

Handläggning och rapportering av bifynd

SFMG EoP Januari 2025

Detta dokument består av tre delar: Konklusion, Bakgrundsdokumentation med litteraturreferenser samt Appendix med enkätsvar

Konklusion

1. Bifynd *bör inte aktivt eftersökas* vid kliniska genetiska utredningar, dvs. opportunistisk screening bedöms ligga utanför vad som bör göras i klinisk handläggning i dagsläget.
2. Bifynd *bör rapporteras* om förändringen är actionable, avseende sjukdom hos den individ som är bärare av förändringen.
3. Bifynd *kan övervägas att rapporteras* i en situation där förändringen inte har avgörande betydelse för den egna hälsan, *men* där förändringen kan orsaka allvarlig sjukdom hos familjemedlem/släkting, till exempel
 - där förändringen är actionable, t.ex. fynd av en patogen *BRCA1*-variant hos en individ med kromosomuppsättningen XY
 - om det vid en trioanalys blir känt att båda individerna i ett par är bärare av ett recessivt sjukdomsanlag i samma gen.
 - där en individ med kromosomuppsättningen XX-är bärare av en X-bunden recessiv sjukdom.
4. Övriga bifynd *bör som regel inte rapporteras*.
5. Alla enheter som genomför genetiska analyser bör upprätta en struktur för bedömning av bifynd, till exempel i form av en intern rond som kan vara återkommande eller som sammankallas vid behov. Om så är tillämpligt bör även andra specialiteter bjudas in att delta vid bedömningen.
6. Det bedöms inte kliniskt möjligt eller önskvärt att formulera en specifik lista över bifynd som alltid eller aldrig bör rapporteras. Etablerade riktlinjer bör användas som stöd i bedömningen, inkluderande
 - ACMG "Recommendations for Reporting of Secondary Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/>)
 - SFMG "PM om fynd vid tumörutredningar" (https://sfmg.se/download/riktlinjer/Cancergenetik/PM_Aterrapportering-av-arftliga-varianter-fran-klinisk-patologi_NAG-arftlig-cancer_v2_20240910.pdf)
 - ClinGens Actionability Working Groups curations" <https://www.clinicalgenome.org/curation-activities/clinical-actionability/browse-curations/>
7. Pretest-information till patienten bör innehålla information kring sekundära fynd och policy för rapportering av dessa. Pretestinformation kan ske muntligen eller skriftligen. Klinisk genetiska enheter bör arbeta aktivt för att förbättra möjligheterna till adekvat pretest-vägledning även när informationen ges vid andra enheter, till exempel genom lokala utbildningsinsatser och/eller att bistå med att ta fram skriftlig information.

8. Beslut om ett bifynd ska rapporteras eller inte är ett medicinskt ställningstagande som bör fattas av vårdgivare. Om en patient aktivt meddelat att den inte önskar någon information om annat än det som rör den specifika indikationen för undersökningen ska dock detta respekteras och noteras i patientens journal och svarsrapport.
9. Varje svarsrapport bör innehålla *översiktlig* information om den analyserande enhetens policy kring rapportering av bifynd som upptäcks oavsiktligt.
10. Alla enheter som genomför genetiska analyser bör ha rutiner för hur och när information om bifynd ska rapporteras, och bör arbeta för möjlighet till:
 - Skriftlig information till patienten om tillämpligt.
 - Remiss till Klinisk Genetik för genetisk vägledning om primär information getts av annan enhet.
 - Separat avsatt vägledningstid för diskussion om bifynd om behov finns.
 - Psykosocialt stöd för patienten och anhöriga/familjen.
 - Att det finns en tydlig uppföljnings-/åtgärdsplan att presentera för patienten i nära anslutning till att bifyndet rapporteras.

Bakgrundsdocument:

Bakgrund till och definitioner i konklusionen

Alla typer av medicinska undersökningar medför en risk för bifynd.

Med bifynd avses i detta dokument en sjukdomsorsakande eller sannolikt sjukdomsorsakande (ACMG klass 4 eller 5) genetisk variant/förändring/avvikelse som påvisats vid en klinisk genetisk analys, men som inte är relaterad till det huvudsakliga skälet till analysen. Denna definition motsvarar vad som i engelskspråkig litteratur vanligen kallas "incidental findings".

Dokumentet syftar till att vara vägledande vid upptäckt av bifynd vid utredning av misstanke om konstitutionell genetisk avvikelse. Målsättningen är att få en nationell samsyn kring klinisk handläggning av dessa.

Beslut om att rapportera eller inte rapportera bifynd måste dock i det enskilda fallet alltid föregås av en professionell patientcentrerad bedömning.

En avgränsning är att rekommendationerna inte avser att diskutera utredningar där man aktivt eftersöker andra genetiska förändringar än vad som är motiverat utifrån den medicinska frågeställningen (opportunistisk screening), vilket i engelskspråkig litteratur vanligen benämns "secondary findings".

Då begreppet "actionable" används i klinisk vardag även i Sverige, och en allmänt vedertagen svensk översättning saknas, använder vi det engelska begreppet. För att en genetisk förändring ska betraktas som actionable krävs att individen ska kunna ges möjlighet till förebyggande åtgärder i syfte att minska morbiditet och mortalitet, till exempel behandling eller monitorering, övervakning. I begreppet ingår även att man bedömer att den genetiska förändringen medför sjukdom med tillräckligt hög allvarlighetsgrad och penetrans.

Med rapportering av bifynd avses att bifyndet på något sätt delges remittent och/eller patient, till exempel genom att finnas med i den svarsrapport/labbrapport som skickas till remittenten, eller att det diskuteras direkt med patienten vid genetisk vägledning.

Etisk motivering för konklusionen

1. Opportunistisk screening kräver större tillgång till genetisk vägledning innan och efter analys såväl som adekvat psykosocialt stöd. Det finns risk för undanträngningseffekter varvid rättvisepprincipen måste beaktas. Vidare kan det utifrån rättvisepprincipen diskuteras ifall opportunistisk screening, om det erbjuds, enbart skulle komma att erbjudas de individer som kommer till genetisk utredning för annan orsak. Det skulle kunna anföras att även resterande del av befolkningen i sådant fall borde erbjudas motsvarande screening, även utan primär orsak för genetisk testning. Inför en diskussion kring opportunistisk screening skulle det även behöva klarläggas ifall sådan undersökning skulle falla inom den typ av screening som Socialstyrelsen fattar beslut om, dvs huruvida sådan undersökning ligger inom eller utanför vad professionen själv kan besluta om.
2. Att rapportera bifynd som är actionable och högpenetranta avseende sjukdom hos den individ som bär förändringen kan motiveras utifrån principerna om att göra gott och att inte skada. Eftersom de varianter som rapporteras i detta sammanhang skulle kunna leda till allvarlig framtida sjukdom hos en individ (den undersökta patienten) om inte

adekvata åtgärder (actionable) sätts in i syfte att minska morbiditet och mortalitet. Negativa konsekvenser inkluderar risk att skada patienten genom att skapa oro eller påverka familjerelationer, men vi bedömer att nyttan av att rapportera dessa fynd överväger riskerna.

3. Bifynd kan i vissa fall övervägas att rapporteras ifall förändringen kan orsaka allvarlig sjukdom hos familjemedlem/släkting. Den etiska bakgrunden till detta är i stort densamma som under punkt 2, även om det i detta fall inte gäller den undersökta patienten själv. Den lista på situationer där detta kan vara aktuellt utgör exempel, men inte en uttömmande lista. Även andra situationer skulle kunna motivera att en förändring rapporteras och professionell bedömning behöver göras i varje enskilt fall.
4. Att inte rapportera dominanta bifynd som inte är actionable kan motiveras av inte-skada-principen. Genom att rapportera fynd för allvarlig sjukdom som inte är actionable finns det risk att skapa oro utan någon medicinsk vinst för individen. Eftersom undersökningens syfte inte var att eftersöka information om det påvisade bifyndet skulle rapportering innebära att meddela individen icke efterfrågad information om sin framtida hälsa. Det kan diskuteras huruvida det skulle öka individens autonomi att rapportera dessa bifynd ifall den enskilda individen skulle önskar sådan information. Även om det resonemanget görs gällande skulle denna typ av informerat samtycke kräva en annan typ av pretestinformation/-vägledning än vad som vanligen är möjligt att erbjuda i klinisk praxis i dagsläget. Vi bedömer sammantaget att nyttan av att rapporteras sådana fynd inte skulle överväga de risker och negativa konsekvenser som kan uppstå.

I konklusionen föreslås även att recessiva heterozygota anlagsbärarskap hos en enskild individ, som upptäckts som bifynd, vanligen inte rapporteras. Att som frisk person bära på ett eller flera heterozygota recessiva sjukdomsanlag är mycket vanligt förekommande och är vanligen inte förenat med någon påverkan på hälsan för individen som bär anlaget. Det finns dock en risk för recessiv sjukdom om den heterozygota bäraren får barn. Hur stor denna risk är beror på flera faktorer, bl. a. anlagsbärarfrekvensen i populationen. Vid låg anlagsbärarfrekvens, vilket är fallet för många kända gener kopplade till recessiv sjukdom, är vanligen även risken att anlaget i framtiden ska orsaka sjukdom hos ett barn låg. Att vid varje upptäckt av recessivt anlag rapportera detta skulle riskera att orsaka oro hos väldigt många individer, med information som inte är efterfrågad. Med de resurser som finns i vården i dag bedöms det ej möjligt att garantera god och rättvis vård, genetisk vägledning och nödvändigt stöd för alla individer som skulle få information om bärarskap av recessiva anlag ifall dessa i samtliga fall skulle rapporteras. Vi har ej heller i dagsläget resurser eller verksamheter som kan erbjuda vidare testning av partner för alla dessa individer, ifall detta skulle önskas. Som vården är uppbyggd skulle det också kunna leda till stora skillnader i prioriteringar och resurser mellan regionerna, vilket ytterligare kan relateras till rättvisep principen. Det måste dock beaktas att det finns omständigheter som kan innebära att risken för recessiv sjukdom hos ett barn är högre, varvid rapportering av anlagsbärarskap bör övervägas. Detta faller in under punkt 3 i konklusionen.

5. En s.k. ”opt out”-rutin där patienten i förväg gör ett aktivt val avseende om bifynd ska eller inte ska rapporteras medför en teoretiskt ökad autonomi, men bedöms i praktiken svårt att genomföra. Det bedöms mycket svårt att tillse att varje patient har erhållit nödvändig information och vägledning för att kunna genomföra ett informerat val avseende det breda spektrum av möjliga bifynd som de flesta genetiska analyser medför.

Däremot, om en patient aktivt meddelat att den inte önskar någon information om annat än det som rör den specifika indikationen för undersökningen ska dock detta respekteras och noteras i patientens journal och svarsrapport

Bakgrund till arbetsprocessen

Beskrivning av diskussioner och gruppens arbete

När ett nytt policyarbete ska påbörjas startar gruppen med en brainstorming där alla uppslag noteras. Därefter gör alla gruppmedlemmar enskilt en litteratursökning som sedan sammanställs och bearbetas. Enskilda gruppmedlemmar fördjupar sig i enskilda artiklar och sammanfattar och presenterar detta för övriga gruppen. Ett separat möte kring den formella etiska analysen som leds av gruppens invalda etiker hålls också.

Via Union of European Medical Specialists (UEMS) nationella kontaktombud i Section for Medical Genetics (SMG) kontaktas de olika europeiska specialistföreningarna för att höra om det finns några motsvarande dokument i deras land. Svarsfrekvensen brukar vara god. Parallellt formuleras en enkät att spridas inom SFMG för att få reda på medlemmarnas synpunkter. Svarsfrekvensen är ofta låg. Ibland kompletteras det med en enkät till specifika ämnesföreträdare, tex verksamhetschefer vid de Kliniskt genetiska enheter i Sverige.

När allt material finns samlat delas arbetet upp så att alla områden bearbetas. De olika texterna sammanställs till ett utkast till ett bakgrundsdocument som diskuteras vid flertalet separata möten. Därefter enas gruppen om en preliminär skrivning som nästa steg i att formulera riktlinjerna.

Alla får enskilt komma med synpunkter och utkastet skickas därefter till medlemmarna i SFMG för att ta in synpunkter. Efter detta färdigställs dokumentet efter att styrelsen lämnat synpunkter för godkännande av SFMG in pleno. Avslutningsvis publiceras dokumentet på hemsidan.

I det följande presenteras arbetsprocessen inom EoP så att det går att följa arbets- och beslutsprocesserna inom arbetsgruppen.

Formulering av det etiska problemet

Begreppsliga frågor skulle behöva redas ut ytterligare för att det ska bli mer tydligt vad den etiska analysen ska behandla. Enkäten som gått ut till SFMGs medlemmar inleds med följande text:

“Denna enkät gäller handläggning och rapportering av *sekundära fynd*. Med sekundära fynd avses i denna enkät patogena fynd som påvisats vid genetisk undersökning men som inte bedöms vara relaterade till den symptombild som föranlett den genetiska utredningen

Enkäten behandlar alltså enbart sekundära fynd men diskussionerna inom EoP har handlat om bifynd. Viktigt att rapporten är tydlig över begreppsskillnaden (och även kanske markerar att detta inte är en fråga om opportunistisk screening då det är en fråga för Socialstyrelsen). I augustimötet 2025 diskuterades även om analysen ska inkludera alla orelaterade fynd – inte bara patogena utan även godartade, oklara.

Den etiska frågan handlar heller inte endast om man ska rapportera bifynd utan *vilka* fynd som ska rapporteras. Majoriteten var överens om att i den kliniska vardagen är den mest brännande frågan *vilka fynd som ska rapporteras*. Här blir det också viktigt att hålla i minnet att endast för att det idag rapporteras bifynd så återstår den etiska frågan om dessa *bör* rapporteras. Här finns alltså två frågor att fortsätta diskutera i den etiska analysen: 1. Ska det rapporteras bifynd? 2. Om man ska rapportera bifynd vilka ska i så fall rapporteras?

Ta in synpunkter

Förslag om att lyssna in hur de etiska diskussionerna går i dessa frågor vid de enskilda enheterna t.ex. vilka etiska principer man utgår från i resonemangen gällande frågan om bifynd.

Medlemmarna i EoP ska lyssna in på den egna enheten och ta med sig underlag in i EoPs diskussion.

Sammanfattning av enkätsvar från SFMGs medlemmar

Utifrån de svar som kom in från SFMGs medlemmar, svarar majoriteten att de endast svarar ut sekundära i vissa fall. Och att vid dessa fall görs en individuell bedömning genom läkarronder eller multidisciplinära team med företrädevis läkare och sjukhusgenetiker. Sekundära fynd rapporteras i stort sett endast om de är actionabel samt om de klassifieras som klass 4 eller 5. Vissa rapporterar endast varianter utifrån ACMGs lista, andra använder mer ACMGs lista som ett underlag men följer den inte strikt.

Det varierar huruvida det är profession inom klinisk genetik eller om det är inremitterande som ger pre-test information, och information kring sekundära fynd ges inte alltid.

Oftast görs ingen strukturerad eller formell etisk analys men vid bedömning av om sekundära fynd bör rapporteras görs ibland en etisk bedömning baserat på balans mellan skada och nytta; Reflektion över skada/nytta, konsekvenser, dvs den medicinska vinsten för patienten/anhöriga - behandling, prevention och omhändertagandet i relation till den skada och oro som denna vetenskap kan leda till det kan skapa.

Många nämner att pga brist på/guidelines/riktlinjer så föreligger stor internationell/nationell variation; det finns brister i samsyn kring information, rapportering och informerat samtycke.

För att se alla enkätsvar; se appendix 1

Behandlingsbart / Icke-behandlingsbart

I diskussionen kom frågan upp om den etiska frågan påverkas av om fyndet är behandlingsbart/icke behandlingsbart. Det kan vara svårt att definiera var gränsen går och den etiska analysen behöver därför inkludera flera aspekter: behandlingsbart, botbart, förebyggande - men också påvisa den komplexitet som vissa gråzoner utgör.

Argument för att rapportera bifynd – att hindra lidande

Utifrån diskussionen verkade svaret på frågan om man ska rapportera bifynd vara att det är etiskt godtagbart om man utifrån sin kunskap och erfarenhet gör bedömningen att det kan hindra framtida lidande. Detta är kopplat till läkarnas ed att bota men också det professionella ansvaret. Om det skapar oro hos patienten behöver man former för att hantera den oron. Argumentet att man bör rapportera eftersom patienten har "rätt att veta" (dvs. autonomi) kom också upp.

"Mjuk" paternalism"

Diskussionen berörde även förekomsten av en form av "mjuk" paternalism, där klinikern väljer att inte informera patienten om ett bifynd – med motiveringen att fyndet saknar omedelbar klinisk relevans och riskerar att skapa onödigt oro. Detta kan ses som ett uttryck för principerna om att göra gott och att inte skada. Ett potentiellt problem med detta förhållningssätt är att fyndet senare kan visa sig ha medicinsk betydelse, vilket aktualiserar frågor om ansvar och

informationsskyldighet. I diskussionen lyftes också att ”mjuk paternalism” är problematiskt utifrån perspektivet att patienten har rätt att få veta (dvs. autonomiprincipen).

Om man i stället väljer att som grundhållning rapportera bifynd uppstår två nya etiska frågor:

- Hur tar man på bästa sätt hand om patientens ev. oro i en sådan process?
- Hur undviker man risken för överdiagnostisering?

Ytterligare frågor är vad som händer med informationen. Dvs. finns den i en labbrapport men rapporteras inte till patienten? Vem äger informationen om fyndet? Om patienten ändrar sig framöver – kan då informationen tas fram?

Balans mellan patientens självbestämmande och kliniskt ansvar

En relaterad diskussion handlade också om patienten ska kunna använda sig av ”opt out”, att inte ta reda på, och hur det relaterar till kliniskt ansvar. Dvs. om opt out erbjuds skapas då en situation där man som kliniker fransäger sig sitt medicinska (och etiska?) ansvar och lägger över det på patienten; kan patienterna veta och värdera vad de inte får reda på (jmf. frågan om genetic literacy)? Diskussionen landade i att en central del i den etiska analysen blir att balansera patientens självbestämmande och kliniskt ansvar.

Informerat samtycke som en process och genetic literacy

Diskussionen tydliggjorde att den etiska analysen behöver omfatta hur samtyckesprocessen utformas och hanteras. Vad innebär det i praktiken, och hur säkerställer man att patienten verkligen förstår vad hen samtycker till? Ett förslag som lyftes var att inkludera ett flödesschema, för att konkretisera olika steg i processen. Exempelvis:

1. Vilken information får patienten om att kliniken rapporterar bifynd?
2. Hur möjliggörs ett kontinuerligt informerat samtycke under processens gång?

Diskussionen berörde även hur samtyckesformuleringar påverkar förståelsen. Vad är det patienten faktiskt tar ställning till? Erfarenheter i gruppen visar att skriftliga samtycken ibland kan skapa osäkerhet och låsningar. Ett alternativ som lyftes var att i stället ge muntlig information tidigt i processen, där patienten informeras om att om actionable bifynd upptäcks, kommer en dialog att föras kring dessa. Detta kan bidra till att skapa en mer flexibel och etiskt hållbar samtyckesprocess.

Detta är också kopplat till tidpunkten för när frågan om bifynd bör tas upp. I diskussionen lyftes möjligheten att arbeta med samtycke i två steg, där man vid ett senare tillfälle återkommer till frågan om bifynd – då patienten eventuellt är mer mottaglig för att reflektera över och diskutera detta.

Frågan om informerat samtycke relaterar också till den bredare frågan om genetic literacy och hur mycket en person verkligen förstår av den kunskap som man får till sig och hur kunskapsnivån påverkar ett informerat samtycke. Är det ens ett samtycke om patienten inte kan förstå vad den samtycker till?

Hinder för etiskt godtagbar praktik

- Ekonomiska till exempel medel till tolksamtal för att garantera informerat samtycke.
- Resurser för genetisk vägledning – innan och efter genetisk testning/utredning. Jämlikhetsfråga.

- Organisatoriska – produktionsmål styr och står ibland i vägen för att kunna ge tid till patienten.
- Sociala kategorier – hur säkerställer man jämlik vård t.ex. gällande språk/tolk etc. Av etisk betydelse.

Sammanfattning av gemensam litteraturgenomgång

Brown CM, Amendola LM, Chandrasekhar A, Hagelstrom RT, Halter G, Kesari A, Thorpe E, Perry DL, Taft RJ, Coffey AJ. "A framework for the evaluation and reporting of incidental findings in clinical genomic testing". *Eur J Hum Genet.* 2024 Jun;32(6):665-672.

<https://doi.org/10.1038/s41431-024-01575-1>

I en enkätstudie genomförd i USA av Brown et al (2024) framkommer att professionen anser att transparensen bör öka från laboratorier som utför genetiska analyser. Det framhålls också att patienter bör ges möjlighet att avstå från att få information om bifynd ("opt out"), samtidigt som rapportering av bifynd uppfattas kunna bidra till förbättrad vård för patienterna.

Utifrån studiens resultat föreslås en modell för bedömning och rapportering av bifynd, där hänsyn tas till den aktuella variantens kliniska signifikans och graden av åtgärdsbarhet ("actionability"). I modellen beaktas däremot inte patientens ålder, kön, debutålder ("age of onset"), penetrans eller prevalens. Författarna menar att riktlinjer kan bidra till att minska subjektiviteten i bedömningen.

Att erbjuda patienter möjlighet att avstå från att få information om bifynd försvåras av att det kan vara svårt att tydligt särskilja diagnostiska fynd från bifynd, samt att det innebär en kommunikativ utmaning att förklara för patienten vad denne väljer att inte få veta. Författarna understryker behovet av fler studier om konsekvenserna av att rapportera bifynd, men konstaterar att hittills få negativa effekter har observerats. Få patienter uppger att de ångrat sig, och en hög andel genomgår uppföljning samt informerar sina familjemedlemmar.

Saelaert, M., Mertes, H., Moerenhout, T. et al. "Ethical values supporting the disclosure of incidental and secondary findings in clinical genomic testing: a qualitative study." *BMC Med Ethics* 21, 9 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12910-020-0452-0>

Etiska aspekter kring rapportering av bi- och sekundära fynd beskrivs av Saelaert et al (2020). I en kvalitativ studie, baserad på åtta fokusgruppsintervjuer med personal från genetiska centra i Belgien, identifierades fyra huvudkategorier inom temat *Vägledande värderingar och principer*: i) patientens autonomi och rätt till information, ii) patientens autonomi och rätt att avstå från information, iii) genetisk kompetens (genetic literacy), patientens autonomi samt det etiska ansvaret att främja patientens bästa, samt iv) omfattningen av etiska värderingar.

Patienten har rätt att erhålla medicinskt relevant information, och samma rätt bör gälla för bifynd. Deltagarna betonade vikten av genetisk vägledning i detta sammanhang. Rätten att avstå från information motiverades med respekt för patientens önskan att inte ta del av vissa uppgifter, där känslomässig oro anges som en möjlig förklaring. Att vilja ta del av information uppfattades ofta som ett rationellt beslut. Liksom i studien av Brown et al (2024), framhöll deltagarna svårigheten i att uppnå ett informerat samtycke vid ett "opt-out"-alternativ, på grund av komplexiteten i den information som behöver kommuniceras. Vissa deltagare ansåg att det

professionella ansvaret att göra gott kan väga tyngre än patientens autonomi, och att rapportering av bifynd trots patientens val att "opt-out" kan göra mindre skada.

I den sista kategorin, omfattningen av etiska värderingar, framhölls att icke skadaprintipen innebär att endast varianter klassificerade som kliniskt signifikanta (klass 4-5) och möjliga att åtgärda bör rapporteras. Det framkom även att olika etiska synsätt förekommer inom professionen, ett mer holistiskt perspektiv kontra ett strikt diagnostiskt fokus, vilket påverkar benägenheten att rapportera bifynd. Några deltagare ansåg att även hälsan hos patientens familjemedlemmar bör beaktas inom ramen för principen att göra nytta.

Sammanfattningsvis dras slutsatsen att frågan om rapportering av bi- och sekundära fynd kräver en avvägning mellan principerna autonomi, göra nytta och att undvika skada.

Mitchell LA, Jivani K, Young MA, Jacobs C, Willis AM. Systematic review of the uptake and outcomes from returning secondary findings to adult participants in research genomic testing. *J Genet Couns.* 2024 Dec;33(6):1145-1158. doi: 10.1002/jgc4.1865. Epub 2024 Jan 10. PMID: 38197527.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jgc4.1865>

Systematisk översikt omfattande 29 artiklar (15 kvantitativa, 9 mixed, 3 case reports, 2 kvalitativa) publicerade mellan 2010 och 2023 som inkluderar "incidental findings" i definitionen av SF (endast "clinically actionable" fynd) och innefattar endast forskningsdeltagare. Deras slutsats var: (1) att rapporteringen av SF gav minimal psykologisk påverkan, (2) deltagarna upplevde tacksamhet över SF och (3) att det var viktigt att genetisk profession deltar i inhämtning av samtycke och rapportering av SF samt att deltagarna fortsatt tas omhand inom vården. De konstaterade att det idag finns otillräcklig information om utfall av SF och att variationen i rapportering försvårade jämförelser. Populationerna som studerades var ofta homogena.

Nolan JJ, Forrest J, Ormondroyd E. Additional findings from the 100,000 Genomes Project: A qualitative study of recipient perspectives. *Genet Med.* 2024 Jun;26(6):101103. doi: 10.1016/j.gim.2024.101103. Epub 2024 Feb 24. PMID: 38411041.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360024000364?via%3Dihub>

Kvantitativ studie med semistrukturerade intervjuer och decision regret scale från 32 patienter i snitt 29,5 veckor efter deras vårdbesök för information om sekundära fynd (kopplade till cancerpredisposition och familjär hyperlipidemi) mellan 2021 och 2022 (inga exklusionskriterier utan inbjudan baserat på klinikernas omdöme). Studien fann att trots information innan den genetiska analysen hade många gömt eller inte förstått innebörden av informationen om sekundära fynd och blev chockade av att informeras om dem. Känsla av kontroll var viktigt för deltagarna och ökade genom informationssökning, kliniska kontroller och förebyggande åtgärder, livstilsåtgärder och information till anhöriga. Det upplevdes viktigt att vården var tillgänglig för känsla av tacksamhet över informationen om sekundära fynd. Patienterna hade svårt att skapa innebörd av risken utan egen erfarenhet om sjukdom eller släkthistoria, men upplevde det lättare över tid. Det var svårare att fatta beslut om förbyggande ingrepp utifrån lägre risksiffror (befolkningsrisker) och utan erfarenhet av sjukdomen eller historia i släkten samt

även svårare att informera släktingar utan någon släkthistoria. Det försvårades även av ifall man fått kännedom om sekundärt fynd via forskning och om risken var svåruppskattad utifrån begränsad kunskap. Decision regret scale gav generallt låga utfall (medelvärde 16,5 / 100 och 12 / 100 för cancerpredisposition respektive familjär hyperlipidemi). Enstaka höga scores på som högst 30 förekom. Scoren på decision regret scale korrelerade inte alltid med patientens psykologiska påverkan av beskedet

Sapp JC, Facio FM, Cooper D, Lewis KL, Modlin E, van der Wees P, Biesecker LG. A systematic literature review of disclosure practices and reported outcomes for medically actionable genomic secondary findings. Genet Med. 2021 Dec;23(12):2260-2269. doi: 10.1038/s41436-021-01295-7. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34433902; PMCID: PMC9017985.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360021054319?via%3Dihub>

Systematisk översikt av 27 artiklar publicerade mellan 2012 och 2020 som behandlar hur SF rapporteras och vilka utfall de leder till hos sammanlagt 709 patienter/familjer (21 i klinisk kontext) med utfallsdata tillgänglig från 236. Kritisk granskning av validitet var svår då SF ofta ej var huvudfrågan för artiklarna. Jämförelse mellan studier var svårt då beskrivningen varierade mellan artiklarna. Underlaget bedöms otillräckligt. SF förmedlades antingen via klinisk genetiker och/eller genetisk vägledare, hjärtsjuksköterska eller icke-klinisk stöd-personal (efter besked till uppföljande läkare) under i snitt 60 minuter via (1) uppladdning i elektronisk journal och telefonsamtal med icke-klinisk stödperson (erbjudande om samtal med genetisk vägledare, 515 patienter), (2) brev och uppföljande samtal med hjärtsjuksköterska (23 patienter) eller (3) besök eller telefon (73 patienter). Uppföljning rekommenderades och/eller remitterades för i 646 fall och de rekommenderade även informationsdelning med anhöriga för kaskadtestning. Rapportering ledde till psykologisk påverkan (ledsamhet, lättnad, empowerment och överraskning; 2/61 ångrade sig; vid sammanslagna resultat med andra genetiska fynd var de flesta neutrala till positiva), kommunikation till släktingar (52 beskrivna fall, oftast till förstagrads släktingar), kaskadtestning (27 beskrivna fall, oftast förstagrads släktingar (föräldrar för att utröna släktgren), 2 fall av nekan att erbjuda släktingar kaskadtestning, 11/18 kände ej till att släktingar testat sig 6-18 mån senare), kliniska kontroller (144 beskrivna fall, minst en kontroll/besök för uppföljning av SF, begränsad information om uppföljning, 23/48 BRCA1/2-bärande kvinnor genomförde mammografi eller MR inom ett år), kommunikation till behandlande läkare (36 beskrivna fall, hälften eller fler diskuterade SF med behandlande läkare eller specialist) samt behandling och profylax (16 beskrivna fall, profylaktisk kirurgi och läkemedelsbehandling). Underlaget var otillräckligt för att utvärdera kostnaden av rapportering av SF.

Amal Elfatih, Idris Mohammed, Doua Abdelrahman and Borbala Mifsud. Frequency and management of medically actionable incidental findings from genome and exome sequencing data: a systematic review

1Genomics and Translational Biomedicine, College of Health and Life Sciences, Hamad Bin Khalifa University, Doha, Qatar; 2Integrated Genomics Services, Translational Research, Research Branch, Sidra Medicine, Doha, Qatar; and 3William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom

Elfatih et al. undersökte via en systematisk litteraturoversikt förekomst/rapportering av incidental findings/secondary findings avseende gener inkluderande åtminstone ACMGs genlista av för tidpunkten för studien gällande version.

Sammanfattning av resultat:

Studien visar att incidental findings förekommer i kliniskt meningsfull frekvens vid analys med WES eller WGS.

- Definition av vilka gener och vilka varianter som ska rapporteras, inkl. definition av actionability, lyfts fram som faktorer som har stor påverkan på frekvensen av incidental findings.
- Stora skillnader kan även ses vid varianttolkning, vilket också påverkar vilka varianter som tolkas som patogena.
- Det noteras att ett av de "outcome measurements" som Elfatih et al. satt upp var "hur resultaten kommunicerats till deltagarna", men detta ses sedan ej beskrivet eller diskuterat under resultat eller diskussion.

Metod: Systematisk översikt av studier publicerade på engelska fram till och med Augusti 2020, som uppfyllde följande kriterier.

Population: Både friska och sjuka individer/kohorter, av alla åldrar

Intervention: Genomförts WES eller WGS av kliniskt skäl eller forskningsskäl, med en tydlig analys avseende incidental findings, med en genlista som åtminstone inkluderade ACMGs lista (vid tillfället 56/59 gener)

Outcome: Hur incidental findings analyserats, tolkats, handlagts och kommunicerats med studiepersonerna, samt frekvens av sekundära fynd

Exklusioner: Studier som begränsat analys av incidental findings till specifika fenotyper, specifika genpaneler, farmakogenetiska gener samt studier som analyserade guidelines ang. incidental findings, individuella åsikter eller som adresserade etiska överväganden relaterat till incidental findings.

Outcome: 20 studier publicerade 2013-2020 inkluderades, med totalt över 76749 studiepersoner. Majoriteten av studierna begränsade rapportering till incidental findings till antingen heterozygoti för autosomalt dominant varianter, eller hemizygoti/homozygoti/compound heterozygoti för autosomalt recessiva varianter. (X-bundna varianter nämns inte, vilket kan indikera att dessa inte diskuterats i ingående studier, alternativt att de inkluderas i begreppet "hemizygoti för autosomalt dominant varianter", även om det inte är korrekt terminologi). Frekvensen av incidental findings varierade mellan som lägst 0,59% i en studie och som högst 17% i en studie. För 19 studier fanns möjlighet att se data enbart avseende incidental findings i gener i ACMGs lista (56/59 gener), där frekvenser mellan 0,59% och 10,3% sågs. De två studier som rapporterade totalt högst frekvens rapporterade frekvens på 17% resp 12,6%. Om dessa två studier exkluderas ses hos kvarvarande 18 studier en frekvens mellan 0,59% och 6,6%. Medianfrekvensen i kohorter med misstänkt "Mendelian disease" var högre (4,2%) än i populationsbaserade kohorter (1,85%).

Discussion: Författarna diskuterar kring att trots att de begränsade artikelurvalet till studier som inkluderat åtminstone ACMGs lista så sågs det stor spridning mellan studier i både definition av genlista såväl som definition av actionability. Det bör noteras här att den studie som rapporterade frekvens av incidental findings på 17% definierat sin genlista som "Genes associated with Mendelian disease in the Online Mendelian Inheritance in Man database". Samma studie rapporterade dock en frekvens på 8,5% begränsat till ACMG 56/59, vilket också ligger i det högre spannet jämfört övriga ingående studier. Det förekom variation i variantfiltrering och -tolkning som kan ha påverkat frekvensen av sekundära fynd. Diskussion kring svårigheter i att generalisera resultat relaterat till möjliga skillnader mellan populationer, där databaser ser högre representation av vissa populationer.

Övrig relevant litteratur

Amor, David J., Lyn S. Chitty, and Ignatia B. Van den Veyver. "Current Controversies in Prenatal Diagnosis 2: The 59 Genes ACMG Recommends Reporting as Secondary Findings When

Sequencing Postnatally Should Be Reported When Detected on Fetal (and Parental) Sequencing.” *Prenatal diagnosis* 40.12 (2020): 1508–1514. Print.

Basel-Salmon L, Ruhrman-Shahar N, Orenstein N, Levy M, Lidzbarsky GA, Batzir NA, Lifshitz-Kalis M, Farage-Barhom S, Abel G, Petasny M, Brabbing-Goldstein D, Fellner A, Bazak L. Clinically actionable incidental and secondary parental genomic findings after proband exome sequencing: Yield and dilemmas. *Genet Med Open*. 2023 Apr 29;1(1):100813. doi: 10.1016/j.gimo.2023.100813. PMID: 39669250; PMCID: PMC11613716.

Cushman-Vokoun, Allison et al. “Laboratory and Clinical Implications of Incidental and Secondary Germline Findings During Tumor Testing.” *Archives of pathology & laboratory medicine* (1976) 146.1 (2022): 70–77. Print.

Elfatih A, Mohammed I, Abdelrahman D, Mifsud B. Frequency and management of medically actionable incidental findings from genome and exome sequencing data: a systematic review. *Physiol Genomics*. 2021 Sep 1;53(9):373–384. doi: 10.1152/physiolgenomics.00025.2021. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34250816.

Fernández-Castillejo S, Roig B, Melé M, Serrano S, Salvat M, Querol M, Brunet J, Pineda M, Cisneros A, Parada D, Badia J, Borràs J, Rodríguez-Balada M, Gumà J. Opportunistic genetic screening increases the diagnostic yield and is medically valuable for care of patients and their relatives with hereditary cancer. *J Med Genet*. 2023 Dec 21;61(1):69–77. doi: 10.1136/jmg-2023-109389. PMID: 37591735; PMCID: PMC10803988.

Kang SK, Spector-Bagdady K, Caplan AL, Braithwaite RS. Exome and Genome Sequencing and Parallels in Radiology: Searching for Patient-Centered Management of Incidental and Secondary Findings. *J Am Coll Radiol*. 2016 Dec;13(12 Pt A):1467–1472. doi: 10.1016/j.jacr.2016.06.050. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27595197.

Majeed, Safa et al. “International Policies Guiding the Selection, Analysis, and Clinical Management of Secondary Findings from Genomic Sequencing: A Systematic Review.” *American journal of human genetics* 111.10 (2024): 2079–2093. Print.

Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, Gollob MH, Gordon AS, Harrison SM, Hershberger RE, Klein TE, Richards CS, Stewart DR, Martin CL; ACMG Secondary Findings Working Group. Electronic address: documents@acmg.net. ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2022 Jul;24(7):1407–1414. doi: 10.1016/j.gim.2022.04.006. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35802134.

Richards, Jaimie L., PhD, and Knight, Sara J., PhD. “Parents’ Perspectives on Secondary Genetic Ancestry Findings in Pediatric Genomic Medicine.” *Clinical therapeutics* 45.8 (2023): 719–728. Print.

Rost, Carly et al. “Experiences and Lessons Learned by Genetic Counselors in Returning Secondary Genetic Findings to Patients.” *Journal of genetic counseling* 29.6 (2020): 1234–1244. Print.

Appendix: Insamlat bakgrundsmaterial

Enkät svar från SFMGs medlemmar

En enkät gick ut till alla medlemmar i SFMG under hösten 2025, dvs läkare, sjukhusgenetiker och genetiska vägledare. Enkäten innehöll både flervalsfrågor och fritextfrågor. Av SFMGs 212 medlemmar erhöles 20 svar (14 specialister inom klinisk genetik klinisk genetiker, 3 ST-läkare inom klinisk genetik, 1 sjukhusgenetiker, 2 genetiska vägledare).

1. Rapporterar ni sekundära fynd vid er klinik?
 - a. Ja, med begränsningar (t.ex bara actionable findings eller enbart vissa fynd);
 - b. Om man inte rapporterar några sekundära fynd alls, beskriv bakgrunden till detta beslut
 - c. Ibland rapporteras dessa. Individuella beslut ligger bakom, tror jag

2. Beskriv eventuella etiska överväganden som gjordes i samband med beslutet att INTE rapportera några sekundära fynd alls.
 - a. Inga möjliga åtgärder/kontrollprogram/behandling/förebyggande
 - b. cancervariant hos barn med syndrom
 - c. låg penetrans och nedärvd, endast potentiellt sjukdomsorsakande hos eventuell annan individ (X-bundna med anticipation)
 - d. Vi har försökt väga aspekter som risken att skapa onödig oro genom att "påtvingas" icke efterfrågad information mot möjligheten att information om ett bifynd kan leda till känsla av ökad makt över sin egen situation och kanske till och med ha medicinska fördelar för individen. (KG)
 - e. Vet ej - inte varit med i diskussionerna. Men om inget informerat samtycke finns, eller patienten ej informerats om möjligheten till att detta rapporteras, anser jag att det inte bör rapporteras.

3. Om ja med begränsningar; Hur görs bedömningen om ett specifikt fynd ska rapporteras?
 - a. Vi letar inte aktivt efter några sekundära fynd utan de rapporteras bara om de så att säga dyker upp. Grunden är patientens fenotyp och den ligger vanligen bakom vår filtrering.
 - b. Bifynd rapporteras när det kan vara behandlingsbart eller där det finns anledning att undvika att utsätta sig för vissa saker.
 - c. Tex rapporteras om vi finner att man har risk för hörselnedsättning vid aminoglykosidbehandling.

- d. I första hand fynd där preventiva åtgärder kan erbjudas (ACMG) men i vissa fall även fynd där ingen etiologisk behandling finns eller kontrollprogram men fynden har prognostisk betydelse för uppföljning och omhändertagande
- e. T. ex. co-segregerande patogena fynd i en Retinitis pigmentosa-relaterad gen hos ett spädbarn som också har en de Novo mut för Kabuki syndrom.

4. Exempel på hur bedömning görs:

a. Läkarmöte och ronder

- i. Rond med läkare och ibland sjukhusgenetiker
- ii. Vid gemensamt beslut vid läkarmöte
- iii. Diskussion i läkargruppen huruvida rapportering är relevant för patienten, familjen eller leder till några åtgärder (kontroller, us ...)
- iv. Diskussion i läkargrupp, riktlinjer, etisk analys
- v. Bedömning i läkargruppen, beslut dokumenteras och användas som stöd vid bedömning av liknande fynd. Vid behov med hjälp av etisk analysis.
- vi. Efter diskussion på möte med läkare/sjukhusgenetiker.
- vii. Ganska godtyckligt. Blir olika varje gång, beror på vilka läkare som var med på mötet och vem som har starkast åsikter.
- viii. Oftast på ett möte med andra läkare

b. ACMGs lista

- i. Bifynd i de flesta hög penetranta gener (cancer och kardio relaterade, ibland även associerade med neurologiska sjukdomar) rapporteras utan föregående diskussion i stor grupp. Gener som inte finns på ACMG lista tas upp i läkargruppen (förhoppningsvis), beslut protokolförs
- ii. ACMG sekundärfynd lista. Ev ytterligare varianter om hög penetrans och möjlighet till intervention.
- iii. ACMG secondary findings rapporteras alltid. Annat sekundärt fynd efter diskussion med bakjour/insatt senior kollega
- iv. Multidisciplinär bedömning i grupp med kliniska genetiker och sjukhusgenetiker primärt. ACMGs SF-lista används som stöds men följs inte slaviskt. Å andra sidan är det mycket sällan något utanför ACMG-listan diskuteras som potentiellt SF-fynd.
- v. Utgår mycket från ACMGs lista över secondary findings men gör också egna överväganden.
- vi. Bifynd i de flesta hög penetranta gener (cancer och kardio relaterade, ibland även associerade med neurologiska sjukdomar) rapporteras utan föregående diskussion i stor grupp. Gener som inte finns på ACMG lista tas upp i läkargruppen (förhoppningsvis), beslut protokolförs

- vii. ACMG sekundär fynd list. Ev ytterligare varianter om hög penetrans och möjlighet till intervention.
- viii. ACMG secondary findings rapporteras alltid. Annat sekundärt fynd efter diskussion med bakjour/insatt senior kollega
- ix. Multidisciplinär bedömning i grupp med kliniska genetiker och sjukhusgenetiker primärt. ACMGs SF-lista används som stöds men följs inte slaviskt. Å andra sidan är det mycket sällan något utanför ACMG-listan diskuteras som potentiellt SF-fynd.
- x. Utgår mycket från ACMGs lista över secondary findings men gör också egna överväganden.

c. Patogena varianter

- i. Varianter som identifieras (klass 4 och 5) i gener som medför att de är sk bifynd dras på ronder för beslut om de ska rapporteras ut eller ej.
- ii. Vi har en gruppering som hanterar bifynd dvs övriga "remitterar" fynden till denna klinik-interna grupp för bedömning. Enbart klass 4/5 är aktuella för bedömning. Enbart gener på ACMGs lista.
- iii. Bedömning görs utifrån ev. koppling till patientens symtom, den kopplade sjukdomens svårighetsgrad, om fyndet är actionable och vad gäller recessiva anlag tas även hänsyn till anlagsbärfrekvens. Vad gäller analyser som utförts vid externa lab kan vi dock vara begränsade i möjligheten att själv styra rapporteringen då vi enligt rutin alltid bifogar externt svar till vår rapport.

d. Etisk analys

- i. Diskussion i läkargrupp, riktlinjer, etisk analys
- ii. Bedömning i läkargruppen, beslut dokumenteras och används som stöd vid bedömning av liknande fynd. Vid behov med hjälp av etisk analys

5. Om det görs en bedömning av huruvida ett fynd är ett actionable fynd, hur görs den bedömningen?

a. Läkardiskussioner

- i. Medicinsk bedömning som görs av läkare.
- ii. Genom intern diskussion och bedömning. Vi använder ej ACMG-listan.
- iii. Av de läkare som är med på mötet där bifyndet diskuteras. Beror på vilka (överläkare) som närvarade och vad just de tycker.
- iv. Bedömning görs främst utifrån enskild läkarens kunskap om genen och möjliga konsekvenser i familjen. Diskussion i läkargruppen har rådgivande roll, ansvarig läkare tar beslut själv. Ibland rådfrågar vi t.ex. CMMS.
- v. Diskussion i läkargrupp, förekomst av tillgängligt kontrollprogram/behandling eller tydligt relevant vid familjebildning/nästa syskon

b. Multidisciplinära team

- i. Multidisciplinär bedömning i grupp med kliniska genetiker och sjukhusgenetiker primärt. ACMGs SF-lista används som stöds men följs inte slaviskt. Å andra sidan är det mycket sällan något utanför ACMG-listan diskuteras som potentiellt SF-fynd.
- ii. I multidisciplinärt samråd - läkare - sjukhusgenetiker från "bifyndsgrupp"
- iii. Efter diskussion på möte med läkare/sjukhusgenetiker.

c. Litteratur och guidelines

- i. Litteraturstudier. kontakt med kliniker.
- ii. Vi använder oss av ACMGs lista.
- iii. Svaras ut om kontroller eller behandling bedöms som väldigt viktig vid fyndet.
- iv. Är medicinsk behandling möjlig.
- v. Utifrån tidigare rekommendationer, litteratursökningar, kollegornas åsikter/erfarenhet
- vi. Har patienten medicinsk nytta av att veta om sitt bärarskap? Finns behandling eller symptomlindring? Finns stor nytta för familjemedlemmar? Detta kräver en uppsats för att redogöra för hur man tänker i olika situationer.

d. Etisk analys

- i. Diskussion. Ibland formell etisk analys.
- ii. Utifrån etiska principer och det vetenskapliga underlaget för den specifika genen.
- iii. Genom diskussion i läkargruppen först. om ingen beslut diskussion i etiska rådet, vid behov kan andra specialiteter konsulteras.
- iv. I vissa fall görs en djupare etisk analys för att belysa olika intressenter, samt övervägande vad gäller autonomi, göra gott, rättvisa och inte skada.

6. Beskriv gärna etiska överväganden som görs inför dessa bedömningar av fynd

- a. Reflektion över skada/nytta, konsekvenser.
- b. Nyttan för patienten/anhöriga - behandling, prevention. Möjlighet till anpassad uppföljning som kan förbättra omhändertagandet.
- c. Överväger den medicinska vinsten att veta innan symptom bryter ut den oro som denna vetskap kan leda till.
- d. Är det till verklig nytta för patienten vs hur mycket handlar det om personalens ångest att "göra fel" eller "undanhålla information"? Undanträngningseffekter av annan vård. Vad är klinisk genetiks uppdrag - screening verksamhet eller att svara på inremitterandes frågeställning?
- e. Klinisk nytta av kunskapen, och solida data om penetrans/expressivitet är viktigast.

- f. Nyttja för den testade individen vs nytta för familjen (även med hänsyn till psykisk förmåga att ta emot besked),
- g. göra gott och inte-skada-principen, jämlik vård (både mellan fall på kliniken och mot patienter som inte gör genetik, jmf bifynd röntgen),
- h. "vad är vår uppgift" och "vad var ursprunglig frågeställning?"?
- i. Vi gör menprovning, om kunskap kommer påverka familjen negativt
- j. Ålder på patienten. Hur farlig är avvikelsen för patient.
- k. Svaras ut om kontroller eller behandling bedöms som väldigt viktig vid fyndet.
- l. Vi försöker göra en medicinsk risk/nytta-kalkyl för individen.
- m. Vi rapporterar t ex ej recessivt anlagsbärarskap vid bred screening (ej indikation för testningen som gjorts) .

7. Finns det brister i de etiska övervägandena och reflektionerna?

- a. Diskussion genomförs men inte på ett tydligt strukturerat/standardiserat sätt, varför man kan känna oro för att bedömningen kan bli olika från fall till fall och var patienten råkar bo.

- b. Ingen formell "etisk analys" görs.

- c. Det bör beaktas om patienten fått adekvat genetisk vägledning, och förstått konsekvenserna av genetisk testning inklusive tagit ställning till rapportering av bifynd.

8. Gör ni någon skillnad i hantering och rapportering beroende på om det gäller ett dominant eller recessivt anlag? (Ja=8, nej=1, I vissa fall=3)

a. Recessiva anlagsbärarskap rapporteras ej ut

- i. Rapporterar inte heterozygota varianter vid recessiv sjukdom.
- ii. Anlagsbärarskap för recessiv sjukdom finns hos alla i befolkningen och vi bedriver ej screeningverksamhet. Skapar stort vårdbehov i familj med relativt liten risk för sjukdom - blir undantränningseffekter om vi svarar ut heterozygota anlagsbärare som bifynd.
- iii. Anlagsbärarskap för recessiv sjukdomar rapporteras i princip inte
- iv. Recessiva arv rapporteras generellt inte.
- v. Det avgörande är om avvikelsen är patientens specifika egna hälsa vilket anlagsbärarskap inte är.
- vi. Vi rapporterar t ex ej recessivt anlagsbärarskap vid bred screening (ej indikation för testningen som gjorts)
- vii. Vi rapporterar nästan aldrig ut heterozygot bärarskap som bifynd
- viii. Vi rapporterar inte ut bärarskap som SF. Så för recessiva anlag skulle vi endast rapportera bialleliskt fynd.

- ix. Heterozygot anlagsbärarskap för autosomalt recessiv sjukdom rapporteras ej.
- b. Undantag av rapportering av recessiva anlag
 - i. Rapporterar inte heterozygota varianter vid recessiv sjukdom.
 - ii. Anlagsbärarskap för recessiv sjukdom finns hos alla i befolkningen och vi bedriver ej screeningverksamhet. Skapar stort vårdbehov i familj med relativt liten risk för sjukdom - blir undantränningseffekter om vi svarar ut heterozygota anlagsbärare som bifynd.
 - iii. Anlagsbärarskap för recessiv sjukdomar rapporteras i princip inte
 - iv. Recessiva arv rapporteras generellt inte.
 - v. Det avgörande är om avvikelserna är patientens specifika egna hälsa vilket anlagsbärarskap inte är.
 - vi. Vi rapporterar t ex ej recessivt anlagsbärarskap vid bred screening (ej indikation för testningen som gjorts)
 - vii. Vi rapporterar nästan aldrig ut heterozygot bärarskap som bifynd
 - viii. Vi rapporterar inte ut bärarskap som SF. Så för recessiva anlag skulle vi endast rapportera bialleliskt fynd.
 - ix. Heterozygot anlagsbärarskap för autosomalt recessiv sjukdom rapporteras ej.
 - x. Bärarskap av recessiva anlag rapporteras endast beroende på kontext, d.v.s konsanguinitet eller bärarfrekvens i populationen
 - xi. Vad gäller recessivt anlag tar vi alltid hänsyn till anlagsbärarfrekvensen, och självklart tar vi hänsyn till om anlaget påvisats i heterozygot eller homozygot form eller tillsammans med annan variant i samma gen.
 - xii. Recessiva anlag (bifynd) är vi mer restriktiva med att svara ut. Beror på situationen.
 - xiii. Vi rapporterar inte anlagsbärarskap för sällsynta AR tillstånd. Dock diskuteras CF fall och bärarskap (AR tillstånd) hos både föräldrarna till ett index (Trio analys) som inte är drabbat då det innebär högre upprepningsrisk för annat tillstånd i familjen. Samma för co-segregerande X-bunden åkomma.
 - xiv. Vi rapporterar sällan recessiva anlag. Men det händer vid tex CF. Här skulle en nationell konsensus vara bra att kunna luta sig emot
 - xv. Recessiva anlag är ju i regel inte relevant att rapportera. Kan bara komma på något enstaka tillfälle som vi gjort det och det var en trio där båda föräldrar bar på anlag för allvarlig sjukdom (barnet som analyserades var friskt avseende detta).
- 9. Gör ni någon skillnad i hantering och rapportering beroende på om det gäller ett prenatal eller postnatal analys?
 - a. Ja
 - i. Tröskeln är betydligt högre vid prenatal analys.

- ii. Mer restriktiva med att svara ut prenatala fynd.
 - iii. Vi rapporterar inte CNVs som representerar susceptibilitetsfaktorer för neurodevelopmental tillstånd eller som ej kan förknippas med UL fynd hos foster. Vi har en disclaimer ang detta i arraysvaret.
 - iv. Vi rapporterar i princip inte prenatala SF.
 - v. Krävs mer allvarlig sjukdom för att rapportera prenatalt
 - vi. Vid prenatala analyser är det svårare generellt att göra genotyp-fenotyp korrelationer. Vi försöker begränsa analysen till genpaneler baserade på fostrets symptom.
- b. Nej
- i. Skulle säga nej. Dock görs mer begränsad analys prenatalt så det är oerhört sällsynt att vi skulle hamna i situationen att man behöver överväga det
- c. I vissa fall
- i. Vi gör inte WGS på foster så det var inte relevant
 - ii. Inte genom någon fastslagen rutin, men vi är nog generellt något mer konservativa med att svara ut bifynd när det gäller prenatal analys och dessa fall blir nog oftare föremål för intern diskussion

10. Följer ni några specifika guidelines/riktlinjer för rapportering av sekundära fynd?

Ja=11, Nej=4, Vet ej=5

- a. Ja
- i. 8 använder ACMGs lista eller egen lista/riktlinjer utifrån ACMG som grund
 - ii. 1 har en intern riktlinje vad gäller hantering av bifynd
 - iii. För cancerfynd kan man ha stöd av ESMO rekommendationer / SFMG PM om fynd via klinisk patologi.
- b. Nej
- i. Bifynd identifieras ffa vid sk trioanalyser, där alla OMIM gener analyseras. Dessa patienter har fått genetisk vägledning och samtyckt till analys. Vid analys av genpaneler är det i undantagsfall som sk bifynd identifieras.
- c. Vet ej
- i. Hade verkligen önskar just specifika guidelines som var nationella eller ännu hellre internationella.

11. Vem ger vägledning ?

- a. Medarbetare klinisk genetik

- i. Detta gäller inför sk trio-analys. Vi får även prover och remisser från externa remittenter för analys av begränsade genpaneler. De får i dessa fall information från läkare utanför Klinisk genetik.
- b. Det varierar
- i. Ofta inremittetande klinik inför analys för allmänna frågeställningar inkl. syndromala tillstånd. Sedan erbjuds genetisk vägledning på vår klinik vid positivt fynd. Klinisk genetiker/genetisk vägledare informerar inför riktade analyser hos anhöriga som kallas för vägledning på kliniken. Standardiserad process inom cancergenetiska mott.
- ii. Den som beställer laboratorieanalysen ansvarar primärt för information. Stödmaterial finns framtaget, och det finns alltid möjlighet att remittera en patient som så önskar till klinisk genetik för pretest-information.
- iii. Ibland beställer remitterande kliniker provet
- iv. Vem som träffar/handlägger patienten och beställer analysen, vanligen är det någon utanför Klinisk genetik om det gäller bred screening
- v. För majoriteten är det medarbetare utanför klinisk genetik.
- vi. Många prover kommer från externa vårdgivare och det ytterst sällan står på remiss att patienten godkänner / eller inte godkänner bifynd
- vii. De flesta patienter informeras av remitterande klinik, men i fall där Klinisk Genetik till exempel träffat patienten för klinisk bedömning innan analys så kan information ibland ges av oss
- viii. Beror på om analys inkommer från annan kliniker eller från oss.
- ix. Den mest seniora överläkare / chefen brukar bestämma vad som ska ske.
- x. Beroende på var patienten följs.
- xi. Det kan vara inremitterande, många kliniker är väl insatta i genetiken som berör deras specialitet. I dessa fall beställer de ofta direkt en analys. I andra fall remitterar de patienten till klin gen mott alt skickar frågeremiss/konsulterar via telefon.

12. Innehåller vägledningen/informationen information om bifynd?

a. Alltid 2

- i. •Alltid är målbilden men det är nog så att det varierar. Sannolikt mer info ges till patienter som testas via oss. Några klinik vet jag lämnar skriftlig information till patienter
- ii. För det mesta ingår en kortfattad information.

b. Ibland 11

- i. Görs ej på onkogenetik då vi använder paneler, tror det informeras mer på allmängenetik vid bredare analys
- ii. Sekundära fynd uppstår mest i samband med breda analyser som helgenom Trio för syndromala tillstånd. Inremitterande klinik och patienter har tillgång till en blankett med

information om vad analysen innebär inklusive ev. sekundära fynd och hur man hanterar dem.

- iii. I våra rekommendationer och stödmaterial från klinisk genetik ingår det alltid information om SF. För externa inremitterande är det dock svårt att svara på om detta alltid följs.
- iv. Jag är osäker men det är definitivt en brist.
- v. Vi har information skriftlig tillgänglig vid remisser osv men osäker på om den används.
- vi. Vi eftersöker aktivt sekundära fynd vid analys med onkoscreening om patienten önskar det. Screenar då alltid BRCA1/2, MLH1, MSH2, MSH6, APC och MUTYH (biallelisk). Då ges information om den möjligheten. Uppskattar att 95-98 % tackar ja.
- vii. Ja, om patienten provtas via klinisk genetik
- viii. Framförallt vid Trio analyser.
- ix. Om utredningen görs på klinisk genetik så informeras pat i högre utsträckning om sekundära fynd, tror jag.
 - c. Aldrig 0
 - d. Vet ej 5
- i. Om vägledning ges via Klinisk genetik, ges denna info, annars vet vi inte
- ii. Alltid när information ges från medarbetare vid Klinisk Genetik. Vet ej om denna information ges av medarbetare på remitterande kliniker.

13. Är det någon skillnad i informationen beroende på om det är pre- eller postnatal testning?

- a. Ja
 - i. Det är i praktiken nästan uteslutande vid postnatal testning som detta är en fråga.
 - ii. Prenatala analyser går oftast inte via Klinisk Genetik utan via fostermedicin.
 - iii. Det ges begränsad information om genetisk utredning i prenatal setting
- b. Nej
 - i. Egentligen borde det inte vara det
 - ii. Vi utför ännu inte helgenom Trio prenatalt. Enbart array och ev. begränsade paneler utifrån fostrets fenotyp.
- c. Vet ej
 - i. Vi träffar inte patienter inför prenatala screeninganalyser.
 - ii. Det varierar nog.

14. Ger vägledningen/informationen och samtycket möjlighet till val för patienten kring rapportering av sekundära fynd?

a. Nej 8

- i. Vi har inte några samtycken, bara information som vid all övrig vård i Sverige.
- ii. Tidigare brukade vi erbjuda opt-in/opt-out vad gäller sekundära fynd vid exom-/genomsekvenseringar, men upplevelsen blev att detta dels var krångligt administrativt men också att det inte självklart var till nytta för patienterna, då det upplevdes att detta är mycket svårt att ta ställning till. Det är svårt för en patient att veta vad man egentligen tackar ja eller nej till i den situationen, och etiskt kan man också argumentera för att beslutet om huruvida ett visst fynd ska rapporteras är ett medicinskt beslut och att det är orättvist mot patienten att lägga över det ansvaret från professionen till patienten själv. Särskilt i en situation innan analys där det ännu inte finns något resultat och ett ev. bifynd är rent hypotetiskt.
- iii. Om patienten själv signalerar att den inte vill känna till bifynd journalförs detta och respekteras

b. I vissa fall

- i. Verksamheten beslutar om ett sk bifynd ska rapporteras.
- ii. Vid vägledning genom Klinisk genetik
- iii. I princip inte men man skulle nog vara lyhörd om en patient har en stark åsikt om det

c. Vet inte

- i. Jag tror inte det, åtminstone inte konsekvent, det borde göras.
- ii. Tycker att i kliniska sammanhang är det problematiskt med alternativet "opt out" och att det kanske inte skulle finnas för vissa actionable fynd. Samtidigt har kollegerna från andra specialitet att de upplever information om ev bifynd som svårt.
- iii. Inte när jag vägleder

15. Vilka utmaningar/svårigheter ser du med handläggning/rapportering/vägledning avseende sekundära fynd i din kliniska vardag?

- a. Väga in nyttan mot ev. onödig oro om man ändå inte kan påverka utvecklingen
- b. Prenatala situationer
- c. Underbemanning och tidsbrist
- d. Resursbrist vad gäller information/vägledning till patienter
- e. Avsaknad av nationella riktlinjer. Resonerar och rapporterar vi utifrån samma principer nationellt?
- f. Stor inter-/nationell variation, saknas samsyn, bristande information och informerat samtycke.

16. Ser inga stora utmaningar

- a. Väldigt få utöver att man hade önskat bättre underlag för incidentellt upptäckta varianter för att kunna ge bättre information i efterhand.
- b. Jag ser inga direkta svårigheter. Jag tycker vi ska svara ut bifynd och diskutera att aktivt leta efter dem. Jag anser att vi själva gör situationen svårare än den är.
- c. Inga större utmaningar på det sätt vi arbetar nu (mycket konservativ rapportering av SF)
- d. Upplever inte det utmanande. Är vi osäkra så diskuterar vi med kollega/ i grupp.
- e. Inga stora. Däremot finns det en del läkare som tycker att det är obehagligt (för dem själva) att berätta för patienten att man hittat ett bifynd.
- f. Inga större utmaningar, men det hade varit bra med en konsensus som följs allmänt i Sverige.
- g. Generellt finner vi relativt lite bifynd/sekundära fynd. Tycker vi har ett bra format för att hantera de fallen. Det vore dock bra om vi nationellt har samsyn kring hur vi hanterar olika fynd. •Brist på riktlinjer så att alla skulle göra likadant, olika information kan ev ges till proband innan testing
- h. •Stor inter-/nationell variation, saknas samsyn, bristande information och informerat samtycke. Etiskt utmanande
- i. •Ovan, dvs. att det kan bli väldigt olika handläggning beroende på vem som rapporterar eftersom tydliga guidelines saknas.
- j. •Svårt att hålla en konsekvent linje (kanske önskvärt med viss anpassning till situationen); svårt att vara uppdaterat på det senaste inom samtliga områden
- k. •Att det saknas guidelines kring vilka fynd som ska svaras ut och att det kan bli olika beroende på vem som svarar ut.

17. Brist på internationella och internationella riktlinjer

- a. Brist på riktlinjer så att alla skulle göra likadant, olika information kan ev ges till proband innan testing
- b. Stor inter-/nationell variation, saknas samsyn, bristande information och informerat samtycke. Etiskt utmanande
- c. Ovan, dvs. att det kan bli väldigt olika handläggning beroende på vem som rapporterar eftersom tydliga guidelines saknas.
- d. Svårt att hålla en konsekvent linje (kanske önskvärt med viss anpassning till situationen); svårt att vara uppdaterat på det senaste inom samtliga områden
- e. Att det saknas guidelines kring vilka fynd som ska svaras ut och att det kan bli olika beroende på vem som svarar ut.

18. Vilka etiska utmaningar upplever du gällande
handläggning/rapportering/vägledning av sekundära fynd?

- a. Osäkert om proband har förstått/informerats om möjlighet till sekundära fynd innan testning och i vilken utsträckning
- b. Alltid oklart hur mycket information fick patienten
- c. Konflikten: Patienters rätt att veta det vi ser vid analysen vs inte oroa i onödan.
- d. Att inte pracka på patienten negativ, oåterkallelig vetskap vs att inte undanhålla viktig information
- e. Att det är svårt att bedöma vad som kan skada och inte, och vad som är till nytta, eftersom det är individuellt hur man tar emot informationen. Detta är ett svårt avgörande även om pat fått information om ev bifynd på förhand.
- f. alltid svårt med bedömning av ev nytta mot skada för en annan individ.
- g. Gör vi nytta eller skada för patienten i framtiden.
- h. Är ständigt närvarande när bedömning av analyser görs.
- i. Etiskt utmanande Att det tar mycket tid från andra analyser/patienter
- j. Svåra beslut, det tar tid och diskussion om bifynd kan fördröja provsvar avseende huvudfrågeställning
- k. Skapa onödig oro i vissa situationer eller missa diagnosticera och förenkla handläggningen/uppföljningen om man inte rapporterar vissa fynd med betydelse för prognosen särskilt hos patienter som redan är drabbade av ett sällsynt tillstånd men har också andra co-segregerande tillstånd.
- k. Risk att skapa onödig oro om "fel" fynd rapporteras och samtidigt risk att urholka förtroendet för vården om det skulle uppkomma en situation där det upplevs som att information "undanhållits".
- l. Att screeningverksamhet har strikta kriterier från socialstyrelsen och att det inte är något som vi inom klinisk genetik har fått i uppdrag att utföra. Osäkert kunskapsläge, penetrans för BRCA tex lägre i familj med mutation utan släkthistoria. Mycket handlar mer om läkarens/sjukhusgenetikerns/BMAs ångest än om vad som är till verklig nytta för patienten.

19. Vad skulle behövas för att underlätta/lösa de utmaningar/svårigheter som du upplever?

- a. Fler utbildad personal särskilt fler genetiska vägledare med god kunskap inkl. inom basala genetiska principer inkl. molekyllära aspekter och som kan specialisera sig inom olika områden så som syndronala tillstånd , neurogenetik , kardiogenetik, etc. På det sättet kan man bättre komplettera våra kompetenser och erbjuda vägledning både inför och efter analyser hos en större andel patienter inom rimlig tid.
- b. Jag tror att nationella riktlinjer skulle ha ett värde

- c. Gemensamt nationellt beslut om att inte svara ut bifynd (möjligen med vissa specifika undantag)
- d. Tydliga guidelines, helst nationella.
- e. Digitalisering av remisser och samtycke
- f. Nationella ronder där svåraste frågorna kan lyftas. Samlat kunskapsstöd
- g. Tydliga riktlinjer att luta sig emot.
- h. Riktlinjer som alla följer
- i. Vägledning innan test alltid
- j. Nationella vägledande dokument
- k. Tydliga riktlinjer för läk/SG/GV och tydlig information till patienten om möjliga bifynd innan analysen
- l. kollegiala forum och mera kunskap hur patienter familjer upplever rapportering av bifynd i verkligheten.

UEMS-svar

UEMC Europa sammanställning.

Svarande länder: Estonia, Hungary, Italy, The Netherlands, Georgia, Croatia, Türkiye, Ireland, and Denmark

1) Are you reporting secondary findings from genetic investigations in your country?

Nej – Irland

1. in our own clinical genetic service, we are not requesting or reporting secondary findings. However, non-geneticists are able to order exomes independent of a genetics service, usually from a diagnostic lab in another country, and secondary findings are often reported through those services.
2. we don't do NGS in our country so send out. In clinical genetics we never ask for secondary findings. However, lots of neurologists and other specialists (including some paediatricians) have requested it not knowing what it means (it is a tick box on many commercial lab portals). We end up mopping up the mess left over in our clinic

Ja, alltid - Turkiet, Georgien och Italien

1. If the patient requests and consents, incidental findings within the ACMG criteria are reported. In addition, diseases that may affect the course of the underlying disease and those for which early detection is beneficial and treatable are also reported.

We mostly outsource samples for genetic investigation in the diagnostic labs, because WES is not being performed in Georgia. Most of our patients opt for receiving the secondary findings.

Ja, med begränsningar - Ungern, Estland, Nederländerna, Kroatien och Danmark

1. Secondary findings are discussed on short term in a multidisciplinary team (clinical geneticists, molecular geneticists, if needed also ethical input) and judged if they are actionable (prevention/ medication/ cure available, actionable for family members of recurrence risk). Patients can choose for opt in or opt out for certain findings
2. In prenatal diagnostics, if the secondary result effecting the parents or the next pregnancies.
3. whether to report or not depends on the patient consent to SF, clinical guidelines on SF, and MDT. Actionability is mostly, but not only, ACMG gene list. Actionability can also be prenatal testing for cystic fibrosis or spinal muscular atrophy
4. Only if patient consents (opt-in), only actionable finding following ACMG guidelines (latest version)
5. We have an informed consent where the patient can choose to accept or opt out the secondary findings data.

2) Are there any formal national or regional regulations/legislation covering reporting secondary findings from genetic investigations in your country?

I Nederländerna och Danmark

3) Are there any professional guidelines (local or national) covering reporting secondary findings from genetic investigations in your country?

Nederländerna, Danmark, Italien och Ungern

1. We (the Danish society of genomic medicine - dsmg.dk) have a national guideline that frames handling of secondary findings in different settings. We are very willing to discuss this with you (its in Danish - asume any language model can translate it to swedish/english/...) it is currently under revision, a process that I am in charge of.
2. we DO NOT have guidelines explaining how to reduce risk of SF i the laboratory analysis. These texts are needed if one is doing research on genome data.
3. Document available to those belonging to SIGU Italian Society of Human Genetics. (Se nedan)

4) Are there any governmental guidelines (local or national) covering reporting secondary findings from genetic investigations in your country?

Nederländerna och Ungern (länkar nedan)

Länkar till guidelines och regulations från europeisk enkät

<https://www.vkgn.org/files/13125/Onderbouwing%20Leidraad%20Nevenbevindingen%20v3.0.docx.pdf>

https://www.neak.gov.hu/pfile/file?path=/letoltheto/EOSZEF_letoltheto_doku/002155-2024-az-atfogo-genomikai-vizsgalatok-masodlagos-talalatainak-azonositasa-es-kozlese&inline=true

<https://www.vkgn.org/files/13250/Dutch%20guideline%20for%20disclosure%20of%20incidental%20findings%20during%20genetic%20diagnostic%20testing.pdf>

<https://www.vkgn.org/vakinformatie/richtlijnen-en-protocollen/uitgebreid-genetisch-onderzoek-en-nevenbevindingen/>

https://www.neak.gov.hu/pfile/file?path=/letoltheto/EOSZEF_letoltheto_doku/002155-2024-az-atfogo-genomikai-vizsgalatok-masodlagos-talalatainak-azonositasa-es-kozlese&inline=true

<https://www.vkgn.org/files/13125/Onderbouwing%20Leidraad%20Nevenbevindingen%20v3.0.docx.pdf>