

Opportunistische genoomscreening: normatieve reflectie*

De translatie van genomics in ‘gepersonaliseerde geneeskunde’ (vaak ook aangeduid met termen als ‘precisie-’ of ‘gestratificeerde’ geneeskunde) impliceert een paradigma-wisseling: de traditionele ‘one size fits all’-gezondheidszorg maakt, zo luidt de belofte, geleidelijk plaats voor maatwerk, rekening houdend met de unieke biologische kenmerken van de individuele patiënt (Collins, 2010). Daarbij wordt de gangbare ‘reactieve’ gezondheidszorg – de behandeling van zieke patiënten – steeds meer gecomplementeerd door preventie, hetgeen tot uitdrukking komt in nog weer een andere benaming: ‘4P-’ (of ‘P4-’) Medicine: gepersonaliseerd, predictief, preventief, en participatief.

Een belangrijke techniek in dit verband is *Next Generation Sequencing* (NGS). Daarmee kan de complete volgorde van de basenparen (A, T, C en G) worden bepaald. Deze ‘ruwe (genoom)data’ (zeg maar: de letters van het genetische alfabet) worden vervolgens geanalyseerd. NGS heeft inmiddels een belangrijke plaats verworven in de patiëntenzorg. Denk vooral aan de snelle diagnostiek van aandoeningen met een onduidelijke oorzaak. In principe kan NGS ook gebruikt worden in het kader van screening, dat wil zeggen: een aanbod van medisch onderzoek aan mensen zonder hulpvraag en zonder dat daar een indicatie voor is.

Deze beschouwing zoomt in op een tussenvorm, waarbij de in het kader van geïndiceerde NGS verkregen ‘ruwe (genoom)data’ worden onderworpen aan een bredere analyse, dat wil zeggen: breder dan de beantwoording van de hulpvraag vergt, gericht op het identificeren van andere genetische varianten, zogenoemde ‘secondary findings’ (SFs). De ‘text of reference’ is een advies van het American College for Medical Genetics and Genomics (ACMG 2013; 2015; Kalia et al., 2017): ongeacht de indicatie voor ‘clinical sequencing’ en de leeftijd van de patiënt, zou men bij de analyse van de ruwe data altijd moeten zoeken naar een zestigtal pathogene erfelijke genvarianten die (bijna alle) betrokken zijn bij ‘actionable’ vormen van



PROF. DR. GUIDO DE WERT
Hoogleraar biomedische ethiek
Vakgroep Metamedica
Maastricht University
Postbus 616
6200 MD Maastricht
E-mail: g.dewert@maastrichtuniversity.nl

DR. WENDY BOS, PROF. DR. ANNELIEN BREDENOORD, DR. ELINE BUNNIK, PROF. DR. MARTINA CORNEL, PROF. MR. DR. SJEF GEVERS, MR. DR. CORRETTE PLOEM, DR. TESSEL RIGTER, DR. ANKE WOULDSTRA, PROF. DR. WYBO DONDORP

kanker en hart- en vaatziekten, waarvoor primaire en/of secundaire preventie mogelijk is. Vanuit ethisch oogpunt is dit pleidooi echter geenszins vanzelfsprekend (Burke et al., 2013; De Wert & Dondorp, 2019). Ook de European Society of Human Genetics (ESHG) is terughoudender ten aanzien van een dergelijke ‘opportunistic genomic screening’ (OGS), zoals blijkt uit haar recent gepubliceerde standpunt, waaraan enkele van de auteurs van het onderhavige artikel (GdW, MC en WD) meewerkten (De Wert et al., 2020). Doel van deze beschouwing is om, mede in het licht van deze Europese stellingname, bij te dragen aan nader ethisch debat in ons land over OGS.

De opzet van deze beschouwing is als volgt. Om te beginnen komt de vraag aan de orde vanuit welk normatief kader we naar OGS moeten kijken: het kader voor zorg of voor screening? Vervolgens focussen wij de normatieve analyse op de implicaties van drie ethische screening-criteria: proportionaliteit, respect voor autonomie en rechtvaardigheid. Onze beschouwing besluit met enkele conclusies en aanbevelingen.

OGS: zorg of screening?

Sedert lange tijd wordt een drietal domeinen van medisch handelen onderscheiden: (patiënten)zorg, wetenschappelijk onderzoek (research) en screening. De grenzen tussen deze domeinen vervagen (Dondorp & De Wert, 2010) en OGS, op de wip tussen zorg en screening, is daar een voorbeeld van. Omdat voor die domeinen verschillende normatieve kaders bestaan, rijst de vraag vanuit welk perspectief we naar die tussenvorm moeten kijken.

Het ACMG kwalificeert de bepleite bredere analyse als een vorm van screening (meer in het bijzonder als een vorm van ‘opportunistische screening’, waarbij gebruik wordt gemaakt van de gelegenheid dat de patiënt toch al een genoomtest ondergaat). Maar voor de rechtvaardiging van zijn advies valt het college terug op het normatieve kader voor de individuele patiëntenzorg, en niet op dat voor screening. De boodschap is dat de arts, door in de ruwe data van de test actief te zoeken naar SFs, zijn of haar zorgplicht (‘fiduciary duty’) vervult. Het advies van het ACMG kan zo, aldus enkele voorstanders, als de ‘standard of care’ worden beschouwd (McGuire et al., 2013). In termen van de Wet op de Geneeskundige Behandeloovereenkomst (WGBO): het is een zaak van goed hulpverlenerschap.

Een verbreding van de agenda voor normatieve reflectie over OGS is wenselijk

Bij deze ‘framing’ van OGS spelen enkele (dubieuze) analogieën een belangrijke rol. Ten eerste: er bestaat een sterke consensus dat patiënten in beginsel moeten worden geïnformeerd over ‘actionable’ *nevenbevindingen* (‘incidental/unsolicited findings’) (IFs/UFs) – denk bijvoorbeeld aan een melanoom dat een arts ziet tijdens een consult voor hoesten, of een groot aneurysma van de abdominale aorta dat bij een echo wegens buikklasten wordt gezien. Welnu, als dat hoort bij goede zorg, zou hetzelfde dan niet moeten gelden voor actief zoeken naar deze ‘actionable’ genetische varianten (Wouters et al., 2018)? Bij deze analogie-redenering wordt echter miskend dat aan actief zoeken los van de indicatie strengere eisen moeten worden gesteld (zie verderop). En ten tweede: (gericht) breder kijken dan nodig is, is heel gewoon in de zorg. Denk aan allerlei opportunistische *niet*-genetische testen, zoals beeldvormend onderzoek van het hart, waarbij ook de ribben, het mediastinum en de longen in beeld komen. Kritiek op OGS getuigt van het meten met twee maten, waarbij ten onrechte hogere eisen worden gesteld aan *genetische* testen – een kwalijk voorbeeld van genetisch exceptionalisme’ (McGuire et al., 2013; Baudhuin, 2020). Ook deze analogie-redenering is wankel; ook bij niet-genetische opportunistische testen is er sprake van *screening* die weliswaar in de context van de individuele patiëntenzorg kan worden uitgevoerd, maar daarmee nog niet hoort bij wat in termen van goede zorg van de arts mag worden verwacht.

Dat OGS plaatsvindt in de context van de

patiëntenzorg neemt niet weg dat het om een vorm van screening gaat waarvan de rechtvaardiging moet worden beoordeeld in termen van het voor screening geldende normatieve kader (Wilson & Jungner, 1968; Gezondheidsraad, 2008). Aansluitend bij de normatieve kern-criteria daarvan denken wij in elk geval aan de volgende minimumeisen: screening 1) stelt strengere eisen aan de verantwoording van het testaanbod in termen van proportionaliteit, 2) vereist een expliciete geïnformeerde toestemming, en 3) vraagt aandacht voor maatschappelijke gevolgen, met name in termen van rechtvaardigheid (De Wert et al., 2020). Wij lichten dit toe in de volgende paragrafen, en beperken ons daarbij tot OGS bij (wilsbekwame) volwassenen. OGS bij kinderen is te meer complex en vergt een afzonderlijke reflectie.

Proportionaliteit

Screening is volgens het gangbare kader alleen verantwoord als deze voldoet aan de proportionaliteits-eis: er moet sprake zijn van wetenschappelijke evidentie dat de voordelen duidelijk opwegen tegen de nadelige effecten en risico’s. Is dat het geval bij OGS? Een algemeen antwoord lijkt niet goed mogelijk. We gaan eerst en vooral in op de proportionaliteit van het ACMG-voorstel, daarna – kort – op mogelijke OGS-alternatieven met een smallere of bredere lijst.

Het ACMG-voorstel

Mogelijke voordelen

Het belangrijkste voordeel is de primaire en/of secundaire preventie van een aantal ernstige erfelijke ziektes door middel van bijvoorbeeld periodiek medisch onderzoek en preventieve chirurgie (zoals mastectomie) bij dragers van een als SF aan het licht gekomen genvariant. De medische winst is potentieel groot; volgens een recente studie is 2,6% van alle mensen drager van een van de in de ACMG-lijst opgenomen ‘actionable’ genvarianten (Haer-Wigman et al., 2019) – en via aanvullende cascade-screening kunnen ook bloedverwanten met een hoog risico worden geïdentificeerd (zie verderop). Uiteraard moet aan randvoorwaarden zijn voldaan, waaronder met name de effectiviteit en (financiële) toegankelijkheid van de geïndiceerde interventies.

Mogelijke nadelen

Maar er zijn ook mogelijke nadelen. Om te beginnen is de geclaimde evidentie voor de zeer hoge penetrantie van de genvarianten op de Amerikaanse lijst vooral gebaseerd op onderzoek in zwaarbelaste families. Dergelijke genvarianten kunnen echter minder penetrant zijn bij dragers ervan buiten deze families (Burke

et al., 2013; Holtzman, 2013; Turner and Jackson, 2019). Een voorbeeld is het SDHB-gen, dat leidt tot onder andere pheochromocytoma (een zeldzame neuro-endocriene tumor); de penetrantie ervan werd eerder geschat op 77% op de leeftijd van 50 jaar, maar is volgens recent onderzoek op die leeftijd eerder 20% (Rijken et al., 2018). Overschatting van de penetrantie kan leiden tot zowel overdreven ongerustheid als overbehandeling, met mogelijk iatrogene schade als gevolg (een gemengd medisch en psychologisch risico).

Ook bestaat er twijfel over de 'actionability' (de mate waarin een bevinding mogelijkheden schept voor (klinisch-)relevante handelingsopties) van enkele in de ACMG-lijst opgenomen genvarianten (Isidor et al., 2019; Elmore, 2018).

Ten derde leidt juist de zorgcontext van de bepleite OGS tot bezorgdheid. Patiënten met een indicatie voor sequencing zijn vaak al belast met een complexe problematiek – is het aanbod van OGS dan niet ook om deze reden disproportioneel? Bestaat hier wel de ruimte voor een weloverwogen besluitvorming? Al suggereert recent kwalitatief onderzoek dat patiënten die 'positieve' OGS-resultaten ontvingen slechts minimale psychologische stress ervoeren (Sapp et al., 2018; Hart et al., 2019), dit onderzoek is kleinschalig en betreft alleen korte-termijneffecten.

Ten slotte valt te denken aan mogelijke maatschappelijke gevolgen, al zijn die deels verweven met erfelijkheidsonderzoek/screening in het algemeen. OGS kan leiden tot verdere medicalisering (Boenink, 2013) en tot een versterking van de roep om mensen persoonlijk verantwoordelijk te houden voor hun gezondheid en zelfs sancties te verbinden aan het krijgen van vermijdbare, aan leefstijl gerelateerde, ziekten (De Beaufort, 1991). Al lijkt de Wet Medische Keuringen (WMK) in ons land voldoende bescherming te bieden tegen misbruik van genetische kennis bij de toegang tot arbeid en verzekeringen, er is toch reden de vinger ook wat dit betreft aan de pols te houden.

Weging

Dat het ACMG OGS beoordeelt in termen van wat de patiënt van de arts mag verwachten en niet als een vorm van screening, heeft gevolgen voor de weging van mogelijke voor- en nadelen. De strenge proportionaliteitseis die het screeningskader stelt, is dan niet van toepassing. Het *vermoeden* van (overwegende) voordelen volstond voor het College kennelijk al in 2013 om positief te adviseren over OGS, en nu studies de laatste jaren suggereren ('indicate') dat de voordelen van OGS worden onderschat en de risico's worden overschat (aldus Robert Green, eerste auteur van het advies van het ACMG, in: Baudhuin, 2020), is er al helemaal geen

reden meer voor terughoudendheid ter zake. Men lijkt de bewijslast te willen omkeren: zolang er geen harde evidentie is dat de nadelen overwegen, mag in het licht van de mogelijke voordelen worden aangenomen dat OGS hoort bij goed hulpverlenerschap.

Als echter vanuit het screeningskader wordt geredeneerd, moet de conclusie zijn dat de proportionaliteit van de voorgestelde OGS nog lang niet vaststaat. Vragen en onzekerheden zijn heel divers: genetisch (penetrantie), medisch ('actionability'), en psychologisch (behoeften van en impact voor patiënten) – en betreffen ook de inrichting van een efficiënte en rechtvaardige gezondheidszorg (zie verderop). Naar verwachting zullen de wetenschappelijke twijfels de komende jaren voor een deel kleiner worden door grootschalig genomonderzoek, onder andere in het kader van het '100.000 genomes project' van Genomics England. Dat zou de verantwoording van het aanbod van OGS, de selectie van de daarin opgenomen genvarianten en de kwaliteit van de counseling kunnen verbeteren. Onze voorlopige conclusie luidt dat als OGS een goed idee lijkt, deze eerst als *proefscreening* moet worden ingebed in wetenschappelijk onderzoek, gericht op het beantwoorden van de vraag of bredere implementatie ervan, alles afwegend, verantwoord is.

OGS moet verantwoord zijn in het licht van een rechtvaardige verdeling van schaarse middelen voor de gezondheidszorg

Een smallere of een bredere lijst?

Bij het opstellen van zijn lijst van varianten waarnaar bij alle patiënten die sequencing ondergaan zou moeten worden gezocht, hanteert het ACMG 'actionability' als voorwaarde. Dat criterium kan echter op heel verschillende manieren worden geoperationaliseerd. Het ACMG hanteert een nogal traditioneel medisch criterium: voor de drager van een SF moet primaire en/of secundaire preventie van later in het leven optredende erfelijke ziekte mogelijk zijn, waardoor diens prognose kan worden verbeterd. Je zou echter, juist vanuit een medisch perspectief, kunnen verdedigen dat ook een *farmaco-genetische* risico-profilering onderdeel van OGS hoort te zijn. Bovendien valt mogelijk te denken aan '*repro-genetische*' risico's: SFs die relevant kunnen zijn bij besluitvorming over voortplanting en zwanger-

schap, zoals dragerschap van taaislijmziekte en/of andere recessieve aandoeningen. Bedenk dat ook in ons land het traditionele preventiecriteria is vervangen door het ruimere criterium 'zinnvolle handelingsopties' (Gezondheidsraad, 2008).

Het standpunt van het ACMG dat zeggenschap ter zake simpelweg niet haalbaar is, is te kort door de bocht

Respect voor autonomie

Volgens het oorspronkelijke advies van het ACMG kon de patiënt de aangeboden OGS slechts weigeren op straffe van het verlies van de toegang tot de geïndiceerde sequencing. Mede omdat het dwingende karakter van dit aanbod volgens critici het recht van de patiënt op niet-weten ondermijnt (Wolf et al., 2013), koos het ACMG in zijn herziene advies voor een 'opt-out' model (veronderstelde toestemming) (ACMG, 2015). Ook dit is problematisch: hoewel 'opt-out' verdedigbaar kan zijn in de context van reguliere patiëntenzorg, schiet dit tekort in de context van screening; het vigerende normatieve kader voor screening eist terecht dat vanwege het uitgangspunt van respect voor autonomie moet worden vastgehouden aan de norm van expliciete, geïnformeerde toestemming – dus ook in de context van OGS. Het is ironisch te zien hoe gemakkelijk deze norm wordt losgelaten, terwijl OGS toch wordt gepromoot onder de vlag van 'personalized ... and participatory' geneeskunde. Deze kortsluiting lijkt symptomatisch voor een een-dimensionele interpretatie van *personalized medicine*, waarbij de patiënt in feite wordt gereduceerd tot object van louter door biologische verschillen gestuurde zorg 'op maat'. Aandacht voor de patiënt als persoon is, wellicht ten overvloede, onlangs nog eens extra juridisch verankerd met de opname van het ideaal van 'gedeelde besluitvorming' in de WGBO.

Het is hier niet de plaats in detail in te gaan op de kwaliteit van de vereiste geïnformeerde toestemming. Van belang is vooral dat recht wordt gedaan aan het proces- en dialoogkarakter van geïnformeerde toestemming (Beauchamp and Childress, 2012; Bos et al., 2020). Wellicht valt iets te zeggen voor een gefaseerde toestemming, waarbij patiënten eerst wordt gevraagd om toestemming voor testen op indicatie en pas nadat zij de testresultaten hebben ontvangen, om toestemming voor OGS. Dat geeft meer tijd en rust voor geïnformeerde keuzes. Ook is een nader debat no-

dig over het gewicht van het recht op niet weten in dit kader. Wat, bijvoorbeeld, te doen als een patiënt eerst toestemming heeft gegeven en na de test te kennen geeft dat zij bij nader inzien niet wil worden geïnformeerd? De arts kan zich dan geconfronteerd zien met een conflict van plichten, omdat hij tevens rekening zal moeten houden met mogelijke belangen van bloedverwanten bij ook hun betreffende gezondheidsinformatie (Dondorp et al., 2012).

Tot slot: hoe zit het met zeggenschap over de inhoud van het OGS-testpakket? Moeten patiënten kunnen aangeven dat zij slechts over een deel van de in de lijst opgenomen genvarianten worden geïnformeerd? De ene patiënt zal wellicht alleen informatie willen over het risico op erfelijke tumoren, terwijl de ander wil focussen op farmaco-genetische risicoprofilering en/of repro-genetische informatie. Het ligt in de lijn van het vigerende normatieve kader voor screening (en de WGBO) dat patiënten hierover zoveel als redelijkerwijs mogelijk is kunnen (mee-)beslissen. Het standpunt van het ACMG dat zeggenschap ter zake simpelweg niet haalbaar is, is in ieder geval te kort door de bocht.

Rechtvaardigheid

Een derde cluster van vragen betreft de implicaties van het vereiste van rechtvaardigheid. Van belang zijn tenminste twee (overlappende) deelthema's.

Ten eerste: OGS moet ook verantwoord zijn in het licht van een rechtvaardige verdeling van schaarse middelen voor de gezondheidszorg. Van belang zijn de 'opportuïteitskosten': de met OGS gemoeide gelden en menskracht, die ook elders in de (preventieve) gezondheidszorg hadden kunnen worden gebruikt. Denk hierbij ook aan de 'add on'-kosten van counseling, (seriële) interventies bij dragers en eventuele re-contacting. Dit is op zich al een reden om bij eventuele OGS te focussen op genvarianten die ook in de algemene populatie een zeer hoge penetrantie hebben. Hier ligt (naast de verschillende 'framing' van OGS) mogelijk een deel van de verklaring voor de vooralsnog verschillende evaluaties van OGS in de VS en in Europa: in Europese landen, met een (overwegend) publieke gezondheidszorg, ligt het voor de hand om als voorwaarde te stellen dat geïdentificeerde dragers ook daadwerkelijk toegang hebben tot (collectief gefinancierde) preventieve interventies. De potentieel zeer hoge kosten daarvan moeten dan worden verdisconteerd bij besluitvorming over implementatie van OGS, terwijl deze kostenpost voor Amerikanen, gezien de organisatie van hun gezondheidszorg, vaak geen aandachtspunt is.

De vraag is ook: zijn er, als men wil investeren in 'genetische preventie', alternatieven voor OGS, en

zo ja, zijn deze kosten-effectiever? Hier valt bijvoorbeeld te denken aan cascadescreening, dat wil zeggen systematisch onderzoek van bloedverwanten van een 'proband' op dragerschap van *bewezen* hoog-penetrante en 'actionable' risicofactoren voor, bijvoorbeeld, erfelijke kanker(-syndromen). Cascadescreening is in ons land, anders dan in veel andere landen, al tamelijk breed geïmplementeerd. Ook risicostratificatie op basis van omgevings- en leefstijlfactoren in combinatie met genetica is denkbaar. Hier is het dan ook vooral de vraag in hoeverre OGS, met in het verlengde daarvan cascadescreening 2.0 (i.e. uitgaand van een nieuw type proband, namelijk een in het kader van OGS geïdentificeerde drager van een genvariant met een *niet-bewezen* zeer hoge penetrantie), van toegevoegde waarde is – en zo ja, of deze de hogere opportuniteitskosten rechtvaardigt.

Ten tweede: hoe moeten we OGS beoordelen vanuit het perspectief van *formele* rechtvaardigheid? Stel, dat uit nadere studies blijkt dat de voordelen van OGS voor de deelnemers inderdaad zwaarder wegen dan de nadelen, moet de screening dan niet om redenen van 'equity' aan iedereen worden aangeboden – dus niet alleen aan mensen bij wie toevallig vanwege een indicatie al klinische sequencing plaatsvindt en wier ruwe genomdata toch al beschikbaar zijn? Het *a priori* risico op dragerschap van de betreffende genvarianten is immers voor iedereen hetzelfde. Of is een beperking tot OGS juist goed te verdedigen omdat de extra financiële kosten in vergelijking met universele (programmatische) screening relatief gering zijn? Volgens het ACMG is dat het geval: OGS wordt aangeboden aan mensen die al counseling ondergaan voor een primaire indicatie en wier 'ruwe data' in dat kader al beschikbaar zijn gekomen. Bedenk echter, dat de bedoelde 'add on' kosten in alle gevallen betaald moeten worden.

Tot besluit

In deze beschouwing hebben wij verdedigd dat OGS, al vindt dit aanbod plaats in de patiëntenzorg, aan de geldende screeningscriteria moet voldoen. Vanuit dit normatieve perspectief zijn vooral proportionaliteit, (expliciete) geïnformeerde toestemming en (distributieve en formele) rechtvaardigheid van belang. Voor een geïnformeerde beoordeling van de mogelijke proportionaliteit van OGS – en van het wel of niet grootschaliger aanbieden ervan – zou OGS eerst moeten worden aangeboden als proefscreening, dus in een onderzoeksetting. Vragen die daarbij aan de orde zouden moeten komen, zijn onder andere: Hoe zit het met de psychologische belasting van OGS? En is het in de praktijk haalbaar deelnemers een stem te geven wat betreft de samenstelling van een eventueel OGS-pakket?

Uit recent onderzoek met focusgroepen blijkt dat ook in ons land heel verschillend over (de voorwaarden voor) OGS wordt gedacht (Woudstra et al., 2021). Dit betekent dat eerst en vooral een nader interdisciplinair debat van belang is, waarbij de vragen rond de preventieve meerwaarde van OGS, de operationalisering van 'actionability'/zinvolle handelingsopties, de te verwachten behoefte aan counseling, de vormgeving van informed consent, de eventuele toepassing van OGS bij wilsonbekwame personen (in het bijzonder kinderen), de procedurele zorgvuldigheid wat betreft de inhoud van een verantwoord OGS-pakket, en de logistieke uitdagingen, kosteneffectiviteit en rechtvaardigheid van OGS de aandacht krijgen die ze verdienen.

OGS zou eerst als *proef*screening moeten worden ingebed in wetenschappelijk onderzoek

Ten slotte: het internationale debat richt zich tot nu toe uitsluitend op het aanbod van OGS in de context van niet-reproductieve klinische sequencing. Ten onrechte blijft daardoor een aantal vormen van OGS buiten beeld, waaronder 1) het aanbod van OGS aan patiënten zonder indicatie voor 'clinical sequencing' (het gaat dan niet om SFs, maar om *primary* findings van een afzonderlijk aan te bieden test), 2) OGS op verzoek van de patiënt, evt. met de ruwe data van eerdere sequencing in de hand, en 3) OGS in de context van de voortplanting. Denk bij dit laatste bijvoorbeeld aan dragerschapsscreening in het kader van geassisteerde voortplanting (De Wert et al., 2020), screening op aneuploidie in het kader van pre-implantatie genetische diagnostiek van Mendeliaanse ziekten (PGT-M) en omvattende/genoombrede chromosoomanalyse in het kader van de NIPT. Een verbreding van de agenda voor normatieve reflectie over OGS is dan ook wenselijk.

* Deze publicatie komt voort uit ZonMw-project nr. 80-84600-98-3002 van het Consortium 'ELSI van Personalized Medicine'

Literatuur

- ACMG Board of Directors. ACMG statement: Updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genetics in Medicine* 2015;17(1):68-69.
- Baudhuin LM. Predictive and precision medicine with genomic data. *Clin Chemistry* 2020;66(1): 33-41.

- Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics (7th Edition). New York/Oxford, OUP, 2013.
- Boenink M. Ontwikkelingen in de biomedische technologie: medicalisering door molecularisering? TGE 2013;23(3):72-76.
- Bos W, Bunnik E, Dondorp W, De Wert G. Consent voor genomebrede tests vraagt om doelgerichte informatie en dialoog met de patiënt. Medisch Contact. (in druk)
- Bunnik EM, Janssens AC, Schermer MH. Personal utility in genomic testing: is there such a thing? J Med Ethics 2015;41(4):322-6.
- Burke W, Antommaria AH, Bennett R et al. Recommendations for returning genomic incidental findings? We need to talk! Genet Med 2013;15(11):854-859.
- Collins F. The language of life. DNA and the Revolution in Personalized Medicine. New York, etc.: Harper, 2010.
- De Beaufort ID. 'Eigen schuld, dikke bult'; een pijnlijke kwestie? In: Kiezen en delen. Achtergrondstudies in opdracht van de commissie Keuzen in de zorg. (1991)
- De Wert G, Dondorp W. Opportunistic genomic screening: ethical exploration. In: Tibben A & Biesecker BB (eds.) Clinical genome sequencing. Psychological considerations. Elsevier/AP Academic Press, 2019, pp.203-224.
- De Wert G, Dondorp W, Clarke A, et al. On behalf of the European Society of Human Genetics. Opportunistic Genomic Screening. Recommendations of the ESHG. European Journal of Human Genetics 2021;29:365-377.
- Dondorp W, De Wert G. Het 'duizend dollar genoom': een ethische verkenning. Signalering Gezondheidsraad/Centrum voor ethiek en gezondheid. Den Haag: Centrum voor ethiek en gezondheid, 2010.
- Dondorp W, Sikkema-Raddatz B, De Die-Smulders C, De Wert G. Arrays in postnatal and prenatal diagnosis: an exploration of the ethics of consent. Hum Mutat 2012;33:916-922.
- Elmore SNC. P53 and me. N Engl J Med. 2018;378(21):1962-1963.
- Gezondheidsraad. Screening tussen hoop en hype. Gezondheidsraad: Den Haag, 2008.
- Green RC, Berg JS, WW Grody et al. American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). ACMG Recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. Genetics in Medicine 2013;15(7):565-574.
- Haer-Wigman L, Van der Schoot V, Feenstra I, et al. 1 in 38 individuals at risk of a dominant medically actionable disorder. Eur J Hum Genet 2019;27:325-330.
- Hart MR, Biesecker BB, Blout CL et al. Secondary findings from clinical genomic sequencing: prevalence, patient perspectives, family history assessment, and health care costs from a multisite study. Genet Med 2019;21:1100-1110.
- Holtzman N. ACMG Recommendations on incidental findings are flawed scientifically and ethically. Genet Med 2013;15(9):750-751.
- Isidor B, Julia S, Saugier-Verber P et al. Searching for secondary findings: considering actionability and preserving the right not to know. Eur J Hum Genet 2019;27:1481-1484.
- Kalia SS, Adelman K, Bale S et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing. 2016 update (ACMG SF v2.0): A policy statement of the ACMG. Genet Med 2017;19:249-255.
- McGuire AL, Joffe S, Koenig BA et al. Point-counterpoint. Ethics and genomic incidental findings. Science 2013;340:1047-1048.
- Rijken JA, Niemeijer ND, Jonker MA et al. The penetrance of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHB germline mutation carriers. Clin Genet 2018;93(1):60-66.
- Sapp JC, Johnston JJ, Driscoll K et al. Evaluation of positive and negative secondary findings evaluations in a hybrid CLIA-research sequencing pilot. Am J Hum Genet 2018;103:358-366.
- Turner H, Jackson L. Evidence for penetrance in patients without a family history of disease: a systematic review. Eur J Hum Genet 2020;28:539-550.
- Van El C, Cornel M, Borry P et al. ESHG Public and Professional Policy Committee. Whole-genome sequencing in health care: Recommendations of the ESHG. Eur J Hum Genetics 2013;21(6):580-584.
- Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization, 1968.
- Wolf SM, Annas CJ, Elias S. Point-counterpoint. Patient autonomy and incidental findings in clinical genomics. Science 2013;340(6136):1049-1050.
- Woudstra A, Dondorp W, De Wert G. Stakeholder views on opportunistic genomic screening in the Netherlands: a qualitative study. Eur J Hum Genet 2021 doi. org/10.1038/s41431-021-00828-7.
- Wouters RHP, Bijlsma RM, Frederix GWJ et al. Is it our duty to hunt for pathogenic mutations? Trends in Molecular Medicine 2018;24(1):3-6.

SAMENVATTING

Het American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) bepleit bij 'clinical sequencing' altijd tegelijk te screenen op een aantal pathologische, 'actionable', genetische predisposities voor later in leven optredende ziekten. Zij beschouwt dat als een kwestie van goed hulpverlenerschap. Dit pleidooi is echter wankel: omdat een dergelijke 'opportunistische genoomscreening' (OGS) een vorm van screening is, zijn de traditionele criteria voor screening relevant, waaronder proportionaliteit, respect voor autonomie en rechtvaardigheid. Zo gezien is het pleidooi van de ACMG op zijn best prematuur. Nadere ethische reflectie is van belang, ook over de voorwaarden waaronder eventueel verantwoorde 'pilot'-studies zouden kunnen plaatsvinden.

Trefwoorden: *Opportunistische genoomscreening, ACMG, ethiek*

SUMMARY

The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) recommends to engage in screening for a series of pathological, 'actionable', genetic predispositions for later-onset disorders in each case of clinical sequencing. The ACMG considers this to be simply part of clinicians' fiduciary duty. This is, however, debatable, if not problematic. As such 'opportunist genomic screening' (OGS) is, indeed, screening, the traditional criteria for screening, including proportionality, respect for autonomy, and justice, are relevant. In view of these criteria, the ACMG's proposal is, at best, premature. Further ethical reflection is important, also about the conditions for possible sound pilot studies.