

**Advies nr. 66 van 9 mei 2016
betreffende de ethische uitdagingen
gesteld door de niet-invasieve
prenatale diagnostiek (NIPT) voor
trisomie 21, 13 en 18**

Inhoud van het advies

Adviesvraag

- I. Inleiding**
- II. Stand van zaken op wetenschappelijk gebied**
- III. Juridisch kader**
- IV. Ethische beschouwingen**
 - IV.1. Prenatale screening: een ethisch gevoelig veld**
 - IV.2. Zorgvuldigheidscriteria**
 - IV.2.1. Klinische en technische uitdagingen***
 - IV.2.2. Toegankelijkheid van een testaanbod garanderen***
 - IV.2.3. Het vermijden van routinisering en het faciliteren van geïnformeerde besluitvorming***
 - IV.2.4. Incidentele bevindingen***
 - IV.2.5. Rol van de overheid in het garanderen van zorgvuldigheidscriteria***
- V. Besluit**

Adviesvraag

Op 21 oktober 2013 diende mevr. L. Onkelinx, toenmalig Vice-eerste minister en minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid, een vraag om advies in bij het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek.

De vraag betrof niet-invasieve prenatale chromosomale en genetische testen (NIPT-NIFTY: Non Invasive Fetal Trisomy Testing) en werd als volgt geformuleerd:

‘Voornoemde testen worden mogelijk gemaakt door innovatieve technologie inzake onderzoek van het menselijk genoom. Ze zijn zeer veelbelovend en worden momenteel door de aanbieders van deze onderzoeken gepositioneerd als een essentiële tool in de vroegtijdige opsporing van bepaalde chromosomale anomalieën die een belangrijke impact hebben.

Deze testen roepen een aantal medische en ethische vragen op, die een dringend karakter hebben gezien op dit ogenblik zowel gynaecologen als bepaalde (buitenlandse) laboratoria deze voorschrijven, respectievelijk aanbieden, buiten een regulier kader van terugbetaling, zonder enige kwaliteitswaarborg en zonder een kader van genetische counseling.

Bovendien dringen zich een aantal commerciële spelers op, die deze testen vooral via internetpromotie rechtstreeks aan patiënten bekend maken en zelfs ronselen.

Om deze redenen verzoeken we de Hoge Gezondheidsraad (HGR), het Federaal Kenniscentrum (KCE) en het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek (RCB) om een spoedadvies. Het is evident dat het College Menselijk Erfelijkheid van de FOD terzake ook een rol kan spelen.

- De HGR en het KCE worden gevraagd advies te verstrekken over de indicatiestelling en de positionering van deze testen evenals om gezondheidseconomische aanbevelingen inzake tenlasteneming en organisatie van de testing voor het geval zou blijken dat deze een nuttig instrument zijn voor de prenatale screening.

- Het RCB wordt om advies gevraagd met betrekking tot het ethische vraagstuk dat deze testen oproept, met name betrekking tot de geïnformeerde toestemming, de noodzakelijke counseling en de adviesprocedure inzake eventuele onderbreking van de zwangerschap op basis van de interpretatie van een testresultaat. Ik ontvang graag de adviezen uiterlijk op 31.05.2014.

- Ten slotte vraag ik aan het RCB ook zich te buigen over de ethische en deontologische aspecten van het direct aanbieden van genetische testen via internet aan personen. De termijn van advies ter zake is onbepaald.’

Aangezien het vierde mandaat eind januari 2014 afliep, was het Comité niet in de mogelijkheid tijdig een advies te geven. De adviesvraag werd dan ook opnieuw geagendeerd op de eerste plenaire vergadering van het vijfde mandaat op 8 september 2014, die besloot ze te laten behandelen door de beperkte commissie 2014-4.

I. Inleiding

Op dit ogenblik opteert een groot aantal zwangere vrouwen voor een prenatale test voor trisomie 21 (syndroom van Down) in de vorm van een combinatietest in het eerste trimester. Deze test, die wordt uitgevoerd tussen de 11de week en 13de week van de zwangerschap, berekent het risico op een baby met trisomie 21 door te kijken naar leeftijd, hormoonwaarden en de resultaten van de nekplooiemeting. Na de test vernemen de vrouwen of ze een verhoogd of verlaagd risico hebben. Wie een verhoogd risico heeft kan een vruchtwaterpunctie of vlokcentest ondergaan. Een vruchtwaterpunctie of amniocentese is een prenataal onderzoek waarbij vruchtwater via de buikwand wordt weggenomen bij een zwangere vrouw. Bij een vlokcentest worden 'vlokken' of weefsel van de placenta weggenomen. Beide technieken laten toe om chromosomale afwijkingen op te sporen of moleculair onderzoek te verrichten, en aldus een betrouwbare diagnose van trisomie 21 te stellen. Beide technieken hebben echter een risico op miskraam dat rond de 0,5-1% geschat wordt.

Recent werd naast de combinatietest een andere methode van prenatale test voor trisomie 21 geïntroduceerd: de niet-invasieve prenatale test (NIPT). Bij deze methode wordt DNA van de foetus uit het bloedplasma van een zwangere vrouw (in technische termen : celvrij foetaal DNA - cell-free foetal DNA of cffDNA) gehaald. Dit cffDNA is voornamelijk afkomstig van de placenta, en bestaat uit korte DNA-fragmentjes die circuleren in het bloed van de moeder. De NIPT wordt momenteel in de praktijk vaak uitgevoerd vanaf 11 weken zwangerschap, maar kan ook vroeger worden uitgevoerd.

De NIPT heeft een betere detectiegraad dan de combinatietest en leidt bovendien tot minder vals-positieve testresultaten. Een belangrijk voordeel van de NIPT is ook dat een vruchtwaterpunctie of vlokcentest in eerste instantie niet meer nodig is om onderzoek te doen naar mogelijke genetische of chromosomale afwijkingen bij de foetus. Hierdoor kunnen die invasieve procedures, en het bijbehorend risico op een miskraam, grotendeels vermeden worden. Enkel in het geval van een abnormaal testresultaat zal nog een vruchtwaterpunctie of vlokcentest nodig zijn als een diagnostische confirmatietest.

In dit advies bestudeert het Comité ethische vragen met betrekking tot de implementatie van

NIPT voor trisomie 21, 13 en 18¹. Deze vraag dringt zich op vanuit de maatschappelijke discussie omtrent de wenselijkheid van de implementatie van NIPT voor de detectie van deze afwijkingen, en de zorgvuldigheidscriteria die deze implementatie moeten begeleiden. Het Comité is zich bewust van de uitgebreide technische mogelijkheden van NIPT, en de daarmee gepaard gaande ethische vragen die verder gaan dan de focus van het huidige advies. Dit advies situeert zich ook binnen een sterk bewegend internationaal debat waarin meerdere auteurs (1-9) en instanties (zoals de European Society of Human Genetics en de Nederlandse Gezondheidsraad) zich uitgesproken hebben.

Op het vlak van terminologie verwijst het advies meestal naar 'zwangere vrouwen'. Het Comité wenst er echter op te wijzen dat in de praktijk reproductieve keuzes meestal genomen worden door zwangere vrouwen samen met hun partner. Zwangerschapskeuzes behoren juridisch gezien echter tot het oordeelsveld van de zwangere vrouw.

II. Stand van zaken op wetenschappelijk gebied

Het traditionele criterium voor de screening van chromosomale afwijkingen, voornamelijk trisomie 21, was de leeftijd van de moeder (10-12). Aangezien het risico op chromosomale afwijkingen (trisomie 21, 18 en 13) toeneemt met de leeftijd van de moeder, werd een amniocentese voorgesteld bij zwangere vrouwen ouder dan 35 jaar. Zo werd ongeveer 30% van de foetussen met trisomie 21 ontdekt, voor 5% amniocenteses.

Bovendien, aangezien foetussen met chromosomale afwijkingen vaker vroegtijdig in utero overlijden dan normale foetussen, neemt de kans op het vinden van een chromosomale afwijking af met de zwangerschapsduur. Zo hangt het individuele basisrisico, of het "a priori"-risico op chromosomale onregelmatigheden, af van de leeftijd van de moeder, maar ook van de zwangerschapsduur. (10;12)

Dit 'a priori' risico wordt vervolgens bijgesteld met echografische merkers voor chromosomale afwijkingen (nekplooiemeting, aan- of afwezigheid van het neusbeen, bloedstromen op het niveau van de tricuspidklep en de ductus venosus) en door de biochemie (bloedafname tijdens eerste of tweede trimester van de zwangerschap). Dit "a priori"-risico van een zwangere

¹Trisomie 21 (of het syndroom van Down) wordt gekenmerkt door een tragere ontwikkeling en verstandelijke beperking. In 50% van de gevallen wordt een (opereerbare) hartafwijking gediagnosticeerd. Vaak zijn er veel geassocieerde medische problemen op volwassen leeftijd met een gemiddelde levensverwachting van 60 jaar. Bij vrouwen die voor hun 30ste zwanger worden bedraagt het risico op een kind met het syndroom van Down minder dan 1 per duizend. Bij vrouwen van 35 is dit reeds opgelopen tot 1 per 350, op 40 jaar tot 1 per 100 en op 45 jaar tot 1 per 25. Trisomie 18 (syndroom van Edwards) wordt gekenmerkt door zeer ernstige hersenafwijkingen (ernstige verstandelijke beperking) en hartafwijkingen. De gemiddelde overleving is 14 dagen. De gemiddelde prevalentie is 1 op 8500 levend geboren. Trisomie 13 (syndroom van Patau) wordt gekenmerkt door ernstige afwijkingen van hersenen, hart, nieren en darmen. De gemiddelde levensverwachting is 7 dagen. De gemiddelde prevalentie is 1 op 17000 levend geboren.

vrouw wordt vervolgens vermenigvuldigd met een relatief risico op basis van de resultaten verkregen voor elk van de echografische merkers en de biochemische onderzoeken, om tot het eindrisico te komen.

Door de nekplooiemeting² tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (tussen de 11^{de} en 14^{de} week amenorroe) kan men ongeveer 80% van de foetussen met trisomie 21 opsporen indien het resultaat van de nekplooiemeting hoger is dan het verwachte 95-percentiel voor een bepaalde craniocaudale lengte³ van de foetus. Indien hierbij de biochemische waarden (meting van β -HCG en PAPP-A tijdens het eerste semester) worden toegevoegd, kan ongeveer 90% van de foetussen met trisomie 21 opgespoord worden, evenwel met 5% vals-positieve resultaten. (10;11)

Sinds de jaren 2000 kan men in sommige centra dankzij nieuwe echografische merkers bij de echografie van het eerste trimester het screeningpercentage voor trisomie 21 verbeteren tot ongeveer 98%, met hetzelfde aantal vals-positieve resultaten (5%). (12-14) Deze efficiëntie van de echografische tests is slechts mogelijk indien de echografisten die de onderzoeken uitvoeren een opleiding kregen en onderworpen zijn aan permanente externe audits om de kwaliteit van hun metingen te garanderen. Terloops willen we opmerken dat minstens 20% van de zwangere vrouwen in ons land niet genieten van een vroegtijdige begeleiding, en aan het op 12 weken uitgevoerde echografisch onderzoek ontsnappen.

De ontwikkeling van de NIPT

In 1997 toonde de onderzoeksgroep van dr. Dennis Lo in Oxford aan dat er celvrij foetaal DNA (cffDNA) kan teruggevonden worden in het maternale bloed tijdens de zwangerschap (15). Dit cffDNA is afkomstig van de placenta (trofoblastcellen) en bestaat uit kleine fragmentjes van ongeveer 150-200 basenparen. Ze vertegenwoordigen het ganse foetale genoom. Reeds vanaf de vierde week van de zwangerschap kunnen we dit cffDNA terugvinden in het maternale plasma. De foetale fractie (verhouding foetaal celvrij DNA ten opzichte van maternale celvrij DNA) neemt toe met de zwangerschapsduur en bedraagt gemiddeld 10%. (16) Er zijn verscheidene maternale en foetale componenten die deze fractie kunnen beïnvloeden (bijv. overgewicht, tweelingzwangerschap, in vitro bevruchting etc.). Deze DNA-fragmenten hebben een korte half-waarde tijd, 2 uur na de bevalling wordt al geen cffDNA meer aangetroffen bij de moeder.

² De nekplooiemeting is een echografisch onderzoek van de foetus, tussen de 11e en 14e week van de zwangerschap, waarbij de dikte van de nekplooi wordt gemeten. De nekplooi is een vochtophoping tussen de huid en de wervelkolom, ter hoogte van de nek. Alle foetussen hebben tijdens het eerste trimester van de zwangerschap een nekplooi die nadien verdwijnt.

³ De craniocaudale lengte is de lengte van schedel tot staartbeen van de foetus.

Sinds deze ontdekking werd gestaag gezocht naar methoden die niet-invasieve prenatale diagnostiek mogelijk maken en dan in het bijzonder naar methoden die zouden toelaten om de frequente trisomieën (13, 18 en 21) te detecteren. Pas sinds de ontwikkeling en implementatie van de nieuwe sequencingstechnologieën - de zogenaamde Massieve Parallele Sequencingstechnieken - werd het mogelijk om de foetale trisomieën met een grote gevoeligheid op te sporen. (17;18)

Aan de hand van massieve parallelle sequencing kunnen deze cffDNA-fragmenten gelezen en gekwantificeerd worden. Deze kwantificatie vormt de basis van de huidige NIP-test: miljoenen kleine fragmenten worden gelezen ('reads'), om op deze manier subtiele veranderingen aanwezig in het foetaal DNA te kunnen detecteren. Door het lezen en tellen van miljoenen korte fragmentjes wordt het mogelijk om het aantal DNA-moleculen van, bijvoorbeeld chromosoom 21, te gaan vergelijken tussen het teststaal en een referentiestaal. Een statistisch significante toename van het aantal reads, afkomstig van bijvoorbeeld chromosoom 21, wijst op een trisomie bij de foetus. Er werden verscheidene algoritmes ontwikkeld om deze kwantificatie statistisch te analyseren. (19)

De meerderheid van de NIP-testen kijkt genomwijd, waarbij alle chromosomen worden gesequeneerd. De genomwijde sequencing houdt echter niet in dat in de regel alle sequenties worden geanalyseerd. In de meeste testen zijn enkel de analyse van een trisomie van chromosoom 21 en 18 gevalideerd, aangezien deze aneuploidieën het meest frequent voorkomen. Daarnaast kunnen NIP-testen zich ook expliciet beperken tot bijvoorbeeld de chromosomen 13, 18 en 21. Dit laatste noemt men 'gerichte' testen.

Verschillende studies hebben aangetoond dat de NIPT accuraat is en een heel hoge positieve en negatieve predictieve waarde heeft in de groep zwangere vrouwen met een hoog risico (>1/300) op [het vinden van] trisomie 21. Ook in een populatie van zwangere vrouwen zonder verhoogd risico op aneuploidie vinden we een hoge detectiegraad (>99%) met weinig vals-positieven (<0.1%) voor de drie trisomieën. (20-23) Toch kan de NIPT nooit 100% accuraat zijn, gezien het celvrije foetaal DNA afkomstig is van de placenta, en er dus een mogelijkheid tot placentair mozaïcisme⁴ bestaat. Indien men 100% zekerheid wenst, dient er bij een afwijkend NIPT-resultaat bijgevolg altijd ook een vruchtwaterpunctie te gebeuren om te bevestigen dat de foetus zelf al dan niet is aangetast.

Dankzij de analyse van celvrij foetaal DNA in maternel bloed (NIPT) kan men dus het detectiepercentage van voornamelijk trisomie 21 verhogen tot 99,5%, met een extreem laag aantal vals-positieve resultaten (minder dan 0,1%). (24) Voor de bespreking van de

⁴ mozaïcisme: het naast elkaar voorkomen van twee (of meer) cellijnen met een verschillende chromosomale samenstelling binnen één individu.

betrouwbaarheid van de NIPT verwijzen we verder naar de rapporten van de Hoge Gezondheidsraad (25) en de Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. (26)

III. Juridisch kader

Het juridisch en deontologisch kader waarin een niet-invasieve prenatale screening kan worden uitgevoerd is relatief duidelijk en coherent. Alle teksten die van kracht zijn leggen de nadruk op de te verstrekken informatie en de eerbiediging van het zelfbeschikkingsrecht van de patiënt.

De Code van geneeskundige plichtenleer die elke arts moet naleven legt met klem de verplichting op om de patiënt correct te informeren, en dit algemeen voor elke voorgestelde diagnostische of therapeutische maatregel en meer specifiek voor problemen in verband met de voortplanting en in geval van pathologie van de moeder of van de foetus. Op dat specifieke vlak wordt de verplichting benadrukt om de betrokkenen alle nodige informatie te verstrekken (art. 85), de patiënte volledig voor te lichten, het zelfbeschikkingsrecht van de persoon te eerbiedigen en de uitdrukkelijke en weloverwogen toestemming van de patiënte te verkrijgen (art. 86).

De wet van 3 april 1990 betreffende de zwangerschapsafbreking moet hier ook in overweging worden genomen aangezien screening via de NIPT betrekking heeft op aandoeningen bij de foetus waarvoor geen behandeling bestaat. Deze wet staat zwangerschapsafbreking toe in twee situaties, die allebei terug te vinden zijn in het geval van trisomieën die door een NIPT worden opgespoord. De eerste situatie is die waarin een vrouw die minder dan 13 weken zwanger is (volgens de wettekst: 'vóór het einde van de twaalfde week na de bevruchting') in een noodtoestand verkeert; hier komt het belang van de screening via de NIPT vanaf de 11^{de} week duidelijk tot uiting. Deze situatie doet zich in de praktijk echter weinig voor aangezien de NIPT nog bevestigd moet worden via een amniocentese, en deze ten vroegste kan gebeuren in de 15^{de} week van de zwangerschap. In de tweede situatie wordt een zwangerschapsafbreking na de 13^{de} week ingeroepen wanneer men de trisomieën beschouwt als ongeneeslijke en uiterst zware aandoeningen.

De wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt bepaalt dat de patiënt het recht heeft

- op kwaliteitsvolle dienstverstrekking die beantwoordt aan haar behoeften, met eerbiediging van haar menselijke waardigheid en haar zelfbeschikking en zonder enig onderscheid op welke grond ook (art.5);
- op alle haar betreffende informatie die nodig is om inzicht te krijgen in haar

gezondheidstoestand en de vermoedelijke evolutie ervan (art.7);

- om geïnformeerd, voorafgaandelijk en vrij toe te stemmen in iedere tussenkomst van de beroepsbeoefenaar. De inlichtingen die voor iedere tussenkomst moeten worden verstrekt worden ruim opgevat en in detail opgesomd in de wet, en omvatten ‘het doel, de aard, de graad van urgentie, de duur, de frequentie, de voor de patiënt relevante tegenaanwijzingen, nevenwerkingen en risico's verbonden aan de tussenkomst, de nazorg, de mogelijke alternatieven en de financiële gevolgen’. Er wordt ook verduidelijkt dat de informatie voorafgaandelijk en tijdig moet worden verstrekt (art.8);
- op de bescherming van haar persoonlijke levenssfeer (art. 10).

De Patiëntenrechtenwet definieert gezondheidszorg zeer ruim: ‘diensten verstrekt door een beroepsbeoefenaar met het oog op het bevorderen, vaststellen, behouden, herstellen of verbeteren van de gezondheidstoestand van een patiënt, om het uiterlijk van een patiënt om voornamelijk esthetische redenen te veranderen of om de patiënt bij het sterven te begeleiden’ (art. 2).

Aan dit juridisch en deontologisch kader kunnen we het recht toevoegen voor de beroepsbeoefenaar om ‘enkel op gewetensvolle wijze en op wetenschappelijke gronden beslissingen te nemen’ (Code van geneeskundige plichtenleer, art 32)

Een gewetensclausule is in een andere formulering terug te vinden in de reeds aangehaalde wet van 3 april 1990: ‘Geen geneesheer, geen verpleger of verpleegster, geen lid van het paramedisch personeel kan gedwongen worden medewerking te verlenen aan een zwangerschapsafbreking’. Het spreekt vanzelf dat de gewetensclausule, een recht van de arts, hem/haar op geen enkele wijze bevrijdt van zijn/haar verplichting de patiënte in alle opzichten raad te geven en in te lichten, de mogelijkheid van abortus inbegrepen.

IV. Ethische beschouwingen

IV.1. Prenatale screening: een ethisch gevoelig veld

Het Comité erkent de ethische gevoeligheid, verbonden aan een prenatale screening.

Ten eerste is prenatale screening verbonden met maatschappelijke discussies rond de beschermwaardigheid van het embryo. In advies nummer 18 (27) heeft het Comité reeds uitvoerig verschillende visies op het embryo besproken. Verschillende visies over deze beschermwaardigheid geven ook aanleiding tot verschillende visies op prenatale screening en zwangerschapsafbreking. Ook relevant in deze context is de vraag wat een “ernstige” aandoening inhoudt.

Ten tweede houden ethische discussies over prenatale screening verband met het waardeoordeel dat een zwangerschapsafbreking inhoudt voor mensen die lijden aan een bepaalde aandoening. (28) Critici vrezen dat prenatale screening en zwangerschapsafbreking discriminerend werken ten aanzien van mensen met deze aandoeningen en tot een afbrokkeling kunnen leiden van de maatschappelijke steun en solidariteit in de zorg voor deze groepen. (29) Sommige patiëntengroepen hebben ook gewezen op het feit dat een prenatale test en zwangerschapsafbreking wegens hun aandoening ervaren kunnen worden als een afwijzing van hun bestaansrecht en hun waarde, en een aanfluiting zijn van het niet-discriminatiebeginsel. (30) Anderen hebben er echter ook op gewezen dat het afbreken van een zwangerschap wegens de handicap waaraan de foetus lijdt, ook veel toekomstig lijden voorkomt. Volgens sommigen hebben we de morele plicht om, indien mogelijk, dit toekomstige lijden te vermijden en ervoor te zorgen dat het kind met het best mogelijke leven geboren wordt, waarbij wordt aangenomen dat een leven van een kind zonder handicap beter is dan dat van een kind met een handicap. (31)

Ten derde worden er ethische discussies gevoerd over de maatschappelijke impact van prenataal onderzoek. Volgens sommigen voedt prenataal onderzoek de idee dat zwangerschap en het krijgen van kinderen maakbaar en beheersbaar is, waarbij ouders in belangrijke mate controle krijgen over de genetische kenmerken van hun nageslacht. (32) Critici geven aan dat deze evolutie zou kunnen leiden tot een maatschappelijke druk om prenataal te testen. Dit zou er uiteindelijk toe kunnen leiden dat het nemen van het risico op kinderen met een handicap als onverantwoord wordt beschouwd omdat dit risico vermeden had kunnen worden.

Deze fundamentele discussies met betrekking tot de wenselijkheid van prenataal onderzoek vallen buiten de scope van dit advies, maar ze vormen de ruimere maatschappelijke context waarin de NIPT zich bevindt. Daarbij moet er ook op worden gewezen dat prenatale screening als een middel wordt beschouwd dat vrouwen en koppels toelaat om hun reproductieve autonomie te realiseren. Deze reproductieve autonomie bestaat er niet alleen in dat ze zelf kunnen beslissen of ze een kind willen maar tevens dat ze, in zekere mate, kennis kunnen krijgen van de gezondheid van hun kind. Het hebben van een kind met een ernstige handicap is een grote belasting in het leven van vele koppels en impliceert vaak een verregaande beperking van de levensplannen die mensen kunnen uitvoeren. Door de specifieke voordelen die NIPT bezit in vergelijking tot andere methodes van prenatale diagnostiek zijn koppels nu in de mogelijkheid om kennis te krijgen over de gezondheid van het toekomstige kind zonder risico de gewenste zwangerschap te verliezen en met minder psychologische belasting die eigen is aan een invasieve test.

Tegen deze achtergrond wil het Comité beklemtonen dat prenatale tests in het algemeen en de NIPT voor trisomie 13, 18 of 21 in het bijzonder, aan bijzondere zorgvuldigheidscriteria

onderworpen zouden moeten worden.

In tegenstelling tot een screeningsaanbod (bv. darmkankerscreening of neonatale screening), waarbij de doelstelling van het aanbod ligt in een vroege detectie van een aandoening waardoor preventieve of therapeutische interventies mogelijk worden, ligt de doelstelling bij een prenatale screening voor foetale aandoeningen (zoals trisomie 21, 13 en 18) in het informeren van zwangere vrouwen over de gezondheid van de foetus, zodat ze in staat worden gesteld autonome reproductieve keuzes te maken.

Het gebruik van de term preventie in de context van prenatale screening voor trisomie 21, 13 en 18 is daarom ongepast. (33) Vanuit een overheids perspectief ligt het doel van een prenatale screening niet in de preventie van bepaalde aandoeningen, maar in het aanbieden van 'voor de deelnemers zinvolle handelingsopties'(33) en het mogelijk maken van geïnformeerde keuzes. De preventie van bepaalde aandoeningen is een mogelijk gevolg van keuzes die door individuele burgers worden genomen. Dit is een subtiel, maar belangrijk onderscheid. De overheid mag immers geen reproductieve keuzes opleggen aan haar burgers.

De betrokkenheid van de overheid bij een aanbod van prenatale screening is ongetwijfeld een uiterst gevoelig thema. Volgens sommigen is het organiseren of terugbetalen van prenatale screening voor trisomie 21, 18 of 13 nooit neutraal. Dit blijkt bijvoorbeeld uit het aantal maatschappelijke reacties op de vraag naar de wenselijkheid van screening voor trisomie 21. (34) Hierbij rijst de kritiek dat er sowieso maatschappelijke, politieke en medische druk bestaat om bepaalde kinderen (bv. met het syndroom van Down) niet geboren te laten worden. In deze discussies komt het begrip eugenetica vaak terug. Het feit dat de overheid geld voorziet om een screeningsprogramma te financieren, zou een eugenetische maatregel zijn omdat het mensen met deze aandoening niet welkom maakt in onze samenleving. Het gebruik van de term eugenetica is in die context echter onterecht, aangezien deze term verwijst naar een context waarbij een overheid reproductieve keuzes oplegt. Het Comité is van mening dat de overheid een belangrijke rol kan spelen in het faciliteren van de toegang van zwangere vrouwen tot veilige en betrouwbare prenatale testen, die hen de nodige informatie verschaffen om in alle vrijheid de voor hen relevante reproductieve keuzes te kunnen maken. Daarbij moeten ze op voldoende begeleiding en ondersteuning kunnen rekenen.

Vanuit ethisch perspectief kan noch een prenatale test, noch het gevolg dat aan zulke test wordt gegeven aan zwangere vrouwen opgelegd worden. Het aanbieden van de keuze om een zwangerschap al dan niet af te breken omdat bij een foetus een aandoening werd vastgesteld, betekent niet noodzakelijk dat men van mening is dat het leven van deze mensen minderwaardig zou zijn en zij daarom beter niet geboren zouden worden. (35)

Vanuit dit uitgangspunt wil het Comité graag een aantal zorgvuldigheidseisen vooropstellen in de context van de implementatie van NIPT. Het niet voldoen aan deze eisen zou immers negatieve implicaties kunnen hebben, zoals een gebrekkige informatieverlening en counseling, niet of onvoldoende geïnformeerde reproductieve keuzes, sociale druk, of stigmatisering. Het Comité wijst erop dat deze zorgvuldigheidseisen niet enkel van belang zijn voor de NIPT, maar van toepassing zijn voor elke vorm van prenatale screening.

IV.2. Zorgvuldigheidscriteria

IV.2.1. Klinische en technische uitdagingen met maatschappelijke gevolgen

Op dit ogenblik wordt NIPT reeds volop geïmplementeerd in de klinische praktijk, zowel internationaal (36) als in België (37). In het bijzonder maken reeds veel zwangere vrouwen met een verhoogd risico (omwille van de leeftijd of als gevolg van het resultaat van de combinatietest) gebruik van de NIPT. Bovendien vragen sommige zwangere vrouwen ook een NIPT aan zonder dat ze een verhoogd risico hebben.

De introductie van NIPT kan daarbij ook niet los gezien worden van andere aspecten en technieken die gebruikt worden in de prenatale setting, zoals de kwaliteitscontrole op de echografie en de combinatietest.

Een groot voordeel van de NIPT bestaat erin dat het miskraamrisico (op dit ogenblik geraamd op 0.5% - 1%) dat gerelateerd is aan invasieve prenatale testen vermeden wordt. Dit aspect van de NIPT wordt ook door zwangere vrouwen als het grootste voordeel van deze test gezien. (38) De invasieve test (i.e. de vruchtwaterpunctie) wordt daarbij enkel nog aangeboden als confirmatietest bij vrouwen met een abnormaal NIPT-resultaat. Dit maakt dit proces wel langer en zwaarder voor deze vrouwen aangezien er een additionele stap in de prenatale screening bijkomt, maar de voordelen lijken op te wegen tegen de nadelen. Ook de mogelijkheid om de test, in vergelijking met de combinatietest, vroeger in de zwangerschap uit te voeren, wordt als een voordeel beschouwd. De NIPT kan echter de huidige prenatale screening niet volledig vervangen omdat daardoor bijkomende relevante klinische informatie naast trisomie 13, 18 en 21 verloren kan gaan. (21) Zo is in het geval van meervoudige congenitale afwijkingen een invasieve test te verkiezen boven de NIPT omdat het voor deze indicatie nodig is om alle 23 chromosomenparen te onderzoeken.

Verder moet worden opgemerkt dat het risico op een kind met trisomie 21, 13 of 18 niet gelijkmatig is verdeeld over alle zwangere vrouwen. Vaak gebruikte risicofactoren zijn hierbij (1) een verhoogde leeftijd van de vrouw (35 jaar wordt hierbij als indicatie gebruikt); (2) een positieve combinatietest; (3) vorige zwangerschappen met aneuploidieën of (4) gekende genetische risico's. (39) Bij de groep vrouwen met deze risicofactoren zal de NIPT een hoger rendement in de detectie van trisomieën halen dan in een laagrisicogroep.

Bovendien is de NIPT ook waardevol voor vrouwen die geen verhoogd risico op aneuploïdieën hebben.(40) Vooreerst is de wens om persoonlijke reproductieve keuzes te kunnen maken niet noodzakelijk gebonden aan een verhoogd risico, en kunnen *alle* zwangere vrouwen het recht op reproductieve autonomie, en de informatie die ze nodig hebben om deze autonomie te kunnen uitoefenen, claimen.

Daarnaast wijzen de verschillende studies die werden uitgevoerd om de klinische utiliteit van de NIPT te valideren in laagrisicozwangerschappen (21;22;41) erop dat de implementatie van NIPT zou kunnen leiden tot een hogere detectiegraad van aneuploidieën en het beperken van het aantal vals positieven. Het aantal vrouwen dat onnodig een invasieve test ondergaat voor trisomie 21 zou dus gereduceerd kunnen worden. Afhankelijk van de technologie die gebruikt wordt, verschilt het aantal vals positieven voor trisomie 13. (42) Validatie van de test voor trisomie 13 is dus essentieel indien deze in de NIPT geïntegreerd wordt.

IV.2.2. Toegankelijkheid van een testaanbod garanderen

In België hebben alle zwangere vrouwen in principe toegang tot de NIPT. Er zijn echter enkele hordes die de effectieve toegang tot deze test kunnen belemmeren. Ten eerste valt de aanzienlijke kostprijs momenteel volledig ten laste van de zwangere. Een aantal mutualiteiten heeft op eigen initiatief beslist om de NIPT gedeeltelijk terug te betalen. Ten tweede is het onduidelijk of de mogelijkheid om voor de NIPT te opteren op een systematische manier met vrouwen tijdens de zwangerschapsopvolging wordt besproken. Daarbij werd ook opgemerkt dat nog te vaak zwangere vrouwen zich te laat of niet medisch laten opvolgen gedurende de zwangerschap. Er moeten dan ook inspanningen worden gedaan om sociaal zwakkere groepen toegang tot een kwaliteitsvolle medische zwangerschapsopvolging te garanderen.

Het Comité is bezorgd over ongelijkheden in de zorg indien de NIPT enkel beschikbaar is tegen out-of-pocket betaling door zwangere vrouwen. Vanuit rechtvaardigheidsoverwegingen meent het Comité dat het belangrijk is om te zorgen voor een brede toegankelijkheid van nieuwe en betrouwbare technologieën. De overheid moet uiteraard een afweging maken van wat een doelmatige besteding is van de overheidsfinanciën. Een terugbetaling in functie van risico's is een in principe te verdedigen optie indien deze voldoende gefundeerd wordt. Maar er stelt zich een belangrijk ethisch conflict indien aan zwangere vrouwen de NIPT steeds vaker als de meest veilige en betrouwbare test wordt aangeboden, terwijl de toegang tot de test belemmerd wordt omdat hij niet of enkel voor een beperkte groep terugbetaald zou worden.

Zorgverleners verwachten dat meer zwangere vrouwen voor de NIPT zullen opteren dan er op dit ogenblik voor prenatale screening kiezen. (43) Sommige zorgverleners uit een focusgroep geleid door Hill et al. (44) meenden dat de NIPT ook zal leiden tot een stijging van het aantal

patiënten dat deze test om informatieve redenen aanwendt en waarbij de uitslag geen invloed zal hebben op het verdere verloop van de zwangerschap. De redenering hierbij is dat net omdat NIPT een lager risico voor de zwangerschap inhoudt, NIPT ook gewaardeerd zal worden door vrouwen die informatie over hun zwangerschap wensen te verkrijgen, maar die een zwangerschapsafbreking zouden weigeren of een invasieve test zouden weigeren omwille van het risico op een miskraam. (45;46)

IV.2.3. Het vermijden van routinisering en het faciliteren van geïnformeerde besluitvorming

Het Comité is van mening dat alle zwangere vrouwen over de mogelijkheid om voor de NIPT te opteren geïnformeerd zouden moeten worden, en roept zorgverleners daarom op om het aanbod aan prenatale testen tijdig en zorgvuldig met hun patiënten te bespreken, met adequate informatie over de testen en hun impact, en met respect voor de vrije keuze van de vrouw om al dan niet in te gaan op het testaanbod. Tegelijkertijd roept het Comité op tot bijzondere waakzaamheid wat betreft een mogelijke routinisering van de test. Wanneer bepaalde screeningstesten routinematig worden aangeboden, ontstaat het gevaar dat de counseling en de beslissing om een test te ondergaan niet meer doordacht verlopen.

Ook in de context van de huidige prenatale screening hebben verschillende studies reeds aangetoond dat zwangere vrouwen niet altijd de betekenis en implicaties van een prenatale screeningstest begrepen en zich niet altijd bewust waren van het feit dat ze een prenatale screeningstest hadden ondergaan. (47-51)

Verschiedende studies over NIPT hebben reeds gewezen op het risico dat vrouwen een sociale druk zouden kunnen ervaren om een test te ondergaan die als veilig en ‘gemakkelijk’ wordt beschouwd. (46) Het invasieve karakter van het huidige prenatale onderzoek verhoogde de drempel tot een test en zette zwangere vrouwen aan om zorgvuldig na te denken over hun keuze. Het niet-invasieve karakter van de NIPT maakt de stap naar de test kleiner, iets wat tegelijk een voordeel en een nadeel kan zijn.

Indien de NIPT wordt geïntroduceerd als een eerstelijnstest zal het vermijden van een routinisering van een testaanbod wellicht een van de grootste ethische uitdagingen worden. (5;7;47) Er bestaat hierbij een risico dat zorgverleners een NIPT zullen aanbieden als een routinetest, zonder zwangere vrouwen hierbij nadrukkelijk de mogelijkheid te laten af te zien van deze test als resultaat van een geïnformeerde keuze. (7) Wanneer de NIPT echter behouden wordt als opvolgingstest is het risico voor routinisering kleiner, aangezien zwangere vrouwen die positief testen na de combinatietest door de zorgverlener voor een nieuwe keuze worden geplaatst waarop de zwangere een beslissing moet nemen om al dan niet de NIPT te ondergaan. (48)

Het Comité is van oordeel dat het risico op routinisering enkel kan beperkt worden door meer aandacht te schenken aan de voorwaarden om te komen tot een zorgvuldige besluitvorming. Daarbij moeten zwangere vrouwen voldoende geïnformeerd worden over de eigenschappen, beperkingen en gevolgen van de NIPT. Voldoende informatie is een noodzakelijke voorwaarde om met voldoende inzicht een prenatale test te kunnen weigeren of aanvaarden. Zwangere vrouwen moeten daarbij toegang krijgen tot folders en websites die hen informatie bieden over de NIPT en tot zorgverleners die hen kunnen informeren en hun vragen kunnen beantwoorden.

Onderzoek bij zwangere vrouwen toont aan dat de informatieverstrekking bij de huidige combinatietest soms te kort schiet. (49-51) Een mogelijke verklaring daarvoor is dat zorgverleners minder tijd besteden aan informatieverstrekking bij zwangere vrouwen met een a priori laag risico in vergelijking met zwangere vrouwen die een hoogrisicoresultaat kregen en voor de keuze van een vlokkentest of vruchtwaterpunctie komen te staan. (52) Deze vaststelling is belangrijk voor de NIPT. In een context waarbij de NIPT enkel bij hoogrisico zwangere vrouwen wordt aangeboden is de garantie op betere informatieverstrekking immers groter. Informatie over prenataal onderzoek gebeurt daarbij immers gefaseerd, waarbij elke stap een nieuwe mogelijkheid biedt tot informatieverstrekking. Bovendien gaat het hier om een relatief beperkte groep, waardoor het haalbaar blijft voor zorgverleners die de counseling moeten voorzien. Wanneer de NIPT aan elke vrouw wordt aangeboden, betekent dit een grotere druk op de zorgverleners. Voor zorgverleners betekent dit mogelijks minder tijd voor counseling, en voor patiënten minder tijd om informatie over de test en de implicaties ervan te verwerken. (52;53) Informatieverstrekking dient daarbij te gebeuren met aandacht voor de informatiebehoefte van de patiënt, respect voor de morele overwegingen van de patiënt en een benadering die uitgaat van niet-directiviteit. Dit moet de mogelijkheid creëren dat een zwangere tot een geïnformeerde keuze komt zonder externe druk. De aandacht voor een kwaliteitsvolle informatieverlening met respect voor de patiënt moet zich niet alleen vertalen in de begeleiding tijdens het uitvoeren van de NIPT, maar ook in het meedelen van het testresultaat en de begeleiding van de mogelijke stappen die daarop volgen.

IV.2.4. Toevallige bevindingen

Het gebeurt af en toe dat een bepaald onderzoek of een bepaalde diagnostische test informatie oplevert die mogelijks relevant is voor de patiënt, maar niet gerelateerd is met de oorspronkelijke vraag. Wanneer deze informatie kan leiden tot preventieve of therapeutische interventies is het belangrijk om deze informatie met de patiënt te delen binnen een klinisch-genetische setting. Het niet meedelen ervan kan als een ernstige nalatigheid worden beschouwd. Gelijkaardige discussies omtrent toevallige bevindingen die momenteel resulteren uit genoomanalyse bij kinderen en volwassenen stellen zich ook bij een genetische analyse bij

de foetus. Voldoende aandacht voor de mogelijkheid van incidentele bevindingen is noodzakelijk bij pre- en posttestcounseling.

IV.2.5. Rol van de overheid in het garanderen van zorgvuldigheidscriteria

Vanuit de hierboven geschetste overwegingen over het doel van prenatale screening is er een belangrijke rol weggelegd voor de overheid. De overheid moet immers ten eerste garanderen dat er over het doel van de prenatale screening geen onduidelijkheid bestaat. Een screeningsaanbod is erop gericht mensen de mogelijkheid te geven om geïnformeerde keuzes te maken en deze keuzevrijheid moet beschermd worden. (35) Een screeningaanbod mag niet verworden tot een verkapte eugenetische context waarbij de koppels in de praktijk geen keuze meer hebben. Dit betekent dat de overheid in samenwerking met zorgverleners moet toezien op de ontwikkeling van goede voorlichting en educatie over de voor- en nadelen van NIPT.

In de context van prenatale screening is een regisserende en coördinerende rol van de overheid gepast. Zwangere vrouwen hebben er alle belang bij dat een prenatale screening aan strenge kwaliteitsnormen voldoet. De overheid moet daarbij zorgen voor garanties op het vlak van de kwaliteit van de informatie, de zorgvuldigheid van de counseling, de kwaliteitscontrole op het testaanbod, de ontwikkeling van het zorgtraject, de toegankelijkheid van het testaanbod en een doelmatig gebruik van de overheidsmiddelen. Kwetsbaren in de samenleving en specifieke risicogroepen moeten daarbij extra aandacht krijgen. Tegelijk moet aan zwangere vrouwen die ervoor kiezen om een zwangerschap uit te dragen voldoende ondersteuning worden geboden. Personen met een mentale of fysieke beperking zijn evenwaardige burgers. Dit houdt in dat de overheid moet voorzien in een goede ondersteuning in het onderwijs, goede thuisbegeleiding en medische zorg, en residentiële en niet-residentiële voorzieningen.

V. Besluit

Het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek werd gevraagd om een advies te geven met betrekking tot de ethische dimensies die de niet-invasieve prenatale test oproept. Het advies spitst zich toe op de ethische dimensies die deze test genereert in de context van de implementatie binnen de gezondheidszorg. Aangezien de niet-invasieve prenatale test voor trisomie 21, 13 en 18 op dit ogenblik, voor zover het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek kan inschatten, niet via het internet rechtstreeks aan de consument wordt aangeboden, werd dit luik bewust uit het advies gelaten. Bovendien werden in het verleden reeds adviezen over genetische zelftests uitgebracht door het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek en de Hoge Gezondheidsraad. (54-55) In dit advies heeft het Comité bovendien niet de bedoeling gehad om de wenselijkheid van prenatale screening als dusdanig te behandelen, maar eerder om aandachtspunten te identificeren bij de implementatie van NIPT in de klinische praktijk en de gezondheidszorg. Het Comité komt tot de volgende conclusies en aanbevelingen:

- 1) Prenatale screening is een domein dat geladen is met een bijzondere ethische gevoeligheid. In dit domein komen immers discussies samen die verband houden met de beschermwaardigheid en de belangen van het embryo, de keuzevrijheid van zwangere vrouwen en de gepaste houding van zorgverleners. Elke vorm van prenatale screening die kan uitmonden in een mogelijke zwangerschapsafbreking is dan ook het potentiële voorwerp van een ethische discussie. Het Comité wil daarom net beklemtonen dat elk aanbod van prenatale screening, en in het bijzonder de NIPT, er moet over waken dat zwangere vrouwen in staat worden gesteld om geïnformeerde beslissingen te nemen. Het aanbieden van een prenatale screening mag geenszins leiden tot het opleggen van bepaalde keuzes.
- 2) Vanuit dit perspectief is er een belangrijke rol weggelegd voor de overheid om een regisserende en coördinerende rol op zich te nemen in de uitrol van de prenatale screening, waarbij aandacht wordt besteed aan de kwaliteitscontrole op het testaanbod, de kwaliteit van de informatie, de zorgvuldigheid van de counseling, en de toegankelijkheid van het testaanbod. Kwetsbaren in de samenleving en specifieke risicogroepen moeten daarbij extra aandacht krijgen.
- 3) Een risico op routinisering, conformering en sociale druk is in de context van NIPT niet onbestaand. Het Comité is van oordeel dat deze risico's enkel kunnen afgewend worden door meer waarde te schenken aan het creëren van de mogelijkheid van een zorgvuldige besluitvorming. Daarbij moeten zwangere vrouwen voldoende geïnformeerd worden over de eigenschappen, beperkingen en gevolgen van de niet-invasieve prenatale test.
- 4) Vanuit rechtvaardigheidsoverwegingen meent het Comité dat het belangrijk is om te

zorgen voor een brede toegankelijkheid van een nieuwe en betrouwbare technologie zoals de NIPT. Alhoewel een overheid uiteraard een afweging dient te maken van de kosten van verschillende beleidsopties inzake gezondheidszorg, stelt zich een ethisch probleem van rechtvaardigheid indien de NIPT de meest veilige en betrouwbare test is maar de toegang ertoe door financiële hindernissen wordt belemmerd.

- 5) Het Comité onderlijnt ook het belang van ondersteuning voor zwangere vrouwen die ervoor kiezen om een zwangerschap uit te dragen. Dit houdt ook in dat de overheid moet voorzien in de nodige ondersteuning voor personen met een mentale of fysieke beperking, in het bijzonder in het onderwijs, in persoonlijke begeleiding en in residentiële of niet-residentiële omkadering.

Reference List

- (1) Vanstone M, King C, de Vrijer B, Nisker J. Non-invasive prenatal testing: ethics and policy considerations. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36(6):515-526.
- (2) Skirton H, Goldsmith L, Chitty LS. An easy test but a hard decision: ethical issues concerning non-invasive prenatal testing for autosomal recessive disorders. *European Journal of Human Genetics* 2014.
- (3) Deans Z, Hill M, Chitty LS, Lewis C. Non-invasive prenatal testing for single gene disorders: exploring the ethics. *European Journal of Human Genetics* 2013; 21(7):713-718.
- (4) de Jong A, Dondorp WJ, Frints SG, de Die-Smulders CE, de Wert GM. Non-invasive prenatal diagnosis for aneuploidy: toward an integral ethical assessment. *Human Reproduction* 2011; 26(11):2915-2917.
- (5) Ethical aspects arising from non-invasive fetal diagnosis. Elsevier; 2008.
- (6) Benn PA, Chapman AR. Ethical challenges in providing noninvasive prenatal diagnosis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2010; 22(2):128-134.
- (7) Schmitz D, Netzer C, Henn W. An offer you can't refuse? Ethical implications of non-invasive prenatal diagnosis. *Nature Reviews Genetics* 2009; 10(8):515.
- (8) Donley G, Hull SC, Berkman BE. Prenatal whole genome sequencing. *Hastings Center Report* 2012; 42(4):28-40.
- (9) de Jong A, Dondorp WJ, de Die-Smulders CE, Frints SG, de Wert GM. Non-invasive prenatal testing: ethical issues explored. *European Journal of Human Genetics* 2010; 18(3):272-277.
- (10) Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31(1):7-15.
- (11) Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1):45-67.
- (12) Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11 to 14 weeks of gestation: an observational study. *The Lancet* 2001; 358(9294):1665-1667.
- (13) Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1998; 12(6):380-384.
- (14) Falcon O, Faiola S, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH. Fetal tricuspid regurgitation at the 11+ 0 to 13+ 6 week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2006; 27(6):609-612.
- (15) Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350(9076):485-487.
- (16) Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal

- plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(1):26-32.
- (17) Chiu RW, Chan KC, Gao Y, Lau VY, Zheng W, Leung TY et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(51):20458-20463.
 - (18) Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(42):16266-16271.
 - (19) Bayindir B, Dehaspe L, Brison N, Brady P, Ardui S, Kammoun M et al. Noninvasive prenatal testing using a novel analysis pipeline to screen for all autosomal fetal aneuploidies improves pregnancy management. *Eur J Hum Genet* 2015.
 - (20) Fairbrother G, Johnson S, Musci TJ, Song K. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population. *Prenat Diagn* 2013; 33(6):580-583.
 - (21) Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *American journal of obstetrics and gynecology* 2012; 207(5):374-3e1.
 - (22) Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *New England Journal of Medicine* 2014; 370(9):799-808.
 - (23) Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(5):530-538.
 - (24) Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2015; 45(3):249-266.
 - (25) Hoge Gezondheidsraad. Implementatie van niet-invasieve prenatale genetische screening van trisomie 21 (syndroom van Down) in de Belgische zorgpraktijk. Publicatie nr. 8912 van de Hoge Gezondheidsraad. 2014.
 - (26) Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21 - Health economic aspects. 2014.
 - (27) Raadgevend Comité voor Bio-ethiek. Advies nr. 18 d.d. 16 september 2002 betreffende het onderzoek op het menselijk embryo in vitro. 2002.
 - (28) Parens E, Asch A. Disability rights critique of prenatal genetic testing: reflections and recommendations. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003; 9(1):40-47.
 - (29) European Disability Forum. Resolution on prenatal diagnosis and the right to be different. 2003. Brussels, EDF.
 - (30) Lebeer J. Ethische paradoxen aan het begin van het leven. *Ethische Perspectieven* 2008; 18(4):598.

- (31) Savulescu J, Kahane G. The moral obligation to create children with the best chance of the best life. *Bioethics* 2009; 23(5):274-290.
- (32) Moens B, Rigo A. Niet-invasieve prenatale diagnostiek: ethische overwegingen. *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2013; 69(7):324-332.
- (33) Health Council of the Netherlands. *Screening: between hope and hype*. Den Haag: 2008.
- (34) Libeer J. Daar is het spook van de eugenetica. *De Standaard* 2014 Jan 9.
- (35) Gezondheidsraad. *NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening*. Den Haag: Gezondheidsraad; 2013.
- (36) Larion S, Warsof SL, Romary L, Mlynarczyk M, Peleg D, Abuhamad AZ. Uptake of noninvasive prenatal testing at a large academic referral center. *American journal of obstetrics and gynecology* 2014; 211(6):651-6e1.
- (37) Brison N, Bayindir B, Brady P, Dehaspe L, Ardui S, Van Houdt J et al. Clinical implementation of non-invasive prenatal aneuploidy detection. *European Journal of Human Genetics* 2014; 22(suppl 1):19.
- (38) van Schendel RV, Kleinveld JH, Dondorp WJ, Pajkrt E, Timmermans DR, Holtkamp KC et al. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *European Journal of Human Genetics* 2014; 22(12):1345-1350.
- (39) American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2012; 120(6):1532-1534.
- (40) Haymon L, Simi E, Moyer K, Aufox S, Ouyang DW. Clinical implementation of noninvasive prenatal testing among maternal fetal medicine specialists. *Prenatal diagnosis* 2014; 34(5):416-423.
- (41) Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2013; 26(12):1180-1185.
- (42) Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *European Journal of Human Genetics* 2015.
- (43) Sayres LC, Allyse M, Norton ME, Cho MK. Cell-free fetal DNA testing: a pilot study of obstetric healthcare provider attitudes toward clinical implementation. *Prenatal diagnosis* 2011; 31(11):1070-1076.
- (44) Hill M, Karunaratna M, Lewis C, Forya F, Chitty L. Views and preferences for the implementation of noninvasive prenatal diagnosis for single gene disorders from health professionals in the united kingdom. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2013; 161(7):1612-1618.
- (45) Chitty LS, Kroese M. Realising the promise of non-invasive prenatal testing. *BMJ* 2015;

350:h1792.

- (46) Lewis C, Silcock C, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing for Down's syndrome: pregnant women's views and likely uptake. *Public Health Genomics* 2013; 16(5):223-232.
- (47) Hall A, Bostanci A, Wright CF. Non-invasive prenatal diagnosis using cell-free fetal DNA technology: applications and implications. *Public Health Genomics* 2009; 13(4):246-255.
- (48) Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. *Nature medicine* 2012; 18(7):1041-1051.
- (49) Rowe HJ, Fisher JR, Quinlivan JA. Are pregnant Australian women well informed about prenatal genetic screening? A systematic investigation using the Multidimensional Measure of Informed Choice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46(5):433-439.
- (50) van den Berg M, Timmermans DR, ten Kate LP, van Vugt JM, van der Wal G. Are pregnant women making informed choices about prenatal screening? *Genetics in Medicine* 2005; 7(5):332-338.
- (51) Kohut RJ, Dewey D, Love EJ. Women's knowledge of prenatal ultrasound and informed choice. *J Genet Couns* 2002; 11(4):265-276.
- (52) Vanstone M, King C, de VB, Nisker J. Non-invasive prenatal testing: ethics and policy considerations. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36(6):515-526.
- (53) Wright C. Cell-free fetal nucleic acids for non-invasive prenatal diagnosis: report of the UK expert working group. PHG Foundation 2009.
- (54) Borry, P., Antoine-Poirel, H., Baatout, S., Blaumeiser, B., Cassiman, J., de Thibault de Boesinghe, L., Fondu, M., Godderis, L., Haufroid, V., Hulstaert, F., Kirsch-Volders, M., Liebaers, I., Loeys, B., Poppe, B., Schamps, G., Van Larebeke, N., Van Nerom, A., Van Oyen, H., Ver Ellen-Dumoulin, C., Vikkula, M. (2012). Direct-to-consumer genetic testing services. Brussels: Superior Health Council.
- (55) Raadgevend Comité voor de Bio-ethiek. Advies 32 van 5 juli 2004 betreffende de vrije beschikbaarheid van genetische tests.

Het advies werd voorbereid in de beperkte commissie 2014/4, samengesteld uit:

Covoorzitters	Coverslaggevers	Leden	Lid van het Bureau
Nicole Gallus	Pascal Borry	Cathy Herbrand	Geneviève Schamps
Guido Pennings	Jacques Jani	Julien Libbrecht	
		Jacques Machiels	
		Marie-Christine Mauroy	
		Wim Pinxten	
		Robert Rubens	
		Karen Sermon	
		Béatrice Toussaint	
		Frans Van de Merckt	
		Pierre Vanderhaeghen	
		Hilde Van Esch	

Lid van het secretariaat

Lieven Dejager (tot april 2015) en Francine Malotaux

Gehoorde deskundige

Dr. Wibo J. Dondorp, docent biomedische ethiek aan de Universiteit Maastricht

De werkdocumenten van de beperkte commissie 2014/4 – vraag, bijdragen van de leden, notulen van de vergaderingen, geraadpleegde documenten – zijn bewaard als bijlagen 2014/4 op het documentatiecentrum van het Comité en kunnen aldaar worden geraadpleegd en gekopieerd.

Dit advies kan worden geraadpleegd op www.health.belgium.be/bioeth