

Præsymptomatisk genetisk testning af børn bør kun foretages ved mulighed for intervention

Janne Bayer Andersen, Birgitte Rode Diness & Karen Brøndum-Nielsen

STATUSARTIKEL

Klinisk Genetisk Klinik,
Kennedy Centret,
Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V06140367

Gentestning med henblik på at påvise genetisk betinget sygdom, anlægsbæretilstand eller sygdomsdisposition er blevet meget udbredt i de seneste årtier. Mulighederne er øget betragteligt efter kortlægningen og sekventeringen af det humane genom i 2003. Der har fra starten været opmærksomhed på og en vis bekymring for de etiske, legale og sociale effekter, herunder informeret samtykke, fortrolighed mht. den genetiske information og de eventuelle konsekvenser af et testresultat for andre familiemedlemmers viden om egen sygdomsrisiko. De psykologiske virkninger af testning er blevet debatteret, og samtidig har man vha. lovgivning og konventioner forsøgt at beskytte borgerne mod genetisk diskrimination.

Når det drejer sig om gentest af børn og unge, har man især haft opmærksomheden rettet mod risikoen for skadevirkninger i form af stigmatisering, fratagelse af barnets selvbestemmelse og risikoen for at udløse følelser af angst og depression.

Disse forhold har medvirket til, at der er fremsat guidelines om anvendelse af gentestning. Området vedrørende især børn er komplekst, men baseres på ganske begrænset evidens. Imidlertid er der en generel konsensus om, at barnets tarv skal være en ledestjerne, og bl.a. FN's børnekonvention er dermed et »moralisk« grundlag. Ofte har guidelines været forud-

gået af omfattende og komplekse debatter med deltagelse af både filosoffer, genetikere, pædiatere, politikere og præster [1-7].

I Danmark findes der ingen lovgivning, som regulerer brugen af genetisk testning af asymptomatiske børn. Det anses dog som god klinisk praksis, at man ikke udfører genetisk testning af asymptomatiske børn for uhelbredelige og ubehandlelige sygdomme, der debuterer i voksenalderen. Et klassisk eksempel er Huntingtons sygdom [5]. Præsymptomatisk gentest for sygdomme, som typisk debuterer i voksenalderen, men som undertiden debuterer i barndommen, udgør imidlertid et gråzoneområde. Det er derfor ofte vanskeligt at tage stilling til, om man skal udføre testning i disse tilfælde.

Det skal pointeres, at der findes flere forskellige typer af genetisk test (**Tabel 1**). En nærmere omtale af diagnostisk testning, anlægsbæretestning og prænatal testning ligger uden for denne artikels fokusområde.

Vi ønsker med denne statusartikel at give et overblik over de eksisterende guidelines og *policy papers* samt lovgivningen vedrørende gentest af børn, med særligt henblik på prædiktiv og præsymptomatisk testning, samt den foreliggende litteratur om psykosociale virkninger heraf. Vi har taget udgangspunkt i guidelines på området fra European Society of Human Genetics [8, 9] og et nyligt publiceret systematisk review [10]. Herfra har vi udvalgt de guidelines fra de største genetiske selskaber i engelsksprogede lande/områder, som er blevet opdateret inden for de seneste fem år, samt relevant litteratur vedrørende de psykosociale virkninger hos børn. Se **Tabel 2** for udvalgte guidelines, konventioner og lovgivning.

Vi konkluderer, at der mangler viden om de psykosociale virkninger, og at de eksisterende guidelines baserer sig på de klassiske medicinske moralregler: ikke skade, gøre det gode og respektere autonomi. Vi opfordrer til, at man skærper opmærksomheden på begrebet barnets tarv i forbindelse med gentest af asymptomatiske børn, og at forskning om psykosociale virkninger øges.

ANBEFALINGER FRA GUIDELINES

I alle guidelines anbefales, at der tilbydes genetisk



FAKTABOKS

Ved præsymptomatisk eller prædiktiv genetisk testning kan sygdomsfremkaldende mutationer påvises hos individer, inden der er tegn på den pågældende sygdom.

For børns vedkommende anbefales der i internationale guidelines generel tilbageholdenhed af testning for uhelbredelige sygdomme, der ikke debuterer i barnealderen.

Britiske, europæiske, amerikanske, og australske guidelines på området gennemgås i denne artikel.

Præsymptomatisk genetisk testning af børn bør som hovedregel kun udføres, hvis det er til gavn for barnet i form af mulighed for medicinsk behandling eller forebyggelse.

Barnets tarv kommer i første række, men begrebet er til fortolkning, især mht. psykosociale aspekter og familiens forhold.

Der mangler empirisk evidens på området vedrørende følger af gentestning af asymptomatiske børn.

Fremtidige guidelines bør udarbejdes i samarbejde mellem kliniske genetikere og læger fra andre specialer.



TABEL 1

Testtype	Eksempler på anvendelse	Kommentarer	Oversigt over anvendelse af genetiske test.
Diagnostisk	Kromosomanalyse af nyfødt med multiple misdannelser Biokemisk analyse bl.a. ved medfødt stofskiftesygdom Molekylærgenetisk test ved mistanke om monogen sygdom som fragilt X-syndrom	Test anvendes i den klinisk diagnostiske proces og giver sjældent anledning til specielle etiske overvejelser, men evt. implikationer for andre familiemedlemmer skal altid overvejes	
Anlægsbærer	Autosomale og X-bundne recessive sygdomme som cystisk fibrose og Duchennes muskeldystrofi Anlægsbærere af balancerede kromosomafvigelser som translokationer	Test er karakteriseret ved som udgangspunkt ikke at give oplysninger af betydning for den testedes eget helbred, men i første række oplysninger om risikoen for en bestemt fænotype i senere generationer Test er oftest led i en genetisk rådgivningsproces Det anbefales generelt, at test af børn udskydes til voksenalder, medmindre de er til umiddelbar gavn for barnet	
Prænatal	Kromosomundersøgelse af moderkageprøve ved forhøjet risiko for Downs syndrom DNA-test af foster i familie med kendt arvelig sygdom	Rådgivning om fosterdiagnostik ligger i rammer af samarbejde med bl.a. føtalmedicin og klinisk genetik	
Prædiktiv/ præsymptomatisk	Huntingtons sygdom Arvelig cancer	Test adskiller sig væsentligt fra diagnostiske test, idet de er karakteriserede ved, at en rask, asymptomatisk person kan opnå viden om sin risiko for at udvikle en bestemt lidelse i fremtiden Prædiktiv: når et testresultat betyder markant øget risiko for at udvikle sygdommen som ved arvelig brystkræft Præsymptomatisk: når et testresultat betyder, at man næsten uundgåeligt vil udvikle sygdommen på et tidspunkt som i Huntingtons sygdom Der er adskillige internationale kliniske guidelines og protokoller Nærværende artikel behandler generelle guidelines i relation til testning af børn	



TABEL 2

Nationalitet	Udarbejdet af	Udgivelsesår	Udvalgte guidelines og lovgivning.
<i>Internationale guidelines</i>			
Europæiske guidelines [8, 9]	European Society of Human Genetics	2009	
Amerikanske guidelines [11, 12]	American College of Medical Genetics og American Academy of Pediatrics	2013	
Britiske guidelines [13]	British Society for Human Genetics	2010	
Australske guidelines [14]	Human Genetics Society of Australasia	2014	
<i>Lovgivning og konventioner med særlig betydning for Danmark</i>			
Den danske sundhedslov [15]	Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse	2010	
Konvention om barnets rettigheder [16]	FN	1989	Ratificeret i Danmark i 1991
Konvention om menneskerettigheder og biomedicin [17]	Europarådet	1997	Ratificeret i Danmark i 1999
Tillægsprotokol omhandlende biomedicinsk forskning [18]	Europarådet	2005	

testning af børn, når testresultatet vil være til medicinsk gavn i form af behandling eller forebyggelsesstrategier. Der er enighed om, at en mulig reduktion af morbiditet eller mortalitet altid vil være i barnets bedste interesse. I **Tabel 3** sammenfattes anbefalinger fra de udvalgte guidelines på de områder, hvor der er uenigheder. Som det fremgår, er der dog forskel på, hvad der medregnes i »medicinsk gavn«.

For sygdomme, der først debuterer i voksenalderen, og hvor der ikke er medicinsk gavn af genetisk testning, anbefales det, at man respekterer barnets fremtidige autonomi og venter, til barnet er modent og kompetent nok til aktivt at kunne deltage i beslutningsprocessen. Dette tidspunkt defineres forskelligt, som det fremgår af Tabel 3. I de amerikanske og britiske guidelines tilføjes det, at testning dog undtages-



TABEL 3

Sammenfatning over anbefalinger vedr. genetisk testning af asymptomatiske børn.

Udarbejdet af	Behandling eller interventioner i barndom muligt og væsentligt: debut i voksenalder eller barndom	Ingen medicinsk gevinst af genetisk testning	
		debut i voksenalder	debut i barndom
American College of Medical Genetics	Testning anbefales Også acceptabelt at udsætte testning, så længe det ikke kompromitterer barnets helbred	Testning anbefales som udgangspunkt ikke Skal udsættes til myndighedsalderen Der kan dog være undtagelser	Der skal udvises særlig respekt og hensyn til forældres ønsker
European Society of Human Genetics	Testning anbefales ved medicinsk gevinst i umiddelbar fremtid Hvis muligt kan det være rationelt at udsætte testning, til det er relevant med behandling/forebyggelse	Testning anbefales ikke Først ved tilstrækkelig modenhed	Testning kan overvejes, hvis det vurderes at være i barnets bedste interesse i psykosocial forstand
British Society for Human Genetics	Testning anbefales ved medicinsk gevinst i umiddelbar fremtid Inkluderer også ophør med kontrolprogram eller for at undgå invasive procedurer/lang række undersøgelser i forbindelse med at stille en diagnose Hvis overvågning/klinisk kontrol først er relevant på et senere tidspunkt, skal testning så vidt muligt udsættes	Testning anbefales som udgangspunkt ikke Først ved tilstrækkelig modenhed Der kan dog være undtagelser	–
Human Genetics Society of Australasia	Testning anbefales ved medicinsk gevinst i umiddelbar fremtid samt i forbindelse med unge menneskers beslutninger vedr. graviditet	Testning anbefales ikke Først ved tilstrækkelig modenhed Gælder også for sygdomme med potentiel debut i alle aldre	Beslutning op til forældre ved tidlig forventet debut

sesvist kan komme på tale hos børn og familier, hvor de psykosociale konsekvenser af uvidenhed om genetisk status er så stor en belastning, at dette kan retfærdiggøre at gennemføre testning.

Ved sygdomme, hvor der ikke er umiddelbart behandlings- eller forebyggelsespotentiale, men hvor debut før voksenalderen må forventes (f.eks. Duchennes muskeldystrofi), og ved sygdomme, der sædvanligvis debuterer hos voksne, men undertiden tillige hos børn (f.eks. hypertrofisk kardiomyopati), foreligger en mere kompleks situation, som kun i begrænset omfang adresseres i de valgte guidelines, ligesom der ikke skelnes konsekvent mellem behandlelige og ikkebehandlelige sygdomme. I de britiske og europæiske guidelines er man enige om, at man kan tilbyde at teste, på betingelse af at det vil være i barnets og familiens bedste interesse i psykosocial forstand, men fordele som ulemper må nøje afvejes, ligesom timingen skal være rigtig. I de australske guidelines anbefaler man ekstrem tilbageholdenhed ved sygdomme med mulig debut både i barne- og voksenalder. I de amerikanske guidelines anbefales det, at man giver stor bestemmelsesret til forældre, når det gælder testning for sygdomme, som debuterer i barndommen.

De forskellige guidelines afspejler vanskeligheden ved at generalisere for alle de forskellige sygdomme, som hver især har deres egen profil mht. opfølgingsprogram, debutalder og forebyggelsespotentiale.

I alle guidelines pointeres det, at grundig gene-

tisk rådgivning er essentiel for, at familien kan træffe en beslutning på oplyst grundlag og give informeret samtykke. I Tabel 4 vises et uddrag af de væsentligste anbefalinger vedrørende genetisk rådgivning.

UNDERSØGELSER AF PSYKOSOCIALE VIRKNINGER

Den psykosociale indvirkning af at udføre genetisk testning hos asymptomatiske børn er dårligt belyst. I en nyligt publiceret oversigtsartikel [20] fandt man 17 studier, som omhandlede dette. I de fleste studier fandt man, at uanset om testresultaterne var positive eller negative, havde gentesten tilsyneladende ikke væsentlig indflydelse på børnenes psykosociale velbefindende.

Men det konkluderedes også, at evidensgrundlaget var sparsomt og kun gav et relativt overfladisk billede pga. metodologisk inkonsistens blandt studierne og små materialer, samt at man i studierne brugte måleredskaber, der var rettet mod alvorligere psykopatologi, hvorfor f.eks. subkliniske virkninger og langtidsvirkninger måske ikke blev opfanget.

Det kan i denne sammenhæng være interessant at se på »brugernes« holdninger. I en hollandsk undersøgelse af udviklingen i holdninger til gentest i de seneste ti år mente 50% af de adspurgte i et borgerpanel, at man inden for 10-15 år ville se gentest af børn for alle sygdomme, inklusive dem, der debuterer senere i livet [21]. Den engelske Genetic Interest Group [22] udtrykte direkte, at det er forældrene, som bedst ved, hvad der er deres barns tarv, og derfor bør have det afgørende ord.

SAMMENFATNING OG EVALUERING AF GUIDELINES

En model for medicinsk etisk analyse er stillingtagen til fire grundlæggende moralske principper/normer: respekt for autonomi, ikke at skade, at gøre det gode samt retfærdighed [23]. Anbefalingerne i de valgte guidelines bygger især på de første tre principper og det sammensatte princip; barnets tarv. Dette overordnede princip reflekteres også i FN's Børnekonvention, artikel 3: »i alle foranstaltninger vedrørende børn, hvad enten disse udøves af offentlige eller private institutioner for social velfærd, domstole, forvaltningsmyndigheder eller lovgivende organer, skal barnets tarv komme i første række«.

De valgte guidelines er desuden i overensstemmelse med Den Europæiske Konvention om Biomedicin, artikel 12, hvori der står, at test, hvormed man kan forudsige genetiske sygdomme, kun må udføres af helbredsmæssige grunde. Dette uddybes i konventionens tillægsprotokol, artikel 10, hvori der står, at genetisk testning af personer, der ikke har evnen til at give informeret samtykke, herunder børn, kun må udføres, hvis det vil være til direkte gavn for personen.

»Tarv«, »helbredsmæssige grunde« og »direkte gavn« er dog alle begreber, som kan fortolkes forskelligt. Selvom der overordnet er bred enighed blandt de valgte guidelines, er der forskellige syn på undtagelser fra princippet om at udskyde testning af uheldelige sygdomme med voksendebut. I de amerikanske guidelines henvises til, at det kan være etisk forsvarligt at gennemføre testning af yngre børn for at lindre stor ængstelse hos forældrene eller for at støtte og hjælpe forældre i beslutninger, som de er helt overbeviste om, er i barnets bedste interesse. Også i de britiske guidelines anvendes et bredere bedste interesse-begreb, hvor den psykosociale kontekst kan retfærdiggøre testning. Herimod mener man i de australske og europæiske guidelines, at kun medicinsk gavn skal indgå i afvejningen. I de europæiske guidelines understreges, at svær ængstelse og usikkerhed hos forældre snarere skal ses som en indikator for at tilbyde yderligere psykologisk støtte og hjælp.

I alle guidelines fremhæves vigtigheden af genetisk rådgivning. Især i de europæiske og australske guidelines er der fokus på medinddragelse af barnet. Medinddragelse af barnet reflekterer artikel 12 i FN's Børnekonvention, som angiver, at barnet skal sikres retten til frit at udtrykke sine egne synspunkter, og at disse synspunkter skal tillægges passende vægt i overensstemmelse med barnets alder og modenhed. Dette princip fremgår også af artikel 6 i Den Europæiske Konvention om Biomedicin: »den mindreåriges synspunkt skal betragtes som en stadig mere afgørende faktor, jo ældre og mere moden vedkommende er« og

af den danske sundhedslov (§§ 15 og 20), der forudsætter patientens informerede samtykke forud for enhver behandling og tillige kræver, at børn informeres og inddrages i drøftelserne af behandlingen på et alderssvarende niveau.

I en fremtidig udarbejdelse af guidelines vil det være hensigtsmæssigt at inddrage en kategori med »gråzoneområderne«, herunder sygdomme, som kan debutere i både barndom og voksenalder. Ligeledes vil større fokus på sygdomsspecifikke guidelines være ønskværdigt, idet genetiske sygdomme adskiller sig på mangeartede vis ud over debuttidspunktet. Multidisciplinært samarbejde mellem kliniske genetikere og læger fra andre specialer er af største vigtighed i processen.

De teknologiske gennembrud inden for genteknologien har medført nye muligheder og nye udfordringer, bl.a. ved fremkomsten af *next generation sequencing* (NGS), som muliggør hurtige undersøgelser af hele eller dele af genomet i klinisk praksis. Dette har affødt en fornyet debat om test af børn, herunder screening af nyfødte. Der er for nylig kommet guide-

TABEL 4

Uddrag af anbefalinger vedr. genetisk rådgivning^a i forbindelse med håndtering af gentestning af børn.

Udarbejdet af	Anbefaling
American College of Medical Genetics European Society of Human Genetics	Der opfordres til, at man ud over forældrenes informerede samtykke om muligt får en tilkendegivelse/godkendelse fra barnet
American College of Medical Genetics Human Genetics Society of Australasia	Rådgivningen skal indeholde fyldestgørende information om begrænsninger af genetisk viden og behandlingsmuligheder samt information om potentiel psykologisk skadevirkning, stigmatisering og diskrimination Rådgivningen skal være i et sprog, som barnet og forældrene kan forstå, og skal desuden indeholde information om, at genetisk testning af et barn kan afsløre information om andre familiemedlemmer (genetisk status, nonpaternitet etc.)
European Society of Human Genetics British Society for Human Genetics Human Genetics Society of Australasia	Man må være opmærksom på uoverensstemmelser imellem forældres og barnets meninger, og at et barn måske ikke er i stand til frit at udtrykke sine meninger i forældrenes nærvær
Human Genetics Society of Australasia	Det anbefales, at man altid taler med barnet både med og uden forældrenes tilstedeværelse
British Society for Human Genetics	Diskussioner med forældre og børn bør fokusere på timingen af en test mere end på, om den skal udføres eller ej

a) Genetisk rådgivning er en proces, som hjælper personer til at forstå og håndtere medicinske, psykologiske og familiære implikationer af det genetiske bidrag til sygdom. Delelementer er: 1) fortolkning af familiehistorie, medicinske data og risikoformidling, 2) oplysning om nedarvning, gentest, behandling og forebyggelse samt resurser og forskning, 3) rådgivning med henblik på at fremme valg på informeret grundlag og hjælp med at håndtere den genetiske tilstand/sygdom [19].

Børn skal høres og medinddrages ved gentestning, og informationen skal tilpasses deres alder og modenhed (modelfoto).



lines på området [6, 7, 24]. Selvom disse problemstillinger er kvalitativt forskellige fra dem, som denne artikel omhandler, vil den hurtige udvikling nødvendiggøre løbende vekselvirkning mellem de to diskussionsfelter og hyppige opdateringer af guidelines vedrørende test af børn.

Der er i dag fokus på, at kliniske guidelines skal være evidensbaserede. De negative psykosociale konsekvenser af gentestning af børn er dårligt belyst, men kan omfatte angst, stress, depression og selvmord, skyldfølelse, overbeskyttelse og ændrede forventninger til barnet fra forældrenes side, diskrimination og stigmatisering samt negativ indflydelse på hele familiens velbefindende. Potentielt psykosocialt gavn ved at udføre en test omfatter lettelsen ved at få en afklaring, mindre angst og usikkerhed samt mulighed for bedre at kunne lave realistiske fremtidsplaner [8, 11, 14].

I forhold til gavn og skade vil mere og bedre forskning nok kunne bidrage til afklaring, og vi anbefaler, at de klinisk genetiske afdelinger inddrager dette forskningsområde, men konflikten imellem princippet om at gøre det gode/ikke gøre skade versus princippet om respekt for autonomi kan ikke afgøres på denne vis.

SUMMARY

Janne Bayer Andersen, Birgitte Rode Diness & Karen Brøndum-Nielsen:

Presymptomatic genetic testing in minors should only be performed when intervention is possible
Ugeskr Læger 2014;176:V06140367

Presymptomatic genetic testing in minors is subject to debate. We reviewed guidelines on the subject from four large medical genetics societies. A general consensus exists regarding presymptomatic testing with the main justification for such testing being the direct benefit to the child through medical intervention or preventive measures. The child's best interest is central, but there is disagreement as to whether psychosocial and familial aspects should be included in this concept. Empirical evidence is lacking. We recommend increased awareness regarding the complexity of this issue.

KORRESPONDANCE: Janne Bayer Andersen, Klinisk Genetisk Klinik, Kennedy Centret, Gamle Landevej 7, 2600 Glostrup.
E-mail: jannebayerandersen@gmail.com

ANTAGET: 22. oktober 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. december 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Jette Bune Rasmussen takkes for fotoredigering.

LITTERATUR

- Clarke AJ. The genetic testing of children. Oxford: BIOS Scientific Publishers Limited, 1998.
- Clarke AJ. Managing the ethical challenges of next-generation sequencing in genomic medicine. *Br Med Bull* 2014;111:17-30.
- Duncan RE. Predictive genetic testing in young people: when is it appropriate? *J Paediatr Child Health* 2004;40:593-5.
- Ries NM, LeGrandeur J, Caulfield T. Handling ethical, legal and social issues in birth cohort studies involving genetic research: responses from studies in six countries. *BMC Med Ethics* 2010;11:4.
- Det Etske Råd. Gennemundersøgelse af raske – redegørelse om præsymptomatisk gendiagnostik. København: Det Etske Råd & Københavns Universitet, 2000.
- Det Etske Råd. Genomundersøgelser – etiske dilemmaer i diagnostik, i forskning og direkte til forbrugeren. København: Det Etske Råd, 2012.
- Green RC, Berg JS, Grody WW et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15:565-74.
- Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC et al. Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG Recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009;17:711-9.
- Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2009;17:720-1.
- Borry P, Stultiens L, Nys H et al. Presymptomatic and predictive genetic testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Clin Genet* 2006;70:374-81.
- Ross LF, Saal HM, David KL et al. Technical report: ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med* 2013;15:234-45.
- Ethical and Policy Issues in Genetic Testing and Screening of Children. Committee on Bioethics, Committee on Genetics, and, The American College of Medical Genetics and, Genomics Social, Ethical and and Legal Issues Committee. *Pediatrics* 2013;131:620.
- Report on the genetic testing of children 2010. British Society for Human Genetics, 2010. www.bsgm.org.uk/media/678741/gtoc_booklet_final_new.pdf (7. okt 2014).
- Pre symptomatic testing in children and young adults. Human Genetics Society of Australasia, 2014. www.hgsa.org.au/documents/item/244 (22. okt 2014).
- Sundhedsloven (Lovbekendtgørelse nr 913 af 13/07/2010). København: Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2010.
- United Nations. Convention on the Rights of the Child, 1989.
- Council of Europe. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo: Council of Europe, 1997.
- Council of Europe. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research. Strasbourg: Council of Europe, 2005.
- Resta R, Biesecker BB, Bennett RL et al. A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns* 2006; 15:77-83.
- Wade CH, Wilfond BS, McBride CM. Effects of genetic risk information on children's psychosocial wellbeing: a systematic review of the literature. *Genet Med* 2010;12:317-26.
- Henneman L, Vermeulen E, van El CG et al. Public attitudes towards genetic testing revisited: comparing opinions between 2002 and 2010. *Eur J Hum Genet* 2013;21:793-9.
- Dalby S. GIG response to the UK Clinical Genetics Society report "The genetic testing of children". *J Med Genet* 1995;32:490-1.
- Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. 6th ed. New York: Oxford University Press, 2009.
- van El CG, Cornel MC, Borry P et al. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2013;21:580-4.