

Gutachten Nr. 66 vom 9 Mai 2016 über die ethischen Herausforderungen der nichtinvasiven pränatalen Diagnose (NIPT) für Trisomie 21,13 und 18

Inhalt des Gutachtens

Befassung

I. Einleitung

II. Wissenschaftliche Bestandsaufnahme

III. Rechtlicher Rahmen

IV. Ethische Betrachtungen

IV. 1. Pränatale Früherkennung: ein ethisch sensibles Thema

IV. 2. Sorgfaltskriterien

IV.2.1. Klinische und technische Herausforderungen mit gesellschaftlichen Folgen

IV.2.2. Zugang zu einem Testangebot garantieren

IV.2.3. Vermeidung von Banalisierung und Erleichterung von durchdachten Entscheidungen

IV.2.4. Zufällige Feststellungen

IV.2.5. Rolle der Behörden bei der Garantie der Sorgfaltskriterien

V. Schlussfolgerung

Befassung

Am 21. Oktober 2013 fragte Frau L. Onkelinx, die damalige stellvertretende Premierministerin und Ministerin für Volksgesundheit, ein Gutachten beim Beratenden Bioethik-Ausschuss an. Die Anfrage betraf nichtinvasive pränatale Chromosom- und Gentests (NIPT-NIFTY: Non Invasive Fetal Trisomy Testing) und war wie folgt formuliert:

„Besagte Tests werden durch innovative Technik beim Untersuchen des menschlichen Genoms möglich gemacht. Sie sind sehr vielversprechend und werden derzeit von den Anbietern dieser Untersuchungen als wesentliches Instrument zur Früherkennung bestimmter chromosomaler Anomalien mit schwerwiegenden Folgen angepriesen. Diese Tests werfen eine Reihe medizinischer und ethischer Fragen auf, die dringend sind, da derzeit sowohl Gynäkologen als gewisse (ausländische) Labors diese außerhalb eines regulären Rückzahlsystems, ohne jegliche Qualitätsgarantie und ohne genetische Beratung vorschreiben beziehungsweise anbieten. Ferner drängt sich eine Reihe kommerzieller Akteure vor, die Patienten vorwiegend über Internetwerbung auf diese Tests aufmerksam machen und sie sogar dafür anwerben.

Aus diesen Gründen bitten wir den Hohen Gesundheitsrat (HGR), das Föderale Gesundheitszentrum (KCE) und den Beratenden Bioethik-Ausschuss (BBA) um ein Dringlichkeitsgutachten. Es liegt auf der Hand, dass das Zentrum für Humangenetik des FÖD diesbezüglich auch eine Rolle spielen kann.

- *Der HGR und das KCE werden gebeten, sich zur Indikation und Positionierung dieser Tests zu äußern und gesundheitsökonomische Empfehlungen hinsichtlich der Übernahme der Kosten und der Organisation der Tests zu geben, sollte sich herausstellen, dass sie ein nützliches Instrument zur pränatalen Früherkennung sind.*
- *Der BBA wird um ein Gutachten zu den ethischen Fragen gebeten, die diese² Tests aufwerfen, unter anderem bezüglich der Einwilligung nach entsprechender Aufklärung, der notwendigen Beratung und dem Begutachtungsverfahren bei einem eventuellen Schwangerschaftsabbruch auf der Grundlage der Bewertung eines Testergebnisses. Ich erwarte die Gutachten bis spätestens 31.05.2014.*
- *Schließlich bitte ich den BBA auch, die ethischen und deontologischen Aspekte der direkten Anbietung von Gentests via Internet an Personen zu prüfen. Die Begutachtungsfrist ist hier unbegrenzt.*

Da das vierte Mandat Ende Januar 2014 auslief, war der Ausschuss nicht in der Lage, rechtzeitig ein Gutachten abzugeben. Die Anfrage wurde deshalb auf der ersten Plenarsitzung des fünften Mandats am 8. September 2014 neu terminiert, die beschloss, sie vom verkleinerten Ausschuss 2014-4 behandeln zu lassen.

I. Einleitung

Derzeit entscheidet sich eine große Anzahl schwangerer Frauen für einen pränatalen Trisomie 21-Test (Down-Syndrom) in Form eines Kombitests während des ersten Quartals (der Schwangerschaft). Dieser Test, der zwischen der 11. und der 13. Schwangerschaftswoche durchgeführt wird, berechnet das Risiko, ein Baby mit Trisomie 21 zu bekommen, anhand des Alters, der Hormonwerte und der Ergebnisse der Nackentransparenzmessung. Nach dem Test erfahren die Frauen, ob sie ein erhöhtes oder ein vermindertes Risiko haben. Wer eine erhöhtes Risiko aufweist, kann sich einer Fruchtwasserpunktion oder einer Chorionbiopsie unterziehen. Eine Fruchtwasserpunktion oder Amniocentese ist eine pränatale Untersuchung, bei der einer schwangeren Frau Fruchtwasser über die Bauchwand entnommen wird. Bei einer Chorionbiopsie wird Gewebe aus dem Mutterkuchen entnommen. Mit beiden Techniken können chromosomale Abweichungen festgestellt oder Molekularuntersuchungen durchgeführt werden, was eine verlässliche Trisomie 21-Diagnose erlaubt. Bei beiden Techniken besteht allerdings ein Fehlgeburtsrisiko, das auf 0,5-1% geschätzt wird.

Kürzlich wurde neben dem Kombitest eine andere Methode für den pränatalen Trisomie 21-Test eingeführt: der nichtinvasive pränatale Test (NIPT). Bei dieser Methode wird DNA des Fötus aus dem Blutplasma einer schwangeren Frau (der Fachausdruck lautet: zellfreie fötale DNA – cell-free foetal DNA oder cffDNA) gewonnen. Diese cffDNA stammt hauptsächlich aus dem Mutterkuchen und besteht aus kurzen DNA-Fragmenten, die im Blut der Mutter zirkulieren. Der NIPT wird derzeit in der Praxis oft ab der 11. Schwangerschaftswoche durchgeführt, kann aber auch früher durchgeführt werden.

Der NIPT hat ein besseres Erfassungsvermögen als der Kombitest und führt außerdem zu weniger falsch positiven Testergebnissen. Ein bedeutender Vorteil des NIPT ist auch, dass eine Fruchtwasserpunktion oder eine Chorionbiopsie vorab nicht mehr nötig ist, um den Fötus auf mögliche genetische oder chromosomale Abweichungen zu untersuchen. Dadurch können diese invasiven Verfahren und das dazugehörige Fehlgeburtsrisiko größtenteils vermieden werden. Nur bei einem anormalen Testergebnis wird eine Fruchtwasserpunktion oder eine Chorionbiopsie noch als diagnostischer Bestätigungstest erforderlich sein.

In diesem Gutachten befasst sich der Ausschuss mit ethischen Fragen zur NIPT-Anwendung für Trisomie 21, 13 und 18¹. Diese Fragen drängen sich auf angesichts der gesellschaftlichen

¹ Typisch für Trisomie 21 (oder Down-Syndrom) sind die langsamere Entwicklung und geistige Behinderungen. In 50% der Fälle wird ein (operierbarer) Herzfehler diagnostiziert. Oft treten im Erwachsenenalter zahlreiche damit verbundene medizinische Probleme auf, die durchschnittliche Lebenserwartung beträgt 60 Jahre. Bei Frauen, die vor dem 30. Lebensjahr schwanger werden, beträgt das Risiko, ein Kind mit Down-Syndrom zu gebären, weniger als 1 zu tausend. Bei Frauen ab 35 liegt dieses Risiko

Diskussion darüber, ob die NIPT-Anwendung zur Feststellung dieser Anomalien wünschenswert ist, und der Sorgfältigkeitskriterien, die diese Anwendung begleiten müssen. Der Ausschuss ist sich der ausgedehnten technischen Möglichkeiten des NIPT und der Tragweite der damit verbundenen ethischen Fragen bewusst, die den Rahmen des heutigen Gutachtens sprengt. Dieses Gutachten kommt ferner zu einem Zeitpunkt zustande, wo eine rege internationale Debatte im Gange ist, in der sich mehrere Autoren (1-9) und Instanzen (wie die European Society of Human Genetics und der niederländische Gesundheitsrat) zu Wort gemeldet haben.

Was die Terminologie angeht, ist in dem Gutachten meistens von „schwangeren Frauen“ die Rede. Der Ausschuss möchte allerdings darauf hinweisen, dass Fortpflanzungsentscheidungen in der Praxis meistens von schwangeren Frauen zusammen mit ihrem Partner getroffen werden. Schwangerschaftsentscheidungen gehören juristisch gesehen jedoch zum Ermessensfeld der schwangeren Frau.

II. Wissenschaftliche Bestandsaufnahme

Das traditionelle Kriterium für die Erkennung von chromosomalen Abweichungen, hauptsächlich Trisomie 21, war das Alter der Mutter (10-12). Da das Risiko chromosomaler Abweichungen (Trisomie 21, 13 und 18) mit dem Alter der Mutter steigt, wurde Frauen über 35 eine Amniocentese vorgeschlagen. So wurden ungefähr 30% der Föten mit Trisomie 21 entdeckt, bei 5 % Amniocentesen.

Weil Föten mit chromosomalen Abweichungen öfter frühzeitig im Uterus sterben als normale Föten, schwindet die Chance, eine chromosomale Abweichung zu entdecken, mit der Schwangerschaftsdauer. Das individuelle Grundrisiko, d.h. das „A priori“-Risiko chromosomaler Anomalien, hängt also vom Alter der Mutter, aber auch von der Schwangerschaftsdauer ab (10;12).

Dieses „A priori“-Risiko wird danach mit echographischen Markern für chromosomale Abweichungen (Nackentransparenzmessung, Vorhandensein oder Fehlen des Nasenbeins, Blutdurchfluss an der Trikuspidalklappe und am (Ductus venosus) und durch die Biochemie (Blutabnahme in den ersten drei oder sechs Monaten der Schwangerschaft) verfeinert. Dieses „A priori“-Risiko einer schwangeren Frau wird anschließend anhand der Ergebnisse der einzelnen

bereits bei 1 zu 350, mit 40 Jahren liegt es bei 1 zu 100, und mit 45 Jahren bei 1 zu 25. Typisch für Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) sind sehr schwerwiegende Gehirnmisbildungen (geistige Behinderung) und Herzfehler. Die durchschnittliche Überlebensdauer beträgt 14 Tage. Die durchschnittliche Prävalenz liegt bei 1 pro 8500 lebend Geborene. Typisch für Trisomie 13 (Patau-Syndrom) sind schwerwiegende Gehirn-, Herz-, Nieren- und Darmmisbildungen. Die durchschnittliche Lebenserwartung beträgt 7 Tage. Die durchschnittliche Prävalenz liegt bei 1 pro 17.000 lebend Geborene.

echographischen Marker und der biochemischen Untersuchungen mit einem relativen Risiko multipliziert: So entsteht das Endrisiko.

Mit der Nackentransparenzmessung² während des ersten Schwangerschafts quartals (zwischen der 11. und der 14. Schwangerschaftswoche) können etwa 80% der Föten mit Trisomie 21 erfasst werden, wenn das Ergebnis der Nackentransparenzmessung höher ist als das bei einer bestimmten Scheitel-Steiß-Länge³ des Fötus erwartete 95. Perzentil. Nimmt man die biochemischen Werte (Messung von β -HCG und PAPP-A während des ersten Halbjahres) hinzu, so können etwa 90% der Föten mit Trisomie 21 erfasst werden, allerdings mit 5 % falsch positiven Ergebnissen (10;11).

Seit den 2000er Jahren kann der Screeningprozentsatz für Trisomie 21 in einigen Zentren dank neuer echographischer Marker bei der Echographie des ersten Quartals auf etwa 98% verbessert werden, bei gleichbleibender Anzahl falsch positiver Ergebnisse (5%). (12-14) Diese Effizienz der echographischen Tests ist nur möglich, wenn die Ultraschallärzte, die die Untersuchungen durchführen, eine Ausbildung erhalten haben und ständig externen Audits unterzogen werden, um die Qualität ihrer Messungen zu garantieren. Nebenbei sei bemerkt, dass mindestens 20% der schwangeren Frauen in unserem Land nicht in den Genuss einer frühzeitigen Betreuung kommen und nicht von der Ultraschalluntersuchung in der 12. Woche profitieren.

Die Entwicklung des NIPT

1997 konnte die Forschergruppe um Dr. Denis Lo in Oxford nachweisen, dass zellfreie fötale DNA (cffDNA) während der Schwangerschaft im Mutterblut vorhanden ist (15). Diese cffDNA stammt aus dem Mutterkuchen (Trophoblastzellen) und besteht aus kleinen Fragmenten von ungefähr 150-200 Basenpaaren. Sie stellen das gesamte fötale Genom dar. Bereits ab der vierten Schwangerschaftswoche können wir diese cffDNA im Plasma der schwangeren Frau wiederfinden. Der fötale Anteil (Verhältnis zwischen fötaler zellfreier DNA und zellfreier DNA der Mutter) steigt mit der Schwangerschaftsdauer und beträgt durchschnittlich 10%. (16) Verschiedene materne und fötale Komponenten können diesen Anteil beeinflussen (z.B. Übergewicht, Zwillingschwangerschaft, In-vitro-Befruchtung usw.). Diese DNA-Fragmente haben eine kurze Halbwertszeit; 2 Stunden nach der Geburt kann bereits keine cffDNA mehr bei der Mutter nachgewiesen werden.

² Die Nackentransparenzmessung ist eine echographische Untersuchung zwischen der 11. und der 14. Schwangerschaftswoche, bei der die Dicke des Nackentransparenzbereichs gemessen wird. Der Nackentransparenzbereich ist eine Feuchtigkeitsansammlung zwischen Haut und Wirbelsäule in Höhe des Nackens. Alle Föten haben während des ersten Schwangerschafts quartals eine solche Ansammlung, die später verschwindet.

³ Die Schädel-Steiß-Länge ist die Länge vom Schädel bis zum Steißbein des Fötus.

Seit dieser Entdeckung wurde ununterbrochen nach Methoden gesucht, die eine nichtinvasive pränatale Diagnose ermöglichen, insbesondere nach Methoden zur Erfassung der häufigen Trisomien (13, 18 und 21). Erst seit der Entwicklung und Anwendung der neuen Sequenzierungstechniken – der sogenannten massiven parallelen Sequenzierung und der Sequenzierung mit hohem Durchsatz – können fötale Trisomien mit großer Genauigkeit festgestellt werden. (17;18).

Mit der massiven parallelen Sequenzierung können diese cffDNA-Fragmente gelesen und quantifiziert werden. Diese Quantifizierung bildet die Grundlage des heutigen NIP-Tests: Millionen kleiner Fragmente werden gelesen („reads“), um auf diese Weise subtile Veränderungen in der fötalen DNA entdecken zu können. Durch das Lesen und Zählen von Millionen kurzer Fragmente wird es möglich, die Anzahl DNA-Moleküle, zum Beispiel des Chromosoms 21, zwischen der Testprobe und einer Referenzprobe zu vergleichen. Ein statistisch relevanter Anstieg der Anzahl „Reads“, zum Beispiel beim Chromosom 21, deutet auf eine Trisomie beim Fötus hin. Es wurden verschiedene Algorithmen entwickelt, um diese Quantifizierung statistisch zu analysieren. (19)

Die Mehrheit der NIP-Tests sind pangenomisch: Alle Chromosome werden sequenziert. Die genomweite Sequenzierung bedeutet jedoch nicht, dass alle Sequenzen in der Regel analysiert werden. Bei den meisten Tests wird nur die Trisomieanalyse der Chromosome 21 und 18 validiert, weil diese Aneuploidien am häufigsten vorkommen. Die NIP-Tests können sich aber zum Beispiel auch auf die Chromosome 13, 18 und 21 beschränken. Solche Tests gelten als „gezielte“ Tests.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass der NIPT genau ist und für die Gruppe der schwangeren Frauen mit hohem Trisomierisiko ($>1/300$) einen sehr hohen positiven und negativen Vorhersagewert hat. Auch bei schwangeren Frauen ohne erhöhtes Aneuploidie-Risiko stellen wir einen hohen Erkennungsgrad ($> 99\%$) mit wenig falsch positiven Ergebnissen ($<0.1\%$) bei den drei Trisomien fest. (20-23) Trotzdem kann der NIPT niemals 100% genau sein, da die zellfreie fötale DNA aus dem Mutterkuchen stammt und folglich die Möglichkeit einer plazentalen Mosaik⁴ besteht. Wer 100% Gewissheit haben möchte, muss folglich bei einem abweichenden NIPT-Ergebnis immer eine Fruchtwasserpunktion durchführen, um die Bestätigung zu erhalten, dass in der Tat der Fötus selbst angegriffen ist.

⁴ Plazentale Mosaik: Vorhandensein zweier (oder mehrerer) Zelllinien mit unterschiedlicher Chromosomzusammensetzung bei ein und derselben Person.

III. Rechtlicher Rahmen

Der rechtliche und deontologische Rahmen, in dem eine nichtinvasive pränatale Diagnose erstellt werden kann, ist relativ deutlich und kohärent. Alle geltenden Rechtstexte betonen die Notwendigkeit einer umfassenden Information und die Achtung des Selbstbestimmungsrechts des Patienten.

Das ärztliche Standesrecht, das jeder Arzt zu beachten hat, schreibt nachdrücklich eine korrekte Information des Patienten vor, und zwar generell für alle vorgeschlagenen Diagnose- und Therapiemaßnahmen und speziell bei Problemen im Zusammenhang mit der Fortpflanzung und bei Krankheit der Mutter oder des Fötus. Für diesen speziellen Bereich wird die Verpflichtung betont, den Beteiligten alle notwendigen Informationen zu erteilen (Art. 85), den Patienten umfassend aufzuklären, das Selbstbestimmungsrecht der Person zu achten und die ausdrückliche, wohlüberlegte Einwilligung des Patienten einzuholen (Art. 86).

Das Gesetz vom 3. April 1990 über den Schwangerschaftsabbruch muss hier auch in Betracht gezogen werden, weil die Früherkennung mit dem NIPT Fötuserkrankungen betrifft, für die keine Behandlung besteht. Dieses Gesetz erlaubt den Schwangerschaftsabbruch in zwei Situationen, die beide bei Trisomien vorliegen, die über einen NIPT festgestellt werden. Die erste Situation ist die einer weniger als 13 Wochen schwangeren Frau (laut Gesetzestext: „vor Ende der zwölften Woche nach der Befruchtung“), die sich in einer Notlage befindet; hier wird die Bedeutung der Früherkennung mit dem NIPT ab der 11. Woche deutlich. Diese Situation kommt in der Praxis jedoch wenig vor, weil der NIPT durch eine Amniocentese bestätigt werden muss und diese frühestens in der 15. Schwangerschaftswoche stattfinden kann. In der zweiten Situation wird ein Schwangerschaftsabbruch nach der 13. Woche angestrebt, weil die Trisomien als unheilbare und äußerst schwerwiegende Erkrankungen betrachtet werden.

Das Gesetz vom 22. August 2002 über die Rechte des Patienten verfügt, dass der Patient ein Recht darauf hat

- dass die Berufsfachkraft unter Wahrung seiner Menschenwürde und Selbstbestimmung und ohne dass irgendwelche Unterschiede gemacht werden, ihm gegenüber Qualitätsleistungen erbringt, die seinen Bedürfnissen entsprechen (Art. 5);
- dass die Berufsfachkraft ihm alle ihn betreffende Information mitteilt, die er benötigt, um seinen Gesundheitszustand und dessen vermutliche Entwicklung zu verstehen;
- nach erfolgter Information vor jedem Eingreifen der Berufsfachkraft seine freie Einwilligung dazu zu geben. Die Informationen, die vor jedem Eingriff erteilt werden müssen, sind breit gefasst und werden im Gesetz einzeln aufgeführt; sie beziehen sich „auf Ziel, Art,

Dringlichkeitsstufe, Dauer und Häufigkeit des Eingreifens, auf die mit dem Eingreifen verbundenen und für den Patienten relevanten Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und Risiken, auf die Nachsorge und auf mögliche Alternativen und finanzielle Auswirkungen“. Es wird auch hervorgehoben, dass die Information im Voraus und zu gegebener Zeit erteilt werden muss (Art. 8);

- der Patient hat ein Recht auf Schutz seines Privatlebens (Art. 10).

Das Gesetz über die Rechte des Patienten definiert Gesundheitsfürsorge sehr breit: „Dienste, die von einer Berufsfachkraft zur Förderung, Feststellung, Wahrung, Wiederherstellung oder Verbesserung des Gesundheitszustands eines Patienten oder zur Begleitung Sterbender geleistet werden“ (Art. 2).

Diesem rechtlichen und deontologischen Rahmen können wir das Recht der Berufsfachkraft hinzufügen, „Entscheidungen nur gewissenhaft und aus wissenschaftlichen Gründen zu treffen“ (ärztliche Standeslehre, Art. 32).

Eine Gewissensklausel finden wir anders formuliert in dem bereits erwähnten Gesetz vom 3. April 1990 wieder: „Kein Arzt, kein Krankenpfleger, keine Krankenpflegerin, kein Mitglied des paramedizinischen Personals kann gezwungen werden, an einem Schwangerschaftsabbruch mitzuwirken“. Es liegt auf der Hand, dass die Gewissensklausel, ein Recht des Arztes/der Ärztin, ihn/sie in keiner Weise von seiner/ihrer Pflicht entbindet, den Patienten in jeder Hinsicht zu beraten und zu informieren, auch über die Möglichkeit eines Schwangerschaftsabbruchs.

IV. Ethische Betrachtungen

IV.1. Pränatale Früherkennung: ein ethisch sensibles Thema

Der Ausschuss ist sich dessen bewusst, dass pränatale Früherkennung ein sensibles Thema ist. Erstens geht es bei der pränatalen Früherkennung auch um die gesellschaftliche Diskussion über den Schutz des Embryos. In seinem Gutachten Nr. 18 (27) hat sich der Ausschuss bereits ausführlich mit den verschiedenen Standpunkten zum Embryo befasst. Unterschiedliche Ansichten über diesen Schutz führen auch zu unterschiedlichen Ansichten über pränatale Früherkennung und Schwangerschaftsabbruch. Auch die Frage, was eine „ernsthafte“ Erkrankung ist, ist hier relevant.

Zweitens hängen ethische Diskussionen über pränatale Früherkennung mit dem Werturteil zusammen, das ein Schwangerschaftsabbruch für Menschen bedeutet, die an einer bestimmten Krankheit leiden. (28) Kritiker fürchten, dass sich pränatale Früherkennung und Schwangerschaftsabbruch diskriminierend auf Menschen mit diesen Krankheiten auswirken und

zu einem Abbröckeln der Solidarität und der Unterstützung der Gesellschaft für die Fürsorge für diese Gruppen führen könnten. (29) Einige Patientengruppen haben ferner auf die Tatsache hingewiesen, dass eine pränatale Früherkennung und ein Schwangerschaftsabbruch wegen ihrer Krankheit als eine Verneinung ihres Existenzrechts und ihres Wertes empfunden werden können und eine Missachtung des Nichtdiskriminierungsprinzips darstellen. (30) Andere haben hingegen hervorgehoben, dass ein Schwangerschaftsabbruch wegen der Behinderung, an der der Fötus leidet, auch viel zukünftiges Leid verhindert. Einige sind der Auffassung, dass wir die moralische Pflicht haben, dieses künftige Leid, wann immer möglich, zu verhindern und dafür zu sorgen, dass das Kind mit den bestmöglichen Lebensvoraussetzungen geboren wird, wobei angenommen wird, dass das Leben eines Kindes ohne Behinderung besser ist als das eines Kindes mit einer Behinderung. (31)

Drittens werden ethische Diskussionen über die gesellschaftlichen Auswirkungen pränataler Untersuchungen geführt. Nach Auffassung einiger nährt pränatale Früherkennung die Vorstellung, dass Schwangerschaft und Elternschaft machbar und beherrschbar sind, wobei die Eltern in erheblichem Maße die Kontrolle über die genetischen Merkmale ihrer Nachkommen erhalten. (32) Kritiker geben zu bedenken, dass diese Entwicklung zu einem gesellschaftlichen Druck führen könnte, pränatal zu testen. Das könnte letztendlich dazu führen, dass das Risiko, Kinder mit einer Behinderung zu bekommen, als unverantwortlich betrachtet wird, weil dieses Risiko hätte vermieden werden können.

Diese grundsätzlichen Diskussionen über die Zweckmäßigkeit pränataler Früherkennung sprengen den Rahmen des vorliegenden Gutachtens, bilden aber den breiteren gesellschaftlichen Kontext, in dem sich der NIPT befindet. Dabei ist auch darauf hinzuweisen, dass pränatale Früherkennung als ein Mittel betrachtet wird, das Frauen und Paaren die Möglichkeit gibt, ihre reproduktive Autonomie zu verwirklichen. Diese reproduktive Autonomie besteht nicht nur darin, dass sie selbst entscheiden können, ob sie ein Kind möchten, sondern auch, dass sie in gewissem Maße erfahren können, wie gesund ihr Kind ist. Die Geburt eines Kindes mit einer schweren Behinderung ist eine große Belastung im Leben vieler Paare und impliziert oft eine weitreichende Einschränkung der Lebenspläne, die diese Personen verwirklichen können. Durch die spezifischen Vorteile des NIPT im Vergleich zu anderen pränatalen Diagnosemethoden sind Paare jetzt in der Lage, Informationen über den Gesundheitszustand ihres zukünftigen Kindes zu erhalten, wobei das Risiko einer Fehlgeburt weitaus geringer ist und der psychologische Druck, der bei einem invasiven Test entsteht, abnimmt.

Vor diesem Hintergrund möchte der Ausschuss betonen, dass pränatale Tests im Allgemeinen und der NIPT für Trisomie 13, 18 und 21 im Besonderen spezifischen Sorgfältigkeitskriterien unterworfen werden müssten.

Anders als bei einem Früherkennungsangebot (z.B. Darmkrebserkennung oder Neugeborenen-Screening), dessen Ziel die Früherkennung einer Krankheit ist, sodass präventive oder

therapeutische Eingriffe möglich werden, besteht das Ziel eines Neugeborenen-Screenings nach fötalen Erkrankungen (wie Trisomie 21, 13 und 18) darin, schwangere Frauen über den Gesundheitszustand des Fötus zu informieren, damit sie autonome Fortpflanzungsentscheidungen treffen können.

Die Verwendung des Begriffs „Prävention“ im Zusammenhang mit pränataler Früherkennung für Trisomie 21, 13 und 18 ist daher unangemessen. (33) Aus Sicht der Behörden besteht das Ziel einer pränatalen Früherkennung nicht darin, bestimmte Krankheiten zu verhindern, sondern den „Beteiligten sinnvolle Handlungsoptionen“ anzubieten (33) und Entscheidungen nach umfassender Aufklärung zu ermöglichen. Die Prävention bestimmter Krankheiten ist die mögliche Folge von Entscheidungen, die von einzelnen Bürgern getroffen werden. Das ist ein subtiler, aber wichtiger Unterschied. Die Behörden dürfen ihren Bürgern übrigens nicht vorschreiben, wie sie sich fortzupflanzen haben.

Die Beteiligung von Behörden an einem pränatalen Früherkennungsangebot ist zweifellos ein äußerst heikles Thema. Nach Auffassung einiger ist das Organisieren oder Erstellen von pränataler Früherkennung für Trisomie 21, 18 oder 13 nie neutral. Dies ergibt sich zum Beispiel aus den zahlreichen gesellschaftlichen Reaktionen auf die Frage, ob die Früherkennung von Trisomie 21 wünschenswert sei. (34) Daher die Kritik, dass es sowieso gesellschaftlichen, politischen und medizinischen Druck gibt, bestimmte Kinder (z.B. mit Down-Syndrom) nicht auf die Welt kommen zu lassen. Bei diesen Diskussionen kommt oft der Begriff „Eugenik“ vor. Die Tatsache, dass die Behörden Geldmittel vorsehen, um ein Früherkennungsprogramm zu finanzieren, sei eine eugenetische Maßnahme, weil man dadurch annehmen könne, dass Menschen mit dieser Krankheit in unserer Gesellschaft nicht willkommen seien. Der Begriff „Eugenik“ wird in diesem Kontext jedoch zu Unrecht verwendet, weil er auf einen Kontext verweist, in dem Behörden Fortpflanzungsentscheidungen vorschreiben. Der Ausschuss ist der Auffassung, dass die Behörden eine wichtige Rolle bei der Vereinfachung des Zugangs schwangerer Frauen zu sicheren und verlässlichen pränatalen Tests spielen können, die ihnen die nötigen Informationen liefern, um die für sie relevanten Fortpflanzungsentscheidungen in vollständiger Freiheit treffen zu können. Dabei müssen sie auf ausreichende Betreuung und Unterstützung zählen können.

Aus ethischer Sicht kann schwangeren Frauen weder ein pränataler Test noch die Folge eines solchen Tests auferlegt werden. Das Anbieten der Möglichkeit, eine Schwangerschaft abubrechen, weil beim Fötus eine Krankheit festgestellt wurde, bedeutet nicht notwendigerweise, dass man der Meinung ist, das Leben dieser Menschen sei minderwertig, und dass es darum besser sei, sie nicht auf die Welt kommen zu lassen. (35)

Von dieser Warte aus möchte der Ausschuss eine Reihe Sorgfaltskriterien für die Anwendung der NIP-Tests vorschlagen. Die Nichtbeachtung dieser Kriterien könnte nämlich negative Auswirkungen haben, z.B. eine mangelhafte Informationspolitik und Beratung, keine oder

unzureichend dokumentierte Fortpflanzungsoptionen, sozialer Druck oder Stigmatisierung. Der Ausschuss weist darauf hin, dass diese Sorgfaltskriterien nicht nur für den NIPT wichtig sind, sondern für jegliche Form von pränataler Früherkennung gelten.

IV.2. Sorgfaltskriterien

IV.2.1. Klinische und technische Herausforderungen mit gesellschaftlichen Folgen

Derzeit wird der NIPT in der klinischen Praxis bereits vollständig angewandt, sowohl international (36) als in Belgien (37). Insbesondere nutzen bereits viele schwangere Frauen mit erhöhtem Risiko (altersbedingt oder infolge des Ergebnisses des Kombitests) den NIPT. Außerdem fragen gewisse schwangere Frauen auch nach einem NIPT, wenn sie kein erhöhtes Risiko vorweisen.

Die Einführung des NIPT kann auch nicht von anderen Aspekten und Techniken getrennt werden, die bei der pränatalen Früherkennung eingesetzt werden, zum Beispiel von der Qualitätskontrolle bei den Ultraschalluntersuchungen und den Kombitests.

Ein großer Vorteil des NIPT besteht darin, dass das Risiko einer Fehlgeburt (derzeit auf 0,5% - 1% geschätzt), das mit invasiven Pränataltests verbunden ist, vermieden wird. Dieser Aspekt des NIPT wird auch von schwangeren Frauen als der größte Vorteil des Tests betrachtet. (38) Der invasive Test (d.h. die Fruchtwasserpunktion) wird dann nur noch als Kombitest bei Frauen mit anormalem NIPT-Ergebnis angeboten. Das verlängert und erschwert das Verfahren schon für diese Frauen, weil ein zusätzlicher Schritt bei der pränatalen Früherkennung eingebaut wird, aber die Vorteile scheinen die Nachteile aufzuwiegen. Auch die Möglichkeit, den Test – im Vergleich zum Kombitest – früher in der Schwangerschaft durchzuführen, wird als Vorteil betrachtet. Der NIPT kann die derzeitige pränatale Früherkennung jedoch nicht ganz ersetzen, weil dadurch zusätzliche relevante klinische Informationen über andere Bereiche als Trisomie 13, 18 und 21 verlorengehen könnten. (21) So ist bei mehrfachen angeborenen Anomalien ein invasiver Test einem NIPT vorzuziehen, weil für diese Indikation alle 23 Chromosomenpaare untersucht werden müssen.

Ferner ist anzumerken, dass das Risiko, ein Kind mit Trisomie 21, 13 oder 18 zu bekommen, nicht gleichmäßig auf alle schwangeren Frauen verteilt ist. Oft berücksichtigte Risikofaktoren sind hier (1) ein höheres Alter der Frau (als Indikation wird hier das Alter von 35 Jahren verwendet); (2) ein positiver Kombitest; (3) frühere Schwangerschaften mit Aneuploidien oder (4) bekannte genetische Risiken. (39) In der Gruppe Frauen mit diesen Risikofaktoren wird der NIPT bei der Erkennung von Trisomien besser abschneiden als in einer Niedrigrisikogruppe.

Außerdem ist der NIPT auch für Frauen ohne erhöhtes Aneuploidie-Risiko wertvoll. (40) Erstens ist der Wunsch, Fortpflanzungsentscheidungen persönlich zu treffen, nicht unbedingt mit einem erhöhten Risiko verbunden; zweitens können alle schwangeren Frauen das Recht auf reproduktive

Autonomie und auf die Information, die sie brauchen, um diese Autonomie leben zu können, einfordern.

Darüber hinaus zeigen die verschiedenen Studien, die durchgeführt wurden, um den klinischen Nutzen des NIPT bei Schwangerschaften mit geringem Risiko (21;22;41) nachzuweisen, dass die Anwendung des NIPT zu einem höheren Erfassungsgrad bei Aneuploidien und zur Verringerung der Anzahl falsch positiver Ergebnisse führt. Die Anzahl Frauen, die unnötig einem invasiven Trisomie 21-Test unterzogen werden, könnte also verringert werden. Abhängig von der eingesetzten Technik schwankt die Anzahl falsch positiver Ergebnisse für Trisomie 13. (42) Die Validierung des Trisomie 13-Tests ist also wesentlich, wenn dieser in den NIPT integriert wird.

IV.2.2. Zugang zu einem Testangebot garantieren

In Belgien haben alle schwangeren Frauen grundsätzlich Zugang zum NIPT. Es gibt jedoch einige Hindernisse, die den effektiven Zugang zu diesem Test erschweren können. Erstens gehen die erheblichen Testkosten momentan vollständig zu Lasten der Schwangeren. Eine Reihe Krankenkassen haben aus eigener Initiative beschlossen, den NIPT teilweise zu erstatten. Zweitens ist nicht klar, ob die Möglichkeit, sich für den NIPT zu entscheiden, während der Schwangerschaft systematisch mit den Frauen besprochen wird.

Diesbezüglich ist anzumerken, dass sich schwangere Frauen noch zu oft während der Schwangerschaft zu spät oder gar nicht medizinisch begleiten lassen. Es müssen daher Anstrengungen unternommen werden, um sozial schwächeren Gruppen den Zugang zu einer qualitativ hochwertigen medizinischen Schwangerschaftsbegleitung zu sichern.

Der Ausschuss ist besorgt über die Ungleichheiten im Pflegebereich, die durch die Anwendung des NIPT entstehen können, wenn der NIPT nur dann verfügbar ist, wenn die schwangere Frau ihn aus ihrer Tasche bezahlt. Aus Billigkeitsgründen ist es für den Ausschuss wichtig, für einen breiten Zugang zu neuen und verlässlichen Techniken zu sorgen. Die Behörden müssen natürlich abwägen, wie sie die öffentlichen Gelder effizient verwenden können. Eine risikobezogene Erstattung ist im Prinzip eine gute Option, vorausgesetzt, diese ist ausreichend begründet. Aber es entsteht ein bedeutender ethischer Konflikt, wenn der NIPT schwangeren Frauen immer häufiger als der sicherste und zuverlässigste Test angeboten wird, während der Zugang zum Test behindert wird, weil er überhaupt nicht oder nur einer begrenzten Gruppe erstattet wird.

Das Pflegepersonal erwartet, dass sich mehr schwangere Frauen für den NIPT als derzeit für die pränatale Früherkennung entscheiden werden. (43) Einige Leistungserbringer aus einer Fokusgruppe unter der Leitung von Hill et al. (44) meinten, NIPT werde auch zu einem Anstieg der Anzahl Patienten führen, die diesen Test anwendeten, um Informationen über den Fötus zu erhalten, wobei das Testergebnis aber keinen Einfluss auf den weiteren Verlauf der Schwangerschaft haben werde. Die Überlegung dabei ist folgende: Gerade weil der NIPT weniger

Risiko für die Schwangerschaft bedeutet, werden ihn auch Frauen schätzen, die Informationen über ihre Schwangerschaft erhalten möchten, aber einen Schwangerschaftsabbruch oder einen invasiven Test wegen des Risikos einer Fehlgeburt ablehnen würden. (45;46)

IV.2.3. Vermeidung von Banalisierung und Erleichterung von durchdachten Entscheidungen

Der Ausschuss ist der Meinung, dass alle schwangeren Frauen über die Möglichkeit informiert werden müssten, sich für einen NIPT zu entscheiden, und ruft die Gesundheitsdienstleister auf, das Angebot an pränatalen Tests rechtzeitig und sorgfältig mit ihren Patienten zu besprechen, mit adäquaten Informationen über die Tests und ihre Folgen, und unter Achtung der freien Entscheidung der Frau, das Testangebot in Anspruch zu nehmen oder es abzulehnen. Gleichzeitig ruft der Ausschuss zu besonderer Wachsamkeit vor einer möglichen Banalisierung des Tests. Wenn gewisse Screenings routinemäßig angeboten werden, entsteht die Gefahr, dass die Beratung und die Entscheidung, sich einem Test zu unterziehen, ohne ausreichende reife Überlegung stattfinden.

Auch im Zusammenhang mit der derzeitigen pränatalen Früherkennung haben verschiedene Studien bereits gezeigt, dass schwangere Frauen nicht immer die Bedeutung und die Implikationen einer pränatalen Früherkennung begreifen und sich nicht immer der Tatsache bewusst waren, dass sie sich einem pränatalen Screening unterzogen. (47-51)

Verschiedene NIPT-Studien haben bereits auf das Risiko hingewiesen, dass Frauen unter sozialen Druck geraten könnten, sich einem Test zu unterziehen, der als sicher und „problemlos“ betrachtet wird. (46) Der invasive Charakter der jetzigen vorgeburtlichen Untersuchung erhöhte die Testschwelle und veranlasste die Frauen, sorgfältig über ihre Wahl nachzudenken. Der nichtinvasive Charakter des NIPT verkürzt den Weg zum Test – ein Umstand, der gleichzeitig ein Vorteil und ein Nachteil sein kann.

Sollte der NIPT als Primärtest eingeführt werden, so könnte die Verhinderung der Banalisierung des Testangebots zu einer der größten ethischen Herausforderungen werden. (5;7;47) Es besteht hier das Risiko, dass Gesundheitsdienstleister den NIPT als Routinetest anbieten, ohne schwangeren Frauen dann ausdrücklich die Möglichkeit offenzulassen, von diesem Test abzusehen, und zwar als Ergebnis einer durchdachten Entscheidung. (7) Wenn der NIPT jedoch als Folgetest betrachtet wird, ist das Banalisierungsrisiko kleiner, da die nach dem Kombitest positiv getesteten schwangeren Frauen vom Gesundheitsdienstleister vor eine neue Wahl gestellt werden: Sie müssen entscheiden, ob sie den NIPT machen oder nicht. (48)

Nach Auffassung des Ausschusses kann das Banalisierungsrisiko nur verkleinert werden, wenn den Voraussetzungen für eine gutdurchdachte Entscheidung mehr Aufmerksamkeit gewidmet

wird. Dabei müssen schwangere Frauen ausreichend über die Eigenschaften, Grenzen und Folgen des NIPT informiert werden. Ausreichende Information ist eine notwendige Voraussetzung für eine durchdachte Entscheidung für oder gegen eine vorgeburtliche Untersuchung. Schwangere Frauen brauchen dafür Zugang zu Folders und Internetseiten, die ihnen Auskunft über den NIPT geben, und zu Gesundheitsdienstleistern, die sie informieren und ihre Fragen beantworten können.

Umfragen bei schwangeren Frauen haben ergeben, dass der Informationsfluss beim heutigen Kombitest manchmal unzureichend ist. (49-51) Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass sich Gesundheitsdienstleister weniger Zeit nehmen, schwangere Frauen mit einem a priori geringen Risiko zu informieren als schwangere Frauen mit einem Hochrisikoergebnis, die sich dann zwischen einer Chorionbiopsie und einer Fruchtwasserpunktion entscheiden müssen. (52) Diese Feststellung ist für den NIPT wichtig. In einem Kontext, in dem der NIPT nur bei schwangeren Frauen mit Hochrisiko angeboten wird, ist die Garantie einer besseren Information in der Tat größer. Informationen über vorgeburtliche Untersuchungen werden hier nämlich schrittweise erteilt: Jeder Schritt ist eine neue Möglichkeit, Informationen zu erteilen. Ferner handelt es sich hier um eine relativ begrenzte Gruppe, sodass die Gesundheitsdienstleister, die die Beratung anbieten müssen, nicht überfordert werden. Wenn der NIPT jeder Frau angeboten wird, entsteht mehr Druck auf die Gesundheitsdienstleister. Für die Gesundheitsdienstleister bedeutet das möglicherweise weniger Zeit für die Beratung und für die Patienten weniger Zeit, die Informationen über den Test und dessen Implikationen zu verarbeiten. (52;53) Das Informationsangebot muss dem Informationsbedarf des Patienten Rechnung tragen, seine moralischen Vorstellungen achten und soll ihm keine Vorschriften machen. Dadurch muss die Möglichkeit entstehen, dass eine schwangere Frau ohne Druck von außen zu einer durchdachten Entscheidung findet. Das Streben nach qualitativ hochwertigen Informationen unter Achtung des Patienten darf nicht nur bei der Begleitung während der Durchführung des NIPT zum Ausdruck kommen, sondern auch bei der Mitteilung des Testergebnisses und der Begleitung der möglicherweise darauffolgenden Schritte.

IV.2.4. Zufällige Feststellungen

Es geschieht ab und zu, dass eine bestimmte Untersuchung oder ein bestimmter Diagnosetest Informationen liefert, die möglicherweise relevant für den Patienten sind, aber keinen Bezug zur ursprünglichen Frage haben. Wenn diese Informationen zu präventiven oder therapeutischen Maßnahmen führen können, ist es wichtig, sie mit dem Patienten in einer klinisch-genetischen Umgebung zu teilen. Ein Vorenthalten dieser Informationen kann als ernsthafte Verfehlung betrachtet werden. Die Diskussionen über Zufallsentdeckungen, die zurzeit zum Thema Genomanalyse bei Kindern und Erwachsenen geführt werden, gibt es auch bei der genetischen Analyse des Fötus. Bei der Beratung vor und nach den Tests ist Aufmerksamkeit für die Möglichkeit von Zufallsentdeckungen gefragt.

IV.2.5. Rolle der Behörden bei der Garantie der Sorgfaltskriterien

Aus den oben beschriebenen Überlegungen über das Ziel vorgeburtlicher Untersuchungen geht hervor, dass die Behörden dort eine wichtige Rolle zu spielen haben. Sie müssen zuallererst garantieren, dass das Ziel der vorgeburtlichen Untersuchungen möglichst klar ist. Mit dem Screeningangebot soll Menschen die Möglichkeit gegeben werden, Entscheidungen nach ausführlicher Aufklärung zu treffen: Diese Entscheidungsfreiheit muss geschützt werden. (35) Aus dem Screeningangebot darf kein verkappter eugenischer Kontext werden, in dem die Paare in der Praxis keine Wahl mehr haben. Dies bedeutet, dass die Behörden in Absprache mit den Gesundheitsdienstleistern dafür sorgen müssen, dass gutes Informationsmaterial erarbeitet wird, das die Vor- und Nachteile des NIPT verdeutlicht.

Im Rahmen der pränatalen Früherkennung spielen die Behörden eine Koordinations- und Führungsrolle. Es ist ganz im Interesse von schwangeren Frauen, wenn die pränatale Früherkennung strengen Qualitätsnormen unterliegt. Die Behörden müssen die Qualität der Information, die Sorgfalt der genetischen Beratung, die Qualitätskontrolle beim Testangebot, die Entwicklung von Versorgungsmodellen, die Zugänglichkeit des Testangebots und eine effiziente Verwendung der öffentlichen Mittel garantieren. Schwache Gesellschaftsmitglieder und besondere Risikogruppen verdienen dabei besondere Beachtung. Gleichzeitig muss schwangeren Frauen, die sich für das Austragen des Kindes entschieden haben, ausreichende Unterstützung angeboten werden. Personen mit einer geistigen oder körperlichen Behinderung sind ebenbürtige Bürger. Dies bedeutet, dass die Behörden für entsprechende Unterstützung des Unterrichts, gute medizinische Pflege und Betreuung zuhause sowie für stationäre und nichtstationäre Einrichtungen sorgen müssen.

V. Schlussfolgerung

Der Beratende Bioethik-Ausschuss wurde um ein Gutachten über die ethischen Dimensionen des nichtinvasiven pränatalen Tests gebeten. Das Gutachten konzentriert sich auf die ethischen Fragen, die dieser Test bei der Anwendung in der Gesundheitsfürsorge aufwirft. Da der nichtinvasive pränatale Test für Trisomie 21, 13 und 18 dem Verbraucher derzeit, soweit der Beratende Bioethik-Ausschuss dies einschätzen kann, nicht direkt über das Internet angeboten werden kann, wurde dieser Aspekt bewusst außer Acht gelassen. Ferner haben der Beratende Bioethik-Ausschuss und der Hohe Gesundheitsrat in der Vergangenheit bereits Gutachten über genetische Selbsttests vorgelegt. (54-55) In diesem Gutachten hatte der Ausschuss außerdem nicht die Absicht, sich mit der Zweckmäßigkeit der pränatalen Früherkennung zu befassen, sondern eher auf vorrangige Fragen bei der Anwendung des NIPT in der klinischen Praxis und in

der Gesundheitsfürsorge aufmerksam zu machen. Der Ausschuss kommt zu folgenden Schlussfolgerungen und Empfehlungen:

- 1) Pränatale Früherkennung ist ein ethisch besonders sensibles Thema. Hier treffen in der Tat vielschichtigen Meinungen über die Schutzwürdigkeit und die Interessen des Embryos, die Entscheidungsmöglichkeit von schwangeren Frauen und die angemessene Haltung von Gesundheitsdienstleistern aufeinander. Jegliche Form von pränataler Früherkennung, die mit einem Schwangerschaftsabbruch enden kann, ist daher auch ein potentielles Thema für eine ethische Diskussion. Der Ausschuss möchte deshalb betonen, dass jedes Angebot an pränataler Früherkennung, und besonders der NIPT, dafür sorgen muss, dass schwangeren Frauen die Möglichkeit geboten wird, Entscheidungen nach ausführlicher Aufklärung zu treffen. Das Anbieten einer pränatalen Früherkennung darf auf keinen Fall zum Vorschreiben bestimmter Optionen führen.
- 2) Aus dieser Sicht spielen die Behörden eine bedeutende Koordinations- und Führungsrolle bei der Umsetzung der pränatalen Früherkennung: Sie müssen die Qualität des Testangebots, die Qualität der Information, die Sorgfalt der Beratung und die Zugänglichkeit des Testangebots kontrollieren. Schwache Gesellschaftsmitglieder und besondere Risikogruppen müssen dabei besondere Aufmerksamkeit genießen.
- 3) Banalisierung, Konformismus und sozialer Druck können beim NIPT nicht ausgeschlossen werden. Der Ausschuss ist der Auffassung, dass diese Risiken nur abgewendet werden können, indem mehr Wert auf die Schaffung der Möglichkeit einer sorgfältigen Entscheidungsfindung gelegt wird. Dabei müssen schwangere Frauen ausreichend über die Eigenschaften, die Grenzen und die Folgen des nichtinvasiven pränatalen Tests informiert werden.
- 4) Aus Billigkeitserwägungen hält der Ausschuss es für wichtig, für eine breite Zugänglichkeit zu einer neuen und zuverlässigen Technik wie dem NIPT zu sorgen. Obschon die Behörden die Kosten der verschiedenen Optionen für die Gesundheitsfürsorge natürlich abwägen müssen, stellt sich ein ethisches Billigkeitsproblem, wenn der NIPT der sicherste und zuverlässigste Test ist, aber der Zugang dazu durch finanzielle Hindernisse erschwert wird.
- 5) Der Ausschuss unterstreicht auch die Bedeutung der Unterstützung für schwangere Frauen, die sich für das Austragen ihres Kindes entscheiden. Das bedeutet auch, dass die Behörden die notwendige Unterstützung für Personen mit einer geistigen oder körperlichen Behinderung bereitstellen müssen, besonders im Unterrichtswesen, in der persönlichen Betreuung sowie in stationären oder nichtstationären Einrichtungen.

Literaturverzeichnis

- (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) Conseil Supérieur de la Santé. Mise en oeuvre du screening génétique prénatal non invasif de la trisomie 21 (syndrome de Down) dans la pratique des soins de santé en Belgique. Avis n°8912 du 7 mai 2014.
- (26) Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21 - Health economic aspects. Rapport du 22 mai 2014.
- (27) Comité consultatif de Bioéthique. Avis n°18 du 16 septembre 2002 relatif à la recherche sur l'embryon humain *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) Comité consultatif de Bioéthique. Avis n°32 du 5 juillet 2004 relatif à la libre disposition des tests génétiques. 2004.

Das Gutachten wurde im verkleinerten Ausschuss 2014/4 vorbereitet, der wie folgt zusammengesetzt war:

Co-Vorsitzende	Co-Berichterstatter	Mitglieder	Vorstandsmitglieder
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	

Sekretariat

Lieven Dejager (bis April 2015) und Francine Malotaux

Angehörte Experten

Dr. Wibo J. Dondorp, Dozent für biomedizinische Ethik an der Universität Maastricht

Die Arbeitsunterlagen des verkleinerten Ausschusses 2014/4 - Fragen, persönliche Eingaben der Ausschussmitglieder, Sitzungsprotokolle, eingesehene Dokumente - werden als Anlagen 2014/4 im Dokumentationszentrum des Ausschusses aufbewahrt, wo sie eingesehen und kopiert werden können.

Dieses Gutachten finden Sie auf www.health.belgium.be/bioeth einsehbar.