

## GENETIČKA TESTIRANJA KOD DJECE BEZ ZNAKOVA BOLESTI

European Journal of Human Genetics advance online publication: 11. March 2009;doi:10.1038/ejhg.2009.25

<sup>1</sup> Pascal Borry\*; Gerry Evers-Kiebooms <sup>2</sup>, Martina C Cornel <sup>3</sup>, Angus Clarke <sup>4</sup> and Kris Dierickx <sup>1</sup>  
ispred Javnog i Stručnog Odbora Europskog društva za humanu genetiku

<sup>1</sup> Research Fund Flanders, Centre for Biomedical Ethics and Law, Faculty of Medicine, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium

<sup>2</sup> Psychosocial Genetics Unit University Hospitals, Center for Human Genetics, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium

<sup>3</sup> Community Genetics, Department of Clinical Genetics/EMGO Institute, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands The Netherlands;

<sup>4</sup> Institute of Medical Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Heath Park, Wales Park

### **Temeljna razmatranja preporuka Europskog društva za humanu genetiku**

Iako su različite smjernice i odrednice etičkih aspekata genetičkih testiranja kod djece bez znakova bolesti razmatrane u prošlosti, Europsko društvo za humanu genetiku nije utemeljilo odrednice izravno fokusirane na ovaj vid genetičkih testiranja.

Ovaj je članak poslužio kao temeljni dokument za kreiranje službenih preporuka Javnog i Stručnog odbora Europskog društva za humanu genetiku. Ovaj temeljni dokument prvenstveno donosi neka općenita

u djece. Ovaj tekst je početna točka za temeljni obrazac koji je pripremljen i potkrijepljen različitim tipovima dokaza.

Prvo, ovaj se tekst temelji na postojećim preporukama o prediktivnom genetičkom testiranju djece i nositelja mutacija, a cilj mu je utvrditi područja oko kojih postoje nedoumice <sup>1,2</sup>.

Drugo, proučavana je literatura o medicinsko-etičkim i medicinsko-legalnim aspektima prediktivnih genetičkih testiranja u djece, nositelja mutacija, položaju djece i pravima pacijenata <sup>5-9</sup>.

Treće, proveden je sustavni pregled literature radi dobivanja informacija o mišljenju različitih interesnih skupina (djece, zdravstvenih radnika, roditelja i rođaka zahvaćenih pojedinaca) prema genetičkim testiranjima u djece bez znakova bolesti <sup>10,11</sup>.

Četvrto, dobivena su mišljenja kliničkih genetičara iz Europe prema genetičkim testiranjima djece <sup>12-14</sup>.

U 2007. godini kontaktirani su javni i profesionalni odbori ESHG-a radi dobivanja preporuka za ovo područje. Preporuke se zasnivaju na odlukama sa sastanka PPPC-a, koji je održan tijekom konferencije u Nici (lipanj 2007.) i *ad hoc* odbora sastavljenog od članova Pascala Borryja (Eurogentest), Krisa Dierickxa (Eurogentest), Angusa Klarkea, Gerryja Eversa Kieboomsa (PPPC) i Martine Cornel (PPPC). Ovaj *ad hoc* odbor sastao se 15. studenog 2007. da bi raspravio o prvom prijedlogu za temeljni obrazac i preporuke koje je pripremio Pascal Borry pod nadzorom Krisa Dierickxa. O prepravljenoj verziji raspravljalo se na sastanku PPPC-a u Amsterdamu (travanj 2008.) i u Barceloni (lipanj 2009.) Da bi se izbjeglo ponavljanje tema o kojima se već svugdje raspravljalo, preporuke su sastavljene prema navedenim publikacijama.

## **Općenita razmatranja**

### **Koncept najvećih dobrobiti**

Uloga biomedicinske etike je općepoznata i njeno se djelovanje može provoditi samo ako je pacijent upoznat sa ciljem, prirodom, rizikom i posljedicom djelovanja te ako da slobodan pristanak <sup>15</sup>. Kad govorimo o odlukama glede brige o zdravlju, a odnose se na djecu, koncept najveće dobrobiti ima mnogo važnije mjesto od onog informiranog pristanka. Roditelji su odgovorni za svoju djecu i imaju pravo donositi odluke u njihovo ime. Ovaj se koncept ne razlikuje od onoga u kojemu roditelji donose odluke o genetičkom testiranju djece. Ova odgovornost uključuje moralna i legalna prava roditelja da donose odluke o zdravlju svoje djece. U većini slučajeva budući da roditelji najviše brinu o djeci i znaju što je najbolje za njih, od njih se očekuje da donose najbolje odluke, vođeni idejom najvećih dobrobiti za dijete <sup>16</sup>. Ovaj se koncept često primjenjuje u literaturi o etici i međunarodnim dokumentima, iako postoje nesuglasice o tome bi li on trebao biti standard u donošenju odluka o zdravstvenoj skrbi koja se odnose na djecu, jer općeniti koncept prema kojemu je kreiran, često stvara poteškoće u konkretnim slučajevima (razlika u pojmovima dobrobiti u fizičkom pogledu te socijalnom, psihološkom i emocionalnom nerijetko je razlog sukoba) <sup>17-25</sup>. Članak 3.1 Konvencije o pravima djeteta određuje uvjete da u svim djelovanjima koja se odnose na djecu, bez obzira na to poduzimaju li ih privatne ili javne zdravstvene ustanove, sud ili zakon, administrativni autoriteti ili zakonodavne institucije, treba uvijek razmatrati što je najbolje za dijete <sup>26</sup>.

genetičkih testiranja, mišljenje djece treba uzeti u razmatranje kao predodređujući čimbenik proporcionalno njihovoj dobi i zrelosti. Sva se djeca ne razvijaju u istom smjeru. Djeca iste dobi mogu imati različit stupanj razvoja i zrelosti. Stoga, s obzirom na ovu činjenicu, kompetentnost djece treba procjenjivati od djeteta do djeteta. Proces donošenja odluka trebao bi što više uključivati djetetovu procjenu ili suglasnost. Pod suglasnošću se podrazumijeva da zdravstveni djelatnik treba pomoći oboljelom djetetu da stekne svijest o prirodi svog stanja u skladu s dobi; treba reći djetetu što može očekivati od testa ili liječenja te napraviti kliničku procjenu njegovog razumijevanja postojeće situacije i čimbenika koji utječu na njeno prihvaćanje (da li postoje izvanjski čimbenici koji stvaraju pritisak da se testiranje ili liječenje ne provedu). Treba se zauzeti za to da pacijentovo prihvaćanje odgovarajućeg testiranja i liječenja bude odraz njegove dobre volje<sup>30</sup>.

Kako se djeca razvijaju trebala bi postati primarni skrbnici o svom zdravlju i primarni partneri u donošenju odluka. Prema tome, oni su ti koji bi trebali davati suglasnost. To bi trebalo uključivati sljedeće: primanje objašnjenja za svoje stanje od zdravstvenih djelatnika na njima razumljivom jeziku, osobitosti dijagnostičkih procedura i liječenja, vjerojatnost njihovog ishoda, postojanje benefita i vjerojatnost rizika preporučenih alternativnih načina liječenja (uključujući i izbor neliječenja), procjenu djetetovog nerazumijevanja gore navedenih informacija, procjenu kapaciteta pacijenta ili skrbnika za donošenje odluka, i osiguranje da ukoliko je to moguće postoji mogućnost drugog izbora bez prisile ili manipulacije<sup>30</sup>.

Europsko zakonodavstvo je s obzirom na intervencije u području zdravlja djece različito u različitim europskim zemljama<sup>8</sup>. Kako god, na europskoj razini Europska konvencija o ljudskim pravima i biomedicini sadrži posebnu odredbu, Članak 6, namijenjen zaštiti prava osoba koje ne mogu dati pristanak. Paragraf 2, ovog članka utvrđuje uvjete kojima prema zakonu djeca nemaju dovoljno kapaciteta za davanje pristanka na intervencije i u tom slučaju intervencija se može izvesti samo nakon pristanka njihovog opunomoćenika, osobe ili tijela koje je određeno zakonski. Mišljenje djece treba uzimati u obzir proporcionalno s dobi i postizanjem zrelosti. U pogledu očuvanja autonomije osobe s obzirom na zdravstvene intervencije, «Izvjestaj o objašnjavanju» utvrđuje uvjet da u određenim okolnostima u kojima se procjenjuje ozbiljnost i priroda intervencije pri donošenju konačne odluke treba uvažavati mišljenje djeteta, kao i djetetovu dob i sposobnost razumijevanja. U skladu s «Izvjestajem o objašnjavanju», u pojedinim slučajevima može se čak i zaključiti da bi pristanak trebao biti nužan ili u najmanju ruku dovoljan za pojedine intervencije. U skladu s navedenim, preporuka se odnosi na Članak 12, Konvencije Ujedinjenih Naroda o pravima djeteta, koja utvrđuje uvjet da: «Države članice trebaju djetetu koje je sposobno dati svoju viziju situacije omogućiti da se može izraziti u svakom pogledu koji ga zahvaća. Pogled na situaciju koji dijete ima procjenjuje se s obzirom na dob i zrelost djeteta. Prema tome, genetička testiranja koja se mogu odgoditi do dobi u kojoj dijete može sudjelovati u procesu odlučivanja, treba odgoditi kako bi se omogućilo da dijete realizira svoja htijenja prilikom procesa odlučivanja.

izvjestila da godinu dana nakon utvrđivanja statusa nositelja tijekom provođenja novorođenačkog screeninga, 15 % obitelji nije bilo sigurno da li status nositelja implicira zdravstvene poteškoće<sup>48</sup>. Vjerojatnost je velika da ovi roditelji neće biti u stanju prenijeti na potomstvo valjanu informaciju o genetičkom riziku. Djeca u ovim obiteljima bi mogla napraviti iste pogrešne procjene i vjerovati da jesu ili da će postati bolesna. Roditelji na taj način mogu djecu integrirati u društvo kao bolesnike<sup>36</sup>. Postoje dokazi koji govore da unatoč činjenici da su roditelji na najbolji način upućeni kako da informiraju svoju djecu o genetičkom riziku, pojedini od njih odbijaju saopćiti informaciju djetetu i rodbini, odgađaju saopćavanje genetičkog rizika, susreću se s poteškoćama u priopćavanju informacija članovima obitelji ili dobivenu genetičku informaciju predstave tako da članovi koji su nositelji mutacije nisu svjesni važnosti te informacije<sup>37,49-55</sup>. Prema tome, roditeljska obaveza je da shvate važnost genetičke informacije i njene implikacije te omoguće pružanje odgovarajuće informacije djeci sukladno njihovim potrebama<sup>56</sup>. Oni mogu pomoći djeci kasnije u životu prilikom traženja genetičke informacije i savjetovanja. Općenito, mogućnosti pružanja usluga iz kliničke genetike i zdravstveni sustav mogu imati važnu ulogu u ovom procesu komuniciranja. Iako genetički servisi nisu predviđeni tako da ponovno kontaktiraju osobe kada navršu odraslu dob, njihova obaveza prema roditeljima je davanje potpore prilikom komunikacije s djecom o rizicima<sup>57</sup>.

### **Uloga kliničkog genetičara i zdravstvenog sustava u komuniciranju s obitelji**

Prije svega, zadatak genetičkog savjetovanja je potpora prilikom odluke o genetičkom testiranju u onoj mjeri koliko je to moguće. Cilj je genetičkog savjetovanja omogućiti preciznu, potpunu i točnu informaciju pojedincima i obiteljima. Savjetovanje ne znači samo prezentiranje informacija i omogućavanje ljudima da donose odluke bez ikakve potpore i pomoći. Savjetovanja trebaju biti orijentirana prema ojačanju obitelji i pojedinca da donesu vlastite odluke. Ljudima treba pomoći i voditi ih ka njihovim vlastitim odlukama, prvenstveno poštujući njihove reproduktivne želje čak i u slučaju kada preventivne intervencije i terapije nisu odmah dostupne<sup>58</sup>. Osnovna namjera genetičkog savjetovanja smišljeno se povezuje s osobnom prirodom odluke. Jasno je da savjetnik nije nepogriješiv i on treba biti svjestan svojih osobnih vrednota te ih ne bi trebao nametati ni obitelji ni pojedincima<sup>59,60</sup>. Kakogod, osoba koja daje genetski savjet i klinički genetičar se ne mogu prisliti da izvode radnje koje su oprečne dobroj kliničkoj praksi. U jednu ruku oni mogu odbiti izvoditi radnje koje nisu od najboljeg interesa za dijete ( izvođenje genetičkih testova kod djece za bolesti s početkom javljanja u odrasloj dobi ) . S druge strane, ukoliko roditelji odbijaju genetička testiranja i eventualno liječenje ili preventivne mjere s ciljem terapijskog djelovanja koje bi mogle biti spasonosne za dijete, zdravstveni radnik je dužan upotrijebiti sve mjere za dobrobit djeteta<sup>62</sup>. Preliminarni rezultati nedavnih istraživanja su pokazali da su i roditelji djeca osjećali da djeca nisu dovoljno uključena od strane odgovarajućih profesionalaca u proces odlučivanja<sup>61</sup>. Roditelji i djeca su često osjećali da njihove potrebe kao potrebe obitelji nisu dovoljno uzimane u obzir ne samo u pogledu savjetovanja već i u pogledu ishoda testiranja. Roditelji su često prisutni tijekom konzultacija o djeci a roditelji i djeca su svjesni da je

U prošlosti presimptomatska i prediktivna genetička testiranja bila su predmetom proučavanja 27 postupnika i oglednih članaka <sup>1</sup>. Unatoč velikom broju obavljenih postupnika i raznolikosti njihovih autora, veliku pažnju izazvala su predikativna testiranja poremećaja s početkom javljanja u odrasloj dobi. Kada govorimo o presimptomatskim i prediktivnim testovima za poremećaje s početkom javljanja u odrasloj dobi svi su se jasno složili da takvo testiranje se preporuča jedino ukoliko se može ponuditi jasno utemeljeno, djelotvorno i nužno liječenje ili kada testiranje omogućuje liječenje kojem je cilj da se u bilo kojem opsegu prevenira i olakša početak bolesti ili njenih posljedica <sup>2,70,71</sup>. Na sličan način postupnici naglašavaju da presimptomatska i prediktivna genetička testiranja trebaju biti odgođena do odrasle dobi, osim u slučaju poremećaja za koje postoje preventivne mjere (preventivni kirurški zahvati ili rane strategije dijagnosticiranja s ciljem terapijskih intervencija). Slična shvaćanja su nedavno prikazana u istraživanju europskih kliničkih genetičara <sup>14</sup>.

S obzirom da u ovom slučaju djeca nemaju nijedan naputak o djelotvornom liječenju, postavlja se pitanje da li ne-medicinske koristi mogu dati uvjerljive argumente u korist prediktivnih genetičkih testiranja za bolesti koje se javljaju u odrasloj dobi <sup>72</sup>. Prije svega raspravljalo se da osobe koje se podvrgnu testiranjima i dobiju „dobre vijesti“ uče da s velikom vjerojatnošću neće razviti bolest i da one osobe koje su naslijedile mutaciju su spremne očekivati budućnost i planirati svoje živote <sup>73</sup>. Primjećeno je i da dobivanje dobrih vijesti može voditi ka psihološkom i socijalnom stresu i pogoršavanju obiteljskih odnosa <sup>74</sup>. Jedna studija je pokazala da dobivanjem takvih DNA rezultata se ne osigurava uvijek zdravlje djeteta <sup>75</sup>. Čak i primanje poželjnih rezultata i njihova potvrda može poremetiti obiteljske odnose i dinamiku <sup>76</sup>. Drugo, smatra se da testiranjem rano u djetinjstvu, genetička informacija postaje dio vlastitog identiteta <sup>77</sup>. Kada dijete spozna genetičku informaciju rano u životu ona postaje dio osobnog identiteta. Kada je informacija stečena kasnije u životu ona može stvarati konflikt sa poimanjem sebe i teško se internalizira i prihvaća <sup>78</sup>. Studije su doista pokazale da se mlađoj osobi jednostavnije nositi s rizicima i novostima nego osobi starije dobi <sup>79</sup>. Kakogod, naglašeno je da postoji razlika između „biti pod rizikom za razvoj poremećaja u obitelji“ na jednoj strani i izvođenja genetičkog testiranja na drugoj <sup>72</sup>. Treće, različite studije su pokazale da roditelji misle da testiranje djece u djetinjstvu može pomoći pripremi roditelja i djece za budućnost <sup>80-82</sup>. Različiti roditelji koji su testirani za specifične bolesti, koji znaju da su njihova djeca pod rizikom mogu dokazati da neznanje i kolebljivost opterećuju više nego saznavanje pozitivnih ili negativnih rezultata. Prema tome, pojedini roditelji smatraju da bi oni trebali razmotriti testiranje svoje djece u djetinjstvu kod onih poremećaja s početkom javljanja u odrasloj dobi. Kakogod, rizik kod srodnika, nepostojanje adekvatne skrbi za oboljele, gubitak zdravstvenog osiguranja, financijski troškovi testiranja i nemogućnost „poništanja“ rezultata razlozi su zbog kojih odrasli odlučuju da se djeca ne podvrgavaju testiranjima za poremećaje s početkom javljanja u odrasloj dobi <sup>76</sup>. Shvaćajući da rezultati testova i suočavanje s njima ima mnogo veće reperkusije na djecu nego na odrasle, postoje dobri razlozi zbog kojih oni trebaju sudjelovati u odlučivanju o testiranju <sup>83</sup>. Teška anksioznost i uznemirenost roditelja zbog mgučnosti postojanja mutacije može biti indikacija za psihološku potporu i usmjeravanje emocija prije nego samo testiranje

preventivnih i terapijskih mjera za bolest i njene komplikacije dovoljan razlog za neizvođenje testiranja<sup>66,70</sup>. Premda je naglašena važnost testiranja i njegove medicinske korisnosti, prepoznato je da još uvijek postoje okolnosti u kojima netestiranje može napraviti više štete nego koristi<sup>89-93</sup>. Prema tome, roditeljima bi trebalo omogućiti diskreciju prilikom donošenja odluke o genetičkom testiranju djece za poremećaje koji se javljaju u djetinjstvu a koji se ne mogu prevenirati ni liječiti<sup>89</sup>. Budući da u slučaju nepreventabilnih i neliječivih poremećaja postoje i rizici i koristi od genetičkih testiranja i da ni rizici ni koristi ne nadmašuju jedni druge roditeljima bi u pravilu trebalo dopustiti da odluče o testiranju svoje djece<sup>89</sup>. Prema ovim preporukama testiranje se smatra prikladnim u slučaju kada testiranje predstavlja „najbolji interes za dijete“<sup>89</sup>. Budući da se pod pojmom najboljeg interesa u ovom kontekstu ne može podrazumijevati medicinska korisnost, podrazumijeva se psihološka i socijalna korist od testiranja.

### **Testiranje nositelja**

Borry i suradnici su izvjestili da bi preporuke u vezi s testiranjem djece nositelja u obiteljima s postojanjem autosomno recesivnih, X vezanih i balansiranih kromosomskih preslagivanja trebale biti odgođene<sup>2</sup>. Budući da testiranje nositelja ima potencijal mijenjanja budućih reproduktivnih želja, proučavani postupnici su naglasili da odluku o testiranju treba donijeti kada dijete dosegne zrelu dob. Ovaj stav je baziran na osnovnom etičkom principu informiranog pristanka prema kojem osoba može slobodno i dobrovoljno dati pristanak bez vanjske prisile, nakon informiranja o potencijalnim rizicima, dobrobitima i ostalim informacijama vezanima uz testiranje. Budući da izvođenje testiranja u djetinjstvu zahvaća samo dijete a ne njegove roditelje i skrbnike, prema postupnicima je mudrije izvesti testiranje u trenutku kada je dijete sposobno samo dati informirani pristanak nego udovoljavati željama roditelja i skrbnika ukoliko ga požuruju. Djetetov osobni pristanak bilo da se radi o izvođenju ili odbijanju izvođenja genetičkih testiranja ima prednost pred željama trećih strana uključujući i roditelje. Znanje o stanju nositelja ima snažan utjecaj na reproduktivne odluke (testiranje da li je partner nositelj mutacije, prenatalna dijagnostika, preimplantacijska genetička dijagnostika, umjetna oplodnja, posvajanje, odluka o nerađanju). Pojedini postupnici ukazuju i na nedostatak povjerljivosti podataka prilikom testiranja djeteta što nije slučaj prilikom testiranja u odrasloj dobi. Mnogi europski klinički genetičari ukazuju na ovaj nedostatak<sup>12</sup>.

Ovaj nedostatak prisutan je u slučaju autosomno recesivnih poremećaja u kojima je rizik nasljeđivanja općenito manji od 1% i također u slučaju X vezanih poremećaja i nositelja balansiranih kromosomskih poremećaja u kojima rizik nasljeđivanja za potomstvo može biti mnogo veći, čak i do 25% u slučaju X vezanih poremećaja.

Kako god, različite studije ukazale su na postojanje grupe roditelja koja zagovara testiranje svoje djece s obzirom a status nositelja prije nego što su oni zakonski punoljetni a neki čak zagovaraju i testiranje u ranom djetinjstvu<sup>11,94</sup>. Argumenti kojima zagovaraju testiranje u mlađoj dobi su činjenica da spoznaja o statusu nositelja mutacije u mlađoj dobi može pomoći djeci da se prilagode svom statusu nositelja, smanje neizvjesnost zbog rezultata testiranja, izbjegnu ljutnju djece u kasnijoj dobi i budu u uvjerenju da roditelji imaju pravo i mogućnosti donositi

podrazumijevaju da bi roditeljima trebalo saopćiti mogućnosti prije testiranja te da bi rezultate trebalo saopćiti skupa s prikladnim genetičkim savjetovanjem<sup>98,99</sup>. Ovakve preporuke zagovaraju Britansko medicinsko udruženje i Američka pedijatrijska akademija koji su već ranije obranili stav da ranije slučajno otkrivanje statusa nositelja treba biti saopćeno roditeljima. Prema tome jasno je da ova dva oprečna i dijametralno suprotna stava prema očitovanju statusa nositelja u dvije različite odrednice (kontekst kliničke odrednice i kontekst screeninga) djeluju zbunjujuće i da ih treba harmonizirati<sup>7</sup>. Slučajno otkrivanje statusa nosioca kod roditelja može se dogoditi i prilikom istraživanja da li je patološki nalaz kod djeteta rezultat de novo nastale promjene, kada se koriste metode analize genoma preko array tehnika i određivanja broja CNV-a. Slučajno se može otkriti da žena ima deleciju koja zahvaća DMD ili BRCA1 gene. Trenutno, sve roditelje nije moguće pravovremeno savjetovati o ovim mogućnostima. S porastom korištenja visoko naprednih tehnologija i smanjenjem cijena genetičkih informacija treba čim prije razmotriti problematiku ovakvih slučajnih nalaza. Za praktičnu namjenu, prije no što je postignut konsensus o izvještavanju o slučajnim nalazima savjetuje se ne davati informaciju pacijentu ukoliko ona nije relevantna za bolest od koje pacijent boluje.

## **Zaključci**

Nedavni razvoj genetike kreirao je ekspanziju dijagnostičkih testiranja. Slično svim ostalim ljudskim djelatnostima veći izbor mogućnosti stvara i veću odgovornost. Genetička testiranja nude mogućnost saznanja individualnog rizika za genetičke poremećaje. Kada su rođaci oboljele osobe odrasli mogu donijeti odluku o vlastitom testiranju. U ovom članku istaknuli smo da one zdravstvene odluke koje se tiču djece treba razmatrati sa posebnim oprezom. U onim situacijama u kojima postoji prikladno liječenje ili preventivna djelovanja koja mogu usporiti tijek bolesti, prediktivna genetička testiranja se jednoglasno zagovaraju. Čim su djeca u skladu s dobi i stupnjem zrelosti sposobna sudjelovati u procesu odlučivanja njihovo mišljenje treba uzimati u razmatranje. U skladu s nacionalnim zakonodavstvom djeci bi nakon dobivanja genetičkog savjetovanja ukoliko razumiju svrhu testiranja i njegove posljedice i nisu pod nikakvim izvanjskim pritiskom trebalo omogućiti donošenje odluke. Ovaj temeljni obrazac iznosi glavne stavove u vezi predikativnih genetičkih testiranja za poremećaje koji nastupaju u odrasloj dobi, poremećaje koji se mogu prevenirati i liječiti te za poremećaje koji se ne mogu prevenirati.





members of the PPC in 2007 – 2008 were:

Christina Cornel, chair, MD, Epidemiologist, Professor of Community Genetics and Public Health Genomics, Department of Clinical Genetics/EMGO Institute, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; Gerry Evers-Kiebooms MD, Psychologist, Psychosocial Genetics Unit University Hospital, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium; Se'gole'ne Aym'e MD, Medical Geneticist and Epidemiologist, Project Leader of PHANET, INSERM, Paris, France; Suzanne Braga MD, Medical Geneticist, Psychotherapist, Family therapist and counselor, MG/SSGM, Bern, Switzerland; Franca Dagna Bricarelli Professor Human Genetics Laboratory, Galliera Hospital, Genoa, Italy; Ashley Hodgson Professor of Cancer Genetics, Honorary Consultant in Clinical Genetics, Department of Clinical Genetics, St George's Hospital, University of London, London, UK; Gyorgy Sztolany Professor, Director of the Department of Medical Genetics, University of Pécs, Hungary; Jan Lubinski, MD, PhD, Professor, Department of Genetics and Pathology, International Hereditary Cancer Center, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland; Meral O'zgu'c, Professor, Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Hacettepe University Ankara, Turkey; Christine Patch PhD, RN, Consultant Genetic Counsellor, Manager, Guys and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK; Jorge Sequeiros MD, Professor in Medical Genetics, Head of the Department of Human Genetics, University of Porto, Porto, Portugal; Lisbeth Tranebjaerg MD, PhD, Professor in Genetic Audiology, Department of Audiology, H:S Bispebjerg Hospital and Wilhelm Johannsen Centre of Functional Genomics, University of Copenhagen, Denmark; Veronica van den Veyngin Dphil, FRS, FRSE, FMedSci, Honorary Professor of Edinburgh University, MRC Human Genetics Unit, Western General Hospital, Edinburgh, UK

## Reference

Borry P, Stultiens L, Nys H, Cassiman JJ, Dierickx K: Presymptomatic and predictive genetic testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Clin Genet* 2006; 70: 374–381.  
Borry P, Schotsmans P, Fryns JP, Dierickx K: Carrier testing in minors: a systematic review of guidelines and positions statements. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 133–138.  
Hayhurst R, Cassiman JJ: EuroGentest standing up to scrutiny - first year demonstrates good progress harmonizing community approaches. *J Appl Genet* 2006; 47:5–7.  
Cassiman JJ: EuroGentest - a European Network of Excellence aimed at harmonizing genetic testing services. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 1103–1105.  
Borry P, Fryns JP, Dierickx K: Predictive genetic testing in children. A clinical-ethical analysis; in de Bouvet A, Boitte P, Aiguier G (eds): *Questions e'thique en me'dicine predictive*. Montrouge, Editions John Libbey Eurotext, 2006, pp 89–98.  
Borry P, Dierickx K: Carrier testing for congenital adrenal hyperplasia: ethical issues. *Cares* 2007; 6: 16–18.  
Borry P, Nys H, Dierickx K: Ethics watch: carrier testing in

11 Borry P, Schotsmans P, Fryns JP, Dierickx K: Attitudes of minors, parents and health professionals towards carrier testing in minors: a systematic review. *Genet Couns* 2006; 15: 341–352.  
12 Borry P, Goffin T, Nys H, Dierickx K: Attitudes regarding testing in incompetent children. A survey of European clinical geneticists. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 1211–1217.  
13 Borry P: Minors and informed consent in carrier testing. A survey of European clinical geneticists. *J Med Ethics* 2008; 34: 121–125.  
14 Borry P, Goffin T, Nys H, Dierickx K: Attitudes regarding predictive genetic testing in minors. A survey of European clinical geneticists. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; 148C: 78–83.  
15 Andorno R: The Oviedo Convention: a European framework for the intersection of human rights and health law. *J Int Bioethics* 2005; 2: 133–143.  
16 Buchanan AE, Brock DW: *Deciding for Others*. Cambridge University Press, 1989.  
17 Dawson A: The determination of the best interests in relation to childhood immunisation. *Bioethics* 2005; 19: 72–89.  
18 Downie RS, Randall F: Parenting and the best interests of children. *J Med Philos* 1997; 22: 219–231.  
19 Ross LF: Health care decision making by children. Is it in the best interest? *Hastings Cent Rep* 1997; 27: 41–45.  
20 Spence K: The best interest principle as a standard for decision making in the care of neonates. *J Adv Nurs* 2000; 31: 12–17.  
21 Trau JM, McCartney JJ: In the best interest of the patient: Applying this standard to healthcare decision making must be done in a community context. *Health Prog* 1993; 74: 50–53.  
22 Charter of Fundamental Rights of the European Union, [http://www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text\\_en.pdf](http://www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text_en.pdf), 2000.  
23 Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights, Unesco, [http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL\\_ID=12131&URL\\_DO=1&URL\\_SECTION=1201.html](http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=12131&URL_DO=1&URL_SECTION=1201.html), 1997.  
24 Kopelman LM: The best-interests standard as threshold, and standard of reasonableness. *J Med Philos* 1997; 22: 1–10.  
25 Kopelman LM: Children and bioethics: uses and abuses of the best-interests standard. *J Med Philos* 1997; 22: 213–217.  
26 United Nations. Convention on the Rights of the Child, <http://www.unhcr.ch/html/menu3/b/k2crc.htm>, 1989.  
27 Alderson P, Montgomery J: *Health Care Choices: Making Decisions with Children*. London: Institute for Public Policy Research, 2004.  
28 Royal College of Psychiatrists Report: Appendix 2 – Children's Understanding of Medical Decisions; Guidance for Researchers and for Ethics Committees on Psychiatric Research Involving Children and Young People. London: The Royal College of Psychiatrists, 2004.  
29 British Medical Association: *Consent, Rights and Choices: A Guide to Good Practice in the Care for Children and Young People*. London: BMJ Books, 2004.  
30 Informed consent, parental permission, and assent in pediatric clinical practice: Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 1995; 95: 314–317.  
31 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.  
32 Clarke A, Richards M, Kerzin-Storrar L et al: Genetic privacy: reports of nondisclosure of genetic risk information within families. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 556–562.  
33 Loud JT, Weissman NE, Peters JA et al: Deliberate deception in clinical genetics: a challenge to providers of clinical genetics services.

- Denayer L, De Boeck K, Evers-Kiebooms G, Van den BH: The transfer of information about genetic transmission to brothers and sisters of parents with a CF-child. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1992; 28: 149– 158.
- Axworthy D, Brock DJ, Bobrow M, Marteau TM: Psychological impact of population-based carrier testing for cystic fibrosis: 3-year follow-up. UK Cystic Fibrosis Follow-Up Study Group. *Lancet* 1996; 347: 1443– 1446.
- Bekker H, Modell M, Denniss G et al: Uptake of cystic fibrosis testing in primary care: supply push or demand pull? *BMJ* 1993; 306: 1584–1586.
- Bekker H, Denniss G, Modell M, Bobrow M, Marteau T: The impact of population based screening for carriers of cystic fibrosis. *J Med Genet* 1994; 31: 364– 368.
- Watson EK, Mayall E, Chapple J et al: Screening for carriers of cystic fibrosis through primary health care services. *BMJ* 1991; 303: 504– 507.
- Mennie ME, Gilfillan A, Compton M et al: Prenatal screening for cystic fibrosis. *Lancet* 1992; 340: 214– 216.
- Callanan NP, Chevront B, Sorenson JR: CF carrier testing in a high risk population: anxiety, risk perceptions, and reproductive plans of carrier by ‘non-carrier’ couples. *Genet Med* 1999; 1: 323–327.
- Marteau TM, Michie S, Miedzybrodzka ZH, Allanson A: Incorrect recall of residual risk three years after carrier screening for cystic fibrosis: a comparison of two-step and couple screening. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 165–169.
- Fanos JH, Mackintosh MA: Never again joy without sorrow: the effect on parents of a child with ataxia-telangiectasia. *Am J Med Genet* 1999; 87: 413– 419.
- Fanos JH, Nickerson BG: Long-term effects of sibling death during adolescence. *J Adolesc Res* 1991; 6: 70–82.
- Mischler EH, Wilfond BS, Fost N et al: Cystic fibrosis newborn screening: impact on reproductive behavior and implications for genetic counseling. *Pediatrics* 1998; 102: 44– 52.
- Čiske DJ, Haavisto A, Laxova A, Rock LZ, Farrell PM: Genetic counseling and neonatal screening for cystic fibrosis: an assessment of the communication process. *Pediatrics* 2001; 107: 699–705.
- Forrest K, Simpson SA, Wilson BJ et al: To tell or not to tell: barriers and facilitators in family communication about genetic risk. *Clin Genet* 2003; 64: 317–326.
- Varekamp I, Suurmeijer TP, Brocker-Vriends AH et al: Carrier testing and prenatal diagnosis for hemophilia: experiences and attitudes of 549 potential and obligate carriers. *Am J Med Genet* 1990; 37: 147– 154.
- Varekamp I, Suurmeijer T, Brocker-Vriends A, Rosendaal FR: Hemophilia and the use of genetic counseling and carrier testing within family networks. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1992; 28: 139– 148.
- Varekamp I, Suurmeijer TP, Rosendaal FR, Brocker-Vriends AH: The use of preventive health care services: carrier testing for the genetic disorder haemophilia. *Soc Sci Med* 1993; 37: 639–648.
- Sorenson JR, Jennings-Grant T, Newman J: Communication about carrier testing within hemophilia A families. *Am J Med Genet* 2003; 119C:3–10.
- Fanos JH, Johnson JP: Barriers to carrier testing for adult cystic fibrosis sibs: the importance of not knowing. *Am J Med Genet* 1995; 59: 85–91.
- 59 Elwyn G, Gray J, Clarke A: Shared decision making and non-directiveness in genetic counselling. *J Med Genet* 2002; 39: 135–138.
- 60 Ouncu FS: The role of non-directiveness in genetic counselling. *Med Health Care Philos* 2002; 5: 53–63.
- 61 Metcalfe A: Consultation on testing in minors recommended by personal communication, 2008.
- 62 Harper P, Clarke A: *Genetics, Society and Clinical Practice*. Bios, 1997.
- 63 Codori AM, Zawacki KL, Petersen GM et al: Genetic testing for hereditary colorectal cancer in children: long-term psychological effects. *Am J Med Genet A* 2003; 116A: 117–128.
- 64 Allan D: Ethical boundaries in genetic testing. *CMAJ* 1999; 161: 241–244.
- 65 Godard B, Kaariainen H, Kristofferson U et al: Provision of genetic services in Europe - current practices and issues. *Hum Genet* 2003; 11(Suppl 2): S13– S48.
- 66 European Society of Human Genetics: Provision of genetic services in Europe - current practices and issues. *Eur J Hum Genet* 2003; 11(Suppl 2): S2– S4.
- 67 Clarke A: *The Genetic Testing of Children*. Oxford: Bios, 1998.
- 68 Clarke A, Flinter F: The genetic testing of children: a clinical perspective, in: Marteau T, Richards M (eds): *The Troubled Helix: Social and Psychological Implications of Genetic Testing*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998, pp 164– 176.
- 69 Clarke A: The genetic testing of children. *J Med Genet* 1999; 36: 492.
- 70 German Society of Human Genetics: Statement on genetic diagnosis in children and adolescents, <http://www.gfhev.de>, 1995.
- 71 Danish Council of Ethics: Genetic Investigation of Healthy Subjects - Report on Presymptomatic Gene Diagnosis. <http://www.etiskraad.dk/sw293.asp>, 2001.
- 72 Borry P, Goffin T, Nys H, Dierickx K: Predictive genetic testing in minors for adult-onset genetic diseases. *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 287–296.
- 73 Rhodes R: Why test children for adult-onset genetic diseases? *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 609– 616.
- 74 Hayes CV: Genetic testing for Huntington’s disease– a family issue. *N Engl J Med* 1992; 327: 1449– 1451.
- 75 Grosfeld FJ, Beemer FA, Lips CJ, Hendriks KS, ten Kroon AM: Parents’ responses to disclosure of genetic test results of children. *Am J Med Genet* 2000; 94: 316– 323.
- 76 Quaid KA, Morris M: Reluctance to undergo predictive testing: the case of Huntington disease. *Am J Med Genet* 1993; 41: 41– 45.
- 77 Malpas PJ: Why tell asymptomatic children of the risk of adult-onset disease in the family but not test them for it? *J Bioethics* 2006; 32: 639–642.
- 78 Rhodes R: Why test children for adult-onset genetic diseases? *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 609–616.
- 79 Skirton H: Telling the children; in: Clarke A (eds): *The Genetic Testing of Children*. Oxford: Bios, 1998, pp 103– 111.
- 80 Campbell E, Ross LF: Parental attitudes and beliefs regarding the genetic testing of children. *Community Genet* 2005; 8: 94– 102.
- 81 Hamann HA, Croyle RT, Venne VL, Baty BJ, Smith KR: Attitudes toward the genetic testing of children among a Utah-based kindred tested for a BRCA1 mutation. *Am J Med Genet* 2003; 123: 103–108.

- Human Genetics Society of Australasia: DNA presymptomatic and predictive testing for genetic disorders, <http://www.hgsa.com.au/policy/dnaptgd.html>, 2002.
- The American Society of Human Genetics Board of Directors and The American College of Medical Genetics Board of Directors: Points to consider: ethical, legal, and psychological implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1233–1241.
- Task Force on Genetic Testing: Promoting safe and effective genetic testing in the United States, <http://www.genome.gov/10001733>, 1997.
- Canadian College of Medical Geneticists: Genetic testing of children, <http://ccmg.medical.org/>, 2000.
- Bioethics Committee Canadian Paediatric Society: Guidelines for genetic testing of healthy children. *Paediatr Child Health* 2003; 8: 42–45.
- Committee on Bioethics: Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics* 2001; 107: 1451.
- Dalby S: GIG response to the UK Clinical Genetics Society report 'The genetic testing of children'. *J Med Genet* 1995; 32: 490–491.
- Clarke A: The genetic testing of children. Working Party of the Clinical Genetics Society (UK). *J Med Genet* 1994; 31: 785–797.
- 93 American Medical Association: Testing children for genetic status, <http://www.ama-assn.org/>, 1995.
- 94 Barnes C: Carrier testing in childhood: conflict or compromise. [www.medacad.org/eshg/abstracts/eshgplenary.htm](http://www.medacad.org/eshg/abstracts/eshgplenary.htm), 2002.
- 95 McConkie-Rosell A, Spiridigliozzi GA, Rounds K et al: Attitudes regarding carrier testing in children at risk for fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 82: 206–211.
- 96 James CA, Holtzman NA, Hadley DW: Perceptions of relative risk and carrier testing among adolescent sisters of men with chronic granulomatous disease. *Am J Med Genet* 2000; 106: 60–69.
- 97 Green NS, Dolan SM, Murray TH: Newborn screening: controversies in universal genetic testing. *Am J Public Health* 2000; 90: 1955–1959.
- 98 UK Newborn Screening Programme Centre: Newborn blood spot screening in the UK Policies and Standards. [http://www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk/download/policies\\_2005](http://www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk/download/policies_2005).
- 99 Health Resources and Services Administration: Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. [ftp://ftp.hrsa.gov/mchb/genetics/screeningdraftforcomment2005](http://ftp://ftp.hrsa.gov/mchb/genetics/screeningdraftforcomment2005).