of onder te brengen op een voor de onderzoeker onbekende of onbereikbare locatie (via een zogenoemde trusted third party (TTP)). Deze instellingen willen voorkómen dat onderzoekers in een situatie terecht komen waarin ze over klinisch relevante informatie beschikken over een onderzoeksdeelnemer, vooral als er van tevoren geen afspraken zijn gemaakt over de terugkoppeling van nevenbevindingen. In een volledig geïmmuniseerd onderzoek zal de onderzoeker het individu van wie de data of het lichaamsmateriaal afkomstig is, niet meer kunnen herleiden. Het kan dan nog steeds gebeuren dat een onderzoeker een pathogene, *actionable* mutatie vindt. Omdat hij of zij echter niet weet van welke deelnemer de data afkomstig is, zal terugkoppeling praktisch niet mogelijk zijn. Over of volledige, daadwerkelijke anonimisering bij genoomonderzoek mogelijk en wenselijk is, verschillen de meningen: aan de hand van DNA is de identiteit van een donor immers in principe te herleiden. Er is nog geen gouden standaard voor de analyse en rapportage van genetische data en (neven)bevindingen in onderzoekssettings. In de aankomende jaren zal dit beleid hopelijk steeds meer vorm krijgen.

Een dergelijke vorm van opportunistisch screenen wordt in Europa binnen het wetenschappelijk onderzoek (en ook in de diagnostiek) niet onderschreven. De European Society of Human Genetics (ESHG) publiceerde in 2013 een aanbeveling die in sterk contrast staat tot de Amerikaanse: volgens de ESHG moet genetisch onderzoek zodanig uitgevoerd worden dat de kans op nevenbevindingen zoveel mogelijk wordt beperkt [28]. Onderzoekers kunnen ervoor kiezen uitsluitend een klein, specifiek gedeelte van het genoom te analyseren, of gebruik te maken van filters [28]. Dit is in lijn met de aanbevelingen van de Gezondheidsraad voor de omgang met nevenbevindingen in diagnostiek [29]. Een mooi voorbeeld van de invulling van dit beleid kan gevonden worden in de *best practice* van Radboudumc, waar gebruik wordt gemaakt van filters en waar donoren om expliciete toestemming wordt gevraagd voor het gebruik van hun lichaamsmateriaal voor genoombrede tests. Let wel: filters kunnen niet alle nevenbevindingen voorkómen: ook na toepassing van een filter kunnen klinisch relevante pathogene mutaties gevonden worden in de testresultaten.

Het doel nevenbevindingen zoveel mogelijk te voorkómen wordt door veel Nederlandse onderzoekers onderschreven. Daarnaast wordt er in sommige onderzoeksinstellingen voor gekozen om data 'extra' te anonimiseren bij onderzoek waarbij genoombrede analyses worden gedaan (zie kader 7), bijvoorbeeld door de sleutel te vernietigen of onder te brengen op een voor de onderzoeker onbekende of onbereikbare locatie (via een zogenoemde trusted third party (TTP)). Deze instellingen willen voorkómen dat onderzoekers in een situatie terecht komen waarin ze over klinisch relevante informatie beschikken over een onderzoeksdeelnemer, vooral als er van tevoren geen afspraken zijn gemaakt over de terugkoppeling van nevenbevindingen. In een volledig geïmmuniseerd onderzoek zal de onderzoeker het individu van wie de data of het lichaamsmateriaal afkomstig is, niet meer kunnen herleiden. Het kan dan nog steeds gebeuren dat een onderzoeker een pathogene, *actionable* mutatie vindt. Omdat hij of zij echter niet weet van welke deelnemer de data afkomstig is, zal terugkoppeling praktisch niet mogelijk zijn. Over of volledige, daadwerkelijke anonimisering bij genoomonderzoek mogelijk en wenselijk is, verschillen de meningen: aan de hand van DNA is de identiteit van een donor immers in principe te herleiden. Er is nog geen gouden standaard voor de analyse en rapportage van genetische data en (neven)bevindingen in onderzoekssettings. In de aankomende jaren zal dit beleid hopelijk steeds meer vorm krijgen.

"Door tijdens deze meting bloed af te nemen kunnen we onderzoek doen naar kenmerken die met erfelijkheid te maken hebben, en deze beoordelen in samenhang met de leefstijl en andere omstandigheden die van belang zijn voor de ontwikkeling van gezondheidsproblemen. Het genetisch onderzoek naar ziekten wordt zodanig verricht, dat de resultaten niet naar u als persoon te herleiden zijn."

Kader 7. Citaat over anonimiseren uit informatiefolder Lifelines.

¹ De ACMG schrijft voor dat alle patiënten die diagnostische exoom- of whole-genome sequencing ondergaan, tevens gecontroleerd moeten worden op 56 'actionable' genetische varianten [24, 25]. Een dergelijke vorm van opportunistische screening wordt in Europa niet onderschreven [27, 28].

5) Bevestigen van nevenbevindingen

Een nevenbevinding moet eerst worden bevestigd door een expert en zo nodig worden herhaald onder Good Laboratory Practice (GLP), voordat er mag worden overgegaan op terugkoppeling van de bevinding aan de deelnemer. Hierover bestaat consensus in de praktijk. Bovendien moet de beslissing om terug te koppelen in overleg worden genomen. De onderzoeker betreft een expert of clinicus bij de beoordeling. Zij bepalen samen, en idealiter aan de hand van een vooraf bepaald protocol, of terugkoppeling vereist is.

Aanbevelingen

- 5.1 Bevestig nevenbevindingen door ze door een expert te laten beoordelen, en/of zo nodig de test opnieuw uit te voeren onder GLP omstandigheden.
- 5.2 Neem de beslissing om terug te koppelen in overleg.
 - o Bij te verwachten nevenbevindingen wordt de beslissing genomen volgens een vooraf bepaalde 'lijst' of protocol.
 - o Bij onverwachte bevindingen moet een commissie worden geraadpleegd/een multidisciplinair overleg plaatsvinden.

Toelichting bij aanbeveling 5.1

Nevenbevindingen kunnen in verschillende onderzoeksettings worden geconstateerd, waar de diagnostische kwaliteit van de verzamelde data niet altijd gegarandeerd is. Afwijkende laboratoriumuitslagen moeten eerst worden bevestigd door de test te herhalen onder GLP omstandigheden. Dit is niet nodig als de oorspronkelijke test reeds onder GLP omstandigheden is uitgevoerd; in dat geval mag worden aangenomen dat de resultaten valide zijn.

Bij genetische nevenbevindingen dient een klinisch geneticus te worden geconsulteerd die beschikt over de betreffende expertise en in staat is te beoordelen of en in welke mate de bevinding klinisch relevant en *actionable* is.

Bij beeldvormend onderzoek moet een nevenbevinding eerst door een klinisch radioloog or radiologisch expert worden bevestigd, voordat er tot terugkoppeling kan worden besloten [15, 18]. Deze eis geldt voor alle soorten beeldvormend onderzoek, ook bijvoorbeeld voor neurowetenschappelijke studies waarbij op fMRI beelden een afwijking is gevonden. Er hoeft echter geen extra scan gemaakt te worden.

Voorafgaand aan de studie, binnen de eerste stap van anticiperen op nevenbevindingen, moet de onderzoeker contact opnemen met een laboratorium, klinisch geneticus of radioloog, zodat een mogelijke nevenbevinding bevestigd kan worden (zie Aanbeveling 1).

Toelichting bij aanbeveling 5.2

Onderzoekers die geconfronteerd worden met een mogelijke nevenbevinding mogen niet zelf beslissen om over te gaan tot terugkoppeling. Dit moet in overleg met een expert gebeuren. Als de onderzoeker beschikt over een vooraf opgestelde lijst met terug te koppelen nevenbevindingen kan hij of zij volstaan met de klinische beoordeling van (en bevestiging door) de expert. Deze lijst is immers al samengesteld door een multidisciplinair team (zie Aanbeveling 1). Bij twijfel kan de onderzoeker het multidisciplinaire team om advies vragen.

Bij onverwachte bevindingen moet er altijd een commissie worden geraadpleegd of moet er een multidisciplinair overleg plaatsvinden. De commissie of het multidisciplinaire team zal dan de beslissing nemen of de nevenbevinding wel of niet teruggekoppeld dient te worden.

6) Terugkoppelen van nevenbevindingen

De Code Goed Gebruik stelt dat de terugkoppeling altijd moet plaatsvinden door de behandelend arts of huisarts en dat dit niet door de onderzoeker zelf mag worden gedaan. Onderzoeksgegevens worden vaak niet geanonimiseerd, maar wel gecodeerd, en daardoor is de identiteit van de deelnemer of patiënt bij de onderzoeker niet altijd bekend. De onderzoeker beschikt vaak niet zelf over contactgegevens van de deelnemer. In plaats daarvan dient de onderzoeker contact op te nemen met de behandelend arts of huisarts. De behandelend arts of huisarts is verantwoordelijk voor eventuele terugkoppeling aan de deelnemer. Met deze handreiking wordt afgeweken van de Code Goed Gebruik en ruimte gemaakt voor alternatieve procedures, waarbij onderzoekers zelf verantwoordelijk zijn voor de terugkoppeling van nevenbevindingen. In de praktijk mag er van de Code Goed Gebruik worden afgeweken als dit niet ten nadele is van de patiënt. Het is dus geoorloofd om af te wijken van de Code als dat ten goede komt aan de onderzoeksdeelnemer of donor.

In de praktijk wordt er op uiteenlopende manieren invulling gegeven aan de procedure voor terugkoppeling. Terugkoppeling wordt telefonisch, schriftelijk of *face-to-face* gedaan door de huisarts of behandelend arts. Soms vindt terugkoppeling niet plaats via een huisarts of behandelend arts, maar doet de (arts-)onderzoeker de terugkoppeling zelf. De belangrijkste vereiste bij de terugkoppeling van nevenbevindingen is dat het zorgvuldig en tijdig gebeurt.

Aanbevelingen

- 6.1 Richt de procedure voor de terugkoppeling van een nevenbevinding aan de deelnemer zo in dat de communicatie zorgvuldig en tijdig plaatsvindt. Laat de terugkoppeling uitvoeren door een arts of onderzoeker die kennis heeft van de nevenbevinding en de mogelijke klinische betekenis daarvan, en over communicatieve vaardigheden beschikt.

Toelichting bij aanbeveling 6.1

Er is niet één juiste methode voor de terugkoppeling van nevenbevindingen. De belangrijkste vereiste is dat het zorgvuldig en tijdig gebeurt. Zorgvuldige terugkoppeling houdt in dat de persoon die verantwoordelijk is voor de terugkoppeling kennis heeft van de nevenbevinding en de mogelijke klinische betekenis daarvan voor de gezondheid van de patiënt. In het terugkoppelingsgesprek wordt geen diagnose gegeven en worden geen medische aanbevelingen gedaan. Wel kan de deelnemer deels gerust gesteld worden (“Dit hoeft niet te betekenen dat...” of “De specialist zal bepalen of...”). Soms heeft een onderzoeker voldoende kennis van de nevenbevinding en de mogelijke klinische betekenis daarvan voor de gezondheid van de patiënt om de terugkoppeling zelf op verantwoorde wijze te kunnen doen.

Tijdige terugkoppeling houdt in dat de procedure voor het detecteren, bevestigen en terugkoppelen van de nevenbevinding zo snel mogelijk verloopt. Als in het onderzoek afwijkingen worden geconstateerd op beelden of testresultaten van diagnostische waarde, dan moeten deze afwijkingen zo snel mogelijk worden bevestigd door consultatie van een expert of, waar nodig, door de test onder GLP te herhalen. De keuze om de nevenbevinding wel of niet terug te rapporteren moet zo snel mogelijk, en in overleg, worden gemaakt. Ten slotte moet terugkoppeling naar de deelnemer of donor zo snel mogelijk worden uitgevoerd. Er zijn een aantal redenen om de procedure zo snel mogelijk te laten verlopen: ten eerste kan tijdige terugkoppeling in het belang zijn van de deelnemer of donor, omdat de gezondheid van de deelnemer of donor gediend kan zijn met tijdig medisch ingrijpen. Ten tweede is een tijdige procedure een uiting van respect voor de onderzoeksdeelnemer of donor; deelnemers vinden het vaak vreemd om maanden of jaren na dataverzameling op de hoogte te worden gesteld van een nevenbevinding. Ze vragen zich wellicht af waarom de onderzoekers niet eerder hebben ‘gekeken’ naar de onderzoeksgegevens. Juist bij biobanken is een lang interval tussen dataverzameling en eventuele terugkoppeling echter niet altijd te voorkomen.

Degene die verantwoordelijk is voor de terugkoppeling van nevenbevindingen beschikt over sociale en communicatieve vaardigheden. De deelnemer zal in eerste instantie geschrokken zijn dat het onderzoeksteam contact opneemt vanwege een nevenbevinding. Bovendien is dit contactmoment vaak het begin van een langduriger traject waarin de nevenbevinding klinisch wordt opgevolgd. Dit kan tot gezondheidswinst leiden, maar ook belastend zijn en schade teweeg brengen. Daarom is bewustzijn van de psychologische impact en de schaduwzijden van het terugkoppelen van nevenbevindingen geboden en dient er aandacht en voldoende tijd te worden besteed aan de communicatie met de deelnemer.

Er zijn meerdere zorgvuldige procedures voor terugkoppeling denkbaar, afhankelijk van het type onderzoek of biobank. In de praktijk wordt de procedure dan ook op uiteenlopende manieren ingericht. In veel gevallen zal het de behandelend arts zijn die schriftelijk of telefonisch contact opneemt met de deelnemer, bijvoorbeeld bij een biobank voor nader gebruik van restmateriaal. Het lichaamsmateriaal is in het kader van diagnostiek ooit afgenomen, en de patiënt is nooit expliciet en actief om toestemming gevraagd. De patiënt stond in een behandelrelatie tot de arts, maar heeft geen enkele relatie met de onderzoeker. Bovendien wordt een eventuele nevenbevinding vaak pas vele jaren later ontdekt. Bij dergelijke biobanken ligt de drempel voor terugkoppeling daarom hoog. Bij een bestaande, voortdurende behandelrelatie, bijvoorbeeld in het geval van chronische ziekte, ligt die drempel mogelijk lager. Als er tot terugkoppeling van een nevenbevinding wordt besloten, dan zal de behandelend arts de aangewezen persoon zijn voor de terugkoppeling.

Dit ligt anders bij terugkoppeling binnen een nieuw, lopend onderzoek, bij een *de novo* biobank of een populatiebiobank. Terugkoppeling is laagdrempeliger vanwege recente dan wel vele of langlopende contactmomenten, maar ook omdat de informatievoorziening en geïnformeerde toestemming voor het gebruik van lichaamsmateriaal en gegevens expliciet en recent is. Als een nevenbevinding zich gedurende de looptijd van een longitudinale cohortstudie bij een populatiebiobank zou voordoen, zou een onderzoeker de verantwoordelijkheid voor terugkoppeling op zich kunnen nemen. Een voorbeeld van een dergelijke procedure is de ERGO-studie (zie kader 8). De arts-onderzoekers bij ERGO die verantwoordelijk zijn voor de terugkoppeling zijn zelf medisch specialist en hebben meer kennis van de nevenbevinding en de mogelijke klinische betekenis ervan, en beter in staat zijn vragen van de deelnemer te beantwoorden over de nevenbevinding, dan de huisarts of eventuele behandelend arts in het ziekenhuis. De arts-onderzoeker stelt de huisarts na afloop op de hoogte van de terugkoppeling van de nevenbevinding, mits de deelnemer daarvoor toestemming heeft gegeven.

In dit laatste voorbeeld wordt afgeweken van de Code Goed Gebruik. Dit gebeurt ten voordele van de deelnemer. In deze handreiking wordt gesteld dat terugkoppeling niet per se gedaan hoeft te worden door de huisarts of behandelend arts. In bepaalde onderzoekssettings hebben (arts-)onderzoekers voldoende kennis om een nevenbevinding zelf terug te koppelen en zal dit mogelijk tijdiger en beter verlopen dan als terugkoppeling via de huisarts of behandelend arts zou geschieden. Terugkoppeling moet altijd zorgvuldig en tijdig gebeuren, en op een manier die voor de deelnemer begrijpelijk is.

In de tijd waarin het onderzoeksprotocol werd opgesteld is met de bij ERGO betrokken huisartsen afgesproken dat de arts-onderzoekers van ERGO in principe verantwoordelijk zijn voor de terugkoppeling van nevenbevindingen uit de Scan Studie. De neuroradioloog-onderzoeker stelt deelnemers zelf op de hoogte van nevenbevindingen, en wel in een telefonisch gesprek. Op het moment dat de deelnemer door de neuroradioloog-onderzoeker wordt gebeld, is er reeds een poliklinische afspraak gemaakt bij de medisch specialist (een neuroloog of een neurochirurg) op zeer korte termijn.

7) Opvolgen van nevenbevindingen

Onderzoekers hebben een zekere morele verantwoordelijkheid in de richting van hun donoren of deelnemers [30]. Hoewel deze verantwoordelijkheid niet zo ver strekt als de zorgplicht van een arts binnen een behandelrelatie met een patiënt, mag van onderzoekers wel worden verwacht dat zij donoren of deelnemers op weg helpen bij de mogelijke klinische opvolging van nevenbevindingen. Ook zijn zij verantwoordelijk voor het regelmatig evalueren van hun beleid voor de omgang met nevenbevindingen en de impact die dat beleid heeft op onderzoeksdeelnemers of donoren en voor het zo nodig bijstellen van dat beleid.

Aanbevelingen

- 7.1 Bied de deelnemer hulp bij de klinische opvolging van de nevenbevinding. Doe dit door ten minste informatie over de bevinding beschikbaar te stellen en de deelnemer zo nodig te verwijzen naar een medisch specialist.
- 7.2 Monitor de gevolgen van het terugkoppelen van nevenbevindingen voor zover dat niet in strijd is met de privacy van de deelnemers.
 - o Bijvoorbeeld door onderzoeksdeelnemers bij een volgend contactmoment te vragen naar de gevolgen van terugkoppeling van nevenbevindingen.
- 7.3 Evalueer op regelmatige basis het beleid voor het omgaan met nevenbevindingen. Pas lijsten van terug te koppelen nevenbevindingen zo nodig aan.
 - o Bijvoorbeeld door jaarlijks of tweejaarlijks met het multidisciplinaire team/de commissie bijeen te komen voor een evaluatie van het beleid.

Toelichting bij aanbeveling 7.1

Onderzoekers zullen in veel gevallen niet in de positie zijn om de klinische opvolging van een nevenbevinding zelf te kunnen uitvoeren, maar kunnen wél een zekere verantwoordelijkheid nemen in het regelen van die opvolging. Onderzoekers kunnen hun deelnemers tenminste helpen bij een vlotte verwijzing naar een medisch specialist, bijvoorbeeld door onderzoeksgegevens, beelden en/of rapportages van de geconsulteerde expert beschikbaar te stellen aan de deelnemer of specialist of door contact op te nemen met de juiste specialist en vast een afspraak te laten maken. Zeker als het gaat om ernstige nevenbevindingen is het belang van tijdige en passende klinische follow-up groot, en hebben onderzoekers de plicht om daaraan bij te dragen. Ook bij het bieden van ondersteuning bij de klinische opvolging van de nevenbevinding geldt dat de geïnformeerde toestemming van de onderzoeksdeelnemer of donor een randvoorwaarde is.

Dat houdt in dat voorafgaand aan het onderzoek een aantal dingen moeten worden geregeld. Onderzoekers moeten voor de te verwachten nevenbevindingen bepalen naar welke medisch specialist zal worden verwezen, en contact met deze specialist opnemen. Deze specialist moet op de hoogte zijn van het voorgenomen onderzoek, en bereid zijn om snel te worden geconsulteerd in geval van nevenbevindingen gedurende de looptijd van het onderzoek.

Toelichting bij aanbeveling 7.2

Onderzoekers hebben een zekere verantwoordelijkheid om de gevolgen van nevenbevindingen voor deelnemers te monitoren. In veel gevallen zal dat niet mogelijk zijn in verband met de privacy van onderzoeksdeelnemers. Onderzoekers hebben vaak geen idee hoe het verder is gegaan met deelnemers die op de hoogte zijn gesteld van nevenbevindingen, en of de voor- en nadelen van terugkoppeling in balans zijn. In bepaalde onderzoekssettings zou dit echter wel mogelijk zijn, bijvoorbeeld bij klinische biobanken waarin een langlopende behandelrelatie bestaat tussen de (behandelend) arts-onderzoeker en de patiënt. De arts kan bij een volgend consult gemakkelijk en laagdrempelig vragen wat er sinds het terugkoppelingsgesprek en de verwijzing is gebeurd. Ook bij sommige populatiebiobanken bestaat er een langlopende relatie tussen de onderzoekers en de deelnemer. Bij sommige longitudinale cohortstudies brengen deelnemers jaarlijks, tweejaarlijks of vijfjaarlijks een bezoek aan het onderzoekscentrum om tests en metingen te ondergaan. Bij een volgend contactmoment kunnen de onderzoekers vragen naar het vervolg van een teruggekoppelde nevenbevindingen. Dergelijke *case reports* kunnen centraal worden verzameld en als belangrijke input dienen bij de (her)evaluatie van het beleid voor het omgaan met nevenbevindingen in het onderzoek (zie de toelichting bij Aanbeveling 7.3).

Toelichting bij aanbeveling 7.3

Onderzoeksinstellingen moeten het beleid voor de omgang met nevenbevindingen regelmatig evalueren en zo nodig herzien. Lijsten met te verwachten nevenbevindingen die wel of geen terugkoppeling vereisen worden idealiter voor de aanvang van de studie of de biobank opgesteld op basis van de op dat moment beschikbare literatuur en op dat moment bekende *best practices*. Gedurende het verloop van de studie kunnen deze inzichten veranderen. Er wordt steeds meer onderzoek gedaan naar de frequentie en de klinische opvolging van nevenbevindingen en naar het uiteindelijke resultaat en de beleving van de donor of deelnemer. Leverde de terugkoppeling van de nevenbevinding medisch voordeel op voor de donor? En woog het medische voordeel op tegen de nadelen van terugkoppeling, zoals de psychologische impact, de risico's van overbehandeling en eventuele socio-economische consequenties?

Op basis van beschikbaar gekomen nieuwe literatuur en *case reports* voortkomend uit de eigen studie zou het beleid op regelmatige basis geëvalueerd moeten worden. Het verdient de voorkeur een multidisciplinair team, werkgroep of commissie te vragen jaarlijks of tweejaarlijks het beleid voor de omgang met nevenbevindingen, inclusief de lijsten met wel of niet terug te koppelen nevenbevindingen, tegen het licht te houden en zo nodig aan te passen. Voor een concreet voorbeeld, zie kader 9.

Toen bijvoorbeeld bleek dat geen van de ongeveer 30 deelnemers die naar de neuroloog waren verwezen vanwege kleine convexiteitsmeningiomen (< 2 cm) een behandeling hoefden te ondergaan, werd besloten om dergelijke bevindingen niet meer mee te delen, aangezien deelnemers er geen medisch voordeel van bleken te hebben.

Kader 9. Aanpassing terugkoppeling van nevenbevindingen naar aanleiding van evaluatie beleid in ERGO (zie best practice ERGO en artikel Bos D.[4]).

Bronnen

Interviews & documentatie:

- 1) Documentatie van de Radboud Biobank en de afdeling Genetica.
Interview met dr. Peggy Manders (21-02-2017), manager van de Radboud Biobank.
- 2) Documentatie van de Rotterdam Scan Studie.
Interviews met dr. Meike Vernooij (08-03-2017, 26-03-2014), prof.dr Aad van der Lugt (08-04-2014) en dr. Jan Heeringa (10-03-2014). Allen verbonden aan ERGO.
- 3) Documentatie AMC over beleid biobanken.
Interview met dr.mr. Corrette Ploem (20-02-2017), werkzaam bij afdeling Public Health aan het AMC in Amsterdam.
- 4) Documentatie Leiden Lang Leven Studie.
Interview met dr. Marian Beekman (28-02-2017), werkzaam bij de Leiden Lang Leven Studie in Leiden.
- 5) Documentatie Lifelines.
Interview met dr. Marie-José Bonthuis en dr. Aafje Dotinga (21-02-2017). Beide werkzaam bij Lifelines in Groningen.
- 6) Documentatie PALGA.
Interview met dr. Lucy Overbeek en dr. Annette Gijsbers (31-01-2017). Beide (destijds) werkzaam bij PALGA in Houten.
- 7) Documentatie METC Erasmus MC.
Interview met drs. Claudia Waardhuizen (20-03-2017), Projectleider Biobank Thema Sophia, Erasmus MC.

Referenties:

1. Bunnik EM, Vernooij MW. Incidental findings in population imaging revisited. *Eur J Epidemiol* 2016;31:1-4.
2. Bovenberg J, Meulenkamp T, Smets E, Gevers S. Biobank research: reporting results to individual participants. *Eur J Health Law*. 2009 Sep;16(3):229-47.
3. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT, Weber F, Lee YC, Tsushima Y *et al*. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2009;17:399:b3016.
4. Bos D, Poels MM, Adams HH, Akoudad S, Cremers LG, Zonneveld HI. Prevalence, clinical management, and natural course of incidental findings on brain MR images: the population-based Rotterdam Scan Study. *Radiology* 2016;281(2):507-515.
5. Amendola LM, Dorschner MO, Robertson PD, Salama JS, Hart R, Shirts BH, *et al*. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification. *Genome Res* 2015;25: 305-315.
6. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, *et al*. Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing. *JAMA* 2014;312:1870-1879.
7. Ding L-E, Burnett L, Chesher D. The impact of reporting incidental findings from exome and whole-genome sequencing: predicted frequencies based on modeling. *Genet Med* 2015;17: 197-204.
8. Stichting Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen (FMWV), 2011. 'Code Goed Gebruik van lichaamsmateriaal' Rotterdam: FMWV.
9. UK Biobank, 2015. Attitudes to and impact of the feedback of potentially serious incidental findings from UK Biobank's imaging pilot study. Cardiff: UK Biobank.
10. Geesink, I. & Steegers, C., 2009. Nader gebruik nader onderzocht. Zeggenschap over lichaamsmateriaal. Den Haag: Rathenau Instituut; TA rapport 0901.
11. Elger BS, De Clercq E. Returning results: let's be honest! *Genet Test Mol Biomarkers* 2017;21(3):134-9.
12. Weiner C. Anticipate and communicate: Ethical management of incidental and secondary findings in the clinical, research, and direct-to-consumer contexts (December 2013 report of the Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues). *Am J Epidemiol* 2014;180: 562-564.
13. Illes J, Kirschen MP, Edwards E, Stanford LR, Bandettini P, Cho MK, *et al*. Incidental findings in brain imaging research. *Science* 2006;311:783-784.
14. Nelson CA. Incidental findings in magnetic resonance imaging (MRI) brain research. *J Law Med Ethics* 2008;36: 315-319, 213.
15. The Royal College of Radiologists. Management of incidental findings detected during research imaging. London: The Royal College of Radiologists, 2011; p7.
16. Wet op het bevolkingsonderzoek. 's Gravenhage: Ministry of Welfare, Health, and Culture, 1992. Bron: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0005699/2014-02-15>.
17. Gezondheidsraad. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/13. ISBN 978-94-8681-002-0.
18. Bunnik EM, van Bodegom L, Pinxten W, de Beaufort ID, Vernooij MW. Ethical framework for the detection, management and communication of incidental findings in imaging studies, building on an interview study of researchers' practices and perspectives. *BMC Med Ethics* 2017;18:10.
19. Wellcome trust, Medical Research Council, Framework on the feedback of health-related findings in research. London: Wellcome Trust, 2014.
20. Booth TC, Jackson A, Wardlaw JM, Taylor SA, Waldman AD. Incidental findings found in "healthy" volunteers during imaging performed for research: current legal and ethical implications. *Br J Radiol* 2010;83.
21. Shoemaker JM, Holdsworth MT, Aine C, Calhoun VD, Garza R, Feldstein Ewing SW. A practical approach to incidental findings in neuroimaging research. *Neurology* 2011;77.
22. Wardlaw JM DH, Booth TC, Laurie G, Compston A, Freeman C, *et al*. Acting on incidental findings in research imaging. *BMJ* 2015;351.
23. Gliwa C, Berkman BE. Do researchers have an obligation to actively look for genetic incidental findings? *Am J Bioeth* 2013;13: 32-42.
24. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, *et al*. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*. 2013;15(7):565-74.
25. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, *et al*. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017;19: 249-255.
26. Cassa CA, Savage SK, Taylor PL, Green RC, McGuire AL, Mandl KD. Disclosing pathogenic genetic variants to research participants: Quantifying an emerging ethical responsibility. *Genome Res* 2012;22: 421-428.
27. Wright CF, Middleton A, Burton H, Cunningham F, Humphries SE, Hurst J, *et al*. Policy challenges of clinical genome sequencing. *BMJ* 2013;347: f6845.
28. van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, *et al*. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2013;21: 580-584.
29. Gezondheidsraad. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/13. ISBN 978-94-8681-002-0.
30. Miller FG, Mello MM, Joffe S. Incidental findings in human subjects research: what do investigators owe research participants? *J Law Med Ethics*. 2008;36.