

Gutachten Nr. 76 vom 30. April 2021 über die Frage, ob es angebracht ist, die durch nichtinvasive pränatale Tests (NIPT) festgestellten zahlenmäßigen Abweichungen bei Geschlechtschromosomen (Sex Chromosomal Aneuploidies, SCA) zu kommunizieren

Inhaltsverzeichnis

Anrufung	3
1. Einleitung	4
2. SCA: Prävalenzen und Merkmale	6
2.1. Turner-Syndrom	7
2.2. Das Klinefelter-Syndrom	7
2.3. Das Triple-X-Syndrom	8
2.4. Das Doppel-Y-Syndrom (Jacob-Syndrom).....	9
2.5. Zusammenfassung	9
3. Bestandsaufnahme des pränatalen Screenings	10
4. Rechtlicher Rahmen	11
5. Ethische Betrachtungen	14
5.1. Sollen geschlechtschromosomale Aneuploidien (SCA) in das Standard-Screening einbezogen werden?.....	14
5.1.1. Zufällige oder antizipierte Entdeckungen	14
5.1.2. Verlässlichkeit und Gültigkeit.....	15
5.1.3. Potenzielle Vor- und Nachteile	16
5.1.4. Was wollen künftige Mütter (Eltern)?	18
5.2. Entscheidung nach Aufklärung	21
5.2.1. Wahrung der Autonomie und Einwilligung nach Aufklärung.....	21
5.2.2. Das Risiko der Informationsüberlastung	23
6. Schlussfolgerungen und Empfehlungen	24
Referenzen	27

AUTORENRECHTE

Belgischer Beratender Bioethik-Ausschuss
E-Mail : info.bioeth@health.fgov.be

Zitate aus diesem Gutachten sind mit Angabe der Quelle zugelassen: „Aus dem Gutachten Nr. 76 des Belgischen Beratenden Bioethik-Ausschusses, einzusehen unter www.belgiumnationalbioethicscommittee.be/de.“

Vorläufige Warnung:

Die Stellungnahmen des Ausschusses werden auf Niederländisch und Französisch verfasst. Bitte betrachten Sie diese beiden Sprachversionen als offiziell, auch wenn Übersetzungen in anderen Sprachen verfügbar sind.

Anrufung

In ihrem Brief vom 6. September 2019 bittet Professor Elfride De Baere, Vorsitzende des Belgischen Kollegiums für Humangenetik und Seltene Krankheiten, den Belgischen Beratenden Bioethik-Ausschuss um ein Gutachten über die Frage, ob es angebracht ist, die durch nichtinvasive pränatale Tests (NIPT) festgestellten zahlenmäßigen Abweichungen bei Geschlechtschromosomen (*Sex Chromosomal Aneuploidies, SCA*) zu kommunizieren.

Die Anfrage war wie folgt formuliert;

„... Je nachdem welche Technik angewandt wird, können die NIPT „targeted“ durchgeführt werden, wobei nur eine Auswahl an Chromosomen untersucht wird (z.B. nur 13, 18 und 21). Eine Analyse des vollständigen Genoms hat im Vergleich zur alternativen Technik eine signifikant höhere Sensibilität, ohne Verlust an Spezifität und ist daher angewandt worden, unter anderem von belgischen Genetikzentren. Da diese Technik die Möglichkeit bietet, auch andere relevante Chromosomabweichungen aufzuspüren, die mit einer „targeted“ Analyse nicht entdeckt worden wären, kann damit die pränatale Planung verbessert werden. Die Belgische Vereinigung für Humangenetik (BeSHG) hat in Zusammenarbeit mit den belgischen Genetikzentren Richtlinien für diese Zusatzanalysen entwickelt.

Die NIPT können auch Geschlechtschromosomen erfassen, sodass es möglich wird, das Geschlecht des Fötus zu ermitteln. Darüber hinaus ist es möglich, zahlenmäßige Abweichungen bei den Geschlechtschromosomen (sogenannte Sex Chromosomal Aneuploidies oder SCA) zu erfassen. Durch SCA verursachte Syndrome sind hauptsächlich Turner-Syndrome (45,X; Inzidenz 1:2500), Triple-x-Syndrome (47,XXX), Klinefelter-Syndrome (47,XXY) und 47,XYY. Die letzten drei haben eine Inzidenz bei der Geburt von etwa 1:1000 Mädchen bzw. Jungen.

Die Sensibilität und Spezifität für geschlechtschromosomale Abweichungen ist bedeutend geringer als die Sensibilität für die häufigen autosomalen Trisomien, sicher beim Turner-Syndrom.

Das Turner-Syndrom kann erhebliche medizinische Folgen für Fötusse und Neugeborene haben (zum Beispiel Ödeme, angeborene Herz- und Nierenanomalien) oder später im Leben (Wachstumsstörungen und Unfruchtbarkeit). Andere Syndrome wie Triple-X und Klinefelter haben keine unmittelbaren perinatalen klinischen Auswirkungen, können aber zu besonderen postnatalen Besonderheiten, unter anderem bei der psychomotorischen Entwicklung (z.B. durchschnittlich 10-20 IQ-Punkte weniger als der Durchschnitt der Familienmitglieder, weniger gute soziale Fähigkeiten, aber selten psychiatrische Probleme)

und bei der körperlichen Entwicklung (gestiegene Körpergröße, Unfruchtbarkeit (47,XXY) oder Climacterium praecox/verfrühtes Eileiterversagen bei 47,XXX) führen.

Derzeit bestehen keine Richtlinien, und es steht wenig Fachliteratur über die Berichterstattung über SCA im pränatalen Kontext zur Verfügung.

Hiermit bittet das Kollegium Genetik und Seltene Krankheiten den Belgischen Beratenden Bioethik-Ausschuss um ein Gutachten über die Frage, ob die Berichterstattung über SCA wünschenswert ist oder nicht.“

Da das Belgische Kollegium für Humangenetik und Seltene Krankheiten nicht zu den Instanzen gehört, die den Beratenden Bioethik-Ausschuss laut Artikel des Kooperationsabkommens vom 12. Mai 1993 um ein Gutachten bitten können, hat der Beratende Ausschuss in seiner Vollversammlung vom 18. November 2019 beschlossen, sich von sich aus mit dieser Frage zu befassen und sie neu zu formulieren.

1. Einleitung

Nichtinvasive pränatale Tests (NIPT) sind seit ihrer Einführung in die klinische Praxis im Jahr 2011 in vielen Ländern verfügbar. Wie im Gutachten Nr. 66 vom 9. Mai 2016 über die ethischen Herausforderungen der nichtinvasiven Pränataldiagnostik für Trisomie 21, 13 und 18 des Beratenden Bioethik-Ausschusses beschrieben, analysieren die NIPT Fragmente zellfreier fetaler DNA (cfDNA) im Blut der Mutter. Dies kann früh in der Schwangerschaft passieren und stellt spezifische ethische Herausforderungen dar. Die NIPT haben sich im ersten und zweiten Trimester als genauer erwiesen als Serumtests. Die berichtete Sensibilität und Spezifität für Trisomie-21 liegt über 99% und die berichtete Falsch-Positiv-Rate unter 1%.

Der belgische Kontext ist einzigartig, da die NIPT seit Juli 2017 für alle schwangeren Frauen erstattet werden, die eine belgische Krankenversicherung haben. Die Rückerstattung gilt ab der 12. Schwangerschaftswoche. Die NIPT sollten eher als Screening, weniger als Diagnostetests betrachtet werden. Diagnostetests geben in der Regel einen positiven oder negativen Hinweis auf das Vorhandensein oder Fehlen einer Pathologie. Screening hingegen identifiziert das Risiko, eine bestimmte Erkrankung zu entwickeln. Daher muss ein positives NIPT-Ergebnis auch durch einen Diagnostetest, zum Beispiel eine Chorionzottenbiopsie oder eine Amniozentese, bestätigt werden. Die NIPT haben eine hohe Präzision, und einer der Hauptvorteile der Einführung dieses Screenings ist die Reduzierung der Anzahl invasiver pränataler Tests.

In der Vergangenheit bestand das pränatale Screening aus dem Kombinationstest für Trisomie 21 (Down-Syndrom) im ersten Trimester. Mit der Einführung der NIPT wurden auch Trisomie 13 (Patau-Syndrom) und 18 (Edwards-Syndrom) in das pränatale Screening aufgenommen. Durch die

Verwendung zellfreier fetaler DNA (cfDNA) wird es jedoch theoretisch möglich, das gesamte fetale Genom zu analysieren, wodurch auch Mikrodeletionen, Mikroduplikationen, seltene autosomale Trisomien, monogene Störungen und zahlenmäßige Anomalien von Geschlechtschromosomen (SCAs) häufiger nachgewiesen werden. Obwohl sich dieses Gutachten hauptsächlich auf diese letzte Gruppe von Anomalien konzentriert, ist es klar, dass die Verfügbarkeit von mehr Informationen über den Fötus die weitergehende Frage aufwirft, inwieweit pränatales Screening wünschenswert ist.

Prof. De Baeres Frage ist, ob pränatale Informationen über SCAs kommuniziert werden sollten. Die ethischen Herausforderungen betreffen hier ein Spannungsverhältnis zwischen dem Recht auf Einwilligung nach Aufklärung und autonomer Wahl schwangerer Frauen (und ihrer Partner) einerseits und der Autonomie und Privatsphäre des zukünftigen Kindes andererseits. Es stellt sich jedoch die Frage, ob die Ausweitung des pränatalen Screenings durch das konkrete, berechnete Bedürfnis, bestimmte Informationen zu erhalten, oder durch die einfache Tatsache, dass neue Technologien uns neue Screening-Möglichkeiten eröffnen, befeuert wird. Darüber hinaus können wir uns fragen, ob seine breite Anwendung die Gefahr birgt, "eugenische" Praktiken in unser Gesundheitswesen und unsere Gesellschaft einzuführen.

Mit anderen Worten stellt der Ausschuss fest, dass vor der Frage, ob SCA oder bestimmte SCA mitgeteilt werden sollten oder nicht, der (unbestrittene) Konsens vorliegen muss, dass SCA zu den Erkrankungen gehören, nach denen NIPT suchen sollten. Der Ausschuss ist einstimmig der Meinung, dass zuerst diese Grauzone ausgeleuchtet werden muss – nämlich die Frage, ob pränatales SCA-Screening angebracht ist -, ehe man sich die Frage stellt, ob die Screening-Ergebnisse kommuniziert werden sollen.

Belgien ist eines der seltenen Länder, in denen pangenomische NIPT durchgängig durchgeführt werden (Gadsbøll *et al.*, 2020). Diese Praxis wurde im Vergleich zu anderen Ländern relativ schnell umgesetzt, ohne große öffentliche Diskussion und ohne entscheidende Überlegungen darüber, was in das Standard-NIPT-Panel aufgenommen werden sollte. Aus diesen Gründen hat der Ausschuss zunächst beschlossen, sich auf die Frage zu konzentrieren, ob ein pränatales SCA-Screening wünschenswert ist, und sich danach mit der Zweckmäßigkeit der Berichterstattung über SCA-Befunde, die während genomweiter Tests erzielt wurden, zu befassen. Konkret schlägt der Ausschuss folgende Neuformulierung der Frage vor: Gehören SCA zu den Pathologien, bei denen ein pränatales Standardscreening gerechtfertigt ist? Und wenn dies der Fall ist, in welchen Fällen wäre eine pränatale Berichterstattung über SCA-Ergebnisse wünschenswert und gerechtfertigt? Im Folgenden unterscheidet der Ausschuss zwischen einem Standard-NIPT-Panel, das allen

schwangeren Frauen angeboten wird, und einem umfangreichen NIPT-Panel, das werdenden Eltern auf deren Wunsch angeboten werden kann.

Die Frage, ob pränatal auf SCA untersucht werden soll, führt zu einer Reihe ethischer Bedenken, die bereits im allgemeinen Kontext des pränatalen Screenings diskutiert wurden. Zu diesen Bedenken gehören das Risiko einer Verschiebung der Norm für "normales" Funktionieren und möglicher medizinischer, politischer und gesellschaftlicher Druck, das Screening durchzuführen. Die spezifischen Fragen, die im Gutachten Nr. 33 über Genveränderungen aufgeworfen wurden, bleiben auch für NIPT relevant: Wo liegt die Grenze zwischen dem, was pathologisch ist, und dem, was normal ist? Was ist diese sogenannte menschliche Normalität? Ist es klug, einen Standard für die menschliche Spezies anzustreben? Wer kann sich das Recht anmaßen, diesen Standard zu definieren? Den Mythos vom makellosen Baby mit allen gewünschten Qualitäten¹ in die Realität umzusetzen, ist das wirklich ein Fortschritt?" (Beratender Bioethik-Ausschuss, 2005). In der Praxis ist es wegen dieser Fragen oft schwierig zu beurteilen, ob ein Schwangerschaftsabbruch aus medizinischen Gründen wegen der pränatalen Identifizierung einer SCA möglich ist.

In diesem Gutachten wird der Ausschuss die im Gutachten Nr. 33 behandelten Themen nicht erneut aufgreifen, sondern insbesondere über die Zweckmäßigkeit eines SCA-Screenings und ihre Kommunikation vor der Geburt nachdenken.

2. SCA: Prävalenzen und Merkmale

Ein normaler Karyotyp hat 46 Chromosomen (23 Paare). Der Teil der DNA, der unser Geschlecht bestimmt, besteht aus einem Paar von Geschlechtschromosomen: XX für Frauen oder XY für Männer. Es kann jedoch vorkommen, dass ein X-Chromosom fehlt oder dass ein zusätzliches X- oder Y-Chromosom (oder Teile davon) vorhanden ist. Dies ist dann eine Geschlechtschromosom-Aneuploidie (Linden & Bender 2002). SCA kann daher als zahlenmäßige Anomalie der X- und Y-Chromosomen definiert werden. Die häufigsten SCA sind die Anomalie 45, X (Turner-Syndrom oder Monosomie X), die Anomalie 47, XXY (Klinefelter-Syndrom), die Anomalie 47, XXX (Triple-X-Syndrom) und die Anomalie 47, XYY (manchmal auch Jacob-Syndrom oder Doppel-Y-Syndrom genannt)².

¹ Im Sinne von « ohne genetische Mängel».

² Andere weniger geläufige Varianten haben mehr als eine überzählige Kopie eines Geschlechtschromosoms. Die Übersicht im vorliegenden Gutachten beschränkt sich die geläufigsten SCA.

2.1. Turner-Syndrom

Es wird geschätzt, dass das Turner-Syndrom lebend geborene Mädchen in einem Verhältnis von 1 zu 2500 (Sybert & Mccauley, 2004) bis 1 zu 5000 betrifft (Ross et al., 2000). Davon betroffene Frauen sind in der Regel überdurchschnittlich kleiner und leiden unter stark verminderter Fruchtbarkeit oder sind unfruchtbar³. Neunzig Prozent der Mädchen mit Turner-Syndrom benötigen eine Hormonersatztherapie, um die Pubertät einzuleiten (Sybert & Mccauley, 2004). Sie können auch an angeborenen Herzfehlern und Nierenfehlbildungen, geringerer Knochendichte und Hörverlust leiden. Frauen mit Turner-Syndrom haben einen IQ im normalen Bereich, können aber Schwierigkeiten in ihrer neurokognitiven und psychosozialen Entwicklung aufweisen. Einige dieser Schwierigkeiten können mit einem chronischen Östrogenmangel zusammenhängen (Ross et al., 2000). Diese Frauen haben ein höheres Risiko, an Osteoporose zu erkranken. Aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit Herzerkrankungen und Diabetes haben Personen mit einem Turner-Syndrom eine etwas unterdurchschnittliche Lebenserwartung (Sybert & Mccauley, 2004).

Eine frühzeitige Diagnose scheint wichtig, um den Verlauf ihrer Gesundheit in einem späteren Lebensstadium zu verbessern. Laut mehreren Studien entwickeln die meisten Frauen mit Turner-Syndrom jedoch täglich wirksame Bewältigungsmechanismen, um mit Gesundheitsproblemen im Zusammenhang mit ihrem Zustand fertig zu werden (Bender et al., 2001; Lagrou et al., 2006; Stochholm et al., 2012). Studien deuten darauf hin, dass sie tendenziell unabhängig sind und ein relativ normales Leben führen (Bender et al., 2001). Menschen mit einem Turner-Syndrom nennen Unfruchtbarkeit und Hörverlust als die Symptome, die sie am meisten stören und die am schwersten zu ertragen sind.

2.2. Das Klinefelter-Syndrom

Die Prävalenz des Klinefelter-Syndroms soll bei männlichen Neugeborenen 1 zu 450 (Herlihy, Halliday, et al., 2011) und 1 zu 660 (Groth et al., 2013) betragen. Eine Studie aus dem Jahre 2008 zeigt, dass diese Zahlen steigen (Morris et al., 2008). Verantwortlich dafür könnten ein höheres Alter der Mutter und eine höhere Nachweisquote (Mennuti et al., 2015) sein.

Das häufigste und geläufigste Symptom des Klinefelter-Syndroms ist ein starker Rückgang der Fruchtbarkeit oder sogar Unfruchtbarkeit (Linden & Bender, 2002). Niedrige Testosteronspiegel

³ Experten haben berichtet, dass Mädchen mit einem Turner-Syndrom oft sechzehn bis achtzehn Zentimeter kleiner sind als die Durchschnittsbevölkerung. Durch Therapien mit Wachstumshormonen können sechs bis acht Zentimeter aufgeholt werden, sodass dann eine Körpergröße von 150 Zentimetern erreicht wird.

sind ebenfalls üblich, wobei eine japanische Studie berichtet, dass dies bei etwa 50% der Männer mit Klinefelter der Fall ist (Okada et al., 2017). Spontanschwangerschaften treten selten bei Menschen auf, bei denen Klinefelter diagnostiziert wurde, und der Prozentsatz der Männer, denen mit Techniken zur medizinisch begleiteten Fortpflanzung geholfen werden kann, ist ebenfalls sehr begrenzt.

Abgesehen davon haben Neugeborene mit Klinefelter-Syndrom in der Regel einen normalen Phänotyp (Kornman et al., 2018). Einige Männer mit Klinefelter sind etwas größer als der Durchschnitt. Sie können auch einige Lern- und Verhaltensschwierigkeiten haben. Menschen mit Klinefelter haben möglicherweise einen niedrigeren IQ als ihre Geschwister, aber er liegt normalerweise innerhalb der normalen Werte. Klinefelter ist mit einem erhöhten Risiko für leichte Formen von Sprach- oder Sprachverzögerungen und Lernbehinderungen (Lesen und Schreiben) verbunden (Linden & Bender, 2002). Personen mit Klinefelter neigen dazu, weniger Muskelkraft zu haben; sie haben auch ein höheres Osteoporoserisiko wegen ihrer geringeren Knochendichte, bedingt durch hormonelle Ungleichgewichte und eine geringere Muskelkraft. Der Nutzen einer Hormonersatztherapie (Testosteroneinnahme) während der Pubertät ist jedoch umstritten.

Obschon einige Studien darauf hindeuten, dass eine frühzeitige Diagnose vorteilhaft ist (Mennuti et al., 2015) und das Wirkungsspektrum zum möglichen Erhalt der Fruchtbarkeit erweitert (Hanna et al., 2019), sind mehr wissenschaftliche Daten erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen (Groth et al., 2013). Viele Menschen mit Klinefelter-Syndrom können ein völlig normales Leben führen, weil das Syndrom bei manchen Menschen erst im fortgeschrittenen Alter oder überhaupt nicht diagnostiziert wird, zum Beispiel bei Fruchtbarkeitsproblemen (Herlihy, Gillam, et al., 2011). Die Lebensqualität von Menschen mit Klinefelter leidet unter den physischen und psychischen Umständen, die mit ihrem Zustand zusammenhängen (Skakkebaek et al., 2018), und wird als niedriger eingeschätzt als die der Allgemeinbevölkerung (Hanna et al., 2019).

2.3. Das Triple-X-Syndrom

Die Prävalenz des Triple-X-Syndroms wird auf 1 zu 1000 bei Frauen geschätzt (Otter et al., 2010), wobei etwa 10% der Fälle klinisch bestätigt wurden. Mädchen mit diesem Syndrom sind oft von großer Statur (Otter et al., 2010; Linden & Bender, 2002). Sie zeigen manchmal eine verzögerte Entwicklung der Fein- und Grobmotorik in der Kindheit und Pubertät. Als Erwachsene scheinen sie bei der Suche nach einer geeigneten Beschäftigung mit diesen Koordinationsproblemen konfrontiert zu sein (Otter et al., 2010). Ihr IQ ist tendenziell niedriger als der ihrer Geschwister, und sie leiden oft ihr Leben lang unter Sprachproblemen. Geringes Selbstwertgefühl und

Schwierigkeiten bei der Bildung sozialer Beziehungen sind wiederkehrende berichtete Probleme bei Frauen mit einem überzähligen X-Chromosom (Otter et al., 2010; Tartaglia et al., 2010).

Triple X ist jedoch, wie andere SAC, extrem variabel in seiner phänotypischen Expression, und nicht alle Triple-X-Träger werden die oben genannten Merkmale aufweisen. Darüber hinaus werden viele Mädchen und Frauen mit Triple-X-Syndrom nicht diagnostiziert. Es gibt noch viele Fragen zu Triple X, und weitere Forschung ist notwendig, um zu klären, wie sich Triple X auf betroffene Menschen auswirkt, wie ihnen besser geholfen werden kann und wie sie besser beraten werden können (Tartaglia et al., 2010).

2.4. Das Doppel-Y-Syndrom (Jacob-Syndrom)

Etwa 1 von 1000 lebend geborenen männlichen Babys hat einen XYY-Karyotyp. Sowohl physische als auch psychische Symptome einer überzähligen Y-Chromosom-Kopie wurden berichtet, aber die wichtigsten körperlichen Anomalien aufgrund von XYY kommen nicht häufig vor (Linden & Bender, 2002). Das häufigste körperliche Merkmal ist große Körpergröße: Einige Studien zeigen, dass XYY-Männer in der Regel mehr als 185 Zentimeter groß sind (Re & Birkhoff, 2015). Der IQ liegt tendenziell innerhalb der normalen Werte, kann aber etwas niedriger sein als der von Geschwistern (Linden & Bender, 2002). Bei Jungen mit Doppel-Y-Syndrom (auch Jacob-Syndrom genannt) ist das Risiko einer verzögerten Sprech- und Sprachentwicklung größer (Linden & Bender, 2002; Re & Birkhoff, 2015); häufiger sind auch Lernstörungen und Verzögerungen in der motorischen Entwicklung. Dieses Syndrom geht manchmal einher mit Problemen bei der Beherrschung von Impulsen und mit Wutanfällen in der Kindheit (Re & Birkhoff, 2015). Einige Autoren berichten, dass Männer mit einem Jacob-Syndrom eine normale Lebenserwartung haben, andere, dass sie wegen Problemen im Zusammenhang mit ihrem sozioökonomischen Status einen leichten Anstieg der Sterblichkeit aufweisen können (Re & Birkhoff, 2015). XYY wird oft nicht diagnostiziert.

2.5. Zusammenfassung

Im Großen und Ganzen beschreiben die Experten die meisten SCA als leichte Erkrankungen mit relativ wenigen schwerwiegenden körperlichen Anomalien, mit Ausnahme des Turner-Syndroms, das tendenziell mit einer höheren Morbidität verbunden ist. Eine kürzliche Überprüfung der Literatur hat gezeigt, dass Probanden mit einer geschlechtschromosomalen Trisomie (47, XXY, 47, XYY, 47, XXX) "eine größere Anfälligkeit für Psychopathologien wie (Symptome) einer Autismus-Spektrum-Störung, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen, Angstzustände, Depressionen und in geringerem Maße psychotische Störungen haben" (van Rijn, 2019). Jede SCA

weist jedoch eine extreme phänotypische Variabilität auf. Die meisten phänotypischen Merkmale, die mit SAC assoziiert werden, sind bekannt, aber "grundlegend verzerrt durch die Überrepräsentation von Probanden mit schwerer klinischer Beteiligung, atypischer Entwicklung, Verhaltensproblemen oder anderen klinischen Störungen" (Mennuti et al., 2015). In Bezug auf das Klinefelter-Syndrom sagte beispielsweise ein vom Ausschuss angehörter Experte: "Wir haben es mit ausgezeichneten, aber auch mit besorgniserregenden Fällen zu tun." Dies deutet darauf hin, dass die Ärzte mit Klinefelter-Patienten mit Fruchtbarkeitsproblemen konfrontiert werden, die aber ansonsten ein normales Leben führen, und mit Männern mit schweren Symptomen in einem frühen Lebensstadium (Bourke et al., 2014).

3. Bestandsaufnahme des pränatalen Screenings

Der vorgeburtliche SCA-Nachweis ist nicht neu. SCA mit pränatalen phänotypischen Expressionen können bei fetalen Ultraschalluntersuchungen identifiziert werden (z. B. erhöhte Nackentransparenz, abnormale Flüssigkeitsansammlung). Eine SCA kann auch zufällig bei einer Karyotypisierung oder einer Molekularanalyse nach einer Amniozentese oder einer CVS für eine andere Indikation entdeckt werden.

1997 waren Lo et al. die ersten, die das Vorhandensein von freier fetaler DNA in mütterlichem Plasma und Serum beschrieben haben (Dennis Lo et al., 1997). Nach kontinuierlichen Veränderungen der Plazenta wird cfDNA eliminiert und gelangt in den Blutkreislauf der Mutter (Bianchi et al., 2014). Fraktionen, die diese cfDNA enthalten, können im mütterlichen Kreislauf nachgewiesen und mit NIPT auf Chromosomenanomalien analysiert werden.

Die ständigen Fortschritte der modernen Genetik und Bioinformatik haben die Entwicklung mehrerer NIPT-Techniken zur Analyse von cfDNA ermöglicht. Diese lassen sich je nach Anwendungsgebiet in zwei Hauptansätze einteilen: Entweder werden spezifische Chromosomen gezielt analysiert (CSS), oder alle Chromosomen werden als Ganzes analysiert. Chromosomenspezifische Sequenzierung (CSS) ist der gezielte Ansatz, der nach Auffälligkeiten sucht, die insbesondere ausgewählte Chromosomen betreffen. In den frühen Jahren der NIPT wurden die Chromosomen 21, 13 und 18 auf diese Weise analysiert. Im Gegensatz dazu analysiert eine vollständige Genomanwendung (genomweit) *sämtliche* Chromosomen, auch die Geschlechtschromosomen. Labors, die diese Art von Tests an freiem fetalem ADN durchführen, identifizieren auch das Geschlecht des Fötus und die möglichen Aneuploidien ihrer Geschlechtschromosomen.

Testsensibilität, Testspezifität, falsch positive, falsch negative Ergebnisse und positive Vorhersagewerte sind wichtige Indikatoren für die NIPT-Genauigkeit. Während die Sensibilität eines Tests etwas aussagt über seine positiven Ergebnisse, die nachweisen, dass tatsächlich eine Erkrankung vorliegt ("true positives"), belegen falsch-negative Ergebnisse das Fehlen einer Erkrankung, auch dann, wenn die Testperson krank ist. Spezifität bezieht sich auf negative Testergebnisse, die das tatsächliche Fehlen einer Erkrankung nachweisen ("true negatives"), während falsch-positive Ergebnisse das Vorhandensein einer Erkrankung anzeigen, die nicht tatsächlich vorhanden ist. Der positive prädiktive Wert (PPV) bezieht sich auf den Anteil an positiven Ergebnissen, die wirklich *positive* Ergebnisse darstellen, und zeigt somit an, wie wahrscheinlich eine Erkrankung nach einem positiven Testergebnis ist. Der Nachweis von SCA mit cfDNA stellt ferner einige technische Herausforderungen dar, da ihre Zuverlässigkeit durch eine niedrige fetale Fraktion, durch mütterliche SCA oder Schwankungen der Anzahl Kopien (CNV), durch einen begrenzten Plazentamosaizismus oder mütterlichen Krebs beeinflusst werden kann (Mackie et al., 2017).

Obschon die chromosomenspezifische Sequenzierung (CSS) sehr genau ist, entscheiden sich die belgischen Humangenetikzentren für einen genomweiten Screening-Test, nicht zuletzt, weil er technisch einfacher ist als ein gezieltes genetisches Screening. Darüber hinaus hat das genomweite Screening eine höhere Sensibilität, während es seine Spezifität für geläufige chromosomale Aneuploidien beibehält, was zu weniger falsch negativen Ergebnissen führt (Fiorentino et al., 2017; Gil et al., 2017). Der Ausschuss fragt sich daher, ob die Verfügbarkeit und die Zugänglichkeit dieser Technologie an sich nicht die Faktoren sind, weswegen sie bevorzugt angewandt wird.

Verschiedene Autoren haben jedoch über einen geringen positiven prädiktiven Wert (PPV) von cfDNA-Analysen für SCA-Suchtests berichtet: "Der globale PPV erreicht 50%, aber der PPV ist weitaus geringer beim Turner-Syndrom (20%-30%). Zur Ermittlung der Detektionsrate muss bekannt sein, wie viele Fälle übersehen wurden. Da aber die meisten Kinder mit einer angeborenen SCA keine klinischen Anzeichen aufweisen und der Genotyp gesunder Neugeborener aus verständlichen Gründen nicht analysiert wird, kann die Detektionsrate nicht ermittelt werden" (Dondorp et al., 2018). Unter anderem wurde für das Turner-Syndrom ein PPV von 26 %, für Triple X ein PPV von 50% und für Klinefelter ein PPV von 86 % ermittelt (Petersen et al., 2017).

4. Rechtlicher Rahmen

In Anbetracht des Gegenstands des beantragten Gutachtens verweisen wir auf das Gutachten Nr. 66 vom 9. Mai 2016 über die ethischen Herausforderungen der nichtinvasiven pränatalen

Diagnose (NIPT) für Trisomie 21, 13 und 18, in dem der Ausschuss allgemeine juristische Überlegungen zu den NIPT anstellt (Beratender Bioethik-Ausschuss, 2016). Bemerkenswert ist, dass es weder nationale noch europäische spezifische gesetzliche Bestimmungen über die Akzeptanz der Berichterstattung über die Detektion geschlechtschromosomaler Aneuploidien (SCA) gibt.

Das Gesetz vom 22. August 2002 über die Rechte des Patienten verfügt, dass der Patient das Recht hat, alle relevanten Informationen zu erhalten, die er braucht, um seinen Gesundheitszustand und dessen wahrscheinliche Entwicklung zu verstehen (Art. 7), und bekräftigt auch sein Recht, nach entsprechender Aufklärung in einen von einem Berufspraktiker vorgeschlagenen Eingriff einzuwilligen (Art. 8). Der Ärztliche Verhaltenskodex verweist ebenfalls auf die Wahrung der menschlichen Würde und der Patientenautonomie (Art. 17), auf die Bedeutung einer korrekten, für den Patienten verständlichen Kommunikation (Art. 19) sowie auf sein Recht, vor seiner Einwilligung in irgendeinen Eingriff entsprechend aufgeklärt zu werden⁴.

Was den Schwangerschaftsabbruch angeht, verfügt Artikel 2 Ziffer 5 des Gesetzes vom 15. Oktober 2018 über den freiwilligen Schwangerschaftsabbruch, dass ein Schwangerschaftsabbruch aus medizinischen Gründen „über die zwölfwöchige Frist hinaus möglich ist, wenn die Fortsetzung der Schwangerschaft die Gesundheit der Frau ernsthaft gefährdet oder wenn feststeht, dass das erwartete Kind an einer besonders ernsthaften, zum Zeitpunkt der Diagnose als unheilbar anerkannten Krankheit leiden wird.“

Wenn bei einer pränatalen Diagnose eine besonders ernsthafte, als unheilbar anerkannte Krankheit festgestellt wird, kann die schwangere Frau (oder das Paar) einen Schwangerschaftsabbruch aus medizinischen Gründen beantragen. In diesem Fall holt der befasste Arzt die Meinung eines zweiten Arztes ein. Das Gesetz verlangt, dass sicher ist, dass das erwartete Kind an besagter Krankheit leiden wird. Für Wahrscheinlichkeit ist kein Platz. Außerdem muss das Kind bei der Geburt an der Krankheit leiden; eine Prädisposition für den Ausbruch einer bestimmten Krankheit reicht nicht aus.

Wie aus dem Gutachten Nr. 71 des Ausschusses vom 8. Mai 2017 über die Praxis des späten Schwangerschaftsabbruchs aus medizinischen Gründen hervorgeht, hat der Gesetzgeber es vorgezogen, keine Liste der Erkrankungen zu erstellen, die so schwerwiegend sind, dass sie einen späten Schwangerschaftsabbruch aus medizinischen Gründen erlauben (Beratender Bioethik-Ausschuss, 2017). Der Begriff der „besonders ernsthaften Erkrankung“ wird nirgendwo in der Gesetzgebungsarbeit oder in den Parlamentsannalen eindeutig definiert: Seine Tragweite ist daher

⁴ Siehe auch das Gutachten Nr. 66

nicht leicht einzuschätzen. Die Entscheidung, eine Schwangerschaft aus medizinischen Gründen spät abubrechen, beruht auf der Entscheidung und Entschlossenheit der Mutter (oder des Paares) und auf dem medizinischen Rat zweiter Ärzte.

Es gilt übrigens daran zu erinnern, dass es verboten ist, Forschungen oder Behandlungen an Embryonen im Hinblick auf die Geschlechtswahl durchzuführen, mit Ausnahme der Wahl zur Vermeidung geschlechtsgebundener Krankheiten (Artikel 5 Ziffer 5 des Gesetzes vom 11. Mai 2003 über die Forschung an Embryonen *in vitro*) und dass folglich die genetische Präimplantationsdiagnostik im Rahmen der medizinisch begleiteten Fortpflanzungen verboten ist, wenn mit der Diagnose das Geschlecht des Kindes bestimmt werden soll, außer wenn damit Embryonen beseitigt werden sollen, die an geschlechtsgebundenen Krankheiten leiden (Artikel 67 Ziffer 2 des Gesetzes vom 6. Juli 2007 über die medizinisch assistierte Fortpflanzung und die Bestimmung der überzähligen Embryonen und Gameten).

Natürlich muss im Zusammenhang mit vorliegendem Gutachten verfolgt werden, wie sich das Regelwerk in dieser Materie entwickelt hat⁵.

⁵ Ein Gesetzentwurf zur Lockerung der Bedingungen für einen freiwilligen Schwangerschaftsabbruch, der darauf abzielt, das Gesetz vom 15. Oktober 2018 zu diesem Zweck zu ändern, sieht vor, dass die Frist für die Durchführung eines freiwilligen Schwangerschaftsabbruchs von 12 auf 18 Wochen verlängert wird. Gleichzeitig würde Artikel 2, 5^e, des Gesetzes vom 15. Oktober 2018 dahin gehend geändert, dass ein Schwangerschaftsabbruch aus medizinischen Gründen nach Ablauf der gesetzlichen Frist von achtzehn Wochen möglich wäre, "wenn die Fortsetzung der Schwangerschaft eine ernsthafte Gefahr für die Gesundheit der Frau darstellt oder wenn nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft ein hohes Risiko besteht, dass das erwartete Kind an einer besonders schweren Krankheit leidet, die zum Zeitpunkt der Diagnose als unheilbar anerkannt ist". Es besteht nach wie vor Unsicherheit über die Definition einer schwerwiegenden Erkrankung und darüber, ob SCA als schwerwiegende Erkrankungen angesehen werden können, aber die Bedingung, dass diesbezüglich Gewissheit bestehen muss, wurde durch die Bestimmung ersetzt, dass ein hohes Risiko für eine solche schwerwiegende Krankheit bestehen muss.

Während der Vorbereitung des Gesetzentwurfs wurden zwei Änderungsanträge (Nr. 42 und 43) hinterlegt, die jeweils ein Verbot des Schwangerschaftsabbruchs aus Gründen einführen, die mit dem Geschlecht des ungeborenen Kindes zusammenhängen, ohne dass ein medizinischer Grund dafür vorliegt, oder wenn das Geschlecht des Fötus durch einen pränatalen Test bestimmt wird. In diesem Fall dürfen diese Informationen nicht vor Ablauf der zwanzigsten Woche der Amenorrhoe mitgeteilt werden, was der neu vorgeschlagenen Frist für einen Schwangerschaftsabbruch entspricht, es sei denn, es liegt ein medizinischer Grund dafür vor. In seinem Gutachten Nr. 67.122 vom 19. Juni 2020 zu diesem Gesetzentwurf Während der Vorbereitung des Gesetzentwurfs wurden zwei Änderungsanträge (Nr. 42 und 43) eingereicht, die jeweils ein Verbot des Schwangerschaftsabbruchs aus Gründen einführen, die mit dem Geschlecht des ungeborenen Kindes zusammenhängen, ohne dass ein medizinischer Grund dafür vorliegt, und die Bestimmung einführen, dass, wenn das Geschlecht des Fötus durch einen pränatalen Test bestimmt wird, Diese Informationen dürfen nicht vor Ablauf der zwanzigsten Woche der Amenorrhoe mitgeteilt werden, was der neu vorgeschlagenen Frist von 18 Wochen für den Schwangerschaftsabbruch entspricht, es sei denn, es liegt ein medizinischer Grund dafür vor. In seinem Gutachten Nr. 67.122 vom 19. Juni 2020 zu diesem Gesetzentwurf hat der Staatsrat entschieden, dass es sich um eine Einschränkung des Rechts auf Privatsphäre und des Rechts auf Information handelt, die ein legitimes Ziel verfolgt und sachdienlich und verhältnismäßig ist. Das Recht auf Privatleben umfasst das Recht auf Wissen und das Recht auf Nichtwissen, das Recht auf Selbstbestimmung und das Recht,

Hervorzuheben ist schließlich, dass das Recht, nicht zu wissen, ausdrücklich durch Artikel 7 § 3 des Gesetzes vom 22. August 2022 über die Patientenrechte geschützt wird, der besagt: „Die Information wird dem Patienten nicht erteilt, wenn er ausdrücklich darum bittet, es sei denn, die Nichtmitteilung dieser Information hat offensichtlich eine schwere Beeinträchtigung der Gesundheit des Patienten oder von Drittpersonen zur Folge [...].“ Gegebenenfalls kann die Ärzteschaft in der Krankenakte vermerken, dass die Patientin oder Dritte keinen Zugang zu dieser Information oder zu bestimmten Informationen haben möchten. Wenn schwangere Frauen in Belgien einem NIPT zustimmten, akzeptieren sie, dass möglicherweise sekundäre oder zufällige Entdeckungen gemacht werden (cf. infra, Punkt 5.1).

Das Recht, nicht zu wissen, ist relevant, wenn den künftigen Eltern eine systematische pränatale pangenomische Sequenzierung vorgeschlagen wird und das Screening-Panel umfangreicher ist, als sie es sich vorgestellt haben.

5. Ethische Betrachtungen

5.1. Sollen geschlechtschromosomale Aneuploidien (SCA) in das Standard-Screening einbezogen werden?

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist laut Ausschuss als Erstes zu klären, ob SCA zu den Krankheiten gehören sollen, nach denen bei einem Standard-NIPT gesucht werden soll. Die pangenomische Sequenzierung ist derzeit die meistverwendete Technik, aber eine gesellschaftliche Debatte hat vorher nicht stattgefunden. Der Unterschied zwischen dem Screening-Ziel und Zufallsentdeckungen ist daher verschwommen: SCA werden systematisch erfasst, weil das vollständige Genom gescreent wird, sie werden aber häufig als „zufällige Entdeckungen“ bezeichnet. Außerdem wird oft die Frage außer Acht gelassen, inwiefern pränatale Tests zuverlässige, nützliche und bedeutende SCA für die künftige Mutter (Eltern) liefern.

5.1.1. Zufällige oder antizipierte Entdeckungen

In Belgien werden die mit einem pangenomischen NIPT festgestellten SCA derzeit als „zufällig“ betrachtet, weil sie nicht ausdrücklich zum Screening-Gegenstand gehören. In seinem Gutachten Nr. 66 hat sich der Ausschuss mit dem Thema der Zufallsentdeckungen befasst und ist zu

Entscheidungen zu treffen. Das Recht auf Information umfasst das Recht, Informationen zu erhalten und weitergeben. Dies ist ein wechselseitiges Recht: Es geht um (1) das Recht auf Offenlegung von Informationen durch die Person, die über diese Informationen verfügt, und um (2) das Recht der Person, Informationen zu erhalten, über die sie nicht verfügt.

folgendem Schluss gekommen: „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“ (Beratender Bioethik-Ausschuss, 2016).

Im vorliegenden Gutachten ist der Begriff „Zufallsentdeckungen“ zweideutig, weil die genomweite Analyse die Vorzugsmethode für den NIPT ist. Bei den Diskussionen mit den Experten ist dem Ausschuss klar geworden, dass das, was den Patienten als Zufallsentdeckung des NIPT beschrieben wird, von den Klinikern und Labors, die an diesem Vorgang beteiligt sind, eindeutig antizipiert wird. Für den Ausschuss ist es problematisch, eine SCA als Zufallsentdeckung zu bezeichnen, wenn ihre Entdeckung augenscheinlich von den Klinikern vorweggenommen wird. Diese Situation steht im flagranten Widerspruch zur Bedeutung des Begriffs „Zufallsentdeckungen“. Als Zufallsentdeckungen werden medizinisch relevante Entdeckungen betrachtet, die *unfreiwillig* bei einem medizinischen Eingriff gemacht werden, der zu einem anderen Zweck durchgeführt wird. Denn selbst bei früheren Formen von pränatalen Diagnosen (cf. dem Karyotyp mit Markierung der G-Streifen) wurden die entdeckten SCA nicht als zufällig bezeichnet. Wenn pangenomische NIPT die Norm sind, sollten entdeckte SCA nicht als zufällig bezeichnet werden.

Der Unterschied zwischen einer Zufallsentdeckung und dem, was zum Screening-Spektrum gehört, hat in der Tat normative Konsequenzen. Wenn die Geschlechtschromosomen von vornherein analysiert werden, muss die Genetikberatung vor dem Test mehr Informationen über die SCA und die Tatsache enthalten, dass diese Bestandteil des Screenings sind. Da Entdeckungen zu erwarten sind, hält der Ausschuss es für wichtig, dass die künftigen Eltern im Voraus über die Möglichkeit informiert werden, dass solche Entdeckungen gemacht werden, statt sie vor vollendete Tatsachen zu stellen. Es geht hier um die Achtung des Rechts der Patientin auf Information und Einwilligung: Sie kann den NIPT nicht rechtsgültig zustimmen, wenn sie nicht vollständig über das informiert wurde, nach dem gesucht wird, im vorliegenden Fall über die Tatsache, dass bei der Analyse von Geschlechtschromosomen eine SCA entdeckt werden kann.

5.1.2. Verlässlichkeit und Gültigkeit

Die Antwort auf die Frage, ob es angebracht ist, mit einem Pränataltest nach Anomalien zu suchen (und darüber zu kommunizieren), hängt von verschiedenen Kriterien ab: von der Bewertung der Sensibilität des Pränataltests, von seiner Spezifität, von seinem positiven Vorhersagewert, vom Gesamtvorteil, den er bietet, und von der Akzeptanz der in Rede stehenden Krankheit in der Bevölkerung. Der geringe positive Vorhersagewert von cfDNA-Tests für bestimmte SCA (z.B. 45,X)

ist zweifellos ein Schwachpunkt im pränatalen SCA-Screening (siehe weiter unten) (Gil et al., 2017; Petersen et al., 2017; Zhang et al., 2017, 2019). Probleme dieser Art untergraben die oft zitierte Motivation, um den pangenomischen Ansatz der NIPT zu bevorzugen, nämlich invasive Tests zu vermeiden. Weil genomweite NIPT heute eine Realität sind, sollten wir uns wegen der Unsicherheit, die durch den geringen PPV für das Turner-Syndrom entsteht, zumindest die Frage stellen, ob dieser Wert in das Standard-Screeningpanel aufgenommen werden soll.

Wie bereits oben erwähnt, haben SCA außerdem einen extrem variablen Phänotyp. NIPT können Anomalien aufspüren, und Diagnostiktests können ein NIPT-Ergebnis bestätigen, aber Pränataltests sind kaum dazu geeignet, die Ernsthaftigkeit besagter Krankheiten einzuschätzen. Weil diese Befunde wenig schlüssig sind, sind sie keine große Empfehlung für ein pränatales SCA-Screening.

5.1.3. Potenzielle Vor- und Nachteile

Der Hauptgrund für die Einführung der NIPT war, dass sie die Anzahl und den Bedarf an invasiven pränatalen Tests reduzieren und somit auch das Risiko einer Fehlgeburt durch diese invasiven Tests verringern würde. Das Hinzufügen von SCA zum NIPT-Standard-Screening-Panel kann diese starke Reduzierung der Anzahl invasiver Tests zunichtemachen⁶. Ein positiver SCA-Befund nach einem NIPT stellt die schwangere Frau (das Paar) vor die Frage, ob sie möchte, dass das Ergebnis des cfDNA-Tests durch einen invasiven Test bestätigt wird und – danach – ob sie in dem Fall einen Schwangerschaftsabbruch ins Auge fasst oder nicht.

Ferner ist das Verhältnis zwischen den Vor- und Nachteilen eines pränatalen SCA-Screenings nicht überzeugend. Der Haupttrumpf eines Screenings ist, dass es eine frühe Diagnose ermöglicht. Laut einigen Studien kann die Frühfeststellung einer SCA – insbesondere bei einem Klinefelter- oder einem Turner-Syndrom – hilfreich sein, weil die Frühdiagnose einen frühzeitigen therapeutischen Eingriff ermöglicht, z.B. eine Hormonersatztherapie (Groth et al., 2013; Mennuti et al., 2015; Ross et al., 2000; Sybert & Mccauley, 2004). Vermutlich könnten sich diese Behandlungen positiv auf die neurologische Entwicklung und auf das psychosoziale Funktionsniveau auswirken. Dadurch könnte die Lebensqualität der Patienten mit diesem Syndrom verbessert werden (Groth et al., 2013; Mennuti et al., 2015).

Eine frühe klinische Diagnose nach der Geburt hat möglicherweise auch andere Vorteile, z.B. rechtzeitige Eingriffe zum Erhalt der Fruchtbarkeit. Sie könnte außerdem nichtklinische Vorteile haben, z.B. ein besseres Verständnis der Diagnose bei den Eltern, sodass sich diese besser an die

⁶ In Belgien wird die Erstattung teilweise nach der Logik berechnet, dass NIPT die Kosten für invasive Tests drücken würden und dass dieser Teil des Etats dazu dienen könnte, die NIPT zu erstatten.

Situation anpassen können. Eine besondere Herausforderung bei den SCA ist das, was manchmal als „Diagnoseodyssee“ bezeichnet wird. Dieser Begriff bedeutet, dass die Symptome nachgewiesen sind, dass aber nicht sofort eine zufriedenstellende Erklärung dafür gefunden werden kann, was oft zu jahrelangen Diagnosen führt. Dass es bei SCA zu Diagnoseodysseen kommt, hängt damit zusammen, dass deren Symptome gewöhnlich sehr subtil oder wenig ausgeprägt sind. Auch haben viele Berufspraktiker im Gesundheitswesen nur begrenzte aktualisierte Kenntnisse über SCA (Hanna et al., 2019). Eltern von Kindern mit frühen Symptomen eines Klinefelter-Syndroms, z.B. Sprech- oder Verhaltensproblemen, haben ihren Unmut über die lange Wartezeit und über die Anzahl Ärzte geäußert, die sie haben konsultieren müssen, bis die Diagnose vorlag. Eine Diagnose kann helfen, die Situation besser zu verstehen, und Mittel bereitzustellen, um gegen die Symptome anzugehen (Bourke et al., 2014).

Obschon die pränatale SCA-Diagnose dieses Risiko beseitigen kann (Samango-Sprouse et al., 2017), merkt der Ausschuss an, dass die lange Suche nach einer Diagnose nicht unbedingt mit einem pränatalen Screening enden muss. Es ist eher ein allgemeiner Appell an die Kliniker, wachsamer gegenüber SCA zu sein und ihren Informationsstand zu diesem Thema ständig zu aktualisieren. Der Ausschuss ist der Ansicht, dass die SCA mit einem systematischen postnatalen Screening gezielter identifiziert werden könnten als mit den NIPT.

Obschon pränatales SCA-Screening eine frühzeitige SCA-Behandlung und eine bessere Anpassung der künftigen Mutter (der künftigen Eltern) an die Situation ermöglicht (Samango-Sprouse et al., 2017), kann dieser erwartete Vorteil nach Auffassung des Ausschusses auch einen negativen Effekt haben. Donley et al. (2012) warnen vor einer möglichen Überinterpretation von Symptomen und vor einem übertriebenen Schutz durch die Eltern. Dadurch kann auch die Vertraulichkeit der genetischen Daten der künftigen Person verletzt werden (De Jong et al., 2011a; Deans et al., 2015; Donley et al., 2012; Hens, 2018). Wenngleich die psychosozialen Folgen des Heranwachsens mit einem SCA-Label noch ungenügend erforscht sind, haben einige Forscher auf die möglichen negativen Auswirkungen der Stigmatisierung, der Diskriminierung, eines negativen Selbstbildes oder eines Verlusts des Selbstwertgefühls (Dondorp et al., 2018) und einer Verschlechterung der Eltern-Kind-Beziehungen hingewiesen (Donley et al., 2012; Mennuti et al., 2015).

Man könnte geltend machen, dass die frühzeitigen Behandlungsmöglichkeiten und die sich daraus ergebende Aussicht auf eine bessere Gesundheit schwerer wiegen als diese Besorgnis. Es könnte nämlich als grobe Fahrlässigkeit gewertet werden, nicht gegen Gesundheitsrisiken mit schwerwiegenden Folgen anzugehen, die mit den vorhandenen Informationen und Techniken hätten vermieden werden können (Davis, 1997, Donley et al., 2012). Wenn es therapeutische Eingriffe wie Hormonersatztherapien gibt, die zum Beispiel die Lebensqualität von Patienten mit

einem Klinefelter- oder -Turner-Syndrom verbessern können, dann verliert das Argument der Vertraulichkeit der genetischen Daten an Gewicht.

Wie bereits oben angeführt, sind die positiven Auswirkungen einer pränatalen SCA-Diagnose und ihrer frühzeitigen Behandlung jedoch beim derzeitigen Kenntnisstand nicht eindeutig. Oft identifiziert das pränatale SCA-Screening lediglich (schwer zu interpretierende) Risikofaktoren, Krankheiten mit extrem unterschiedlichem Phänotyp, der von moderat bis asymptomatisch reicht, und therapeutische Behandlungen, die beim Fötus entweder nicht verfügbar oder nicht wirksam sind (Bianchi, 2015). Was die klinischen Vorteile betrifft; ist der Ausschuss der Meinung, dass die pränatale Identifizierung von Risikofaktoren im Vergleich zur (frühzeitigen) postnatalen Diagnose beim heutigen Kenntnisstand keinen Mehrwert in punkto Behandlung bringt.

5.1.4. Was wollen künftige Mütter (Eltern)?

Pränatales Screening, und insbesondere die NIPT, wurden als Mittel betrachtet, wohlüberlegte Fortpflanzungsmöglichkeiten bereitzustellen (De Jong et al., 2011b; Dondorp et al., 2015; van Schendel et al., 2014b). In seinem Gutachten Nr. 66 betonte der Ausschuss, Ziel eines pränatalen Screenings sei es, „schwängere Frauen über den Gesundheitszustand des Fötus zu informieren, damit sie autonome Fortpflanzungsentscheidungen treffen können“ (Beratender Bioethik-Ausschuss, 2016). Das formulierte Ziel war, „den Teilnehmern rationale Aktionsmöglichkeiten aufzuzeigen⁷ (Health Council of the Netherlands, 2008) und sie in die Lage zu versetzen, gut durchdachte Entscheidungen in punkto Abbruch oder Fortsetzung der Schwangerschaft zu treffen. Der Ausschuss stimmt dem breiten internationalen Konsens zu, dass der Zweck des pränatalen Screenings "nicht mit Blick auf seinen präventiven oder gesundheitlichen Nutzen formuliert werden sollte, sondern dem Einzelnen gültige Optionen bereitstellen sollte, aus denen er auswählen kann" (Health Council of the Netherlands, 2008).

Obwohl die Anzahl Studien über den Standpunkt der Frauen begrenzt ist, zeigen die meisten, dass viele Frauen nicht über die Tragweite von NIPT Bescheid wissen⁸. Eine jüngste australische Studie belegt, dass zum Beispiel der Wunsch nach einem SCA-Screening im Vergleich zu einem Screening nach Trisomie 21, 18 und 13, Taubheit etc. relativ gering ist (Bowman-Smart et al., 2019). Eine Studie von Agatista et al. über die Meinung der Frauen zum Screening und zu den SCA zeigt, dass viele von ihnen sehr wenig über SCA wissen und folglich nicht auf ein positives

⁷ In der niederländischen Fassung des Gutachtens Nr. 66 wurde der Begriff „rationale Aktionsmöglichkeiten“ als „zinnvolle handelingsopties“ formuliert.

⁸ Es gibt sogar noch weniger Studien, in denen auch der Standpunkt des Partners der Frau über die Tragweite von NIPT wiedergegeben wird.

Testergebnis vorbereitet sind. Viele sind jedoch bereit, ein pränatales SCA-Screening zu durchlaufen, um zu wissen, woran sie sind (Agatista et al., 2015). Parallel dazu wurde berichtet, dass einige Frauen, die sich einem pränatalen SCA-Test unterziehen wollten, im Nachhinein Bedauern äußern und glauben, dass ihre Schwangerschaft ruhiger hätte verlaufen können, wenn sie diese Information nicht erhalten hätten (Reiss et al., 2017; Samango-Sprouse et al., 2017). In der Studie von Van Schendel et al. (2014) haben gewisse Frauen angegeben, die Schwere einer Krankheit, die Lebensfähigkeit des Kindes und die Lebensqualität seien wichtige Anhaltspunkte bei der Entscheidung, ob eine Krankheit in das Spektrum eines pränatalen Screenings einbezogen werden sollte oder nicht (Van Schendel et al., 2014a).

Manche finden es hingegen nützlich, die Unsicherheit über den Gesundheitszustand eines Fötus so weit wie möglich einzuschränken. Der Ausschuss hält es daher für notwendig, auf die einzelnen Situationen von Paaren einzugehen, die ein Kind erwarten: junge Paare mit Fortpflanzungsproblemen, Paare mit mehreren Kindern, Schwangerschaften infolge von Fruchtbarkeitsbehandlungen, Alleinerziehende, Eltern mit eingeschränkten Fähigkeiten und Ressourcen für die Betreuung eines Kindes mit besonderen Bedürfnissen, sei es aus Gesundheitsgründen, wegen der Anwesenheit anderer Kinder oder wegen wirtschaftlicher Schwierigkeiten. Diese Vielfalt spricht für ein selektives SCA-Screening bei Personen, die dies möchten, nach umfassender Aufklärung über die Testmöglichkeiten und die Risiken bei den Krankheiten, die das Screening nachweisen kann; das bedeutet aber nicht, dass es automatisch zum Standard-Screening gehören sollte, wie dies derzeit der Fall ist, wo doch noch keine gesellschaftliche Debatte über dieses Thema stattgefunden hat.

Darüber hinaus haben wir ein wichtiges zugrunde liegendes Problem ignoriert, wenn wir das Autonomieprinzip als Ziel des pränatalen Screenings nehmen. Wie Dondorp et al. feststellen, „hilft reproduktive Autonomie uns nicht bei der Antwort auf die immer wichtigere Frage, welches Ziel pränatales Screening verfolgen sollte“ (Dondorp et al., 2018). Der Ausschuss stellt fest, dass der Schwerpunkt beim pränatalen Screening derzeit hauptsächlich auf den technologischen Möglichkeiten liegt (Verfügbarkeit von Amniozentese und Karyotypisierung als diagnostischer Test). Das Screening nach Trisomie 21 zum Beispiel ist zu einer Praxis geworden, die wir normalerweise nicht in Frage stellen. Die Entscheidung, Trisomie 21 in das Screening aufzunehmen, scheint uns hauptsächlich auf der Tatsache zu beruhen, dass dieser Zustand leicht zu erkennen ist; sie ist aber nicht das Ergebnis einer gründlichen ethischen Auseinandersetzung über die Bedeutung des Screenings nach Trisomie 21. Auf demselben Denkprozess fußt anscheinend die Entscheidung (oder eher die fehlende Entscheidung), auch SCA in das pränatale Screening aufzunehmen. Die Bürger haben eine gewisse Vorstellung, was Trisomie 21 bedeutet;

dies ist aber nicht der Fall bei SCA-Krankheiten, von denen die Gesellschaft keine übereinstimmende Vorstellung hat.

Für den Ausschuss ist nicht ersichtlich, warum reproduktive Autonomie gleichbedeutend mit unbeschränktem Zugang zu allen Risikoinformationsquellen sein sollte. Der Ausschuss ist aber auch der Ansicht, dass es keinen Grund gibt, pränatales Screening auf Krankheiten wie Trisomie 21, 13 und 18 zu beschränken, da es andere, genau so ernsthafte Krankheiten geben könnte. Bei weniger aggressiven oder extrem variablen Krankheiten ist es für den Ausschuss jedoch nicht selbstverständlich, dass alles was, gewisse Personen als Grund für einen selektiven Schwangerschaftsabbruch betrachten, eine systematische Einbeziehung in ein pränatales Screening rechtfertigt.

Für den Ausschuss sind die Rechtfertigungsgründe für ein „standardmäßiges“ pränatales SCA-Screening nicht selbstverständlich; wie die Eltern die Ernsthaftigkeit der SCA einschätzen, scheint größtenteils von den medizinischen Prognosen abzuhängen (Jeon et al., 2012), die erwiesenermaßen auch die Entscheidungen beeinflussen, die Schwangerschaft abzubrechen. Verschiedene Studien zeigen – und das ist interessant –, dass die Anzahl Schwangerschaftsabbrüche im Falle der SCA nach unten tendiert. Eine japanische Studie berichtete über 40,8 % Schwangerschaftsabbrüche bei geschlechtschromosomalen Aneuploidien (47,9 % bei 45,X, 39,1 % bei 47,XXY, 7,1 % bei 47,XXX und 42,9% bei 47,YYY). (Nishiiyama et al., 2016). Zwei französische Studien mit Analysen der Pränataldiagnosen bei Klinefelter- und Turner-Syndromen zwischen 1985 und 2009 zeigen einen Rückgang der Schwangerschaftsabbrüche beim Klinefelter-Syndrom (Gruchy et al., 2011) und beim Turner-Syndrom (Gruchy et al., 2014). Dieser Abwärtstrend geht einher mit einem bessern Verständnis der klinischen Entwicklung dieser Krankheiten. Wie bereits oben hervorgehoben, fußten die klinischen Darstellungen früher auf einer Überrepräsentation der schwerwiegendsten Fälle (Mennuti et al., 2015). Es ist nicht unwahrscheinlich, dass eine bessere Kenntnis der SCA-Diagnose und -Prognose zu weniger Schwangerschaftsabbrüchen führen wird und dass die Motivation, sie zu nachzuweisen, daher zurückgehen wird. Vorsicht ist geboten, was die mögliche SCA-Übermedikalisierung und die Idee angeht, jede zahlenmäßige Anomalie weise auf eine ernsthafte Krankheit hin (wo doch viele Leute mit einer SCA ein ganz normales Leben führen), insbesondere wenn die angehenden Eltern darüber informiert sind. Nichtsdestoweniger ist ein Großteil der Personen mit einem Turner- oder Klinefelter-Syndrom unfruchtbar; ihnen kann mit den medizinisch begleiteten Fortpflanzungstechniken oft nicht geholfen werden.

5.2. Entscheidung nach Aufklärung

Im Lichte der obigen Feststellungen ist der Ausschuss der Ansicht, dass das SCA-Screening nicht Bestandteil eines Standard-NIPT-Screenings samt Berichterstattung sein sollte. Der Ausschuss will dem übertriebenen, potenziell schädlichen Screening samt Berichterstattung entgegenwirken und unterstreicht die Notwendigkeit eines gesellschaftlichen Denkprozesses über dieses Thema.

Der Ausschuss merkt jedoch an, dass die SCA auch mit anderen Pränataltests als NIPT-Screening – zum Beispiel mit der Amniozentese und der Chorionottenbiopsie - nachgewiesen werden können und dass ständig darüber berichtet wird. Dies bedeutet, dass in diesem Kontext den Eltern die Entscheidung überlassen bleibt, ob sie die Informationen erhalten möchten oder nicht und ob sie auf dieser Grundlage die Schwangerschaft abbrechen oder nicht.

Hinzu kommt, dass viele Pränataltests heute durch genomweites Sequenzieren durchgeführt werden und dass dabei SCA nachgewiesen werden, mit oder ohne Wissen der angehenden Eltern. Wie oben dargelegt, bleibt der Ausschuss bei seinem Standpunkt, dass SCA nicht in das Standard-Screening aufgenommen werden sollten; SCA-Screening kann aber weiterhin in bestimmten Laborberichten vorgeschlagen oder Personen als Screening-Option angeboten werden, die über die Risiken im Zusammenhang mit SCA informiert sein möchten. Für diesen Fall schlägt der Ausschuss vor, dass im Vorfeld strikte Auflagen für die Bereitstellung von Informationen und für die Einwilligung beschlossen werden und dass die Abläufe für die Bereitstellung hochwertiger Informationen eingehalten werden, was bei Sprechstunden Zeit braucht (siehe Punkt 5.21).

5.2.1. Wahrung der Autonomie und Einwilligung nach Aufklärung

Der Ausschuss weist darauf hin, dass die Informationen über die NIPT, unter anderem über das SCA-Screening, oft inadäquat oder unzulänglich sind. Welcher Test bei der schwangeren Frau eingesetzt wird, ein genomweites Screening oder ein gezielteres Screening, hängt außerdem vom Krankenhaus, vom behandelnden Arzt oder von den Tests ab, die die Labors vorschlagen. Generell wird dem Patienten nicht mitgeteilt, welcher Test ausgesucht wurde und welche vielschichtigen Implikationen diese Wahl hat; a fortiori wird er nicht darin eingebunden. Vor dem Hintergrund der rasanten technologischen Entwicklung ist das Nachdenken darüber, was eine gute Gesundheitspraxis ausmacht, von größter Bedeutung. Eine gute Information der Patienten und ein einfacher Zugang zu Informationen und Unterstützung sollten als das Herzstück einer guten Versorgung angesehen werden.

Angehende Eltern, die vor der Entscheidung stehen, ob sie einen NIPT durchführen lassen oder nicht, erhalten heute nur begrenzte Ratschläge zu diesem Thema. Eine aktuelle systematische

Übersichtsstudie zeigt, dass viele schwangere Frauen mit der Qualität der Informationen, die sie in der klinischen Beratung erhalten, unzufrieden sind (Cernat et al., 2019). Das medizinische Personal verfügt nicht über die Ressourcen und die Zeit, um detaillierte Informationen über die Komplexität eines NIPT bereitzustellen. Der Ausschuss warnte in seiner Stellungnahme Nr. 66 davor: "Für die Gesundheitsdienstleister bedeutet das wahrscheinlich weniger Zeit für die Beratung und für die Patienten und weniger Zeit, die Informationen über den Test und dessen Implikationen zu verarbeiten". (Beratender Bioethik-Ausschuss, 2016).

Das erhöht das Risiko einer sogenannten „Screeningfalle“: Hiermit ist gemeint, dass angehende Eltern nach Bekanntgabe der Screening-Ergebnisse ihre Teilnahme bereuen, weil das Screening Befunde geliefert hat, die sie lieber nicht erfahren hätten. Dies geschieht gewöhnlich in der Regel in einem Kontext, in dem der NIPT zur Routine geworden ist und unzureichende Informationen bereitgestellt werden.

Nach Auffassung des Ausschusses sind angehende Eltern derzeit nicht ausreichend beraten und nicht darauf vorbereitet, die Implikationen potenzieller Befunde ohne Bezug zu Trisomie 21, 13 und 18 zu verstehen. Dies gilt für SCA, aber auch für die mütterlicherseits übertragene Muskeldystrophie von Duchenne, für Mutterkrebs, für Copynumber-Variationen und für viele sonstige Krankheiten. Der Ausschuss ist davon überzeugt, dass vorrangig die Einwilligung in den NIPT nach umfassender Erklärung sichergestellt werden muss, will man es ernstmeinen mit der reproduktiven Autonomie. Das erfordert ausreichende Kenntnisse und ausreichendes Verständnis der zu treffenden Entscheidung sowie die Anwendung persönlicher Werte und die Durchsetzung persönlicher Überzeugungen (Beulen et al., 2016; Marteau et al., 2001). Zu den relevanten Kenntnissen gehören unter anderem Informationen über den Test und die von ihm gescreenten Krankheiten, das Testverfahren, mögliche Testergebnisse, die Implikationen eines „erhöhten Risikos“, was es mit der diagnostizierten Krankheit auf sich hat und wie diese das Leben des künftigen Kindes, seiner Eltern und seiner Familie beeinträchtigen kann. Gezielte Aufklärung sowohl für Betreuer als auch für zukünftige Eltern ist entscheidend (Chitty et al., 2018).

Der Ausschuss betont, wie wichtig eine Beratung vor dem Test ist, um das Recht der werdenden Eltern auf Nichtwissen zu gewährleisten. Eine Beratung vor dem Test kann werdenden Eltern helfen zu verstehen, welche Art von genetischen Informationen sie erhalten können, welche möglichen Auswirkungen genetische Störungen auf das zukünftige Kind haben und welche Auswirkungen es hat, über sie Bescheid zu wissen. Das Aneignen genetischer Kenntnisse über den Fötus durch die Eltern kann jedoch einen Eingriff in die genetische Privatsphäre des potenziellen zukünftigen Kindes darstellen und indirekt auch das Recht des zukünftigen Kindes auf Nichtwissen beeinträchtigen. Vor diesem Hintergrund fragt der Ausschuss, ob nicht alternative

Einwilligungsmodelle entwickelt werden sollten, die das Recht auf Nichtwissen und das Recht auf Information in gleichem Maße berücksichtigen. Darüber hinaus bedarf es weiterer Überlegungen und Diskussionen, um den Wert des Interesses der zukünftigen Person in diesem Zusammenhang zu bestimmen und um herauszufinden, inwieweit es gerechtfertigt ist, dieses Interesse zu schützen.

5.2.2. Das Risiko der Informationsüberlastung

Der Ausschuss stellt fest, dass es immer schwieriger werden wird, eine angemessene Einwilligung nach Aufklärung zu gewährleisten, wenn SCA (und in Zukunft andere gutmütige genetische Krankheiten) zu den (optionalen) Screening-Optionen hinzugefügt werden. Die Anzahl schwieriger Entscheidungen für zukünftige Eltern nimmt erheblich zu und kann somit den Entscheidungsprozess rund um den NIPT negativ beeinflussen (Den Jong et al., 2010).

Je mehr nach Krankheiten gescreent wird, desto größer ist die Informationslast. Irgendwann wird es unmöglich sein, zukünftige Eltern bei Routineterminen auf angemessene, einfühlsame Weise über jede nachgewiesene Krankheit zu informieren. Die Menge an Informationen und die damit verbundenen Entscheidungen werden so kompliziert sein, dass sie nicht mehr ausreichend verstanden werden und dass von einer fundierten Entscheidung nicht mehr die Rede sein kann (Beulen et al., 2015; Donley et al., 2012; van Schendel et al., 2014a). Wie bei vielen anderen, durch pränatales Screening entdeckten genetischen Krankheiten (unter anderem beim Down-Syndrom), erhöhen die phänotypische Variabilität der SCA und der wenig schlüssige Charakter der pränatalen Vorhersagen erheblich die Informationslast (Fleddermann et al., 2019; Linden & Bender, 2002).

Um Transparenz und eine fundierte Entscheidungsfindung zu gewährleisten, sind nach Ansicht des Ausschusses mehr Investitionen erforderlich, um auf verschiedene Weise, einschließlich Beratung, mehr Unterstützung zu leisten. Dazu gehört zumindest eine Anpassung der Pre-Test-Beratung, damit zukünftige Eltern auf zugängliche Weise angemessene Informationen über die Tragweite der NIPT erhalten und im Voraus entscheiden können, welche Art von Informationen sie erhalten möchten. Neuere Forschungen zeigen, dass Beratung oder Entscheidungsunterstützung den Entscheidungsprozess verbessert und dass eine Kombination aus beidem zu den besten Ergebnissen führt (Carlson et al., 2019). Eine niederländische Studie hat festgestellt, dass eine multimediale Hilfe bei einer webbasierten Entscheidung den werdenden Eltern hilft, eine fundierte Entscheidung über NIPT nach Chromosomabweichungen hat.

Der Ausschuss hält es für dringend notwendig zu prüfen, welche Arten von Unterstützung im belgischen Kontext als angemessen angesehen werden. Aus dieser Überprüfung heraus sollten praktische und institutionelle Vorgehensweisen abgeleitet werden, wie die

Entscheidungsinstrumente für pränatale Tests im Allgemeinen und für SCA im Besonderen neu organisiert und umgesetzt werden sollten. Es wurde auch vorgeschlagen, allgemeine Einwilligungserklärungen auszuarbeiten, die eine fundierte Entscheidungsfindung auf der Grundlage von Krankheitskategorien ermöglichen (Dondorp et al., 2012).

Angesichts des eindeutigen Bedarfs an genetischer Beratung und personalisierter Unterstützung für zukünftige Eltern, die sich für ein pränatales Screening entscheiden müssen, sollte die Regierung die notwendigen Mittel bereitstellen, damit die Unterstützung tatsächlich allen Paaren zugänglich wird, bevor sie die Entscheidung treffen, ob sie sich dem Screening unterziehen oder nicht, und nachdem das Screening durchgeführt wurde.

Der Ausschuss möchte auch den sozialen Kontext ausleuchten, der reproduktive Entscheidungen beeinflussen kann. Obwohl der Ausschuss die elterliche Autonomie bei solchen Entscheidungen nicht in Frage stellt, ist er sich bewusst, dass die Erweiterung der oben beschriebenen technischen Möglichkeiten des pränatalen Screenings Auswirkungen auf die gesellschaftlichen Erwartungen in punkto "Normalität", ein "normales" Kind und ein "lebenswertes" Leben haben kann. Ein wiederkehrendes Problem beim pränatalen Screening ist die Bedeutung und die Rolle von Personen, die von der "Norm" in der Gesellschaft abweichen. In diesem Zusammenhang wurden Begriffe wie "Genetisierung" und "Medikalisierung" verwendet, um Trends in Medizin und Forschung zu beschreiben, die Individuen auf ihre genetische Veranlagung, ihre Krankheit oder ihre Behinderung reduzieren. Diese Perspektiven gehen davon aus, dass Abweichungen von der Norm behandelt und "repariert" werden müssen. Dies kann zu einer abnehmenden Toleranz für Menschen mit Behinderungen oder für andere wahrgenommene Normabweichungen führen und in solchen Fällen den sozialen Druck erhöhen, Schwangerschaften abzuberechen.

6. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

In Beantwortung der Frage, ob SCA-Ergebnisse gemeldet werden sollten, möchte der Ausschuss betonen, dass diese Frage voraussetzt, dass ein Screening nach diesen Krankheiten durchgeführt werden müsste. Dies ist aber nicht unbedingt der Fall, weder technisch noch ethisch: Würde anstelle des derzeit verwendeten genomweiten Ansatzes ein gezieltes Genomscreening durchgeführt, würden diese Anomalien nicht automatisch identifiziert. Auf ethischer Ebene wirft die Absicht, nach SCA zu suchen oder SCA in das Standard-Screening aufzunehmen, Fragen auf.

In diesem Gutachten vertritt der Ausschuss die Auffassung, dass es zu wenig Argumente für die Einbeziehung von SCA in das standardmäßige pränatale NIPT-Screening und die Berichterstattung darüber gibt. Der Ausschuss stellt fest, dass es keine angemessene und umfassende öffentliche

Debatte zu diesem Thema gegeben hat. Der Ausschuss unterstreicht die Notwendigkeit aktueller Informationen über SCA für Kliniker, die Intensivierung der postnatalen Diagnostik und des Screenings, um so eine Diagnoseodyssee zu vermeiden und die Behandlung zu optimieren, wenn dies erforderlich ist und eine Behandlung verfügbar ist.

Wenn Frauen und Paare und die Ärzte, die sie beraten sollen, mit anormalen Testergebnissen konfrontiert werden, die im Gegensatz zum Screening nach den Trisomien 21, 13 und 18 von diesen Frauen und Paaren nicht explizit angefordert wurden, stellt sie dies vor schwierige und heikle ethische Entscheidungen in einem äußerst schwierigen psychologischen Kontext.

Obwohl die Beurteilung der Schwere einer Erkrankung immer bis zu einem gewissen Grad subjektiv ist, kann diskutiert werden, ob einige dieser Zustände als "extrem ernste Krankheit" eingestuft werden können, die einen späten Schwangerschaftsabbruch rechtfertigt. Dies gilt für die beschriebenen SCA, aber erst recht für andere auf diese Weise identifizierbare genetische Defekte, die nur die Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Anomalie erhöhen oder mit Erkrankungen verbunden sind, die erst zu einem späteren Zeitpunkt im Leben zu einer Erkrankung führen können (z. B. ein erhöhtes Krebsrisiko). Die Frage der moralischen Annehmbarkeit eines Schwangerschaftsabbruchs bei den oben genannten Erkrankungen sprengt den Rahmen dieses Gutachtens.

Der Ausschuss ist aber der Ansicht, dass Frauen (und Paare) über die Möglichkeit eines SCA-Screenings informiert werden sollten und sich auch für ein SCA-Screening entscheiden können, nachdem sie angemessen informiert wurden. Wenn aufgrund der Wahl von Frauen oder Paaren SCA in optionalen (nichtinvasiven) pränatalen Tests einbezogen werden, sollten die Ergebnisse den Eltern auf verständliche und nuancierte Weise mitgeteilt werden. Der Ausschuss ist der Ansicht, dass eine qualitativ hochwertige Beratung vor und nach dem Test unerlässlich ist, um sicherzustellen, dass zukünftige Eltern Entscheidungen treffen, bei denen sie sich später wohl fühlen. Dies erfordert überschaubare Informationen über den Gesamtzweck und den Umfang des Screenings, die Methode, die Zuverlässigkeit und Gültigkeit des Tests, die Notwendigkeit, im Falle eines positiven Ergebnisses einen invasiven pränatalen Test durchzuführen, Klarheit darüber, was die Ergebnisse bedeuten können, und Informationen, die über die medizinische Beschreibung der Erkrankungen hinausgehen, nach denen beim Screening gesucht wird. Der Ausschuss betont, dass diese erste Bedingung derzeit nicht ausreichend erfüllt ist. Für einen gleichberechtigten Zugang zu besseren Informationen vor dem Test muss möglicherweise in mehr Zeit, mehr Schulung und mehr Personal investiert werden. Wenn sich zukünftige Mütter (Eltern) für dieses optionale Screening entscheiden, sollten sie auch Zugang zu einer angemessenen Beratung nach

dem Test haben, damit sie die Testergebnisse und die Folgen eines positiven Befundes wirklich verstehen.

Referenzen

- Agatisa, P. K., Mercer, M. B., Leek, A. C., Smith, M. B., Philipson, E., & Farrell, R. M. (2015). A first look at women's perspectives on noninvasive prenatal testing to detect sex chromosome aneuploidies and microdeletion syndromes. *Prenatal Diagnosis*, *35*(7), 692–698. <https://doi.org/10.1002/pd.4594>
- Allyse, M., Minear, M. A., Berson, E., Sridhar, S., Rote, M., Hung, A., & Chandrasekharan, S. (2015). Non-invasive prenatal testing: A review of international implementation and challenges. In *International Journal of Women's Health* (Vol. 7, pp. 113–126). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S67124>
- Bender, B. G., Linden, M. G., & Harmon, R. J. (2001). Life adaptation in 35 adults with sex chromosome abnormalities. *Genetics in Medicine*, *3*(3), 187–191. <https://doi.org/10.1097/00125817-200105000-00007>
- Beulen, L., Van Den Berg, M., Faas, B. H., Feenstra, I., Hageman, M., Van Vugt, J. M., & Bekker, M. N. (2016). The effect of a decision aid on informed decision-making in the era of non-invasive prenatal testing: A randomised controlled trial. *European Journal of Human Genetics*, *24*(10), 1409–1416. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.39>
- Bianchi, D. W. (2015). Medicine: Progress and Challenges. *Nat Med.*, *18*(7), 1041–1051. <https://doi.org/10.1038/nm.2829>.From
- Bianchi, D. W., Lamar Parker, R., Wentworth, J., Madankumar, R., Saffer, C., Das, A. F., Craig, J. A., Chudova, D. I., Devers, P. L., Jones, K. W., Oliver, K., Rava, R. P., & Sehnert, A. J. (2014). DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *New England Journal of Medicine*, *370*(9), 799–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311037>
- Bourke, E., Snow, P., Herlihy, A., Amor, D., & Metcalfe, S. (2014). A qualitative exploration of mothers' and fathers' experiences of having a child with Klinefelter syndrome and the process of reaching this diagnosis. *European Journal of Human Genetics*, *22*(1), 18–24. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.102>
- Bowman-Smart, H., Savulescu, J., Mand, C., Gyngell, C., Pertile, M. D., Lewis, S., & Delatycki, M. B. (2019). "Is it better not to know certain things?": Views of women who have undergone non-invasive prenatal testing on its possible future applications. *Journal of Medical Ethics*, *45*(4), 231–238. <https://doi.org/10.1136/medethics-2018-105167>
- Carlson, L. M., Harris, S., Hardisty, E. E., Hocutt, G., Vargo, D., Campbell, E., Davis, E., Gilmore, K., & Vora, N. L. (2019). Use of a novel computerized decision aid for aneuploidy screening: a randomized controlled trial. *Genetics in Medicine*, *21*(4), 923–929. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0283-2>
- Chandrasekharan, S., Minear, M. A., Hung, A., & Allyse, M. A. (2014). Noninvasive Prenatal Testing Goes Global. *Sci Transl Med.*, *6*(231), 231. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Cernat, A., De Freitas, C., Majid, U., Trivedi, F., Higgins, C., & Vanstone, M. (2019). Facilitating informed choice about non-invasive prenatal testing (NIPT): A systematic review and qualitative meta-synthesis of women's experiences. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2168-4>
- Chitty, L. S., Hudgins, L., & Norton, M. E. (2018). Current controversies in prenatal diagnosis 2: Cell-free DNA prenatal screening should be used to identify all chromosome abnormalities. *Prenatal Diagnosis*, *38*(3), 160–165. <https://doi.org/10.1002/pd.5216>
- Belgischer Beratender Bioethik-Ausschuss (2005). Gutachten Nr. 33 vom 7. November 2005 über somatische und Keimgenmodifizierungen zu Therapie- und/oder Verbesserungszwecken
- Belgischer Beratender Bioethik-Ausschuss (2016). Gutachten Nr. 66 vom 9. Mai 2016 über die ethischen Herausforderungen der nichtinvasiven pränatalen Diagnose (NIPT) für Trisomie 21, 13 und 18

- Belgischer Beratender Bioethik (2017). Gutachten Nr. 71 vom 8. Mai über sexuellen Beistand für Menschen mit einer Behinderung
- Davis, D. S. (1997). Genetic dilemmas and the child's right to an open future. *The Hastings Center Report*, 27(2), 7–15. <https://doi.org/10.2307/3527620>
- De Jong, A., Dondorp, W. J., De Die-Smulders, C. E. M., Frints, S. G. M., & De Wert, G. M. W. R. (2010). Non-invasive prenatal testing: Ethical issues explored. *European Journal of Human Genetics*, 18(3), 272–277. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.203>
- De Jong, A., Dondorp, W. J., Frints, S. G. M., De Die-Smulders, C. E. M., & De Wert, G. M. W. R. (2011a). Advances in prenatal screening: The ethical dimension. *Nature Reviews Genetics*, 12(9), 657–663. <https://doi.org/10.1038/nrg3036>
- De Jong, A., Dondorp, W. J., Frints, S. G. M., De Die-Smulders, C. E. M., & De Wert, G. M. W. R. (2011b). Non-invasive prenatal diagnosis for aneuploidy: Toward an integral ethical assessment. In *Human Reproduction* (Vol. 26, Issue 11, pp. 2915–2917). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/humrep/der268>
- Deans, Z., Clarke, A. J., & Newson, A. J. (2015). For Your Interest? The Ethical Acceptability of Using Non-Invasive Prenatal Testing to Test “Purely for Information.” *Bioethics*, 29(1), 19–25. <https://doi.org/10.1111/bioe.12125>
- Dennis Lo, Y. M., Corbetta, N., Chamberlain, P. F., Rai, V., Sargent, I. L., Redman, C. W. G., & Wainscoat, J. S. (1997). Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*, 350(9076), 485–487. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02174-0)
- Dondorp, W., Clarke, A., & de Wert, G. (2018). Ethics of Cell-Free DNA-Based Prenatal Testing for Sex Chromosome Aneuploidies and Sex Determination. In *Noninvasive Prenatal Testing (NIPT)* (pp. 251–268). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814189-2.00015-3>
- Dondorp, W., De Wert, G., Bombard, Y., Bianchi, D. W., Bergmann, C., Borry, P., Chitty, L. S., Fellmann, F., Forzano, F., Hall, A., Henneman, L., Howard, H. C., Lucassen, A., Ormond, K., Peterlin, B., Radojkovic, D., Rogowski, W., Soller, M., Tibben, A., ... Cornel, M. C. (2015). Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: Challenges of responsible innovation in prenatal screening. *European Journal of Human Genetics*, 23(11), 1438–1450. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.57>
- Dondorp, W., Sikkema-Raddatz, B., de Die-Smulders, C., & de Wert, G. (2012). Arrays in postnatal and prenatal diagnosis: An exploration of the ethics of consent. *Human Mutation*, 33(6), 916–922. <https://doi.org/10.1002/humu.22068>
- Donley, G., Hull, S. C., & Berkman, B. E. (2012). Prenatal Whole Genome Sequencing: Just Because We Can, Should We? *Hastings Center Report*, 42(4), 28–40. <https://doi.org/10.1002/hast.50>
- Fiorentino, F., Bono, S., Pizzuti, F., Duca, S., Polverari, A., Faieta, M., Baldi, M., Diano, L., & Spinella, F. (2017). The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening. *Prenatal Diagnosis*, 37(6), 593–601. <https://doi.org/10.1002/pd.5053>
- Fleddermann, L., Hashmi, S. S., Stevens, B., Murphy, L., Rodriguez-Buritica, D., Friel, L. A., & Singletary, C. (2019). Current genetic counseling practice in the United States following positive non-invasive prenatal testing for sex chromosome abnormalities. *Journal of Genetic Counseling*, 28(4), 802–811. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1122>
- Gadsbøll, K., Petersen, O. B., Gatinois, V., Strange, H., Jacobsson, B., Wapner, R., Vermeesch, J. R., & Vogel, I. (2020). Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: A graphical presentation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 99(6), 722–730. <https://doi.org/10.1111/aogs.13841>
- Gil, M. M., Accurti, V., Santacruz, B., Plana, M. N., & Nicolaidis, K. H. (2017). Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. In *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (Vol. 50, Issue 3, pp. 302–314). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/uog.17484>

- Groth, K. A., Skakkebaek, A., Høst, C., Gravholt, C. H., & Bojesen, A. (2013). Klinefelter syndrome - A clinical update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *98*(1), 20–30. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2382>
- Gruchy, N., Vialard, F., Blondeel, E., Le Meur, N., Joly-Hélas, G., Chambon, P., Till, M., Herbaut-Graux, M., Vigouroux-Castera, A., Coussement, A., Lespinasse, J., Amblard, F., Jimenez, M., Lebel Roy Camille, L., Carré-Pigeon, F., Flori, E., Mugneret, F., Jaillard, S., Yardin, C., ... Leporrier, N. (2014). Pregnancy outcomes of prenatally diagnosed Turner syndrome: A French multicenter retrospective study including a series of 975 cases. *Prenatal Diagnosis*, *34*(12), 1133–1138. <https://doi.org/10.1002/pd.4439>
- Gruchy, N., Vialard, F., Decamp, M., Choiset, A., Rossi, A., Le Meur, N., Moiro, H., Yardin, C., Bonnet-Dupeyron, M. N., Lespinasse, J., Herbaut-Graux, M., Till, M., Layet, V., & Leporrier, N. (2011). Pregnancy outcomes in 188 French cases of prenatally diagnosed Klinefelter syndrome. *Human Reproduction*, *26*(9), 2570–2575. <https://doi.org/10.1093/humrep/der193>
- Hanna, E. S., Cheetham, T., Fearon, K., Herbrand, C., Hudson, N., McEleny, K., Quinton, R., Stevenson, E., & Wilkes, S. (2019). The Lived Experience of Klinefelter Syndrome: A Narrative Review of the Literature. *Frontiers in Endocrinology*, *10*(November), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00825>
- Health Council of the Netherlands. (2008). *Screening: between hope and hype*.
- Hens, K. (2018). Chromosome screening using noninvasive prenatal testing beyond trisomy-21: What to screen for and why it matters. In *Journal of Medicine and Philosophy* (Vol. 43, pp. 8–21). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/jmp/jhx030>
- Herlihy, A. S., Gillam, L., Halliday, J. L., & McLachlan, R. I. (2011). Postnatal screening for Klinefelter syndrome: Is there a rationale? *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, *100*(6), 923–933. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02151.x>
- Herlihy, A. S., Halliday, J. L., Cock, M. L., & McLachlan, R. I. (2011). The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: An Australian comparison. *Medical Journal of Australia*, *194*(1), 24–28. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2011.tb04141.x>
- Jeon, K. C., Chen, L. S., & Goodson, P. (2012). Decision to abort after a prenatal diagnosis of sex chromosome abnormality: A systematic review of the literature. *Genetics in Medicine*, *14*(1), 27–38. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822e57a7>
- Kornman, L., Palma-Dias, R., Nisbet, D., Scott, F., Menezes, M., Da Silva Costa, F., & McLennan, A. (2018). Non-Invasive Prenatal Testing for Sex Chromosome Aneuploidy in Routine Clinical Practice. *Fetal Diagnosis and Therapy*, *44*(2), 85–90. <https://doi.org/10.1159/000479460>
- Lagrou, K., Froidecoeur, C., Verlinde, F., Craen, M., De Schepper, J., François, I., & Massa, G. (2006). Psychosocial functioning, self-perception and body image and their auxologic correlates in growth hormone and oestrogen-treated young adult women with Turner syndrome. *Hormone Research*, *66*(6), 277–284. <https://doi.org/10.1159/000095547>
- Linden, M. G., & Bender, B. G. (2002). Genetic counseling for sex chromosome abnormalities. *American Journal of Medical Genetics*, *110*(1), 3–10. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10391>
- Mackie, F. L., Allen, S., Morris, R. K., & Kilby, M. D. (2017). Cell-free fetal DNA-based noninvasive prenatal testing of aneuploidy. *The Obstetrician & Gynaecologist*, *19*(3), 211–218. <https://doi.org/10.1111/tog.12388>
- Marteau, T. M., Dormandy, E., & Michie, S. (2001). A measure of informed choice. *Health Expectations*, *4*, 99–108. <https://doi.org/10.1046/j.1369-6513.2001.00140.x>
- Mennuti, M. T., Chandrasekaran, S., Khalek, N., & Dugoff, L. (2015). Cell-free DNA screening and sex chromosome aneuploidies. In *Prenatal Diagnosis* (Vol. 35, Issue 10, pp. 980–985). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/pd.4639>
- Miner, M. A., Lewis, C., Pradhan, S., & Chandrasekharan, S. (2015). Global perspectives on clinical adoption of NIPT. *Prenatal Diagnosis*, *35*(10), 959–967. <https://doi.org/10.1002/pd.4637>

- Morris, J. K., Alberman, E., Scott, C., & Jacobs, P. (2008). Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *European Journal of Human Genetics*, 16(2), 163–170. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201956>
- Nishiyama, M., Sekizawa, A., Ogawa, K., Sawai, H., Nakamura, H., Samura, O., Suzumori, N., Nakayama, S., Yamada, T., Ogawa, M., Katagiri, Y., Murotsuki, J., Okamoto, Y., Namba, A., Hamanoue, H., Ogawa, M., Miura, K., Izumi, S., Kamei, Y., & Sago, H. (2016). Factors affecting parental decisions to terminate pregnancy in the presence of chromosome abnormalities: a Japanese multicenter study. *Prenatal Diagnosis*, 36(12), 1121–1126. <https://doi.org/10.1002/pd.4947>
- Okada, H., Fujioka, H., Tatsumi, N., Kanzaki, M., Okuda, Y., Fujisawa, M., Hazama, M., Matsumoto, O., Gohji, K., & Arakawa, S. (2017). *Klinefelter 's syndrome in the male infertility clinic*. 14(4), 946–952.
- Otter, M., Schrander-Stumpel, C. T., & Curfs, L. M. (2010). Triple X syndrome: A review of the literature. *European Journal of Human Genetics*, 18(3), 265–271. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.109>
- Paduch, D. A., Fine, R. G., Bolyakov, A., & Kiper, J. (2008). New concepts in Klinefelter syndrome. *Current Opinion in Urology*, 18(6), 621–627. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e32831367c7>
- Petersen, A. K., Cheung, S. W., Smith, J. L., Bi, W., Ward, P. A., Peacock, S., Braxton, A., Van Den Veyver, I. B., & Breman, A. M. (2017). Positive predictive value estimates for cell-free noninvasive prenatal screening from data of a large referral genetic diagnostic laboratory. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(6), 691.e1-691.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.005>
- Re, L., & Birkhoff, J. M. (2015). The 47,XXY syndrome, 50 years of certainties and doubts: A systematic review. *Aggression and Violent Behavior*, 22, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.avb.2015.02.003>
- Reiss, R. E., Discenza, M., Foster, J., Dobson, L., & Wilkins-Haug, L. (2017). Sex chromosome aneuploidy detection by noninvasive prenatal testing: helpful or hazardous? *Prenatal Diagnosis*, 37(5), 515–520. <https://doi.org/10.1002/pd.5039>
- Ross, J., Zinn, A., & Mccauley, E. (2000). Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner Syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 6, 135–141.
- Salomon, L. J., Sotiriadis, A., Wulff, C. B., Odibo, A., & Akolekar, R. (2019). Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 54(4), 442–451. <https://doi.org/10.1002/uog.20353>
- Samango-Sprouse, C., Keen, C., Sadeghin, T., & Gropman, A. (2017). The benefits and limitations of cell-free DNA screening for 47, XXY (Klinefelter syndrome). *Prenatal Diagnosis*, 37(5), 497–501. <https://doi.org/10.1002/pd.5044>
- Skakkebak, A., Moore, P. J., Chang, S., Fedder, J., & Gravholt, C. H. (2018). Quality of life in men with Klinefelter syndrome: The impact of genotype, health, socioeconomics, and sexual function. *Genetics in Medicine*, 20(2), 214–222. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.110>
- Stochholm, K., Hjerrild, B., Mortensen, K. H., Juul, S., Frydenberg, M., & Gravholt, C. H. (2012). Socioeconomic parameters and mortality in Turner syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 166(6), 1013–1019. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1066>
- Sybert, V. P., & Mccauley, E. (2004). Turner's Syndrome. *N Engl J Med*, 351, 1227–1238.
- Tabor, A., Vestergaard, C. H. F., & Lidegaard. (2009). Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: An 11-year national registry study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 34(1), 19–24. <https://doi.org/10.1002/uog.6377>

- Tartaglia, N. R., Howell, S., Sutherland, A., Wilson, R., & Wilson, L. (2010). A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-8>
- van Rijn, S. (2019). A review of neurocognitive functioning and risk for psychopathology in sex chromosome trisomy (47,XXY, 47,XXX, 47, XYY). *Current Opinion in Psychiatry*, 32(2), 79-84. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000471>
- van Schendel, R. V., Kleinveld, J. H., Dondorp, W. J., Pajkrt, E., Timmermans, D. R. M., Holtkamp, K. C. A., Karsten, M., Vlietstra, A. L., Lachmeijer, A. M. A., & Henneman, L. (2014a). Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 22(12), 1345-1350. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.32>
- van Schendel, R. V., Kleinveld, J. H., Dondorp, W. J., Pajkrt, E., Timmermans, D. R. M., Holtkamp, K. C. A., Karsten, M., Vlietstra, A. L., Lachmeijer, A. M. A., & Henneman, L. (2014b). Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 22(12), 1345-1350. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.32>
- Wulff, C. B., Gerds, T. A., Rode, L., Ekelund, C. K., Petersen, O. B., & Tabor, A. (2016). Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: A national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 47(1), 38-44. <https://doi.org/10.1002/uog.15820>
- Zhang, B., Lu, B. Y., Yu, B., Zheng, F. X., Zhou, Q., Chen, Y. P., & Zhang, X. Q. (2017). Noninvasive prenatal screening for fetal common sex chromosome aneuploidies from maternal blood. *Journal of International Medical Research*, 45(2), 621-630. <https://doi.org/10.1177/0300060517695008>
- Zhang, B., Zhou, Q., Chen, Y., Shi, Y., Zheng, F., Liu, J., & Yu, B. (2019). High false-positive non-invasive prenatal screening results for sex chromosome abnormalities: Are maternal factors the culprit? *Prenatal Diagnosis*, 1-7. <https://doi.org/10.1002/pd.5529>

Das Gutachten wurde im verkleinerten Ausschuss 2019/2 „Genetik-NIPT“ vorbereitet, der wie folgt zusammengesetzt war:

Co-Vorsitzende	Co-Berichterstatter	Mitglieder	Vorstandsmitglied
P. Borry	A. Ravelingien	N. Bernheim	J. De Lepeleire
K. Solhdju	Ph. Lardinois	M. Dumont-Dagonnier	
		J.-M. Foidart	
		C. Herbrand	
		J. Libbrecht	
		M.-F. Meurisse	
		G. Pennings	
		M.-G. Pinsart	
		K. Sermon	
		C. Van Hul	

Sekretariat

S. Bertrand und V. Weltens

Angehörte Experten

Bettina Blaumeiser, Professor an der Universität Antwerpen, Zentrum für Genetische Medizin der UA – Leiter der Klinik für Genetische Medizin am UZA

Koen Devriendt, Professor für klinische Genetik an der KU Leuven – Fachgebiet: genetische Beratung, klinische Genetik, Fehlbildungen und genetische Grundlagen von Entwicklungsstörungen mit besonderem Augenmerk für geistige Behinderungen, Autismus und Fehlbildungen bei Herz und Nieren am Universitätskrankenhauses Leuven.

Cécile Brachet, Endokrinologin und beigeordnete klinische Leiterin des Kinderkrankenhauses Königin Fabiola

Jean De Schepper, Professor für Endokrinologie VUB – Leiter der Abteilung Kinderendokrinologie am Universitätskrankenhauses Brüssel – Ebenfalls tätig an der Turner-Klinik des Universitätskrankenhauses Gent und an der Klinefelter-Klinik des Universitätskrankenhauses Brüssel

Ständige außenstehende Expertin

Zoë Claesen, Master in Philosophie und Master of Bioethics-Studentin an der KU Leuven, unterzuchte die akademische Fachliteratur zur vorliegenden Thematik und half mit bei der Erstellung des Gutachtens

Dieses Gutachten kann auf der Internetseite www.belgiumnationalbioethicscommittee.be eingesehen werden.