

Advies nr. 76 van 30 april 2021 over de wenselijkheid van het meedelen van numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen (*Sex Chromosomal Aneuploidies, SCA's*) gedetecteerd door niet-invasieve prenatale tests (NIPT)

Inhoud

Adviesvraag	3
1. Inleiding	5
2. SCA's: prevalenties en eigenschappen	7
2.1 Syndroom van Turner	7
2.2 Syndroom van Klinefelter	8
2.3 Triple-X-syndroom	9
2.4 Dubbel-Y-syndroom (Jacobsyndroom)	9
2.5 Samenvatting	10
3. State of the art in prenatale screening	10
4. Juridisch kader	12
5. Ethische beschouwingen	14
5.1 Numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen als onderdeel van de standaardscreening?	14
5.1.1 Toevallige of geanticipeerde bevindingen	14
5.1.2 Betrouwbaarheid en validiteit	15
5.1.3 Verwachte voordelen en nadelen	16
5.1.4 Wat willen zwangere vrouwen (ouders)?	18
5.2 Geïnformeerde besluitvorming	20
5.2.1 Respect voor autonomie en geïnformeerde toestemming	21
5.2.2 Het risico van informatiebelasting	22
6. Conclusies en aanbevelingen	23
Bronvermelding	26

COPYRIGHT

Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek

E-mail: info.bioeth@health.fgov.be

Citeren uit dit advies is toegelaten mits bronvermelding: "Uit advies nr. 76 van het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek, te raadplegen op www.health.belgium.be/bioeth".

Adviesvraag

In haar brief van 6 september 2019 stelt professor Elfride De Baere, voorzitter van het Belgische College voor Menselijke Erfelijkheid en Zeldzame Ziekten, de vraag aan het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek om advies uit te brengen over de wenselijkheid om aan ouders informatie over numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen (*Sex Chromosomal Aneuploidies*, SCA's) die door de niet-invasieve prenatale screening gedetecteerd worden, mee te delen. De vraag om advies werd als volgt geformuleerd:

“... Afhankelijk van de gebruikte techniek kan NIPT ‘targeted’ uitgevoerd worden, waarbij slechts een selectie van chromosomen onderzocht worden (bv. enkel 13, 18 en 21), of genoomwijd. Een genoomwijde benadering heeft een significant hogere sensitiviteit zonder verlies aan specificiteit in vergelijking met de alternatieve techniek en werd daarom geïmplementeerd door onder meer de Belgische genetische centra. Gezien de mogelijkheid van deze techniek om ook andere relevante chromosoomafwijkingen op te sporen die door een ‘targeted’ benadering gemist zouden worden, biedt dit ook de mogelijkheid om het prenatale beleid te verbeteren. De Belgische vereniging voor Humane Genetica (BeSHG), in samenwerking met de Belgische genetische centra hebben voor deze bijkomende bevindingen richtlijnen uitgewerkt.

De NIPT kan ook de geslachtschromosomen detecteren en het is dus mogelijk om het geslacht van de foetus te bepalen. Daarnaast is het mogelijk om numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen (zogenaamde seks chromosome aneuploidies of SCA's) te detecteren. Syndromen veroorzaakt door SCA's zijn voornamelijk Turner syndroom (45,X; incidentie 1:2500), Triple-X syndroom (47,XXX), Klinefelter syndroom (47,XXY) en 47,XYY. De laatste drie hebben een incidentie bij de geboorte van ongeveer 1:1000 meisjes respectievelijk jongens.

De sensitiviteit en specificiteit voor geslachtschromosomale afwijkingen, en zeker voor Turner syndroom, is beduidend lager dan deze van de frequentie autosomale trisomieën.

Turner syndroom kan belangrijke medische consequenties hebben voor de foetus en de pasgeborene (zoals oedeem, congenitale cardiale en renale afwijkingen) of later in het leven (verminderde lengtegroei en infertiliteit). Andere, zoals Triple-X en Klinefelter hebben geen onmiddellijke perinatale klinische implicaties, maar kunnen leiden tot specifieke postnatale kenmerken, met name psychomotore ontwikkeling (bv. gemiddeld 10-20 IQ punten lager dan het gemiddelde van familieleden, minder goede sociale vaardigheden en zeldzaam psychiatrische problemen) en lichamelijke ontwikkeling (bv. toegenomen lichaamslengte, infertiliteit (47,XXY) of climacterium praecox/prematuur ovarieel falen bij 47,XXX). Deze symptomen vereisen meestal geen directe aanpassing van het perinatale beleid, maar vroege diagnose zou een gezondheidswinst kunnen

betekenen door gerichte opvolging en vroege interventie. De psychologische gevolgen van een vroege diagnose voor kind en ouders, positief of negatief, zijn onvoldoende gedocumenteerd.

Momenteel bestaan er geen richtlijnen en is er slechts weinig literatuur beschikbaar m.b.t. het rapporteren van SCA's in de prenatale context.

Hierbij vraagt het College Genetica en Zeldzame Ziekten advies aan het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek of het rapporteren van SCA's al dan niet gewenst is."

Aangezien het Belgische College voor Menselijke Erfelijkheid en Zeldzame Ziekten niet behoort tot de instanties die volgens artikel 8 van het Samenwerkingsakkoord van 12 mei 1993 het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek kunnen raadplegen, besliste het Raadgevend Comité op zijn plenaire vergadering van 18 november 2019 om deze vraag onder de vorm van een autosaisine te behandelen en deze te herformuleren.

1. Inleiding

Niet-invasieve prenatale tests (NIPT) zijn sinds hun introductie in de klinische praktijk in 2011 in veel landen beschikbaar (Allyse et al., 2015; Chandrasekharan et al., 2014; Minear et al., 2015). Zoals beschreven in Advies nr. 66 van 9 mei 2016 betreffende de ethische uitdagingen gesteld door de niet-invasieve prenatale diagnostiek voor trisomie 21, 13 en 18 van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek, analyseert de NIPT fragmentjes celvrij foetaal DNA (cfDNA) in het bloed van de moeder. Dit kan vroeg in de zwangerschap gebeuren en stelt specifieke ethische uitdagingen. Het is bewezen dat de NIPT accurater is dan serumtests in het eerste en tweede trimester. De gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit voor trisomie-21 liggen boven 99%, en het gemelde percentage vals-positieven onder 1% (Bianchi *et al.*, 2014).

De Belgische context is uniek omdat de NIPT sinds juli 2017 terugbetaald wordt voor alle zwangere vrouwen die een Belgische ziekteverzekering hebben. De terugbetaling geldt vanaf de 12e week van de zwangerschap. De NIPT moet als een screening, eerder dan als diagnostische test, beschouwd worden. Diagnostische tests geven doorgaans een positieve of negatieve indicatie voor de aan- of afwezigheid van een pathologie. Screening, daarentegen, verwijst naar het identificeren van het risico op het ontwikkelen van een bepaalde aandoening. Daarom moet een positief NIPT-resultaat ook bevestigd worden door middel van een diagnostische test, bijvoorbeeld een vlokcentest of vruchtwaterpunctie. De NIPT heeft een hoge precisie en één van de grote voordelen van de introductie van deze screening is dan ook de reductie van het aantal invasieve prenatale tests (Dondorp et al., 2015) en het inherente risico op miskraam dat met deze tests gepaard gaat. Hoewel het risico op een miskraam na een vlokcentest of vruchtwaterpunctie eerder op 1% werd geschat, schatten recente studies dit procedure-gerelateerde risico op 0,1%-0,2% (Salomon et al., 2019; Tabor et al., 2009; Wulff et al., 2016).

In het verleden bestond de prenatale screening uit de combinatietest voor trisomie 21 (syndroom van Down) in het eerste trimester. Met de introductie van de NIPT werden ook trisomie 13 (syndroom van Patau) en 18 (syndroom van Edwards) aan de prenatale screening toegevoegd. Dankzij het gebruik van celvrij foetaal DNA (cfDNA) wordt het echter theoretisch mogelijk om het hele foetale genoom te analyseren, waardoor ook microdeleties, microduplicaties, zeldzame autosomale trisomieën, monogene aandoeningen en numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen (SCA's) vaker ontdekt worden. Hoewel dit advies voornamelijk focust op die laatste groep afwijkingen, is het duidelijk dat de beschikbaarheid van meer informatie over de foetus een bredere vraag opwerpt over het wenselijke bereik van de prenatale screening.

De vraag van prof. De Baere is of prenatale informatie over SCA's meegedeeld moet worden. De ethische uitdagingen hierbij betreffen een spanning tussen het recht op geïnformeerde toestemming, en autonome keuze van zwangere vrouwen (en hun partners) enerzijds en de autonomie en privacy van het toekomstig kind anderzijds. De vraag stelt zich evenwel of de uitbreiding van de prenatale screening gedreven wordt door de concrete, gerechtvaardigde nood om bepaalde informatie te verkrijgen, dan wel door het simpele feit dat nieuwe technologieën ons nieuwe screeningsmogelijkheden bieden. Bovendien kunnen we ons afvragen of een brede toepassing ervan een risico inhoudt op het introduceren van 'eugenetische' praktijken in onze gezondheidszorg en maatschappij.

Met andere woorden, het Comité merkt op dat aan de vraag of SCA's, of bepaalde SCA's, al dan niet meegedeeld moeten worden de (niet in vraag gestelde) consensus voorafgaat dat SCA's behoren tot de aandoeningen waarop NIPT moet screenen. Het Comité is het er unaniem over eens dat deze blinde vlek, dus de vraag of *er ten eerste wel prenataal gescreend moet worden* op SCA's, besproken moet worden voor men focust op de vraag *of de resultaten ervan meegedeeld moeten worden*.

België is een van de weinige landen waar genoombrede NIPT standaard wordt uitgevoerd (Gadsbøll et al., 2020). Deze praktijk werd relatief snel geïmplementeerd in vergelijking met andere landen, zonder veel voorafgaande publieke discussie en zonder beslissende beraadslagingen over wat er in het standaard NIPT-panel moet worden opgenomen. Om deze redenen heeft het Comité in eerste instantie besloten om de focus te verleggen van de vraag naar de wenselijkheid om SCA-bevindingen verkregen tijdens genoombrede testen te rapporteren naar de vraag naar de wenselijkheid om prenataal op SCA's te screenen. Concreet stelt het Comité de volgende herformulering van de vraag voor: behoren SCA's tot de condities waarop prenataal gerechtvaardigd standaard kan worden gescreend? En als dit het geval is, in welke gevallen zou het prenataal rapporteren van SCA-resultaten wenselijk en gerechtvaardigd zijn? In wat volgt maakt het Comité onderscheid tussen een standaard NIPT-panel dat aan alle zwangere vrouwen wordt aangeboden en een uitgebreid NIPT-panel dat op hun verzoek aan aanstaande ouders kan worden aangeboden.

De vraag of er prenataal op SCA's gescreend moet worden, leidt tot een reeks ethische bedenkingen die in de algemene context van prenatale screening reeds besproken werden. Deze bedenkingen omvatten onder andere het risico op een verschuiving van de norm voor 'normaal' functioneren en mogelijke medische, politieke, en maatschappelijke druk om de screening uit te voeren. De specifieke vragen die in Advies nr. 33 betreffende genwijzigingen werden opgeworpen blijven ook relevant voor de NIPT: "Waar ligt de grens tussen wat pathologisch is en wat normaal is? Wat is die zogezegde menselijke normaliteit? Is het verstandig een norm te beogen voor de menselijke soort? Wie kan zich het recht aanmatigen

om die norm te definiëren? De mythe van de foutloze¹ baby omzetten in werkelijkheid, is dat echt wel vooruitgang?” (Raadgevend Comité voor Bio-ethiek, 2005). In de praktijk vertalen deze vragen zich vaak in de moeilijkheid om te evalueren of een zwangerschapsafbreking om medische redenen verantwoordbaar is op basis van de prenatale identificatie van een SCA.

In dit advies zal het Comité de onderwerpen aangehaald in advies nr. 33 niet herhalen, maar specifiek nadenken over de vragen of een prenatale screening van SCA's dient te gebeuren en, indien ja, of deze resultaten meegedeeld moeten worden.

2. SCA's: prevalenties en eigenschappen

Een normaal karyotype bevat 46 chromosomen (23 paar). In het DNA wordt ons geslacht bepaald door één paar geslachtschromosomen: XX voor vrouwen of XY voor mannen. Het kan echter ook gebeuren dat er een X-chromosoom ontbreekt of dat er een extra X- of Y-chromosoom aanwezig is (of deeltjes daarvan). Dit is dan een aneuploidie van het geslachtschromosoom (Linden & Bender, 2002). SCA's kunnen dan ook gedefinieerd worden als numerieke afwijkingen van de X- en Y-chromosomen. De meest voorkomende SCA's zijn 45, X (syndroom van Turner of monosomie X); 47, XXY (syndroom van Klinefelter); 47, XXX (Triple-X-syndroom); en 47, XYY (soms Jacobsyndroom of dubbele-Y-syndroom genoemd).²

2.1 Syndroom van Turner

Men schat dat het syndroom van Turner bij 1 op 2500 (Sybert & McCauley, 2004) tot 1 op 5000 (Ross et al., 2000) pasgeboren meisjes voorkomt. Vrouwen met het syndroom van Turner zijn vaak kleiner dan gemiddeld en hebben een sterk verminderde vruchtbaarheid of zijn onvruchtbaar.³ 90% van de meisjes met het syndroom van Turner heeft hormoonvervangende therapie nodig om in de puberteit te komen (Sybert & McCauley, 2004). Ze hebben mogelijk ook aangeboren hartaandoeningen en nierafwijkingen, een lagere botdensiteit en een verminderd gehoor. Vrouwen met het syndroom van Turner hebben een normaal IQ maar kunnen neurocognitieve en psychosociale ontwikkelingsmoeilijkheden ervaren. Sommige van deze problemen zijn mogelijk gerelateerd aan een chronisch tekort aan oestrogeen (Ross et al., 2000). Ze lopen ook meer risico op osteoporose, en hebben een iets lagere levensverwachting dan gemiddeld door de complicaties van hartaandoeningen en diabetes (Sybert & McCauley, 2004).

¹ In de zin van genetisch foutloos.

² Andere, minder veelvoorkomende varianten hebben meestal meer dan een extra kopie van een geslachtschromosoom. Het overzicht in deze tekst is beperkt tot de vaker voorkomende SCA's.

³ Experts stellen dat meisjes met het syndroom van Turner 16 tot 18 centimeter kleiner zijn dan gemiddeld. Een groeihormoonbehandeling kan een verschil maken van zes tot acht centimeter, waardoor ze een lichaamslengte van 150 centimeter kunnen bereiken .

Een vroege diagnosestelling lijkt belangrijk voor een betere gezondheid later in het leven. Uit verschillende studies blijkt wel dat de meeste personen met het syndroom van Turner copingmechanismes ontwikkelen om om te gaan met de gezondheidsproblemen die zij door hun aandoening ervaren in het dagelijkse leven (Bender et al., 2001; Lagrou et al., 2006; Stochholm et al., 2012). Uit onderzoek blijkt dat deze personen doorgaans onafhankelijk zijn en een relatief normaal leven leiden (Bender et al., 2001). Personen met het syndroom van Turner zeggen dat onvruchtbaarheid en gehoorverlies de negatiefste en moeilijkst te dragen symptomen zijn.

2.2 Syndroom van Klinefelter

De prevalentie van het syndroom van Klinefelter ligt tussen 1 op 450 (Herlihy, Halliday, et al., 2011) en 1 op 660 (Groth et al., 2013) bij pasgeboren jongens. Uit een onderzoek uit 2008 blijkt dat deze aantallen stijgen. (Morris et al., 2008) Mogelijk is dit gelinkt aan een hogere leeftijd van de moeder tijdens zwangerschap en een hogere detectiegraad (Mennuti et al., 2015).

Het meest voorkomende en gedeelde symptoom van Klinefelter is onvruchtbaarheid of een sterk verminderde vruchtbaarheid (Linden & Bender, 2002). Een lage testosteronspiegel komt ook vaak voor. Uit een Japans onderzoek blijkt dat dit voor ongeveer 50% van de mannen met Klinefelter het geval is (Okada et al., 2017). Spontane zwangerschappen komen bij personen gediagnostiseerd met Klinefelter nauwelijks voor en ook het percentage mannen dat kan worden geholpen met medisch begeleide voortplantingstechnieken is erg beperkt.

Daarnaast zijn baby's met het syndroom van Klinefelter doorgaans fenotypisch normaal (Kornman et al., 2018). Sommige mannen met Klinefelter zijn iets groter dan gemiddeld. Ze hebben mogelijk ook wat leer- en gedragsmoeilijkheden. Personen met Klinefelter hebben mogelijk een lager IQ dan hun broers of zussen, maar dit valt wel binnen de normale waarden. Klinefelter wordt ook gelinkt aan een hoger risico op een milde spraak- of taalachterstand en leerstoornissen (lezen en schrijven) (Linden & Bender, 2002). Personen met Klinefelter hebben vaak een verminderde spierkracht en lopen meer risico op osteoporose door een lagere botdensiteit veroorzaakt door hormoonstoornissen en een beperkte spierkracht. De voordelen van hormoonvervangende therapie (testosteronsuppletie) tijdens de puberteit zijn echter omstreden.

Hoewel sommige onderzoeken aangeven dat een vroege diagnose voordelen biedt (Mennuti et al., 2015) en meer mogelijkheden biedt om de vruchtbaarheid te bewaren (Hanna et al., 2019), zijn er meer wetenschappelijke gegevens nodig om dit te bevestigen (Groth et al., 2013). Veel personen met Klinefelter kunnen een normaal leven leiden. Sommigen krijgen

nooit een diagnose of pas op latere leeftijd, bijvoorbeeld als ze vruchtbaarheidsproblemen ervaren (Herlihy, Gillam, et al., 2011). De levenskwaliteit van personen met Klinefelter wordt beïnvloed door de fysieke en psychische aandoeningen die aan het syndroom gelinkt zijn (Skakkebæk et al., 2018) en is lager dan die van de algemene bevolking (Hanna et al., 2019).

2.3 Triple-X-syndroom

De prevalentie van triple-X-syndroom wordt geschat op 1 op 1000 vrouwen (Otter et al., 2010), waarbij ongeveer 10% van de gevallen klinisch bevestigd zijn. Meisjes met triple-X-syndroom zijn vaak lang (Otter et al., 2010) (Linden & Bender, 2002). In de kindertijd en in de puberteit is de ontwikkeling van de fijne en grove motoriek bij meisjes met triple X vaak vertraagd. Volwassenen met triple X lijken deze coördinatieproblemen dikwijls op te vangen door aangepast werk te zoeken (Otter et al., 2010). Hun IQ ligt doorgaans lager vergeleken met broers of zussen en ze hebben vaak hun hele leven last van taalproblemen. Een laag zelfbeeld en moeilijkheden met het aangaan van sociale relaties zijn frequent gemelde problemen voor meisjes en vrouwen met een extra X-chromosoom (Otter et al., 2010; Tartaglia et al., 2010).

Triple X is echter, zoals andere SCA's, erg variabel in zijn fenotypische expressie, en niet iedere persoon met triple X zal deze kenmerken vertonen. Bovendien worden veel meisjes en vrouwen met triple X niet gediagnosticeerd. Er zijn nog steeds veel vragen over triple X, en er is meer onderzoek nodig om te weten welke invloed triple X op personen heeft, om te weten hoe deze personen geholpen kunnen worden, en om de counseling te verbeteren (Tartaglia et al., 2010).

2.4 Dubbel-Y-syndroom (Jacobsyndroom)

Ongeveer 1 op 1000 levend geboren jongens hebben een XYY karyotype (Re & Birkhoff, 2015). Er worden zowel fysieke als psychische uitingen van het extra Y-chromosoom gerapporteerd, maar ernstige fysieke afwijkingen door XYY komen niet vaak voor (Linden & Bender, 2002). De meest voorkomende fysieke eigenschap is een grote lichaamslengte. Mannen met XYY zouden doorgaans groter zijn dan 185 centimeter (Re & Birkhoff, 2015). Het IQ ligt binnen het normale, maar is mogelijk iets lager dan dat van broers of zussen (Linden & Bender, 2002). Jongens met dubbel-Y-syndroom hebben ook een verhoogd risico op spraak- en taalachterstand (Linden & Bender, 2002; Re & Birkhoff, 2015), leerstoornissen en een vertraagde motorische ontwikkeling. Het syndroom wordt soms ook gelinkt aan problemen met impulsbeheersing en driftbuien in de kindertijd (Re & Birkhoff, 2015). Sommige auteurs suggereren dat personen met Jacobsyndroom een normale levensverwachting hebben, terwijl anderen suggereren dat er een licht verhoogde mortaliteit is die gelinkt is aan hun socio-economische status (Re & Birkhoff, 2015). XYY wordt vaak niet gediagnosticeerd.

2.5 Samenvatting

Over het algemeen beschrijven experts de meeste SCA's als milde aandoeningen met weinig ernstige fysieke afwijkingen. Alleen het syndroom van Turner wordt met een hogere morbiditeit geassocieerd. Een recent overzicht gaf aan dat personen met een trisomie van de geslachtschromosomen (47, XXY, 47, XYY, 47, XXX) een "verhoogde kwetsbaarheid voor psychopathologieën zoals (symptomen van) een autismespectrumstoornis, aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis, angst, depressie, en in mindere mate, psychotische stoornissen" hebben (van Rijn, 2019). Alle SCA's vertonen echter een erg grote fenotypische variatie. De meeste fenotypische eigenschappen die aan SCA's gelinkt zijn, zijn goed gekend, maar het gaat hierbij "per definitie om een vertekening door de oververtegenwoordiging van personen met een ernstig klinisch beeld, atypische ontwikkeling, gedragsstoornissen of andere klinische problemen" (Mennuti et al., 2015). Over het syndroom van Klinefelter zei een expert die door het Comité werd gehoord, bijvoorbeeld dat "we de beste en de slechtste gevallen zien". Dit suggereert dat artsen enerzijds mannen met Klinefelter zien die – ondanks vruchtbaarheidsproblemen – een normaal leven leiden, en anderzijds mannen die reeds vroeg in hun leven ernstige symptomen (Bourke et al., 2014) vertonen.

3. State of the art in prenatale screening

De prenatale identificatie van SCA's is geen nieuw gegeven. SCA's met prenatale fenotypische expressie kunnen ook echografisch gedetecteerd worden (bv. een verdikte nekplooi, een abnormale vochtophoping). SCA's kunnen ook geïdentificeerd worden als toevallige bevinding bij o.a. een vruchtwaterpunctie of vlokkentest die omwille van een andere indicatie werd uitgevoerd.

In 1997 beschreven Lo et al. voor het eerst de aanwezigheid van celvrij foetaal DNA in het plasma en serum van de moeder (Dennis Lo et al., 1997). Door continue veranderingen in de placenta komt cfDNA vrij en komt het in de bloedsomloop van de moeder terecht (Bianchi et al., 2014). Deze fracties met cfDNA kunnen in het bloed van de moeder gedetecteerd worden en door middel van de NIPT geanalyseerd worden op chromosomale afwijkingen.

Voortschrijdende ontwikkelingen in de moderne genetica en bio-informatica hebben verschillende NIPT-technieken voortgebracht waarmee cfDNA geanalyseerd kan worden. Deze kunnen in twee categorieën worden ingedeeld volgens de reikwijdte van de analyses: ofwel worden bepaalde chromosomen doelgericht opgespoord voor analyse, ofwel worden alle chromosomen geanalyseerd. Chromosoomspecifieke sequencing is een techniek waarbij er doelgericht wordt gescreend op afwijkingen op specifiek geselecteerde chromosomen. In het beginstadium van de NIPT werden zo chromosomen 21, 13 en 18 geanalyseerd. Een

genoomwijde toepassing van de NIPT (*whole genome sequencing*) analyseert daarentegen *alle* chromosomen, en dus ook de geslachtschromosomen. Laboratoria die dit soort tests uitvoeren op het celvrij foetaal DNA identificeren dus ook het geslacht van de foetus en mogelijke numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen.

Belangrijke indicatoren van de juistheid van de NIPT zijn onder meer de sensitiviteit en specificiteit van de test, het aantal vals-positieve en vals-negatieve resultaten en de positieve voorspellende waarde. De sensitiviteit van de test betreft het aantal positieve testresultaten dat overeenkomt met de werkelijke aanwezigheid van een aandoening of het aantal 'terecht positieve' uitslagen. 'Vals-negatieve' testresultaten geven aan dat een aandoening afwezig is terwijl de persoon deze wel heeft. De specificiteit van de test betreft het aantal negatieve testresultaten dat overeenkomt met de werkelijke afwezigheid van een aandoening of het aantal 'terecht negatieve' uitslagen. 'Vals-positieve' testresultaten geven aan dat er een aandoening aanwezig is terwijl dit niet klopt. De positief voorspellende waarde (PPV) verwijst naar de verhouding van het aantal positieve testresultaten en het aantal *terecht positieve* testresultaten en geeft dus aan hoe waarschijnlijk het is dat een aandoening ook daadwerkelijk aanwezig is bij een positief testresultaat. Het identificeren van SCA's aan de hand van cfDNA stelt bovendien een aantal technische uitdagingen. De betrouwbaarheid van de identificatie kan namelijk beïnvloed worden door een lage fractie foetaal DNA, maternale SCA's of *copynumbervariaties* (CNV's), placentair mosaïcisme, en kanker bij de moeder (Mackie et al., 2017).

Hoewel chromosoomspecifieke sequencing erg accuraat is, kiezen de Belgische centra voor menselijke erfelijkheid toch voor een genoomwijde screening. Een van de redenen voor deze keuze is dat het technologisch gezien makkelijker is dan een doelgerichte screening van het genoom. Genoomwijde screening heeft bovendien een hogere sensitiviteit en behoudt tegelijkertijd haar specificiteit voor veelvoorkomende chromosomale aneuploïdieën. Dit betekent dus dat er minder vals-negatieve resultaten zijn (Fiorentino et al., 2017; Gil et al., 2017). Het Comité vraagt zich af of het voorkeursgebruik van deze technologie vooral het gevolg is van de beschikbaarheid en de toegankelijkheid ervan.

Verschillende auteurs hebben echter een lage positieve voorspellende waarde (PPV) van cfDNA-analyse voor SCA's beschreven, "met een algemene PPV van 50%, en een veel lagere PPV voor het syndroom van Turner (20%-30%). Om de juiste detectiegraad te kunnen bepalen, moet men weten hoeveel gevallen er gemist werden, maar aangezien de meeste kinderen die met een SCA geboren worden geen klinische tekens hiervan hebben en er voor gezonde pasgeborenen geen genotype wordt gemaakt, kan de detectiegraad ook niet berekend worden" (Dondorp et al., 2018). Meer specifiek wordt er een PPV van 26% beschreven voor het syndroom van Turner, 50% voor Triple X syndroom en 86% voor het syndroom van Klinefelter (Petersen et al., 2017).

4. Juridisch kader

Gezien de omvang van deze vraag om advies verwijzen we naar *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* van het Comité voor een algemenere beschrijving van de wettelijke overwegingen in verband met de NIPT (Raadgevend Comité voor Bio-ethiek, 2016). Het moet opgemerkt worden dat er momenteel geen nationale of Europese wettelijke bepalingen bestaan die de aanvaardbaarheid definiëren van het meedelen van bevindingen betreffende SCA's.

De wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt benadrukt dat patiënten het recht hebben om alle relevante informatie te ontvangen die nodig is om inzicht te krijgen in hun gezondheidstoestand en de vermoedelijke evolutie ervan (art. 7). Zij hebben ook het recht op geïnformeerde toestemming voor iedere tussenkomst van een beroepsbeoefenaar (art. 8). De code van medische deontologie verwijst naar respect voor de menselijke waardigheid en de autonomie van de patiënt (art. 17), het belang van duidelijke en correcte communicatie met de patiënt (art. 19) en de geïnformeerde toestemming voor elke tussenkomst (art. 20).⁴

Wat zwangerschapsafbreking betreft, stelt de wet van 15 oktober 2018 betreffende de vrijwillige zwangerschapsafbreking in art. 2, 5° dat het medisch afbreken van een zwangerschap mogelijk is na de wettelijke termijn van 12 weken “indien het voltooiën van de zwangerschap een ernstig gevaar inhoudt voor de gezondheid van de vrouw of indien vaststaat dat het kind dat geboren zal worden, zal lijden aan een uiterst zware kwaal die als ongeneeslijk wordt erkend op het ogenblik van de diagnose.”

Daarom kan de zwangere vrouw (of het koppel) een zwangerschapsafbreking om medische redenen vragen wanneer uit een prenatale diagnose een uiterst zware kwaal blijkt die als ongeneeslijk erkend wordt. In dit geval moet de arts aan wie het verzoek gericht werd, het advies inwinnen bij een tweede arts. Hierbij moet opgemerkt worden dat de wet een zekerheid eist dat het ongeboren kind aan deze aandoening zal lijden. Er is geen ruimte voor waarschijnlijkheid. Bovendien moet het kind deze aandoening hebben vanaf de geboorte; een aanleg voor het ontwikkelen van een aandoening volstaat niet.

Zoals blijkt uit *Advies nr. 71 van 8 mei 2017 betreffende de praktijk van late zwangerschapsafbreking om medische redenen* van het Comité, heeft de wetgever ervoor gekozen om geen lijst op te stellen met aandoeningen die als voldoende ernstig beschouwd

⁴ Zie ook *Advies 66*.

worden om een late zwangerschapsafbreking om medische redenen te krijgen (Raadgevend Comité voor Bio-ethiek, 2017). Het concept "uiterst zware kwaal" is op geen enkele manier gedefinieerd, noch in een wettelijk, noch in een parlementair kader, en is daarom niet eenvoudig te beoordelen. De beslissing tot een late zwangerschapsafbreking om medische redenen is gebaseerd op de keuze en de bepaling van de zwangere vrouw (of het koppel) en het medisch advies van de artsen.

Er wordt in het algemeen aan herinnerd dat het verboden is om op embryo's onderzoek of behandelingen uit te voeren die gericht zijn op geslachtsselectie, met uitzondering van de selectie ter voorkoming van geslachtsgebonden ziekten (artikel 5, 5°, van de wet van 11 mei 2003 betreffende het onderzoek op embryo's in vitro), en dat bijgevolg in het kader van medisch begeleide voortplanting, genetische pre-implantatiediagnostiek met het oog op geslachtsselectie verboden is, met uitzondering van de selectie die het mogelijk maakt om embryo's die zijn aangetast door een geslachtsgebonden ziekte, uit te sluiten (artikel 67, 2°, van de wet van 6 juli 2007 betreffende de medisch begeleide voortplanting en de bestemming van de overtallige embryo's en gameten).

Regelgevende ontwikkelingen in verband met de materie behandeld in dit advies moeten uiteraard worden opgevolgd⁵.

Tenslotte dient er onderstreept te worden dat het recht om niet te weten uitdrukkelijk wordt beschermd door artikel 7 (3) van de Wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënten waarin het volgende is bepaald: "De informatie wordt niet aan de patiënt verstrekt

⁵ Een wetsvoorstel tot versoepeling van de voorwaarden voor een vrijwillige zwangerschapsafbreking en dat daartoe een wijziging van de wet van 15 oktober 2018 beoogt, voorziet de termijn voor het uitvoeren van een vrijwillige abortus te verlengen van 12 naar 18 weken. Tegelijkertijd zou artikel 2, 5°, van de wet van 15 oktober 2018 zodanig worden gewijzigd dat een zwangerschapsafbreking om medische redenen na de wettelijke termijn van achttien weken mogelijk zou zijn "wanneer de voortzetting van de zwangerschap een ernstig gevaar inhoudt voor de gezondheid van de vrouw of wanneer volgens de huidige stand van de wetenschap een groot risico bestaat dat het kind dat geboren zal worden, zal lijden aan een bijzonder zware aandoening die als ongeneeslijk wordt erkend op het ogenblik van de diagnose". Er blijft onduidelijkheid bestaan over de definitie van een ernstige aandoening en of SCA's als ernstige aandoeningen kunnen worden beschouwd, maar de voorwaarde dat daarover zekerheid moet bestaan is vervangen door het bestaan van een groot risico daarop.

Tijdens de voorbereiding van het wetsvoorstel werden er twee amendementen (nrs. 42 en 43) ingediend die respectievelijk een verbod invoegen om een zwangerschap af te breken om redenen die te maken hebben met het geslacht van het ongeboren kind, zonder dat daar een medische reden voor is, en de bepaling invoeren dat indien het geslacht van de foetus middels een prenatale test wordt vastgesteld, deze informatie niet mag worden meegedeeld voor het einde van de twintigste amenorroe-week, wat overeenstemt met de nieuw voorgestelde uiterste termijn van 18 weken voor zwangerschapsafbreking, tenzij er een medische reden voor bestaat. In zijn advies nr. 67.122 van 19 juni 2020 over dit wetsvoorstel oordeelt de Raad van State dat het gaat om een beperking van het recht op privéleven en het recht op informatie, die een legitiem doel nastreeft en pertinent en proportioneel is. Het recht op privéleven omvat het recht op weten en het recht op niet-weten, het recht op zelfbeschikking en het recht om beslissingen te nemen. Het recht op informatie omvat het recht om informatie te ontvangen en het recht om informatie door te geven. Dit is een tweerichtingsrecht omdat het gaat om (1) het recht om informatie bekend te maken door de persoon die deze informatie heeft en (2) het recht om informatie te ontvangen van de kant van de persoon die niet over de informatie beschikt.

indien deze hierom uitdrukkelijk verzoekt tenzij het niet meedelen ervan klaarblijkelijk ernstig nadeel voor de gezondheid van de patiënt of derden oplevert [...]” Er dient in het medisch dossier vermeld te worden wanneer de patiënt geen toegang wenst tot de informatie of tot bepaalde informatie. Wanneer zwangere vrouwen in België instemmen met NIPT, erkennen ze dat er secundaire of incidentele bevindingen kunnen zijn (zie verder, punt 5.1). Het recht om niet te weten is relevant wanneer prenatale *whole genome sequencing* systematisch aan aanstaande ouders wordt aangeboden en het screeningspaneel uitgebreider is dan ze beseffen.

5. Ethische beschouwingen

5.1 Numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen als onderdeel van de standaardscreening?

Zoals in de inleiding reeds vermeld, vindt het Comité dat men eerst de vraag moet beantwoorden of SCA's moeten worden meegenomen in de aandoeningen waarop men in een NIPT standaard screent. Genoomwijde toepassing van de NIPT (*whole genome sequencing*) wordt momenteel het vaakst gebruikt, zonder voorafgaand maatschappelijk debat. Het verschil tussen het doel van de screening en toevallige bevindingen is dus vervaagd: SCA's worden systematisch gedetecteerd door *whole genome sequencing*, maar toch noemt men deze detecties vaak 'toevallige bevindingen'. Bovendien worden er vaak geen vragen gesteld over in hoeverre een prenatale screening op SCA's betrouwbare, goede en belangrijke informatie verschaft aan de toekomstige moeder (ouders).

5.1.1 Toevallige of geanticiperde bevindingen

In België worden SCA's die door een genoombrede NIPT gedetecteerd worden beschouwd als 'toevallige bevindingen' omdat ze niet expliciet zijn opgenomen in de screeningsdoelstelling. In zijn Advies nr. 66 besprak het Comité toevallige bevindingen en concludeerde dat "wanneer deze informatie kan leiden tot preventieve of therapeutische interventies, [...] het belangrijk [is] om deze informatie met de patiënt te delen binnen een klinisch-genetische setting. Het niet meedelen ervan kan als een ernstige nalatigheid worden beschouwd" (Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek, 2016).

In de context van onderhavig advies is de notie 'toevallige bevinding' dubbelzinnig, aangezien de genoomwijde analyse de voorkeursmethode is voor de NIPT. Uit discussies met experts werd voor het Comité duidelijk dat wat aan de patiënten als toevallige bevinding van de NIPT wordt voorgesteld duidelijk geanticipeerd wordt door de klinici en laboratoria die bij dit proces betrokken zijn. Het Comité vindt het dan ook problematisch om SCA's een toevallige bevinding te noemen, terwijl klinici de detectie ervan wel degelijk anticiperen. Deze situatie voldoet

immers niet aan de betekenis van het concept 'toevallige bevindingen'. Toevallige bevindingen zijn medisch relevante bevindingen die *onbedoeld* ontdekt worden tijdens een medische tussenkomst die met een ander doel wordt uitgevoerd. Ook bij eerdere vormen van prenatale diagnostiek (bv. karyotypering door middel van G-banding) werden SCA's niet als toevallige bevinding beschouwd. Wanneer een genoombrede NIPT de standaard is, zou een SCA-bevinding niet als toevallig beschouwd mogen worden.

Het onderscheid tussen een toevallige bevinding en een bevinding die deel uitmaakt van de screening is niet zonder gevolgen voor de normstelling. Als geslachtschromosomen standaard geanalyseerd worden, **moet** er meer informatie over SCA's en het feit dat er doelbewust op gescreend wordt, meegedeeld worden in de counseling voor de test. Aangezien de bevindingen geanticipeerd worden, acht het Comité het belangrijk dat de toekomstige ouders op voorhand geïnformeerd worden dat deze bevindingen kunnen gedetecteerd worden, in plaats van hen achteraf voor voldongen feiten te stellen. Het gaat hier om de eerbiediging van het recht van de patiënte op geïnformeerde toestemming: een patiënte kan niet geldig instemmen met een NIPT wanneer ze geen volledige informatie heeft gekregen over wat er wordt opgespoord en over het feit dat, zoals in dit advies aan bod komt, de analyse van geslachtschromosomen kan leiden tot het opsporen van een SCA.

5.1.2 Betrouwbaarheid en validiteit

Het antwoord op de vraag of afwijkingen prenataal moeten opgespoord (en meegedeeld) worden, hangt af van verscheidene criteria, waaronder een beoordeling van de sensitiviteit, specificiteit, positieve voorspellende waarde, het algemeen voordeel en de aanvaardbaarheid voor de bevolking van de prenatale test voor de aandoening in kwestie. De lage positieve voorspellende waarde van cfDNA-tests voor bepaalde SCA's (zoals 45, X) is zeker een zwak punt wanneer we een prenatale screening van SCA's overwegen (zie verder) (Gil et al., 2017; Petersen et al., 2017; Zhang et al., 2017, 2019). Dit soort problemen ondermijnen de vaak geciteerde motivatie - namelijk het vermijden van invasieve onderzoeken - om de genomwijde NIPT te verkiezen. Gezien de huidige realiteit van de genoombrede NIPT, kan de onzekerheid die voortvloeit uit een lage PPV voor het Turner-syndroom ons op zijn minst in vraag doen stellen of het moet worden opgenomen in het standaard screeningspaneel.

Bovendien hebben SCA's zoals eerder vermeld een sterk variabel fenotype. De NIPT kan de aanwezigheid van een afwijking detecteren, en diagnostische tests kunnen een NIPT-resultaat bevestigen, maar prenatale tests (waaronder ook echografie) kunnen de ernst van deze aandoeningen niet inschatten. De onduidelijke aard van deze bevindingen geeft geen sterke beweegredenen om prenataal te screenen voor SCA's.

5.1.3 Verwachte voordelen en nadelen

De primaire belofte van de introductie van de NIPT was dat de test het aantal en de noodzaak van invasieve prenatale tests zou beperken en dus ook het risico op miskraam door die invasieve tests zou verlagen. Als men SCA's aan het standaardscreeningpanel van de NIPT toevoegt, kan dit de reductie aan invasieve tests mogelijk teniet doen.⁶ Een positief NIPT-resultaat voor een SCA stelt de zwangere vrouw (koppel) voor de vraag of ze al dan niet het resultaat van de cfDNA test wil laten bevestigen door een invasieve test, en in tweede instantie, of een zwangerschapsafbreking zou overwegen in desbetreffend geval.

Daarnaast is de kosten-baten balans van prenatale screening voor SCA's niet overtuigend. Het belangrijkste voordeel van prenatale screening voor SCA's is dat het een vroege diagnosestelling mogelijk maakt. Sommige studies suggereren dat een vroege diagnose van SCA's - vooral van het syndroom van Turner en het syndroom van Klinefelter - klinische voordelen kan bieden omdat een vroege diagnose een vroege therapeutische tussenkomst toelaat, bijvoorbeeld hormoonvervangende therapie (Groth et al., 2013; Mennuti et al., 2015; Ross et al., 2000; Sybert & McCauley, 2004). Er wordt verondersteld dat deze behandelingen een positieve invloed kunnen hebben op de neurologische ontwikkeling en het psychosociaal functioneren. Zo zou de levenskwaliteit van personen met deze aandoening verbeterd kunnen worden (Groth et al., 2013; Mennuti et al., 2015).

Een vroege klinische diagnose na de geboorte heeft mogelijk ook andere voordelen, zoals tijdige tussenkomsten om de vruchtbaarheid te behouden. Bovendien zouden er ook niet-klinische voordelen kunnen zijn, zoals het ontwikkelen van betere copingmechanismes omdat de ouders de diagnose begrijpen. Een specifieke uitdaging van SCA's is wat men de 'diagnostic odyssey', de lange zoektocht naar een diagnose, noemt. Dit betekent dat er symptomen zijn, maar dat er niet onmiddellijk een afdoende verklaring gevonden kan worden, waardoor men vaak jarenlang op zoek is naar een diagnose. Die zoektocht is bij SCA's vaak lang omdat de symptomen ervan gewoonlijk subtiel of mild zijn. Bovendien is de actuele kennis over SCA's bij veel zorgverleners beperkt (Hanna et al., 2019). Ouders van kinderen met bijvoorbeeld symptomen van het syndroom van Klinefelter die op jonge leeftijd optreden, zoals spraak- of gedragsproblemen, hebben hun ongenoegen geuit over de lange tijd en de vele artsen die ze moesten raadplegen voor de verlossende diagnose kwam. Een diagnose kan begrip creëren en zorgen voor een manier om met de symptomen om te gaan (Bourke et al., 2014).

⁶ De berekening van de terugbetaling in België was gedeeltelijk gebaseerd op de logica dat de kosten voor invasieve tests door de NIPT zouden dalen, en dat dit deel van het budget gebruikt zou kunnen worden om de NIPT terug te betalen.

Hoewel de prenatale diagnose van SCA's dit risico kan wegnemen (Samango-Sprouse et al., 2017), merkt het Comité op dat de lange zoektocht naar een diagnose niet noodzakelijk door een prenatale screening opgelost moet worden. Het is eerder een algemene oproep aan klinici tot meer bewustzijn rond en actuele informatie over SCA's. Het Comité is van oordeel dat SCA's accurater geïdentificeerd zouden kunnen worden door een systematische postnatale screening dan door de NIPT.

Het Comité wil ook aanstippen dat, hoewel prenatale screening op SCA's een vroege behandeling en betere coping door de toekomstige moeder (ouders) toelaat (Samango-Sprouse et al., 2017), dit verwachte voordeel ook een mogelijk negatief effect kan hebben. Donley *et al.* (2012) waarschuwen voor de mogelijke overinterpretatie van symptomen en overbescherming door de ouders (Donley et al., 2012). Het is ook een mogelijke inbreuk op de genetische privacy van de toekomstige persoon (De Jong et al., 2011a; Deans et al., 2015; Donley et al., 2012; Hens, 2018). Hoewel de psychosociale effecten van opgroeien met een SCA-label nog niet genoeg onderzocht werden, hebben sommige onderzoekers gewezen op mogelijk schadelijke effecten door stigma, discriminatie, een negatief zelfbeeld of een laag gevoel voor eigenwaarde (Dondorp et al., 2018), en een aangetaste ouder-kind relatie (Donley et al., 2012; Mennuti et al., 2015).

Men zou kunnen beargumenteren dat de mogelijkheid tot een vroege behandeling en de daaruit voortvloeiende kans op een betere gezondheid doorweegt op deze bezorgdheid. Het zou als ernstige nalatigheid beschouwd kunnen worden om gezondheidsrisico's die met de huidige informatie en technologie vermeden hadden kunnen worden niet aan te pakken (Davis, 1997; Donley et al., 2012). Als therapeutische tussenkomsten, zoals hormoonvervangende therapie, de levenskwaliteit van personen met bijvoorbeeld het syndroom van Turner of het syndroom van Klinefelter kunnen verhogen, dan verliest het argument van de genetische privacy mogelijk terrein.

Echter, zoals hierboven vermeld, zijn de positieve effecten van een prenatale diagnose en vroege behandeling van SCA's volgens de huidige kennis onduidelijk. Prenatale SCA-bevindingen gaan vaak over (moeilijk te interpreteren) risicofactoren, aandoeningen met een extreem variabel fenotype en milde tot geen symptomen waarvoor er geen doeltreffende foetale therapeutische interventies bestaan (Bianchi, 2015). Uitgaand van het perspectief van het klinisch voordeel is het Comité van mening dat het prenataal identificeren van risicofactoren, volgens de huidige kennis, geen meerwaarde biedt op vlak van de behandeling in vergelijking met een (vroege) postnatale diagnose van SCA's.

5.1.4 Wat willen zwangere vrouwen (ouders)?

Prenatale screening, en dan vooral de NIPT, wordt beschouwd als een manier om oordeelkundige reproductieve keuzes mogelijk te maken (De Jong et al., 2011b; Dondorp et al., 2015; van Schendel et al., 2014b). In zijn Advies nr. 66 definieerde het Comité de doelstelling bij een prenatale screening als volgt: “informerende van zwangere vrouwen over de gezondheid van de foetus, zodat ze in staat worden gesteld autonome reproductieve keuzes te maken” (Raadgevend Comité voor Bio-ethiek, 2016). De doelstelling werd geformuleerd als het aanbieden van “voor de deelnemers zinvolle handelingsopties”(Gezondheidsraad van Nederland, 2008) en om hen in staat te stellen een geïnformeerde keuze te maken over het afbreken of verderzetten van de zwangerschap. Het Comité volgt de brede internationale consensus dat de doelstelling van prenatale screening "niet geformuleerd mag worden in termen van preventie of gezondheidswinst, maar wel als het bieden van goede opties aan de betrokken personen" (Gezondheidsraad van Nederland, 2008).

Hoewel er slechts een beperkt aantal onderzoeken gevoerd zijn naar het perspectief van vrouwen, tonen de meeste onderzoeken wel aan dat veel vrouwen in de war zijn over het bereik van de NIPT.⁷ Recent Australisch onderzoek geeft aan dat de wens om te screenen voor SCA's vrij beperkt is vergeleken met de wens om te screenen op trisomie 21, 18 en 13, doofheid, enz. (Bowman-Smart et al., 2019). Een onderzoek door Agatista *et al.* toonde aan dat veel vrouwen weinig kennis hebben over SCA's en dus niet voorbereid zijn op een positief testresultaat. Toch willen veel vrouwen prenataal al testen op SCA's, gewoon om het te weten (Agatista et al., 2015). Tegelijkertijd is ook gebleken dat sommige vrouwen die prenataal op SCA's wilden testen achteraf spijt hadden en veronderstelden dat ze een rustigere zwangerschap gehad zouden hebben zonder deze informatie (Reiss et al., 2017; Samango-Sprouse et al., 2017). In een onderzoek door Van Schendel et al. (2014) gaven vrouwen de ernst van een aandoening, de levensvatbaarheid van het kind en de levenskwaliteit aan als belangrijke elementen voor de beslissing of een bepaalde aandoening in het panel van een prenatale screening moest worden opgenomen (van Schendel et al., 2014a).

Sommige mensen vinden het niettemin waardevol om de onzekerheid over de gezondheid van een foetus zoveel mogelijk te beperken. Het Comité vindt het ook relevant om de diversiteit van de omstandigheden van zwangere koppels in beschouwing te nemen: een jong koppel met vruchtbaarheidsproblemen, een koppel dat al een groot gezin heeft, zwangerschappen als gevolg van vruchtbaarheidsbehandelingen, alleenstaand ouderschap, ouder(s) met beperkte capaciteiten en middelen om voor een kind met bijzondere behoeften te zorgen – of dit nu omwille van gezondheidsredenen, andere kinderen of financiële moeilijkheden is. Deze

⁷ Het aantal onderzoeken waarbij het perspectief van de partner van de moeder over de reikwijdte van de NIPT wordt onderzocht, is nog beperkter.

diversiteit is een argument om optionele SCA-screening toe te staan voor degenen die dat willen op voorwaarde dat zij op een kwaliteitsvolle manier geïnformeerd zijn over het bereik van de test en over de risico's van de pathologieën die de test kan opsporen. Dit betekent echter niet dat SCA's automatisch deel moeten uitmaken van de standaardscreening zoals dat vandaag het geval is, en zonder dat daarover een maatschappelijk debat heeft plaatsgehad.

Bovendien hebben we een belangrijk onderliggend probleem genegeerd als we het autonomieprincipe nemen als doelstelling van de prenatale screening. Zoals Dondorp *et al.* opmerken "helpt [reproductieve autonomie] ons niet om de steeds belangrijker vraag te beantwoorden over wat het bereik van prenatale screening zou moeten zijn" (Dondorp *et al.*, 2018). Het Comité stelt vast dat de huidige focus van prenatale screening voornamelijk gestuurd werd door de technologische mogelijkheden (de beschikbaarheid van amniocentese en karyotypering als diagnostische test). Screening van trisomie 21 is bijvoorbeeld een praktijk geworden die we doorgaans niet in vraag stellen. De beslissing om trisomie 21 in de screening op te nemen lijkt ons eerder gebaseerd op het feit dat deze aandoening gemakkelijk te detecteren is dan dat die beslissing het resultaat is van een weloverwogen ethische deliberatie over het belang van screenen op trisomie 21. Hetzelfde lijkt te gebeuren met de beslissing (of eerder non-beslissing) om ook SCA's in de prenatale screening op te nemen. Hierbij dient echter opgemerkt dat waar iemand zich wel een voorstelling kan maken van trisomie 21, dat niet het geval is voor syndromen gelinkt aan SCA's, waarvan gedeelde sociale representaties grotendeels onbestaande zijn.

Het Comité vindt het niet vanzelfsprekend dat reproductieve autonomie onbeperkte toegang tot alle soorten risico-informatie zou betekenen. Het Comité is echter ook niet van mening dat er een reden is om prenatale screening te beperken tot aandoeningen als trisomie 21, 13 en 18 aangezien er mogelijk andere aandoeningen zijn die even ernstig zijn. Als het op mildere of sterk variabele aandoeningen aankomt, vindt het Comité het evenwel niet voor de hand liggend dat alles wat iemand mogelijk als reden voor selectieve abortus beschouwt, systematisch ook zou moeten opgenomen worden in de standaard prenatale screening.

Het Comité merkt op dat de argumenten voor het standaard prenataal screenen op SCA's niet vanzelfsprekend zijn. Ouders schatten de ernst van SCA's hoofdzakelijk in op basis van medische prognoses (Jeon *et al.*, 2012), die, zoals is gebleken, de beslissing om de zwangerschap af te breken, beïnvloeden. Het is interessant om te weten dat verscheidene onderzoeken een dalende trend aantonen in het aantal zwangerschapsafbrekingen omwille van SCA's. Uit een Japans onderzoek bleek dat het percentage zwangerschapsafbrekingen voor numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen 40,8% bedroeg (47,9% voor 45, X; 39,1% voor 47, XXY; 7,1% voor 47, XXX; en 42,9% voor 47, XYY) (Nishiyama *et al.*, 2016). Uit twee onderzoeken in Frankrijk die prenatale diagnoses van het syndroom van Turner en het

syndroom van Klinefelter onderzochten tussen 1985 en 2009, bleek een daling van het aantal zwangerschapsafbrekingen voor beide syndromen (Klinefelter (Gruchy et al., 2011), Turner (Gruchy et al., 2014)). Deze dalende trend is mogelijk gelinkt aan een beter begrip van de klinische ontwikkeling van deze aandoeningen. Zoals hierboven gemeld, werd het klinisch beeld historisch gezien gebaseerd op een oververtegenwoordiging van de ernstigste gevallen (Mennuti et al., 2015). Het is niet onwaarschijnlijk dat een grotere kennis over de diagnose en de prognose van de SCA's ervoor zal zorgen dat dit minder aanleiding geeft tot zwangerschapsafbreking, en dat dit dus ook minder reden geeft tot het screenen op SCA's. Voorzichtigheid is dus geboden met betrekking tot de mogelijke over-medicalisering van SCA's en de perceptie dat elke numerieke afwijking een teken is van een ernstige pathologie (hoewel veel mensen met een SCA een normaal leven leiden), vooral wanneer aanstaande ouders hierover worden geïnformeerd. Toch blijft het een feit dat de overgrote meerderheid van de mensen met het Turner of Klinefelter syndroom onvruchtbaar zijn en vaak niet geholpen kunnen worden met de technieken voor medisch geassisteerde voortplanting.

5.2 Geïnformeerde besluitvorming

In het licht van de bovenvermelde elementen is het Comité van mening dat SCA-screening geen deel moet uitmaken van een standaard-NIPT-screening en -rapportering. Het Comité wil mogelijk schadelijke overscreening en overrapportering ontmoedigen en wijst op de noodzaak van het houden van een maatschappelijk debat.

Het Comité merkt echter op dat met prenatale tests (naast de NIPT-screening) zoals een vruchtwaterpunctie of vlokcentest, SCA's ook geïdentificeerd kunnen worden en doorgaans gerapporteerd worden. Dit betekent dat het – in die context – aan de ouders wordt overgelaten om de informatie te ontvangen en, op basis daarvan, te beslissen om de zwangerschap al dan niet af te breken.

Bovendien blijft het feit dat veel prenatale tests vandaag door middel van *whole genome sequencing* worden uitgevoerd en SCA's hiermee worden gedetecteerd, ongeacht of toekomstige ouders daar al dan niet van op de hoogte zijn. Het Comité blijft zoals hierboven vermeld bij het standpunt dat SCA's niet in de standaardscreening moeten worden meegenomen, maar SCA's kunnen in sommige laboratoriumrapporten worden meegenomen of SCA-screening kan als optie worden aangeboden voor degenen die SCA-gerelateerde risico's willen kennen. In dat geval pleit het Comité voor strikte eisen wat betreft het verstrekken van informatie en toestemming. Het respecteren van procedures die een kwaliteitsvolle informatieverlening waarborgen, zal tijd vergen tijdens de raadplegingen (zie punt 5.2.1).

5.2.1 Respect voor autonomie en geïnformeerde toestemming

Het Comité wenst op te merken dat de informatie die over de NIPT verstrekt wordt, waaronder informatie over SCA-screening, vaak inadequaaf of ontoereikend is. Bovendien hangt het soort test dat gebruikt wordt, *whole genome* of chromosoomspecifieke screening, af van het ziekenhuis, de behandelende arts en het testaanbod van de laboratoria. De patiënt wordt doorgaans niet geïnformeerd over (laat staan betrokken bij) de gekozen test en de implicaties op verschillende niveaus van die keuze. In een context van snelle technologische ontwikkeling is reflectie op wat goede zorgpraktijken zijn van het grootste belang. Patiënten goed informeren en gemakkelijke toegang tot informatie en ondersteuning bieden, moeten worden beschouwd als cruciale elementen van goede zorg.

Toekomstige ouders die voor de beslissing staan om de NIPT wel of niet te laten uitvoeren, krijgen slechts beperkte counseling hierover. Een recente systematische overzichts-studie toont aan dat veel zwangere vrouwen niet tevreden zijn over de kwaliteit van de informatie die zij krijgen in de counseling door de clinicus (Cernat et al, 2019). Het medisch personeel heeft niet de middelen en de tijd om diepgaande informatie te verstrekken over de complexiteit die inherent is aan de NIPT. Het Comité waarschuwde hiervoor in zijn Advies nr. 66: "Voor zorgverleners betekent dit mogelijk minder tijd voor counseling, en voor patiënten minder tijd om informatie over de test en de implicaties ervan te verwerken" (Raadgevend Comité voor Bio-ethiek, 2016). Dit verhoogt het risico op de zogenaamde 'screeningsval', een term voor het gevoel van spijt dat toekomstige ouders ervaren na het screenen voor bevindingen die ze liever niet hadden geweten. Dit gebeurt doorgaans in een context waarin de NIPT routine is geworden en waarin onvoldoende informatie verstrekt wordt.

Volgens het Comité worden toekomstige ouders momenteel onvoldoende gecounseld en zijn ze onvoldoende voorbereid om de implicaties van potentiële bevindingen naast trisomieën 21, 13 en 18 te begrijpen. Dit geldt voor SCA's, maar ook voor materneel dragerschap voor spierdystrofie van Duchenne, maternele kanker, *copynumbervariaties* en veel andere aandoeningen. Het Comité is ervan overtuigd dat de geïnformeerde toestemming met de NIPT beter verzekerd moet worden als men de reproductieve autonomie ernstig neemt. Dit vereist voldoende kennis en begrip van de te nemen beslissing en het toepassen van persoonlijke waarden en overtuigingen (Beulen et al., 2016; Marteau et al., 2001). Relevante kennis omvat onder meer informatie over de test en de gescreende aandoeningen, de procedure, mogelijke testresultaten, een notie van wat een 'hoger risico' precies inhoudt, een idee van wat de gescreende aandoening inhoudt en de mogelijke impact ervan op het leven van het toekomstige kind, de ouder(s) en het gezin. Doelgerichte educatie voor zowel zorgverleners als toekomstige ouders is cruciaal (Chitty et al., 2018).

Het Comité benadrukt het belang van pre-test counseling om het recht om niet te weten van aanstaande ouders te waarborgen. Pre-test counseling kan aanstaande ouders helpen begrijpen welk soort genetische informatie kan worden verkregen, de mogelijke implicaties van de genetische aandoeningen voor het toekomstige kind, evenals de implicaties van het weten hiervan. Het verwerven van genetische kennis over de foetus door de ouders kan evenwel een inbreuk betekenen op de genetische privacy van het potentieel toekomstige kind en kan, onrechtstreeks, ook afbreuk doen aan het recht op niet-weten van het toekomstige kind. In dit licht stelt het Comité de vraag of er alternatieve toestemmingsmodellen ontwikkeld moeten worden die evenzeer rekening houden met het recht op niet-weten en het recht op informatie. Verder is er meer reflectie en discussie nodig om de waarde van het belang van de toekomstige persoon in deze context vast te stellen, en in hoeverre dit belang kan worden beschermd.

5.2.2 Het risico van informatiebelasting

Het Comité merkt op dat de plicht om een adequate geïnformeerde toestemming te verzekeren alleen maar complexer wordt als SCA's (en in de toekomst andere milde genetische aandoeningen) aan de (optionele) screeningsopties worden toegevoegd. Het aantal moeilijke keuzes voor toekomstige ouders stijgt hierbij aanzienlijk, en kan zo het besluitvormingsproces rond de NIPT negatief beïnvloeden (De Jong et al., 2010).

Hoe meer aandoeningen gescreend worden, hoe hoger de informatiebelasting. Op een bepaald moment wordt het onmogelijk om toekomstige ouders tijdens routineafspraken te informeren over elke gescreende aandoening, en dan vooral op een hanteerbare, niet overweldigende manier. De hoeveelheid informatie en de keuzes die hierbij komen kijken, worden te moeilijk om goed genoeg te begrijpen om over een geïnformeerde keuze te kunnen spreken (Beulen et al., 2016; Dondorp et al., 2015; Donley et al., 2012; van Schendel et al., 2014a). Bovendien wordt de informatiebelasting sterk beïnvloed door de fenotypische variabiliteit van SCA's en de niet-overtuigende prenatale voorspellingen. Dit is overigens ook het geval voor vele andere genetische aandoeningen die door prenatale screening geïdentificeerd worden (niet in het minst het syndroom van Down) (Fleddermann et al., 2019; Linden & Bender, 2002).

Om transparantie en een geïnformeerde beslissing te verzekeren, zijn er volgens het Comité meer investeringen nodig om op verschillende manieren, waaronder counseling, meer ondersteuning te bieden. Dit omvat op zijn minst een aanpassing van de pre-testcounseling opdat toekomstige ouders op een toegankelijke manier gepaste informatie krijgen over het bereik van de NIPT en op voorhand kunnen beslissen welk soort informatie ze willen krijgen. Uit recent onderzoek blijkt dat counseling of beslissingshulp het besluitvormingsproces verbeteren, en dat een combinatie van beide leidt tot de beste resultaten (Carlson et al.,

2019). Nederlands onderzoek toonde een positieve impact aan op de geïnformeerde besluitvorming van toekomstige ouders over de NIPT voor chromosomale afwijkingen wanneer zij een online multimediale beslissingshulp gebruikten (Beulen et al., 2016).

Het Comité meent dat dringend moet onderzocht worden welke soorten ondersteuning in de Belgische context als adequaat beschouwd worden. Dit onderzoek moet de praktische en institutionele processen bijsturen met betrekking tot het implementeren van beslissingstools voor prenatale testen in het algemeen en meer specifiek voor SCA's. Er zijn ook suggesties gedaan om generische toestemmingsformulieren op te stellen die geïnformeerde besluitvorming op basis van categorieën van aandoeningen mogelijk maken (Dondorp et al., 2012).

Gezien de duidelijke nood aan genetische counseling en gepersonaliseerde ondersteuning van toekomstige ouders die moeten beslissen over prenatale screening, moet de overheid het nodige budget voorzien zodat de ondersteuning ook daadwerkelijk toegankelijk is voor alle koppels voor ze de beslissing nemen om al dan niet de screening te ondergaan en nadat de screening gebeurd is.

Verder wil het Comité ook de sociale context die reproductieve beslissingen kan beïnvloeden belichten. Hoewel het Comité de ouderlijke autonomie voor reproductieve beslissingen niet ter discussie stelt, is het Comité zich ervan bewust dat het uitbreiden van de technische mogelijkheden voor prenatale screening zoals eerder beschreven een impact kan hebben op de sociale verwachtingen kan wekken ten aanzien van “normaliteit”, een “normaal” kind en een leven “dat het waard is om geleefd te worden”. Een terugkerende zorg bij prenatale screening betreft de plaats en rol van individuen die afwijken van de ‘norm’ in de maatschappij. In deze context zijn de begrippen ‘geneticization’ en ‘medicalisering’ gebruikt om trends in de geneeskunde en onderzoek te identificeren die individuen terugbrengen tot hun genetische aanleg of hun ziekte of handicap. Deze perspectieven veronderstellen dat afwijkingen van de norm moeten worden behandeld en ‘gerepareerd’. Dit creëert mogelijk een afnemende tolerantie voor personen met een handicap of voor andere gepercipieerde afwijkingen van de norm, en kan in dergelijke gevallen de sociale druk verhogen om zwangerschappen te beëindigen.

6. Conclusies en aanbevelingen

Als antwoord op de vraag of SCA-bevindingen gerapporteerd zouden moeten worden, wil het Comité benadrukken dat die vraag veronderstelt dat er voor deze aandoeningen gescreend zou moeten worden. Dit is niet noodzakelijk het geval, noch op technisch noch op ethisch vlak: als men doelgerichte genoomscreening zou gebruiken in plaats van de nu gebruikte

genoomwijde aanpak, zouden deze afwijkingen niet automatisch geïdentificeerd worden. Op ethisch vlak roept het voornemen om op SCA's te screenen of om SCA's in de standaard screening op te nemen vragen op.

In dit Advies argumenteert het Comité dat er te weinig argumenten zijn voor de inclusie van SCA's in de standaard prenatale NIPT-screening en -rapportering. Het Comité stelt vast dat er geen goede, brede maatschappelijke discussie rond dit onderwerp is gehouden. Het Comité onderstreept de nood aan actuele informatie over SCA's voor klinici, de nood aan meer postnatale diagnoses en screening om de zoektocht naar een diagnose in te korten en de behandeling te optimaliseren wanneer dat nodig is of er een behandeling beschikbaar is.

Indien vrouwen en koppels, en de artsen die hen moeten adviseren, geconfronteerd worden met afwijkende resultaten van testen die in tegenstelling tot screening op trisomieën 21, 13 en 18, niet uitdrukkelijk door deze vrouwen en koppels werden gevraagd, stelt dit hen voor moeilijke en delicate ethische beslissingen in een uiterst moeilijke psychologische context.

Alhoewel de inschatting van de ernst van een aandoening altijd tot op zekere hoogte subjectief is, kan er gediscussieerd worden of sommige van deze aandoeningen kunnen gecatalogeerd worden als een "uiterst zware kwaal" die een laattijdige afbreking van de zwangerschap rechtvaardigen. Dit geldt voor de beschreven SCA's, maar – a fortiori – voor andere genetische defecten die op deze manier kunnen worden opgespoord die alleen de kans verhogen op een bepaalde afwijking of geassocieerd zijn met aandoeningen die slechts op een later moment in het leven tot ziekte kunnen leiden (zoals een verhoogd risico om kanker te ontwikkelen). De vraag naar de morele aanvaardbaarheid van een zwangerschapsafbreking voor bovenvermelde aandoeningen valt buiten het kader van dit advies.

Het Comité is van mening dat vrouwen (en koppels) wel moeten worden ingelicht over de mogelijkheid om te screenen voor SCA's en ook moeten kunnen opteren voor screening van SCA's na daarover adequaat geïnformeerd te zijn. Als, ingevolge de keuze van vrouwen of koppels, SCA's worden meegenomen in optionele (niet-invasieve) prenatale tests, moeten de resultaten aan de ouder(s) op een begrijpelijke en genuanceerde manier worden meegedeeld. Het Comité meent dat kwalitatieve counseling voor en na de test essentieel is om ervoor te zorgen dat toekomstige ouders een beslissing nemen waar ze zich ook later goed bij voelen. Dit vereist behapbare informatie over het algemene doel en bereik van de screening, de methode, de betrouwbaarheid en validiteit van de test, de noodzaak om een invasieve prenatale test uit te voeren in geval van een positief resultaat en duidelijkheid over wat de resultaten mogelijk impliceren, en informatie die verder gaat dan medische beschrijvingen van de aandoeningen waarop wordt gescreend. Het Comité benadrukt dat aan deze eerste voorwaarde momenteel niet voldoende voldaan wordt. Gelijke toegang tot betere informatie

voorafgaand aan de test vereist mogelijk een investering van meer tijd, meer opleiding en meer personeel. Indien toekomstige moeders (ouders) kiezen voor deze optionele screening, moeten zij ook toegang hebben tot afdoende counseling na de test, om de testresultaten en de gevolgen van een positief resultaat goed te begrijpen.

Bronvermelding

- Agatisa, P. K., Mercer, M. B., Leek, A. C., Smith, M. B., Philipson, E., & Farrell, R. M. (2015). A first look at women's perspectives on noninvasive prenatal testing to detect sex chromosome aneuploidies and microdeletion syndromes. *Prenatal Diagnosis*, 35(7), 692–698. <https://doi.org/10.1002/pd.4594>
- Allyse, M., Minear, M. A., Berson, E., Sridhar, S., Rote, M., Hung, A., & Chandrasekharan, S. (2015). Non-invasive prenatal testing: A review of international implementation and challenges. In *International Journal of Women's Health* (Vol. 7, pp. 113–126). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S67124>
- Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek. (2005). *Advies nr. 33 van 7 november 2005 betreffende somatische en germinale genwijzigingen met therapeutisch en / of optimaliserend doel*
- Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek. (2016). *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*
- Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek. (2017). *Advies nr. 71 van 8 mei 2017 betreffende de praktijk van late zwangerschapsafbreking om medische redenen*
- Bender, B. G., Linden, M. G., & Harmon, R. J. (2001). Life adaptation in 35 adults with sex chromosome abnormalities. *Genetics in Medicine*, 3(3), 187–191. <https://doi.org/10.1097/00125817-200105000-00007>
- Beulen, L., Van Den Berg, M., Faas, B. H., Feenstra, I., Hageman, M., Van Vugt, J. M., & Bekker, M. N. (2016). The effect of a decision aid on informed decision-making in the era of non-invasive prenatal testing: A randomised controlled trial. *European Journal of Human Genetics*, 24(10), 1409–1416. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.39>
- Bianchi, D. W. (2015). Medicine : Progress and Challenges. *Nat Med.*, 18(7), 1041–1051. <https://doi.org/10.1038/nm.2829>.From
- Bianchi, D. W., Lamar Parker, R., Wentworth, J., Madankumar, R., Saffer, C., Das, A. F., Craig, J. A., Chudova, D. I., Devers, P. L., Jones, K. W., Oliver, K., Rava, R. P., & Sehnert, A. J. (2014). DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *New England Journal of Medicine*, 370(9), 799–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311037>
- Bourke, E., Snow, P., Herlihy, A., Amor, D., & Metcalfe, S. (2014). A qualitative exploration of mothers' and fathers' experiences of having a child with Klinefelter syndrome and the process of reaching this diagnosis. *European Journal of Human Genetics*, 22(1), 18–24. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.102>
- Bowman-Smart, H., Savulescu, J., Mand, C., Gyngell, C., Pertile, M. D., Lewis, S., & Delatycki, M. B. (2019). "Is it better not to know certain things?": Views of women who have undergone non-invasive prenatal testing on its possible future applications. *Journal of Medical Ethics*, 45(4), 231–238. <https://doi.org/10.1136/medethics-2018-105167>
- Carlson, L. M., Harris, S., Hardisty, E. E., Hocutt, G., Vargo, D., Campbell, E., Davis, E., Gilmore, K., & Vora, N. L. (2019). Use of a novel computerized decision aid for aneuploidy screening: a randomized controlled trial. *Genetics in Medicine*, 21(4), 923–929. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0283-2>
- Cernat, A., De Freitas, C., Majid, U., Trivedi, F., Higgins, C., & Vanstone, M. (2019). Facilitating informed choice about non-invasive prenatal testing (NIPT): A systematic review and qualitative meta-synthesis of women's experiences. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2168-4>

- Chandrasekharan, S., Minear, M. A., Hung, A., & Allyse, M. A. (2014). Noninvasive Prenatal Testing Goes Global. *Sci Transl Med.*, 6(231), 231. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Chitty, L. S., Hudgins, L., & Norton, M. E. (2018). Current controversies in prenatal diagnosis 2: Cell-free DNA prenatal screening should be used to identify all chromosome abnormalities. *Prenatal Diagnosis*, 38(3), 160–165. <https://doi.org/10.1002/pd.5216>
- Davis, D. S. (1997). Genetic dilemmas and the child's right to an open future. *The Hastings Center Report*, 27(2), 7–15. <https://doi.org/10.2307/3527620>
- De Jong, A., Dondorp, W. J., De Die-Smulders, C. E. M., Frints, S. G. M., & De Wert, G. M. W. R. (2010). Non-invasive prenatal testing: Ethical issues explored. *European Journal of Human Genetics*, 18(3), 272–277. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.203>
- De Jong, A., Dondorp, W. J., Frints, S. G. M., De Die-Smulders, C. E. M., & De Wert, G. M. W. R. (2011a). Advances in prenatal screening: The ethical dimension. *Nature Reviews Genetics*, 12(9), 657–663. <https://doi.org/10.1038/nrg3036>
- De Jong, A., Dondorp, W. J., Frints, S. G. M., De Die-Smulders, C. E. M., & De Wert, G. M. W. R. (2011b). Non-invasive prenatal diagnosis for aneuploidy: Toward an integral ethical assessment. In *Human Reproduction* (Vol. 26, Issue 11, pp. 2915–2917). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/humrep/der268>
- Deans, Z., Clarke, A. J., & Newson, A. J. (2015). For Your Interest? The Ethical Acceptability of Using Non-Invasive Prenatal Testing to Test “Purely for Information.” *Bioethics*, 29(1), 19–25. <https://doi.org/10.1111/bioe.12125>
- Dennis Lo, Y. M., Corbetta, N., Chamberlain, P. F., Rai, V., Sargent, I. L., Redman, C. W. G., & Wainscoat, J. S. (1997). Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*, 350(9076), 485–487. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02174-0)
- Dondorp, W., Clarke, A., & de Wert, G. (2018). Ethics of Cell-Free DNA-Based Prenatal Testing for Sex Chromosome Aneuploidies and Sex Determination. In *Noninvasive Prenatal Testing (NIPT)* (pp. 251–268). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814189-2.00015-3>
- Dondorp, W., De Wert, G., Bombard, Y., Bianchi, D. W., Bergmann, C., Borry, P., Chitty, L. S., Fellmann, F., Forzano, F., Hall, A., Henneman, L., Howard, H. C., Lucassen, A., Ormond, K., Peterlin, B., Radojkovic, D., Rogowski, W., Soller, M., Tibben, A., ... Cornel, M. C. (2015). Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: Challenges of responsible innovation in prenatal screening. *European Journal of Human Genetics*, 23(11), 1438–1450. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.57>
- Dondorp, W., Sikkema-Raddatz, B., de Die-Smulders, C., & de Wert, G. (2012). Arrays in postnatal and prenatal diagnosis: An exploration of the ethics of consent. *Human Mutation*, 33(6), 916–922. <https://doi.org/10.1002/humu.22068>
- Donley, G., Hull, S. C., & Berkman, B. E. (2012). Prenatal Whole Genome Sequencing: Just Because We Can, Should We? *Hastings Center Report*, 42(4), 28–40. <https://doi.org/10.1002/hast.50>
- Florentino, F., Bono, S., Pizzuti, F., Duca, S., Polverari, A., Faieta, M., Baldi, M., Diano, L., & Spinella, F. (2017). The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening. *Prenatal Diagnosis*, 37(6), 593–601. <https://doi.org/10.1002/pd.5053>
- Fleddermann, L., Hashmi, S. S., Stevens, B., Murphy, L., Rodriguez-Buritica, D., Friel, L. A., & Singletary, C. (2019). Current genetic counseling practice in the United States following positive non-invasive prenatal testing for sex chromosome abnormalities. *Journal of Genetic Counseling*, 28(4), 802–811. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1122>
- Gadsbøll, K., Petersen, O. B., Gatinois, V., Strange, H., Jacobsson, B., Wapner, R., Vermeesch, J. R., & Vogel, I. (2020). Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia

and the USA: A graphical presentation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 99(6), 722–730. <https://doi.org/10.1111/aogs.13841>

Gezondheidsraad van Nederland. (2008). *Screening: tussen hoop en hype*

Gil, M. M., Accurti, V., Santacruz, B., Plana, M. N., & Nicolaidis, K. H. (2017). Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. In *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (Vol. 50, Issue 3, pp. 302–314). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/uog.17484>

Groth, K. A., Skakkebaek, A., Høst, C., Gravholt, C. H., & Bojesen, A. (2013). Klinefelter syndrome - A clinical update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(1), 20–30. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2382>

Gruchy, N., Vialard, F., Blondeel, E., Le Meur, N., Joly-Hélas, G., Chambon, P., Till, M., Herbaut-Graux, M., Vigouroux-Castera, A., Coussement, A., Lespinasse, J., Amblard, F., Jimenez, M., Lebel Roy Camille, L., Carré-Pigeon, F., Flori, E., Mugneret, F., Jaillard, S., Yardin, C., ... Leporrier, N. (2014). Pregnancy outcomes of prenatally diagnosed Turner syndrome: A French multicenter retrospective study including a series of 975 cases. *Prenatal Diagnosis*, 34(12), 1133–1138. <https://doi.org/10.1002/pd.4439>

Gruchy, N., Vialard, F., Decamp, M., Choiset, A., Rossi, A., Le Meur, N., Moiro, H., Yardin, C., Bonnet-Dupeyron, M. N., Lespinasse, J., Herbaut-Graux, M., Till, M., Layet, V., & Leporrier, N. (2011). Pregnancy outcomes in 188 French cases of prenatally diagnosed Klinefelter syndrome. *Human Reproduction*, 26(9), 2570–2575. <https://doi.org/10.1093/humrep/der193>

Hanna, E. S., Cheetham, T., Fearon, K., Herbrand, C., Hudson, N., McEleny, K., Quinton, R., Stevenson, E., & Wilkes, S. (2019). The Lived Experience of Klinefelter Syndrome: A Narrative Review of the Literature. *Frontiers in Endocrinology*, 10(November), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00825>

Hens, K. (2018). Chromosome screening using noninvasive prenatal testing beyond trisomy-21: What to screen for and why it matters. In *Journal of Medicine and Philosophy* (Vol. 43, pp. 8–21). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/jmp/jhx030>

Herlihy, A. S., Gillam, L., Halliday, J. L., & McLachlan, R. I. (2011). Postnatal screening for Klinefelter syndrome: Is there a rationale? *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 100(6), 923–933. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02151.x>

Herlihy, A. S., Halliday, J. L., Cock, M. L., & McLachlan, R. I. (2011). The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: An Australian comparison. *Medical Journal of Australia*, 194(1), 24–28. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2011.tb04141.x>

Jeon, K. C., Chen, L. S., & Goodson, P. (2012). Decision to abort after a prenatal diagnosis of sex chromosome abnormality: A systematic review of the literature. *Genetics in Medicine*, 14(1), 27–38. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822e57a7>

Kornman, L., Palma-Dias, R., Nisbet, D., Scott, F., Menezes, M., Da Silva Costa, F., & McLennan, A. (2018). Non-Invasive Prenatal Testing for Sex Chromosome Aneuploidy in Routine Clinical Practice. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 44(2), 85–90. <https://doi.org/10.1159/000479460>

Lagrou, K., Froidecoeur, C., Verlinde, F., Craen, M., De Schepper, J., François, I., & Massa, G. (2006). Psychosocial functioning, self-perception and body image and their auxologic correlates in growth hormone and oestrogen-treated young adult women with Turner syndrome. *Hormone Research*, 66(6), 277–284. <https://doi.org/10.1159/000095547>

Linden, M. G., & Bender, B. G. (2002). Genetic counseling for sex chromosome abnormalities. *American Journal of Medical Genetics*, 110(1), 3–10. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10391>

Mackie, F. L., Allen, S., Morris, R. K., & Kilby, M. D. (2017). Cell-free fetal DNA-based

- noninvasive prenatal testing of aneuploidy. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 19(3), 211–218. <https://doi.org/10.1111/tog.12388>
- Marteau, T. M., Dormandy, E., & Michie, S. (2001). A measure of informed choice. *Health Expectations*, 4, 99–108. <https://doi.org/10.1046/j.1369-6513.2001.00140.x>
- Mennuti, M. T., Chandrasekaran, S., Khalek, N., & Dugoff, L. (2015). Cell-free DNA screening and sex chromosome aneuploidies. In *Prenatal Diagnosis* (Vol. 35, Issue 10, pp. 980–985). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/pd.4639>
- Minear, M. A., Lewis, C., Pradhan, S., & Chandrasekharan, S. (2015). Global perspectives on clinical adoption of NIPT. *Prenatal Diagnosis*, 35(10), 959–967. <https://doi.org/10.1002/pd.4637>
- Morris, J. K., Alberman, E., Scott, C., & Jacobs, P. (2008). Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *European Journal of Human Genetics*, 16(2), 163–170. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201956>
- Nishiyama, M., Sekizawa, A., Ogawa, K., Sawai, H., Nakamura, H., Samura, O., Suzumori, N., Nakayama, S., Yamada, T., Ogawa, M., Katagiri, Y., Murotsuki, J., Okamoto, Y., Namba, A., Hamanoue, H., Ogawa, M., Miura, K., Izumi, S., Kamei, Y., & Sago, H. (2016). Factors affecting parental decisions to terminate pregnancy in the presence of chromosome abnormalities: a Japanese multicenter study. *Prenatal Diagnosis*, 36(12), 1121–1126. <https://doi.org/10.1002/pd.4947>
- Okada, H., Fujioka, H., Tatsumi, N., Kanzaki, M., Okuda, Y., Fujisawa, M., Hazama, M., Matsumoto, O., Gohji, K., & Arakawa, S. (2017). *Klinefelter 's syndrome in the male infertility clinic*. 14(4), 946–952.
- Otter, M., Schrandner-Stumpel, C. T., & Curfs, L. M. (2010). Triple X syndrome: A review of the literature. *European Journal of Human Genetics*, 18(3), 265–271. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.109>
- Paduch, D. A., Fine, R. G., Bolyakov, A., & Kiper, J. (2008). New concepts in Klinefelter syndrome. *Current Opinion in Urology*, 18(6), 621–627. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e32831367c7>
- Petersen, A. K., Cheung, S. W., Smith, J. L., Bi, W., Ward, P. A., Peacock, S., Braxton, A., Van Den Veyver, I. B., & Breman, A. M. (2017). Positive predictive value estimates for cell-free noninvasive prenatal screening from data of a large referral genetic diagnostic laboratory. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(6), 691.e1–691.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.005>
- Re, L., & Birkhoff, J. M. (2015). The 47,XXY syndrome, 50 years of certainties and doubts: A systematic review. *Aggression and Violent Behavior*, 22, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.avb.2015.02.003>
- Reiss, R. E., Discenza, M., Foster, J., Dobson, L., & Wilkins-Haug, L. (2017). Sex chromosome aneuploidy detection by noninvasive prenatal testing: helpful or hazardous? *Prenatal Diagnosis*, 37(5), 515–520. <https://doi.org/10.1002/pd.5039>
- Ross, J., Zinn, A., & McCauley, E. (2000). Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner Syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 6, 135–141.
- Salomon, L. J., Sotiriadis, A., Wulff, C. B., Odibo, A., & Akolekar, R. (2019). Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 54(4), 442–451. <https://doi.org/10.1002/uog.20353>
- Samango-Sprouse, C., Keen, C., Sadeghin, T., & Gropman, A. (2017). The benefits and limitations of cell-free DNA screening for 47, XXY (Klinefelter syndrome). *Prenatal Diagnosis*, 37(5), 497–501. <https://doi.org/10.1002/pd.5044>

- Skakkebak, A., Moore, P. J., Chang, S., Fedder, J., & Gravholt, C. H. (2018). Quality of life in men with Klinefelter syndrome: The impact of genotype, health, socioeconomics, and sexual function. *Genetics in Medicine*, 20(2), 214–222. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.110>
- Stochholm, K., Hjerrild, B., Mortensen, K. H., Juul, S., Frydenberg, M., & Gravholt, C. H. (2012). Socioeconomic parameters and mortality in Turner syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 166(6), 1013–1019. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1066>
- Sybert, V. P., & McCauley, E. (2004). Turner's Syndrome. *N Engl J Med*, 351, 1227–1238.
- Tabor, A., Vestergaard, C. H. F., & Lidegaard. (2009). Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: An 11-year national registry study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 34(1), 19–24. <https://doi.org/10.1002/uog.6377>
- Tartaglia, N. R., Howell, S., Sutherland, A., Wilson, R., & Wilson, L. (2010). A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-8>
- van Rijn, S. (2019). A review of neurocognitive functioning and risk for psychopathology in sex chromosome trisomy (47,XXY, 47,XXX, 47, XYY). *Current Opinion in Psychiatry*, 32(2), 79–84. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000471>
- van Schendel, R. V., Kleinveld, J. H., Dondorp, W. J., Pajkrt, E., Timmermans, D. R. M., Holtkamp, K. C. A., Karsten, M., Vlietstra, A. L., Lachmeijer, A. M. A., & Henneman, L. (2014a). Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 22(12), 1345–1350. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.32>
- van Schendel, R. V., Kleinveld, J. H., Dondorp, W. J., Pajkrt, E., Timmermans, D. R. M., Holtkamp, K. C. A., Karsten, M., Vlietstra, A. L., Lachmeijer, A. M. A., & Henneman, L. (2014b). Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 22(12), 1345–1350. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.32>
- Wulff, C. B., Gerds, T. A., Rode, L., Ekelund, C. K., Petersen, O. B., & Tabor, A. (2016). Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: A national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 47(1), 38–44. <https://doi.org/10.1002/uog.15820>
- Zhang, B., Lu, B. Y., Yu, B., Zheng, F. X., Zhou, Q., Chen, Y. P., & Zhang, X. Q. (2017). Noninvasive prenatal screening for fetal common sex chromosome aneuploidies from maternal blood. *Journal of International Medical Research*, 45(2), 621–630. <https://doi.org/10.1177/0300060517695008>
- Zhang, B., Zhou, Q., Chen, Y., Shi, Y., Zheng, F., Liu, J., & Yu, B. (2019). High false-positive non-invasive prenatal screening results for sex chromosome abnormalities: Are maternal factors the culprit? *Prenatal Diagnosis*, 1–7. <https://doi.org/10.1002/pd.5529>

Het advies werd voorbereid in de beperkte commissie 2019-2 Genetica-NIPT, samengesteld uit:

Co-voorzitters	Co-verslaggevers	Leden	Leden van het Bureau
P. Borry	A. Ravelingien	N. Bernheim	J. De Lepeleire
K. Solhdju	Ph. Lardinois	M. Dumont-Dagonnier	
		J.-M. Foidart	
		C. Herbrand	
		J. Libbrecht	
		M.-F. Meurisse	
		G. Pennings	
		M.-G. Pinsart	
		K. Sermon	
		C. Van Hul	

Leden van het secretariaat

V. Weltens en S. Bertrand

Gehoorde externe deskundigen

Bettina Blaumeiser, hoogleraar UA, Centrum voor Genetische geneeskunde van UA - hoofd van de kliniek voor medische genetica aan het UZA

Koen Devriendt, hoogleraar klinische genetica KU Leuven – gespecialiseerd in genetische counseling, klinische genetica, dysmorfologie en de genetische basis van ontwikkelingsstoornissen met bijzondere aandacht voor mentale handicaps, autisme en malformaties van hart en nieren aan het UZ Leuven.

Cécile Brachet, endocrinologe en adjunct-klinisch directeur van het Kinderziekenhuis Koningin Fabiola

Jean De Schepper, hoogleraar endocrinologie VUB – hoofd van de afdeling kinderendocrinologie UZ Brussel – verbonden aan de Turner-kliniek UZ Gent en de Klinefelter-kliniek UZ Brussel

Permanente externe deskundige

Zoë Claesen, Master in de filosofie en studente *Master of Bioethics* aan de KU Leuven, onderzocht de academische literatuur over deze thematiek en ondersteunde de uitwerking van het advies

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

* * *