

Prenatal screening à la carte? Ethical reflection on the scope of testing for foetal anomalies

Citation for published version (APA):

de Jong, A. (2013). *Prenatal screening à la carte? Ethical reflection on the scope of testing for foetal anomalies*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20131107aj>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20131107aj](https://doi.org/10.26481/dis.20131107aj)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Chapter 1

Prenatal screening for foetal abnormalities was introduced in the 1970s in most Western countries. At the time, this only concerned screening for neural tube defects and chromosomal abnormalities, especially Down's syndrome. As initially screening for chromosomal abnormalities was only possible using costly and not entirely risk-free invasive tests, this screening was offered only to pregnant women of advanced maternal age (≥ 36 -38 years), because of their *a priori* increased risk of having a child with aneuploidy. Foetal material was obtained by means of amniocentesis (at 15-18 weeks of gestation) or chorionic villus sampling (at 10-14 weeks gestation). Both invasive procedures hold a small but significant risk of iatrogenic miscarriage. This risk was initially estimated to be about 1.0%, currently estimations are 0.3-0.5%. The development of methods for risk-assessment resulted in a prenatal screening program for Down's syndrome (and other chromosomal abnormalities) that was offered to all pregnant women and included a two-step testing cascade: risk-assessment and invasive diagnostic testing for those at increased risk ($\geq 1:200$ -250) for having a child with aneuploidy. From the 1990s onward, a second trimester foetal ultrasound scan was offered to all pregnant women to detect neural tube defects and other major congenital anomalies. Conventional karyotyping, identifying major numerical or structural chromosomal abnormalities that are visible by microscope, was the gold standard of diagnostic testing. The testing techniques and the scope of testing have remained rather constant for decades, and the screening strategy consisted of a limited set of standard test offers that pregnant women could either accept or decline. Recent technological developments have challenged the obviousness of these standards and are reason to deliberate upon what tests to offer, to whom to offer them and why. These are not only practical questions, but they bear moral relevance as well. In this thesis, I focus on three recent developments in prenatal screening: 1) a narrowing of the scope of testing, 2) a broadening of the scope of testing, and 3) an increase in the number and a diversification of the purpose of prenatal tests. Regarding the first development, the introduction of so-called rapid aneuploidy detection (RAD) molecular techniques is relevant. These techniques enable faster, cheaper and targeted testing for a few selected abnormalities only. Generally they focus on trisomies 21, 18, 13 and sex chromosomal abnormalities. For now, non-invasive prenatal testing (NIPT)¹, enabling early, easy and safe testing on foetal DNA/RNA circulating in the blood of pregnant women, also focuses on the most common trisomies, but this may change in the future. A broadening of the scope is effectuated by microarray-

¹ In the chapters 3, 4, and 6 the abbreviation NIPD (non-invasive prenatal diagnosis) is used, because these chapters consist of papers that were written and published some time ago. Recently, however, the terminology has internationally changed into NIPT (non-invasive prenatal testing). To be in keeping with this international usage, I also use this latter term in the chapters 1 and 9.

based techniques that allow for detecting a much wider range of foetal defects than can be revealed by karyotyping. In the future, a broad NIPT may be feasible too. Finally, the number and moments of testing tend to be increased to ensure optimal identification of possible abnormalities. Moreover, a single test is increasingly being used for two purposes, namely prenatal screening for foetal abnormalities and pregnancy management. All in all, the scope of prenatal screening becomes increasingly indistinct.

From the beginning, the aim of prenatal screening policies was much debated. Its initial preventive goal was criticized and soon replaced by a so-called 'autonomy view'. Facilitating autonomous reproductive choice became the generally accepted aim of prenatal screening in Western countries, but current dynamics in prenatal screening challenges this account of reproductive autonomy. It is no longer clear what a standard test offer should include and the question arises what the notion of autonomous choice in the prenatal screening context exactly means.

The main objective of this thesis is to map out the moral landscape of prenatal screening, more specifically to identify and systematically evaluate the moral pros and cons of the main developments in current prenatal screening strategies. This evaluation will be performed in relation to two paradigms of prenatal screening, namely prevention and choice. For this purpose theoretical and empirical methods are used. The ethical method used is the wide reflective equilibrium and the data generated by the empirical research are integrated in this ethical process of deliberation.

The second goal is to explore whether the alternative of a so-called individualised choice, one that allows pregnant women to individually decide what information they wish to receive about their foetus, can replace the traditional standard test offer and can be an adequate translation of the notion of reproductive autonomy in this context.

Chapter 2

In this chapter, the ethical implications of offering a narrow diagnostic test (RAD) instead of conventional karyotyping to women at increased risk for trisomies 21, 18 and 13, are examined. RAD has some clear advantageous features: it is fast, relatively cheap and produces only clear test results. The latter may ease pre- and post-test counselling and decision-making and fast test results have short term psychological benefits over later results. The latter does however not lead to an overall psychological benefit. A drawback of RAD is that it may also miss clinically relevant abnormalities. Women have to be informed about this limitation of RAD and this diminishes the counselling advantages of the targeted scope of RAD. Moreover, the relevance of these missed abnormalities is evaluated differently between and among professionals and pregnant women. For these reasons, RAD is not evidently more in line

with the requirement of respect for autonomy than karyotyping. Whether the case for RAD is regarded as convincing seems to depend mainly on one's implicit view of what prenatal screening is about. Those who think that prenatal screening is about testing for trisomy 21 and a few other serious conditions may find the arguments for limiting the test offer to RAD convincing. The more so if the consistency in scope throughout the screening strategy, i.e. between the risk-assessment and diagnostic test, is taken into account. But others may find that there are good grounds to at least include a wider range of conditions in the diagnostic test offer. Since professionals and pregnant women have different views about this, the best approach may be to offer women a choice between RAD and karyotyping: a so-called individualised choice. This approach would at least have the benefit of being most in line with the general aim of prenatal screening: providing opportunities for autonomous reproductive choice.

Chapter 3

In this chapter the ethical implications of introducing non-invasive prenatal diagnosis (NIPD) in prenatal screening strategies are explored. NIPD can be performed easily, safely and early in pregnancy. It is feared that these features will lead to an uninformed and thoughtless uptake and to normalisation of testing and selective abortion. However, pregnant women may clearly profit from the features of NIPD and there are ethically favourable consequences as well: absence of iatrogenic miscarriage, earlier reassurance, a longer period for decision-making and the possibility of an early abortion, which may be physically and psychologically less burdening and ethically less problematic because of the lower moral status generally ascribed to the foetus in its earlier developmental stages. Moreover, since NIPD is conceptually easier than the current two-step procedure, informed consent may become easier to obtain. An increase in uptake and more selective abortions need not in itself be taken to signal a thoughtless acceptance of NIPD.

The real moral challenge of NIPD testing seems to consist in the possibility of linking up this safe and early technique with new genomic technologies that allow broad (genome-wide) prenatal diagnostic testing. In case of a broad NIPD, informed consent will become more difficult -if attainable at all- and this will challenge the notion of prenatal screening as serving reproductive autonomy. The debate about the ethical challenges of broad genetic testing is primarily conducted in the contexts of neonatal screening and invasive prenatal testing, but the same issues will present themselves even more forcefully should broad NIPD become possible. This also includes the issue of the 'right not to know' of the future child, in case NIPD includes later-onset diseases as well.

Chapter 4

This chapter also regards NIPD, but then focuses on the question of what the introduction of a narrow NIPD for trisomies 21, 18 and 13 means for the screening strategy as a whole. If NIPD is going to replace current two-step testing, this means a loss of information as compared with current practice. More in general, a routine offer of NIPD for these trisomies requires decisions about its timing, and about the scope and strategy of the remaining testing cascade. Given the aim of prenatal screening, to facilitate autonomous reproductive decision-making, a decision is needed whether complementary (invasive) testing should be offered in order to maintain the current array of options for reproductive choice. However, an accumulation of tests may negatively impact upon the requirements of informed consent and proportionality. If additional testing needs to be offered, the general opinion that NIPD allows prenatal testing to become easier, safe and earlier in pregnancy, needs to be adjusted. Therefore, decisions regarding NIPD need to address choices regarding the whole prenatal screening strategy and require a proactive ethical evaluation to find out which approach is most in line with the normative framework for prenatal screening.

Chapter 5

In this chapter, the use of microarrays as a diagnostic tool in prenatal screening strategies will be evaluated from an ethical point of view. Genomic microarray analysis enables searching the genome at a higher resolution and with higher sensitivity than conventional karyotyping and can therefore identify more clinically significant abnormalities. This is usually seen as a benefit, also in the prenatal context. As yet, no clear guidelines exist when microarrays should be applied prenatally, nor whether a targeted or genome-wide array has to be favoured. This lack of clarity has motivated the discussion about the character and application of microarrays in prenatal screening strategies. First, the general distinction between a targeted and a genome-wide microarray is scrutinised. This leads to distinguishing between a targeted, a directed and an undirected array, describing respectively a test that only seeks the aberrations indicated by the diagnostic question; a test that seeks all known and clear (benign or pathogenic) aberrations, and a test that seeks all (both clear and unclear) aberrations. From the perspective of medical ethics, it would seem that the indications women present with determine what can be seen as a 'suitable diagnostic test'. If this indication is clear, diagnostic testing by a targeted microarray, focussing on associated copy number variants (CNVs), has to be preferred. If such an array is not and cannot be made available or if the indication is unclear, a broader microarray may be used. Then a directed microarray identifying known CNVs has to be favoured over an undirected microarray that generates variants of unclear significance (VOUS) as well. This choice is based on the evaluation of the emotional and decisional burdens of VOUS versus the benefit of possibly identifying yet unknown but possibly clinically relevant CNVs. It is suggested that including

VOUS serves a research purpose rather than directly contributing to the aim of autonomous reproductive decision making - although it may do so in the long run when proper studies have revealed their either benign or pathogenic character.

Second, the question is whether, and if so how, adequate information about the heterogeneous findings possibly generated by (both directed and undirected) microarrays can be provided to pregnant women in order to obtain adequate informed consent. The model of generic consent may be helpful here. Furthermore, the 'interpretive model' of the professional-patient relationship is suggested for this situation. Finally, if microarrays or other future genome-wide testing techniques like whole genome/exome sequencing and analysis will also reveal information about a late(r)-onset disease, the future child's right not to know may be violated. Suggestions of how to address this issue are provided.

Chapter 6

This chapter presents an overview of technological developments discussed so far: RAD, foetal ultrasound scans, genome-wide molecular testing and NIPT. It shows how these advances in prenatal screening challenge the aim and requirements of prenatal screening. The application of RAD could result in an unjustified limitation of meaningful reproductive choice. To keep in line with the aim of prenatal screening it is suggested to offer pregnant women the choice between conventional karyotyping and RAD. Regarding broad, heterogeneous testing like foetal ultrasound scans and microarrays the aim to offer opportunity for reproductive choice is endangered too, albeit for the inability to provide information in the traditional way. Therefore, the feasibility of alternative models of informed consent are explored and the option to categorise the possible outcomes of testing beforehand is presented. It seems inevitable that filters have to be used to avoid findings that are unwanted, either by prospective parents themselves or to protect future children's interests. The latter implies that the right of pregnant women to obtain information about their future child is not unlimited, nor unconditional. This still leaves open the question who should define the exact scope of testing and on what grounds. The overall tendency towards more, additional and ever-broader testing challenges the requirements of equal access and proportionality. The latter regards not only the assessment between the benefits (enabling reproductive choice) and the emotional and decisional burdens of test offers on the individual level. The societal impact of prenatal test offers, including the financial costs and gains and possible discriminatory effects, have to be addressed as well. This shows that the choices to be made in prenatal screening strategies are as much about ethics as they are about technology.

Chapter 7

In this chapter the main findings of the empirical research are described. This qualitative study investigated the views and preferences of professionals and potential users regarding four diagnostic test options for women at increased risk for common aneuploidies. These options included three standard test offers: RAD, conventional karyotyping or microarrays that represent a narrow, traditional and broad test respectively. Fourth was the option of individualised choice. Seven focus group sessions were conducted including various categories of participants (n=55): professionals engaged in prenatal testing and potential users of the tests (pregnant women and parents of young children). All these participants were invited to first individually evaluate the four options. After that, a semi-structured group interview was conducted. The data were analysed by the constant comparative method. Two major themes emerged in the focus groups, showing two levels of deliberation: classification of test features and reflection on the concepts of informed choice and autonomy. Participants first focused on the features of the test options, such as test outcomes, wait for results, costs and familiarity with particular tests. In general, they all identified similar test features and classified these as test-specific pros and cons. But when asked what option should be offered to pregnant women, they showed different preferences. Professionals, except the midwives, for the most part preferred option 1 (RAD), whereas the pregnant women, parents and midwives mainly chose option 4 (individualised choice). This difference was mainly influenced by their opinion on the second theme: the meaning and feasibility of informed choice and autonomy in the prenatal screening context. On a theoretical level, participants agreed that users should be enabled to make an informed choice about what test to apply. Thus they shared the ideal of an individualised choice. But when discussing the feasibility of such a choice, views differed. Whereas some considered it fairly impossible to provide women with adequate information and to ensure adequate counselling to enable an individual carefully thought-out choice, others were convinced that women's reproductive options should not be constrained by others despite the possible informational and decisional problems. The latter group emphasised that, to reach the aim of individualised choice, counselling should not only ensure adequate information and non-directivity, but also support counselees in reflecting on their wants and values and in finding ways to realise these.

The results of the empirical research confirm the finding in other studies that the question of what test option best complies with the aim of prenatal screening is answered differently by both professionals and users, and suggests that a 'one-size fits-all' approach fails to take into account the different views and preferences of prospective parents. Furthermore, estimated personal bearing capacity led some users to give a different answer with regard to what they would choose for themselves and to what choices should be offered to pregnant women in general.

Chapter 8

This chapter focuses on new genetic and genomic technologies (the ‘new genetics’) and the challenge they entail for the requirement of informed consent in three different contexts: newborn screening, prenatal screening and commercial direct-to-consumer (DTC) personal testing. Technologies such as whole genome/exome sequencing and microarray based analysis enable genome-wide testing for many and heterogeneous abnormalities and predispositions simultaneously. The advantage is that they increase the chance of identifying relevant disorders. However, they may also reveal so-called incidental and possibly unwanted findings. This may cause friction with the principle of respect for autonomy and demands a rethinking of traditional interpretation of the concept of informed consent. The discussion takes the existing ethical framework for responsible screening and clinical care as its point of departure. This means that the scope of a responsible test or screening offer has to be consistent with the purpose(s) of testing and with the principle of respect for autonomy for all stakeholders involved, including -in the prenatal scenario future- children. Informed consent is a prerequisite in all three contexts. The traditional interpretation of informed consent in the context of genetic testing is that the testee is offered extensive and non-directive pre-test counselling to enable an informed, autonomous choice. In the light of the new genetics, however, informed consent requires a new approach. A renewed interpretation has to take into account the aim of testing, the possibility for individual differentiation and the feasibility of informed consent in the various contexts. The overall conclusion is that standardised approaches to the design of testing and screening offers are no longer appropriate, but need to be replaced by differentiated or individualised approaches that enable tailoring the tests to individual informational needs and preferences. The principle of respect for persons may be best served through differentiating and pre-structuring the testing or screening offer into a ‘menu of options’ from which testees may choose. By differentiating choice, autonomy can be preserved.

Chapter 9

This final chapter is divided into three parts. In **Part I**, the normative framework for prenatal screening is extensively discussed. The objective of prenatal screening, initially understood in terms of prevention, has soon been specified as offering opportunity for autonomous reproductive decision-making. These different aims are related to two opposite paradigms of prenatal screening, prevention and choice, of which the latter currently dominates screening practice in Western countries. The two paradigms entail various features and influence the way prenatal screening programmes are presented and evaluated in practice. When confronting the generally shared aim to offer opportunity for reproductive choice with the introduction of new testing techniques, it becomes clear that the choice paradigm is challenged. Given the opposite developments of a narrowing and a broadening of the

scope of testing, it is necessary to reconsider what autonomous reproductive choice actually refers to in the prenatal screening context. The three basic principles that underlie the normative framework for prenatal screening are respect for persons, beneficence/non-maleficence, and justice. But these principles are not unequivocal when asking what scope has to be preferred from an ethical point of view. Respect for autonomy, in a positive account, may dismiss the suggestion of limiting a person's options but does not necessarily imply that a maximum amount of reproductive choices has to be preferred. More and broader tests may also undermine autonomy if prospective parents are overwhelmed by the amount and kind of possible test outcomes. It is difficult to determine whether offering more narrow or broader testing benefits participants most, since this very much depends on personal capabilities and preferences too. Finally, equal access and proportionality are both important requirements if prenatal screening is publicly funded.

In **Part II**, the consequences of the three developments in prenatal screening are more deeply explored in relation to the two paradigms. If narrow tests (RAD, narrow NIPT) are offered as a standard, this means that not the users of the test, but the providers determine what constitutes important knowledge for prospective parents. This does not meet the principle of respect for persons insofar as *autonomous* reproductive choice is not being facilitated. Therefore, offering standard narrow tests can be deemed to unjustly limit possibly relevant knowledge and thus restrict autonomous reproductive choice. This does not mean that more reproductive options are always to be favoured, but the question what is beneficial and proportional in view of the adhered benefits and burdens, is difficult to solve on an abstract level and is in need of an individual evaluation too. The alternative of an individualised choice, that allows pregnant women to choose themselves what test best suits their personal situation and preferences, can solve the dilemma but is not easy to implement. The major pitfalls of this concept are information overload and emotional or decisional overcharge, and these drawbacks have to be prevented. Similar issues arise when broad and compound tests (microarrays, foetal ultrasound scans, future whole genome and whole exome sequencing and analysis) are offered in the prenatal screening cascade. Inclusion of specific categories of findings are a matter of concern in case of genome-wide testing. This regards late(r)-onset diseases, susceptibilities and VOUS. To avoid the ethical complications of such findings, the test may be designed in such a way that these findings will not be generated, or these findings may be 'filtered out' in the analysing phase. However, this solution still does not answer the question of *who* is to determine the exact range of such a design or filter. Another ethical problem is that the prenatal use of genome-wide techniques for a diagnostic aim leads in practice to screening the foetus for *any* genetic aberration, irrespective of the initial indication. This challenges the justification of using that technique as a 'suitable test' and raises the question of equal access: if any indication suffices, why would not every women be eligible for this kind of testing?

Part III discusses why individualised choice may be a justifiable way to translate the notion of reproductive autonomy in the prenatal screening context. If the classical account of the aim of prenatal screening is taken seriously, it seems that pregnant women themselves should also have a say in the range of conditions their foetus is tested for. This leads to an individual-driven approach in which the choice of individual pregnant women is guiding, instead of following a system-based approach that charges professionals with offering standard tests to particular groups of women. The concept of individualised choice does not mean that ‘anything goes’ and that prospective parents have to be offered whatever they ask for. Reproductive autonomy, and thus individualised choice, in the prenatal screening context is limited by three factors. First, if prenatal screening is funded publicly, it should be restricted in such a way that it meets a state’s duty of care and regards worthwhile options as understood by most people in society. Moreover, the scope of screening may be influenced by the consideration that selective abortion is a possible consequence of this publicly initiated test offer. Second, prenatal testing has to promote autonomous choice and should not undermine it due to information overload or complexity of choice. This calls for a surveyable menu of test options. Third, the future child’s right not to know has to be protected and this requires not including findings in the testing array that may violate this right. Providers have to make a pre-selection of test options that meets the qualified interpretation of reproductive autonomy. When offered this well-balanced menu, prospective parents can choose themselves what serves their personal situation, values and preferences best.

Samenvatting

Hoofdstuk 1

Prenatale screening op foetale aandoeningen is in de meeste westerse landen in de jaren '70 van de vorige eeuw geïntroduceerd. Het ging toen uitsluitend om screening op neuralebuisdefecten en chromosoomafwijkingen, met name downsyndroom. Omdat voor screening op chromosoomafwijkingen toen nog alleen gebruik gemaakt kon worden van kostbare en niet geheel risicovrije invasieve testen, werd die screening aanvankelijk alleen aangeboden aan zwangere vrouwen van 38 jaar (later: 36 jaar) en ouder, vanwege hun *a priori* verhoogd risico op een kind met aneuploidie (chromosomale afwijking veroorzaakt door een afwijkend aantal chromosomen). Hiervoor werd gebruik gemaakt van foetaal materiaal dat verkregen werd via een vruchtwaterpunctie (bij 15-18 weken zwangerschap) of een vlokcentest (bij 10-14 weken zwangerschap). Beide invasieve testen brengen een miskraamrisico met zich mee dat aanvankelijk werd geschat op ongeveer 1,0% (tegenwoordig gaat men uit van 0,3-0,5%). De ontwikkeling van niet-invasieve risicoschattende testen resulteerde vanaf de jaren '80 in een prenataal screeningsprogramma voor alle zwangere vrouwen en bestond uit een traject met twee opeenvolgende testen: eerst werd een risicoschatting gedaan en alleen degenen met verhoogd risico ($\geq 1:200-250$) op het krijgen van een kind met aneuploidie kregen de invasieve diagnostische testen aangeboden. Vanaf de jaren '90 kwam het structureel echoscopisch onderzoek (SEO) naar neurale buisdefecten en andere ernstige aangeboren afwijkingen in zwang. Deze screeningsecho wordt meestal rond de 20e zwangerschapsweek gedaan. Conventionele karyotypering, waarmee alle microscopisch zichtbare chromosomale afwijkingen kunnen worden gevonden, gold als de 'gouden standaard' van de prenatale diagnostiek. De reikwijdte van prenatale screening en de technieken die daarvoor werden ingezet zijn decennialang vrij constant gebleven. Dit betekende dat het screeningstraject bestond uit een beperkte set van standaardtesten, die zwangere vrouwen konden accepteren of afwijzen.

Recente technologische ontwikkelingen hebben ertoe geleid dat het testaanbod niet langer vanzelfsprekend is en dit doet de vragen rijzen welke test moet worden aangeboden, aan wie en waarom. Dit zijn niet louter praktische vragen, ze zijn ook ethisch relevant. In dit proefschrift richt ik me op drie recente ontwikkelingen in prenatale screening: 1) een versmalling van de reikwijdte van het testen, 2) een verbreding van de reikwijdte van het testen, en 3) een toename van het aantal prenatale testen en een wisselend doel van die testen.

Wat betreft de eerste ontwikkeling, is de introductie van zogenoemde *rapid aneuploidy detection* (RAD) technieken relevant. Deze moleculaire technieken maken het mogelijk snel, goedkoop en gericht op een paar geselecteerde afwijkingen te testen. In het algemeen richten RAD-testen zich op trisomie 21 (downsyndroom), trisomie 18 (patausyndroom),

trisomie 13 (edwardssyndroom) en geslachtschromosomale afwijkingen. Voorlopig richt ook de zogenoemde 'niet-invasieve prenatale test' (NIPT) zich op de drie genoemde trisomieën. NIPT is een techniek die het mogelijk maakt om al vroeg in de zwangerschap testen uit te voeren op foetale DNA/RNA dat in het bloed van de zwangere vrouw circuleert. Dit betekent dat NIPT in principe vroeg, veilig en makkelijk kan worden uitgevoerd.

Een verbreding van de reikwijdte van prenatale screening is te zien in de toepassing van zogenoemde 'microarray'- technieken (microarrays). Deze kunnen een veel breder scala aan foetale afwijkingen ontdekken dan karyotypering. De verwachting is dat in de toekomst NIPT ook voor een brede reikwijdte kan worden aangeboden.

Tenslotte bestaat de tendens om gedurende de hele zwangerschap meer testen aan te bieden en zo alle mogelijke foetale afwijkingen te identificeren. Daarnaast wordt een en dezelfde test steeds vaker gebruikt voor twee doelen, namelijk voor prenatale screening op foetale afwijkingen en voor het vaststellen van zwangerschapscomplicaties. Al met al wordt de reikwijdte van prenatale screening dus steeds onduidelijker.

Vanaf het begin is er veel discussie geweest over het doel van prenatale screening. De aanvankelijke doelstelling, die gericht was op preventie en gezondheidswinst, werd fel bekritiseerd en al snel vervangen door het doel om reproductieve autonomie te faciliteren. Dit hield in dat prenatale screening zwangere vrouwen (en hun partners) in staat moest stellen om, middels het verschaffen van zinvolle handelingsopties, reproductieve keuzes te maken. In de westerse landen is dit laatste nog steeds het algemeen aanvaarde doel van prenatale screening, dat ook in beleidsdocumenten terug te vinden is. Echter, de huidige dynamiek in prenatale screening stelt deze reproductieve autonomie opnieuw ter discussie. Nu niet meer duidelijk wat een standaard testaanbod moet omvatten, rijst de vraag wat het begrip 'autonome reproductieve keuze' in de prenatale screening context precies betekent.

Het primaire doel van dit proefschrift is om de morele vragen rond prenatale screening in kaart te brengen, meer specifiek om de morele voor- en nadelen van de belangrijkste ontwikkelingen in de hedendaagse praktijk van prenatale screening te identificeren en te evalueren. In deze evaluatie zullen twee paradigma's van prenatale screening worden betrokken, namelijk die van preventie en van autonome keuze. Hiertoe worden theoretische en empirische methoden gebruikt. De gehanteerde ethische methode is het *wide reflective equilibrium*. Dit is een redeneermethode waarin wordt gestreefd naar coherentie tussen verschillende opvattingen, intuïties, algemene ethische principes, oordelen en (praktijk-) ervaringen. De data uit het empirisch onderzoek worden in deze methode geïntegreerd. Het tweede doel is om te onderzoeken of het alternatief van een zogenoemde geïndividualiseerde keuze (*individualised choice*), dat inhoudt dat zwangere vrouwen individueel kunnen bepalen welke informatie ze over hun foetus willen ontvangen, het

traditionele standaard testaanbod kan vervangen en een adequate operationalisering van het begrip reproductieve autonomie in deze context kan zijn.

Hoofdstuk 2

In dit hoofdstuk wordt onderzocht wat de ethische implicaties zijn van het aanbieden van een smalle diagnostische test (RAD) in plaats van karyotypering aan vrouwen met een verhoogd risico op trisomie 21, 18 of 13. RAD heeft een aantal evidente voordelen: het is snel, relatief goedkoop en genereert duidelijke testresultaten. Dit laatste kan de pre- en posttest counseling en besluitvorming vergemakkelijken. Snelle testresultaten leveren op de korte termijn een psychologisch en emotioneel voordeel op, maar op de lange termijn lijkt het voor het emotionele welbevinden van vrouwen niet uit te maken of ze een paar dagen of een paar weken op de testuitslag hebben moeten wachten. Een nadeel van RAD is dat het klinisch relevante afwijkingen kan missen. Ervan uitgaande dat vrouwen vooraf moeten worden geïnformeerd over de beperkte reikwijdte van RAD is het niet evident dat de informatieverstrekking omtrent RAD eenvoudiger is. Een ander belangrijk punt is dat de relevantie van de afwijkingen die door RAD gemist worden door professionals en zwangere vrouwen verschillend wordt beoordeeld. Tegen de achtergrond van deze voor- en nadelen kan niet zonder meer gezegd worden dat een aanbod van RAD meer in overeenstemming is met het beginsel van respect voor personen dan een aanbod van karyotypering. Of een pleidooi voor RAD overtuigend wordt gevonden, lijkt voornamelijk af te hangen van iemands visie op de reikwijdte van prenatale screening als zodanig. Degenen die vinden dat prenatale screening vooral gaat over testen voor trisomie 21 en een paar andere ernstige aandoeningen, vinden de argumenten voor het beperken van het testaanbod tot RAD waarschijnlijk overtuigend. Dit geldt des te meer als men vindt dat de reikwijdte van het testaanbod gedurende het hele screeningstraject gelijk moet zijn. Een dergelijke 'screeningslogica' betekent dat de risicoschattende test en de diagnostische test op dezelfde aandoeningen gericht moeten zijn. Anderen kunnen evenwel vinden dat er goede gronden zijn om een breder scala aan afwijkingen in de diagnostische test op te nemen, temeer daar een invasieve test het risico op een miskraam met zich meebrengt. Breder testen leidt tot een gunstiger detectie-miskraam ratio. Omdat professionals en zwangere vrouwen ook onderling over deze kwesties van mening verschillen, is een alternatief om zwangere vrouwen zelf te laten kiezen tussen RAD en karyotypering. Dit komt neer op een zogenoemde geïndividualiseerde keuze. Het geven van deze keuze zou tenminste beter dan een standaardaanbod aansluiten bij het algemene doel van prenatale screening: het bieden van mogelijkheden voor autonome reproductieve keuze.

Hoofdstuk 3

In dit hoofdstuk wordt onderzocht wat de ethische implicaties zijn van het invoeren van niet-invasieve prenatale diagnostiek (NIPD)¹ in prenatale screening scenario's. Er wordt hier vanuit gegaan dat NIPD een 100% betrouwbare diagnostische test is. De belangrijkste voordelen van NIPD zijn dat deze veilig is om te doen, dat wil zeggen dat er geen miskraamrisico aan verbonden is, dat deze vroeg in de zwangerschap en op tamelijk eenvoudige wijze kan worden uitgevoerd - er is namelijk slechts een klein beetje bloed van de zwangere vrouw voor nodig. De vrees bestaat dat deze eigenschappen van NIPD ertoe zullen leiden dat zwangere vrouwen ondoordacht en zonder adequate voorafgaande informatie deze test zullen laten doen en dat het in het algemeen zal leiden tot een normalisatie van het ondergaan van zowel prenatale testen als selectieve abortus.

Echter, zwangere vrouwen profiteren ook van de eigenschappen van NIPD en deze hebben bovendien ethische voordelen. Ten eerste is het iatrogene miskraamrisico afwezig. Ten tweede kan vroege NIPD een eerdere geruststelling betekenen, of een langere termijn voor de besluitvorming over afbreken of voortzetten van de zwangerschap. Voorts maakt NIPD een vroege abortus mogelijk die zowel fysiek als psychologisch minder belastend is. Ook ethisch gezien is een vroege abortus minder problematisch vanwege de veronderstelde lagere morele status van de foetus eerder in de zwangerschap. Ten derde, omdat NIPD conceptueel eenvoudiger is dan de huidige getrapte procedure van eerst een risico-schatting en daarna invasieve diagnostiek, kan geïnformeerde toestemming (*informed consent*) ook makkelijker worden. Als dit al tot een toename van het aantal testen en het aantal selectieve abortussen leidt, hoeft dit op zichzelf niet te duiden op een achteloze aanvaarding van NIPD: evenzeer kan dit een uiting zijn van een toename van autonome reproductieve keuzes.

Indringender morele vragen rond NIPD lijken vooral te ontstaan als het mogelijk wordt deze veilige en vroege test te koppelen aan nieuwe technieken die (genoom-)brede prenatale diagnostiek mogelijk maken. Bij een brede NIPD zal het moeilijker worden te voldoen aan de eis van *informed consent* en dit zal ook het doel van prenatale screening, reproductieve autonomie, op de proef stellen. Het debat over de ethische vragen rond brede genetische testen wordt voornamelijk gevoerd in de context van neonatale screening en invasieve prenatale testen. Dezelfde vragen zullen zich nog nadrukkelijker voordoen als een brede NIPD mogelijk wordt. In geval NIPD ook later in het leven optredende (*late-onset*) ziektes bestrijkt, kan daarbij bovendien de kwestie van het 'recht op niet-weten' van het toekomstige kind aan de orde zijn.

¹ In de hoofdstukken 3, 4 en 6 wordt de afkorting NIPD (niet-invasieve prenatale diagnostiek) gebruikt, omdat deze hoofdstukken bestaan uit artikelen die enige tijd geleden geschreven en gepubliceerd zijn. Recent is de term internationaal gewijzigd in NIPT (niet-invasieve prenatale test). Om bij deze internationale terminologie aan te sluiten, gebruik ik deze laatste term in de hoofdstukken 1 en 9.

Hoofdstuk 4

Dit hoofdstuk gaat ook over NIPD, maar betreft dan de vraag wat de introductie van een smalle NIPD, gericht op trisomie 21, 18 en 13, voor de prenatale screening als geheel betekent. Als NIPD het huidige testtraject voor deze trisomieën gaat vervangen, betekent dit dat een deel van de informatie die met de huidige opzet gegenereerd wordt, niet meer verkregen zal worden. Meer in het algemeen vereist een routine aanbod van NIPD voor de trisomieën een beslissing over de *timing*, over de reikwijdte en over eventuele aanvullende testen in het screeningstraject. Gezien het doel van prenatale screening, autonome reproductieve besluitvorming faciliteren, is een beslissing nodig of aanvullende (invasieve) testen moeten worden aangeboden, zodat het huidige scala aan reproductieve opties gehandhaafd blijft. Echter, een opeenstapeling van testen kan negatief uitwerken voor de eisen van informed consent en proportionaliteit. Als aanvullende testen moeten worden aangeboden, zou dit de voordelen van NIPD (veilig, vroeg, gemakkelijk) grotendeels teniet doen. Beslissingen over de invoering van NIPD vereisen daarom ook keuzes ten aanzien van het hele prenatale screeningstraject. Een proactieve ethische evaluatie is nodig om te beoordelen welke aanpak het beste strookt met het normatieve kader voor prenatale screening.

Hoofdstuk 5

In dit hoofdstuk zal de implementatie van microarrays als diagnostisch middel in het prenatale screeningstraject worden geëvalueerd vanuit ethisch gezichtspunt. Microarrays doorzoeken het genoom met een hogere resolutie en een hogere gevoeligheid dan karyotypering doet. Daardoor kunnen meer klinisch significante afwijkingen gevonden worden. Meestal wordt dit als een voordeel gezien, ook in de prenatale context. Vooralsnog bestaan er geen eenduidige richtlijnen wanneer microarrays prenataal moet worden ingezet, noch of deze gericht of genoombreed moeten zijn. Over het karakter en de toepassing van microarrays in de prenatale context kan het volgende worden gezegd. Om te beginnen wordt het algemeen gehanteerde onderscheid tussen een gerichte en genoombrede microarray onder de loep genomen. Dit leidt er toe dat we drie verschillende soorten microarrays onderscheiden: 1) een test die enkel beoogt de diagnostische vraag te beantwoorden en de reikwijdte daartoe beperkt (een *targeted* microarray); 2) een test die alle bekende (benigne en pathogene) afwijkingen opspoor (een *directed* microarray), 3) een test die er naar streeft alle (zowel duidelijke als onduidelijke) aberraties aan het licht te brengen (een *undirected* microarray). Vanuit medisch-ethisch perspectief lijkt het logisch dat de indicatie van zwangere vrouwen medebepalend is voor wat als een geschikte diagnostische test kan gelden. Als de indicatie helder is, verdient het aanbeveling de diagnostische test toe te spitsen op de variaties in het genoom die met deze indicatie geassocieerd zijn. Als de indicatie minder helder is, zoals vaak wanneer bij het SEO afwijkingen worden gevonden, kan een bredere -een *directed*-microarray worden gebruikt. Deze verdient de voorkeur boven een *undirected* microarray,

omdat de laatste ook variaties in het genoom detecteert waarvan de betekenis onduidelijk is. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de afweging van de emotionele last die het kennismaken van en de besluitvorming op basis van onduidelijke variaties veroorzaken, versus het voordeel dat een *directed* test enkel bekende variaties aan het licht brengt. Waarschijnlijk ligt aan de keuze voor een *undirected* microarray mede een onderzoeksmotief ten grondslag: immers, op die manier kunnen thans nog onbekende variaties door follow-up monitoring toch gerelateerd worden aan een bepaald genotype - en daardoor als benigne of pathogeen worden gecategoriseerd. Dit onderzoeksdoel dient echter niet de doelstelling van autonome reproductieve besluitvorming in het concrete geval, hoewel het op de langere termijn natuurlijk wel kan bijdragen aan kennis over de betekenis van bepaalde variaties in het genoom.

Ten tweede is de vraag of, en zo ja hoe, voorafgaand aan de test adequate informatie aan zwangere vrouwen kan worden verstrekt, aangezien zowel *directed* als *undirected* microarrays heterogene bevindingen kunnen genereren. Categorisering van eventuele bevindingen geeft mogelijk een antwoord op dit probleem. Tevens wordt voorgesteld in deze situatie het 'interpretive model' van de art-patiënt relatie toe te passen.

Tenslotte, als microarrays of andere genoom-brede testtechnieken zoals *whole genome/exome sequencing* en analyse ook informatie over *late(r)-onset* ziektes kunnen onthullen, dan kan het recht-op-niet-weten van het toekomstige kind worden geschonden. Er worden enkele suggesties gegeven hoe dit (zoveel mogelijk) kan worden voorkómen.

Hoofdstuk 6

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de tot nog toe genoemde technologische ontwikkelingen: RAD, het SEO, microarrays en NIPD en laat zien hoe deze ontwikkelingen het doel van en de voorwaarden voor prenatale screening onder druk zetten. Het toepassen van RAD kan leiden tot een ongerechtvaardigde beperking van zinvolle reproductieve keuzes. In lijn met het doel van prenatale screening wordt voorgesteld om zwangere vrouwen de keuze te bieden tussen karyotypering en RAD. Ten aanzien van brede, heterogene testen, zoals het SEO en microarrays, wordt het doel van de reproductieve keuze ook op de proef gesteld, omdat het onmogelijk is om informatie tot op detailniveau te verstrekken. Dit werd wel beoogd in de traditionele opvatting van informed consent. Het is daarom nodig alternatieve modellen van informed consent te onderzoeken. Een optie is om de mogelijke uitkomsten van prenatale testen te categoriseren en informatie op dit categorie-niveau te verstrekken. Daarnaast lijkt het onvermijdelijk om filters te gebruiken, die ervoor kunnen zorgen dat ongewenste bevindingen vermeden of niet bekend worden. Dit draagt ertoe bij om de belangen van hetzij aspirant-ouders zelf, hetzij toekomstige kinderen te waarborgen. We komen tot de conclusie dat het recht van zwangere vrouwen op informatie over hun toekomstig kind niet onbeperkt, noch onvoorwaardelijk is. Wie de precieze omvang van breder testen moet definiëren en op welke gronden, is vooralsnog niet duidelijk.

De algemene tendens naar meer, aanvullende en steeds bredere testen heeft ook zijn weerslag op de voorwaarden van gelijke toegang en proportionaliteit. Dat laatste betreft niet alleen de afweging tussen de voordelen (waaronder reproductieve keuze) en nadelen (emotionele last van vereiste besluitvorming) van het testaanbod op individueel niveau. De maatschappelijke impact van het prenatale testaanbod, waaronder de financiële baten en lasten en mogelijke discriminerende effecten, moeten ook worden verdisconteerd. Dit alles laat zien dat de keuzes die ten aanzien van prenatale screening moeten worden gemaakt, niet alleen over technologie, maar ook over ethiek gaan.

Hoofdstuk 7

In dit hoofdstuk worden de belangrijkste resultaten van het empirisch onderzoek weergegeven. In deze kwalitatieve studie zijn de opvattingen en voorkeuren van professionals en potentiële gebruikers ten aanzien van vier diagnostische testmogelijkheden onderzocht. Concreet ging het daarbij om de volgende opties: 1) een standaard smal testaanbod (RAD), 2) een standaard traditioneel testaanbod (karyotypering) of 3) een standaard breed testaanbod (microarrays). De vierde optie was die van een geïndividualiseerde keuze. Er werden zeven focusgroepen gehouden, met verschillende categorieën deelnemers (n = 55): professionals die zich bezighouden met prenatale testen en potentiële gebruikers van prenatale testen, te weten zwangere vrouwen en ouders van jonge kinderen (0-3 jaar). Aan deze deelnemers werd gevraagd om eerst individueel alle voor- en nadelen van de vier testopties te evalueren en hun voorkeur te bepalen. Daarna werd een semi-gestructureerd groepsinterview gehouden. De data werden geanalyseerd volgende de *constant comparative method*. In de focusgroepen kwamen twee centrale thema's naar boven, die op twee verschillende niveaus lagen: 1) een classificatie van testkenmerken en 2) een reflectie op de concepten van geïnformeerde keuze en autonomie. Deelnemers waren in eerste instantie gericht op het benoemen van de kenmerken van de testopties, zoals het soort testresultaten, de termijn tot de testuitslag en de financiële kosten. In het algemeen benoemden de deelnemers soortgelijke kenmerken bij iedere testoptie en classificeerden deze als testspecifieke voor- of nadelen. Maar toen hun gevraagd werd welke optie aan zwangere vrouwen zou moeten worden aangeboden, bleek dat ze verschillende voorkeuren hadden. Professionals, behalve de verloskundigen, kozen overwegend voor optie 1 (RAD), terwijl de zwangeren, ouders en verloskundigen vooral optie 4 (geïndividualiseerde keuze) kozen. Dit verschil werd vooral beïnvloed door hun mening over het tweede thema: de betekenis en de haalbaarheid van geïnformeerde keuze en autonomie in de prenatale screening context. Op een theoretisch niveau waren deelnemers het erover eens dat testgebruikers (zwangere vrouwen en hun partners) in staat moesten worden gesteld om een weloverwogen keuze te maken ten aanzien van het soort test dat ze wilden ondergaan. Het ideaal van een geïndividualiseerde keuze werd dus gedeeld. Maar over de haalbaarheid van een dergelijke keuze waren de

meningen verdeeld. Sommigen achten het onmogelijk om zwangere vrouwen van adequate informatie te voorzien en om vrouwen zodanig te begeleiden dat zij een individuele en goed doordachte keuze konden maken. Anderen waren ervan overtuigd dat de reproductieve mogelijkheden van vrouwen niet door anderen beperkt mochten worden en dat alles in het werk moest worden gesteld om de vereiste informatie en ondersteuning te geven. Deze laatste groep benadrukte tevens dat, om het doel van geïndividualiseerde keuze te realiseren, betrokkenen ook ondersteund moesten worden in hun denkproces over hun waarden en wensen en hoe deze het best gerealiseerd konden worden.

Tot slot leidde de inschatting van de persoonlijke draagkracht ertoe dat sommige potentiële gebruikers voor zichzelf een andere testoptie kozen, dan zij voor zwangere vrouwen in het algemeen hadden gedaan. Daarmee werd het belang van het zélf kunnen kiezen nog eens onderstreept.

De resultaten van het empirisch onderzoek bevestigen de bevindingen in andere studies die laten zien dat het antwoord op de vraag welke testoptie het beste voldoet aan het doel van prenatale screening door professionals en gebruikers verschillend wordt beantwoord. Dit duidt erop dat een *'one size fits all'* benadering ten onrechte geen rekening houdt met de verschillende standpunten en voorkeuren van toekomstige ouders.

Hoofdstuk 8

Dit hoofdstuk richt zich op de inzet van nieuwe genetische technologieën (de *'new genetics'*) in drie verschillende contexten: neonatale screening, prenatale screening en commerciële *direct-to-consumer* (DTC) persoonlijke testen. Technologieën zoals *whole genome/exome sequencing* en microarrays kunnen genoombreed testen op vele en heterogene afwijkingen en predisposities tegelijk. Het voordeel hiervan is dat ze de kans op het identificeren van de mogelijke aandoeningen verhogen. Echter, ze kunnen ook zogenoemde incidentele en mogelijk ongewenste bevindingen genereren. Dit is in tegenspraak met het beginsel van respect voor autonomie en is reden om de traditionele interpretatie van het concept informed consent te heroverwegen. In de discussie wordt het bestaande ethisch kader voor verantwoorde screening en klinische zorg als uitgangspunt genomen. Dit betekent dat de reikwijdte van een verantwoord test- of screeningsaanbod in overeenstemming moet zijn met de doelstelling(en) van het testen en met het beginsel van respect voor personen, waaronder (in het prenatale scenario ook toekomstige) kinderen. Informed consent is een vereiste in alle drie contexten. De traditionele interpretatie van informed consent in de context van genetisch testen luidt dat de te testen persoon een uitgebreide en niet-directieve pre-test counseling moet krijgen om een weloverwogen, autonome keuze mogelijk te maken. In het licht van de *new genetics*, vereist het concept van informed consent een nieuwe aanpak. Deze nieuwe interpretatie dient rekening te houden

met het doel van testen, de mogelijkheid van individuele differentiatie en de haalbaarheid van informed consent in de verschillende contexten. De algemene conclusie is dat een standaardaanbod van testen en screening niet langer voldoet, maar moet worden vervangen door een gedifferentieerde of geïndividualiseerde benadering, die een betere afstemming van de testen op individuele behoeften en voorkeuren mogelijk maakt. Het beginsel van respect voor personen kan het best worden gediend door het test- of screeningsaanbod te differentiëren en voor te structureren en dit aan te bieden als een 'menu met opties' waaruit betrokkenen kunnen kiezen.

Hoofdstuk 9

Dit laatste hoofdstuk is verdeeld in drie delen. In **Deel I** wordt het normatieve kader voor prenatale screening besproken. Het doel van prenatale screening, aanvankelijk begrepen in termen van preventie en gezondheidswinst, is al snel gespecificeerd als het aanbieden van mogelijkheden voor autonome reproductieve besluitvorming. Deze doelstellingen zijn gerelateerd aan twee tegenovergestelde paradigma's van prenatale screening, namelijk preventie en autonome keuze. Het laatste wordt in de meeste westerse landen als uitgangspunt genomen voor prenatale screening. De twee paradigma's hebben verschillende kenmerken en beïnvloeden de manier waarop prenatale screening programma's in de praktijk worden gepresenteerd en geëvalueerd. Als de introductie van nieuwe prenatale testtechnieken wordt bekeken in het licht van het algemeen onderschreven doel, namelijk het faciliteren van reproductieve keuze, dan wordt duidelijk dat het keuze-paradigma niet langer vanzelfsprekend is. Gezien de tegengestelde ontwikkelingen van enerzijds een versmalling en anderzijds een verbreding van de reikwijdte van prenatale testen, is het nodig om opnieuw te bezien wat autonome reproductieve keuze in de context van prenatale screening eigenlijk betekent.

Er liggen drie fundamentele principes aan het normatieve kader van prenatale screening ten grondslag. Dit zijn 1) respect voor personen, 2) goed doen / niet-schaden, en 3) rechtvaardigheid. Maar deze principes zijn niet eenduidig als het gaat om de vraag welke testopties de voorkeur hebben vanuit een ethisch gezichtspunt. Respect voor personen/ autonomie kan betekenen dat de (reproductieve keuze-) mogelijkheden van een persoon niet mogen worden beperkt, maar dit betekent niet noodzakelijkerwijs dat een maximale hoeveelheid aan reproductieve keuzes de voorkeur verdient. Meer en bredere tests kunnen ook afbreuk doen aan autonomie, namelijk als toekomstige ouders overweldigd worden door de hoeveelheid en het soort mogelijke testresultaten. Het is moeilijk om te bepalen of het aanbieden van smallere of bredere testen voor deelnemers het beste uitpakt, omdat dit ook sterk afhankelijk is van persoonlijke capaciteiten en voorkeuren. Tot slot zijn gelijke toegang en proportionaliteit belangrijke voorwaarden als prenatale screening collectief gefinancierd wordt.

In **Deel II** worden de gevolgen van de drie ontwikkelingen in prenatale screening vanuit de twee paradigma's nader onderzocht. Als standaard een smalle test (RAD, smalle NIPT) wordt aangeboden, betekent dit dat de aanbieders en niet de aanstaande ouders zelf bepalen wat belangrijke informatie voor hen is. In zoverre autonome reproductieve keuze hiermee niet gefaciliteerd wordt, voldoet deze benadering niet aan het beginsel van respect voor personen. Een standaard aanbod met alleen een smalle test kan de mogelijk relevante informatie en dus autonome reproductieve keuze ten onrechte te beperken. Dit betekent niet dat het bieden van meer reproductieve opties altijd de voorkeur heeft. De vraag wat nuttig en proportioneel is, gelet op de voor- en nadelen van de verschillende testopties, is moeilijk op een abstract niveau te bepalen en vergt in essentie ook een individuele beoordeling. Het alternatief van een geïndividualiseerde keuze, die het zwangere vrouwen mogelijk maakt zelf te kiezen welke testen het beste bij hun persoonlijke situatie en voorkeuren passen, zou dit dilemma kunnen oplossen. Maar de uitvoering van dit alternatief is niet gemakkelijk. De belangrijkste valkuilen van dit concept zijn een teveel aan informatie (*information overload*) en een emotionele en/of cognitieve overbelasting vanwege de te maken keuze. Het is zaak deze nadelen te voorkomen. Vergelijkbare problemen ontstaan wanneer brede en heterogene testen (microarrays, SEO, toekomstige *whole genome/exome sequencing* en analyse) worden aangeboden in het prenatale screeningstraject. Een bijzonder punt van zorg is het includeren van specifieke categorieën (mogelijke) bevindingen in genoombrede testen: dit betreft *late(r)-onset* ziekten, predisposities en variaties waarvan de klinische betekenis onduidelijk is. Om de ethische complicaties van dergelijke bevindingen te voorkomen, kan de test zodanig worden ontworpen dat deze bevindingen niet worden gegenereerd, of kunnen deze in de analyse-fase 'uitgefilterd' worden. Deze oplossing biedt echter nog geen antwoord op de vraag wie de exacte reikwijdte van een dergelijk ontwerp of filter bepaalt. Een ander ethisch probleem is dat het gebruik van prenatale genoombrede technieken voor diagnostische doeleinden in de praktijk leidt tot het screenen van de foetus op elke mogelijke genetische afwijking, onafhankelijk van de aanvankelijke indicatie waarmee de zwangere vrouw zich meldt. Hierdoor kan worden betwijfeld of het gebruik van een zodanige techniek als een 'geschikte test' te rechtvaardigen is. Ook wordt het recht op gelijke toegang mogelijk geschonden: als iedere indicatie volstaat, waarom zou dan niet elke zwangere vrouw in aanmerking komen voor dit soort testen?

Deel III laat zien waarom het alternatief van een geïndividualiseerde keuze een goede operationalisering van reproductieve autonomie in de prenatale screening context kan zijn. Het betekent dat zwangere vrouwen ook zelf zeggenschap hebben in de reikwijdte van aandoeningen waarvoor hun foetus getest wordt. Als dit uitgangspunt wordt doorgevoerd, dan zal dat leiden tot een individuele benadering waarbij de vraag of wens van de individuele zwangere vrouw leidend is, in plaats van een systeembenadering waarin de aanbieder

of professional bepaalt welke test aan welke groep zwangere vrouwen standaard wordt aangeboden. Het concept van geïndividualiseerde keuze betekent niet dat alles mag en dat aanstaande ouders alles moeten krijgen wat ze vragen. Reproductieve autonomie en dus een geïndividualiseerde keuze in de prenatale screening context worden beperkt door drie factoren. Ten eerste, als prenatale screening publiek gefinancierd wordt, moet het aanbod zodanig worden beperkt dat dit voldoet aan de zorgplicht van de staat en valt onder datgene wat de meeste mensen in de samenleving als waardevolle opties beschouwen. Bovendien wordt de reikwijdte van de screening beïnvloed door de overweging dat selectieve abortus een mogelijk gevolg is van dit publiek geïnitieerde testaanbod. Ten tweede, prenatale testen worden aangeboden om autonome reproductieve keuze te bevorderen en niet om deze te ondermijnen door bijvoorbeeld een overdaad aan informatie of door de complexiteit van de keuze. Dit vereist een overzichtelijk aanbod van testopties. Ten derde, het recht op niet-weten van het toekomstige kind moet beschermd worden, hetgeen vereist dat de testen geen bevindingen (kunnen) genereren die met dit recht in strijd zijn. Dit alles betekent dat aanbieders bij het opstellen van een 'menu met testopties' slechts die mogelijkheden includeren die voldoen aan de gekwalificeerde interpretatie van reproductieve autonomie. Als aanstaande ouders een dergelijk uitgebalanceerd testaanbod krijgen, kunnen ze uiteindelijk zelf kiezen wat het beste aansluit bij hun persoonlijke situatie, waarden en voorkeuren.

