

Niet-invasieve prenatale testen: detecteren van numerieke afwijkingen van geslachtschromosomen. Is het wenselijk om deze informatie mee te delen aan zwangere vrouwen?

✉ Z. CLAESEN, A. RAVELINGIEN, K. SOLHDJU, P. BORRY

15 februari 2022



[Bekijk hier de pdf-versie van dit artikel](#)

Inhoudsopgave

1. [Inleiding](#)
2. [Geslachtschromosomale aneuploidieën](#)

3. [State-of-the-art in prenatale screening](#)
4. [Ethische beschouwingen](#)
5. [Besluit en aanbevelingen](#)
6. [Dankwoord](#)
7. [Mededeling](#)
8. [Auteursverwijzing](#)
9. [Abstract](#)
10. [Samenvatting](#)
11. [Literatuur](#)

Inleiding

De niet-invasieve prenatale testen (NIPT) worden sinds 1 juli 2017 terugbetaald (vanaf de twaalfde week van de zwangerschap) voor alle zwangere vrouwen die een Belgische ziekteverzekering hebben. Tot voor kort liet de prenatale screening door middel van de NIPT (de eerste test die in het kader van prenatale screening wordt toegepast) toe om voornamelijk trisomie 21 (het syndroom van Down), alsook trisomieën 13 (het syndroom van Patau) en 18 (het syndroom van Edwards) op te sporen. De technologische vooruitgang heeft intussen een genomwijde toepassing van de NIPT mogelijk gemaakt, waardoor men daarnaast ook microdeleties, microduplicaties, zeldzame autosomale trisomieën, monogene aandoeningen en numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen kan detecteren.

De medische wereld debatteert momenteel over de vraag of het wenselijk is om een numerieke afwijking van het geslachtschromosoom bij de foetus mee te delen aan de zwangere vrouw wanneer dat als resultaat naar voren komt uit de genoombrede NIPT. Die vraag veronderstelt dat er gescreend zou moeten worden voor deze aandoeningen, wat echter niet noodzakelijk het geval is, noch op technisch, noch op ethisch vlak.

Geslachtschromosomale aneuploïdieën

Een normaal karyotype bevat 46 chromosomen (23 paar). In het DNA wordt ons geslacht bepaald door 1 paar geslachtschromosomen: XX voor vrouwen en XY voor mannen. Het kan echter ook gebeuren dat er een X-chromosoom ontbreekt of dat er een extra X- of Y-chromosoom aanwezig is (of deeltjes daarvan).

Geslachtschromosomale aneuploïdieën (SCA's) kunnen dus gedefinieerd worden als numerieke afwijkingen (of aneuploïdieën) van de X- en de Y-chromosomen (1). De meest voorkomende SCA's zijn 45, X (het syndroom van Turner of monosomie X), 47, XXY (het syndroom van Klinefelter), 47, XXX (het triple-X-syndroom) en 47, XYY (soms het 'syndroom van Jacob' of het 'dubbele-Y-syndroom' genoemd).

Over het algemeen beschrijven experts de meeste SCA's als milde aandoeningen met weinig ernstige fysieke afwijkingen. Alleen het syndroom van Turner is geassocieerd met een hogere morbiditeit.

Een recent overzicht gaf aan dat personen met een trisomie van de geslachtschromosomen (47, XXY, 47, XYY en 47, XXX) een “verhoogde kwetsbaarheid hebben voor psychopathologieën zoals (symptomen van) een autismespectrumstoornis, een aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis, angst, depressie en in mindere mate psychotische stoornissen” (2). Alle SCA’s vertonen echter een erg grote fenotypische variatie. De meeste fenotypische eigenschappen gelinkt aan SCA’s zijn goed gekend, maar het gaat hierbij “per definitie om een vertekening door de oververtegenwoordiging van personen met een ernstig klinisch beeld, een atypische ontwikkeling, gedragsstoornissen of andere klinische problemen” (3). De overgrote meerderheid van zowel personen met het syndroom van Turner als personen met het syndroom van Klinefelter ervaart vruchtbaarheidsproblemen.

State-of-the-art in prenatale screening

De NIPT-technieken waarmee men celvrij foetaal DNA (cfDNA) kan analyseren, kunnen ingedeeld worden in 2 categorieën volgens de reikwijdte van de analyses: ofwel worden bepaalde chromosomen doelgericht opgespoord voor analyse (chromosoomspecifieke sequencing), ofwel worden alle chromosomen - en dus ook de geslachtschromosomen - geanalyseerd (genoomwijde toepassing van de NIPT).

Hoewel chromosoomspecifieke sequencing erg accuraat is, kiezen de Belgische centra voor menselijke erfelijkheid toch voor een genoomwijde screening. Een van de redenen voor deze keuze is dat het technologisch gezien makkelijker is dan een doelgerichte screening van het genoom. De vraag stelt zich of het voorkeursgebruik van deze technologie vooral het gevolg is van de beschikbaarheid en de toegankelijkheid ervan.

De cfDNA-analyse vertoont een lage positief voorspellende waarde (PPV) voor SCA’s, met een algemene PPV van 50% en een veel lagere PPV voor het syndroom van Turner (20% tot 30%).

Ethische beschouwingen

SCA, een toevallige bevinding?

Tot nu toe beschouwt men SCA’s die door een genoombrede NIPT gedetecteerd worden als toevallige bevindingen omdat ze niet expliciet zijn opgenomen in de screeningsdoelstelling.

De notie van een toevallige bevinding is echter problematisch aangezien klinici en laboratoria hetgeen men aan de patiënten voorstelt als een toevallige bevinding van de NIPT duidelijk anticiperen bij de uitvoering van de NIPT met genoomwijde analyse.

Aangezien geslachtschromosomen tot de standaardanalyse behoren, is het belangrijk om toekomstige ouders op voorhand te informeren dat deze bevindingen vastgesteld kunnen worden in plaats van hen achteraf voor voldongen feiten te stellen.

Wanneer een genoombrede NIPT de standaard is, zou men een SCA-bevinding niet als toevallig mogen beschouwen. Aangezien geslachtschromosomen tot de standaardanalyse behoren, is het belangrijk om toekomstige ouders op voorhand te informeren dat deze bevindingen vastgesteld kunnen worden in plaats van hen achteraf voor voldongen feiten te stellen. Het gaat hier om de eerbiediging van het recht van de patiënte op geïnformeerde toestemming.

Moeten SCA's worden meegenomen in de aandoeningen waarop men standaard screent bij NIPT?

Er zijn 2 argumenten om numerieke afwijkingen van geslachtschromosomen niet standaard prenataal op te sporen.

De lage PPV van de NIPT voor SCA's zoals het syndroom van Turner (45, X) is een zwak punt. Bovendien hebben SCA's een sterk variabel fenotype.

De NIPT kan de aanwezigheid van een numerieke afwijking van een geslachtschromosoom detecteren en diagnostische tests kunnen een NIPT-resultaat bevestigen, maar prenatale tests (waaronder ook echografieën) kunnen de ernst van deze aandoeningen niet inschatten.

Volgens de huidige kennis zijn de positieve effecten van een prenatale diagnose en een vroege behandeling van SCA's onduidelijk. Prenatale SCA-bevindingen gaan vaak over (moeilijk te interpreteren) risicofactoren, aandoeningen met een extreem variabel fenotype en milde tot geen symptomen waarvoor er geen doeltreffende foetale therapeutische interventies bestaan (4). Uitgaand van het perspectief van het klinische voordeel biedt het prenataal identificeren van risicofactoren vandaag geen meerwaarde op het vlak van de behandeling in vergelijking met een (vroege) postnatale diagnose van SCA's.

Wat willen zwangere vrouwen?

Recent onderzoek geeft aan dat de wens om te screenen voor SCA's vrij beperkt is vergeleken met de wens om te screenen op trisomie 21, 18 en 13, doofheid, enz. (5). Veel vrouwen hebben weinig kennis over SCA's en zijn

dus niet voorbereid op een positief testresultaat. Toch willen veel vrouwen hier prenataal al op testen, gewoon om het te weten (6). Sommige vrouwen die prenataal op SCA's wilden testen, hadden achteraf spijt en veronderstelden dat ze een rustigere zwangerschap gehad zouden hebben zonder deze informatie (7, 8). Veel vrouwen gaven de ernst van een aandoening, de levensvatbaarheid van het kind en de levenskwaliteit aan als belangrijke elementen voor de beslissing of een bepaalde aandoening al dan niet opgenomen moest worden in het panel van een prenatale screening (9).

Sommige mensen vinden het niettemin waardevol om de onzekerheid over de gezondheid van een foetus zoveel mogelijk te beperken. Het is ook relevant om de diversiteit van de omstandigheden van zwangere koppels in beschouwing te nemen.

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

Betekent reproductieve autonomie onbeperkte toegang tot alle soorten risico-informatie?

De huidige focus van prenatale screening is voornamelijk gestuurd door de technologische mogelijkheden. Zo lijkt bijvoorbeeld de beslissing om trisomie 21 hierin op te nemen eerder gebaseerd op het feit dat deze aandoening gemakkelijk te detecteren is dan dat deze het resultaat is van een weloverwogen ethische deliberatie over het belang van screenen op trisomie 21. Hetzelfde lijkt te gebeuren met de beslissing (of eerder de non-beslissing) om ook SCA's op te nemen in de prenatale screening. Hierbij valt echter op te merken dat daar waar de meeste mensen zich wel een voorstelling kunnen maken van trisomie 21, dit niet het geval is bij syndromen gelinkt aan SCA's, waarvan gedeelde sociale representaties grotendeels onbestaande zijn.

Het is niet vanzelfsprekend dat reproductieve autonomie onbeperkte toegang tot alle soorten risico-informatie zou betekenen. Er is ook geen reden om een prenatale screening te beperken tot aandoeningen zoals trisomie 21, 13 en 18 aangezien er mogelijk andere aandoeningen zijn die even ernstig zijn.

Als het aankomt op mildere of sterk variabele aandoeningen, is het evenwel niet voor de hand liggend dat alles wat iemand mogelijk beschouwt als een reden voor selectieve abortus ook systematisch opgenomen zou moeten worden in de standaard prenatale screening.

Ouders schatten de ernst van SCA's hoofdzakelijk in op basis van medische prognoses die de beslissing beïnvloeden om de zwangerschap af te breken (10). Verscheidene onderzoeken tonen een dalende trend aan in het aantal zwangerschapsafbrekingen vanwege SCA's gelinkt aan een beter begrip van de klinische ontwikkeling van deze aandoeningen.

Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot de mogelijke overmedicalisering van SCA's en de perceptie dat elke numerieke afwijking een teken is van een ernstige pathologie.

Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot de mogelijke overmedicalisering van SCA's en de perceptie dat elke numerieke afwijking een teken is van een ernstige pathologie (hoewel veel mensen met een SCA een normaal leven leiden), vooral wanneer men aanstaande ouders hierover informeert. Toch blijft het een feit dat de overgrote meerderheid van de mensen met het syndroom van Turner of het syndroom van Klinefelter onvruchtbaar is en vaak niet geholpen kan worden met de technieken voor medisch geassisteerde voortplanting.

Strikte eisen wat betreft het verstrekken van informatie en toestemming

Toekomstige ouders die voor de beslissing staan om de NIPT wel of niet te laten uitvoeren, krijgen slechts beperkte counseling hierover en zijn onvoldoende voorbereid om de implicaties van mogelijke bevindingen naast trisomie 21, 13 en 18 te begrijpen. Dit geldt voor SCA's, maar ook voor maternaal dragerschap voor spierdystrofie van Duchenne, maternale kanker, 'copynumber'-variëaties en veel andere aandoeningen.

De geïnformeerde toestemming met de NIPT moet beter verzekerd worden als men de reproductieve autonomie ernstig neemt. Dit vereist voldoende kennis en begrip van de te nemen beslissing en het toepassen van persoonlijke waarden en overtuigingen (11, 12). Relevante kennis omvat onder meer informatie over de test en de gescreende aandoeningen, de procedure, de mogelijke testresultaten, een notie van wat een 'hoger risico' precies inhoudt, een idee van wat de gescreende aandoening omvat en de mogelijke impact ervan op het leven van het toekomstige kind, de ouder(s) en het gezin. Doelgerichte educatie voor zowel zorgverleners als toekomstige ouders is cruciaal (13).

Pretestcounseling kan aanstaande ouders helpen begrijpen welk soort genetische informatie er verkregen kan worden, wat de mogelijke implicaties van de genetische aandoeningen zijn voor het toekomstige kind en wat de gevolgen zijn van het feit dat men dit weet. Het verwerven van genetische kennis over de foetus door de ouders kan evenwel een inbreuk betekenen op de genetische privacy van het mogelijk toekomstige kind en kan, onrechtstreeks, ook afbreuk doen aan

het recht op niet-weten van het toekomstige kind. In dit licht rijst de vraag of er alternatieve toestemmingsmodellen ontwikkeld moeten worden die evenzeer rekening houden met het recht op niet-weten en het recht op informatie. Verder zijn meer reflectie en discussie nodig om de waarde van het belang van de toekomstige persoon in deze context vast te stellen en om te bepalen in hoeverre dit belang kan worden beschermd.

Geen informatiebelasting, maar daadwerkelijke ondersteuning

Hoe meer aandoeningen er gescreend worden, hoe hoger de informatiebelasting. Op een bepaald moment wordt het onmogelijk om toekomstige ouders tijdens routineafspraken te informeren over elke gescreende aandoening en dan vooral op een hanteerbare, niet-overweldigende manier. De hoeveelheid informatie en de keuzes die hierbij komen kijken, worden te moeilijk om goed genoeg te begrijpen om over een geïnformeerde keuze te kunnen spreken (9, 11, 14, 15).

Om transparantie en een geïnformeerde beslissing te verzekeren, zijn er meer investeringen nodig om op verschillende manieren, waaronder counseling, een grotere ondersteuning te bieden.

De overheid moet het nodige budget voorzien opdat deze ondersteuning ook daadwerkelijk toegankelijk is voor alle koppels.

Impact op sociale verwachtingen ten aanzien van normaliteit

Het uitbreiden van de technische mogelijkheden voor prenatale screening kan ook een impact hebben op de sociale verwachtingen ten aanzien van 'normaliteit', een 'normaal' kind en een leven dat het 'waard is om geleefd te worden'.

Een terugkerende zorg bij prenatale screening betreft de plaats en de rol van individuen die afwijken van de 'norm' in de maatschappij.

Een terugkerende zorg bij prenatale screening betreft de plaats en de rol van individuen die afwijken van de

‘norm’ in de maatschappij. De begrippen ‘geneticization’ en ‘medicalisering’ (trends in de geneeskunde en onderzoek om individuen terug te brengen tot hun genetische aanleg, ziekte of handicap) veronderstellen dat afwijkingen van de norm moeten worden behandeld en ‘gerepareerd’. Dit creëert mogelijk een afnemende tolerantie voor personen met een handicap of voor andere gepercipieerde afwijkingen van de norm en kan in dergelijke gevallen de sociale druk verhogen om zwangerschappen te beëindigen.

Besluit en aanbevelingen

Er zijn te weinig argumenten voor de inclusie van geslachtschromosomale aneuploidieën (SCA's) in de standaard uitgevoerde niet-invasieve prenatale testen (NIPT) en de rapportering ervan. Er is geen goede, brede maatschappelijke discussie rond dit onderwerp gehouden. Er is nood aan actuele informatie over SCA's voor klinici, alsook aan meer postnatale diagnoses en screening om de zoektocht naar een diagnose in te korten en de behandeling te optimaliseren wanneer dat nodig is of wanneer er een behandeling beschikbaar is.

Hoewel de inschatting van de ernst van een aandoening altijd tot op zekere hoogte subjectief is, kan men discussiëren over de vraag of sommige van deze aandoeningen gecatalogeerd kunnen worden als een ‘uiterst zware kwaal’ die een laattijdige afbreking van de zwangerschap rechtvaardigt. Dit geldt voor de beschreven SCA's, maar - a fortiori - voor andere, op deze manier op te sporen genetische defecten die enkel de kans verhogen op een bepaalde afwijking of geassocieerd zijn met aandoeningen die slechts op een later moment in het leven tot ziekte kunnen leiden (zoals een verhoogd risico om kanker te ontwikkelen).

Kwalitatieve counseling voor en na de test is essentieel om ervoor te zorgen dat toekomstige ouders een beslissing nemen waar ze zich ook later goed bij voelen. Dit vereist behapbare informatie over het algemene doel en het bereik van de screening, de methode, de betrouwbaarheid en de validiteit van de test, de noodzaak om een invasieve prenatale test uit te voeren in geval van een positief resultaat en duidelijkheid over wat de resultaten mogelijk impliceren, alsook informatie die verder reikt dan medische beschrijvingen van de aandoeningen waarop er gescreend wordt. Aan deze voorwaarde is momenteel niet voldaan.

Gelijke toegang tot betere informatie voorafgaandelijk aan de test vereist mogelijk een investering van meer tijd, meer opleiding en meer personeel.

Dankwoord

De auteurs danken alle overige leden van de beperkte commissie die binnen het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek het advies nr. 76 voorbereidden. In alfabetische volgorde zijn dit N. Bernheim, J. De Lepeleire, M. Dumont-Dagonnier, J.-M. Foidart, C. Herbrand, Ph. Lardinois, J. Libbrecht, M.F. Meurisse, G. Pennings, M.G. Pinsart, K. Sermon en C. Van Hul.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

De volledige tekst van het advies nr. 76 van 30 april 2021 van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek over de wenselijkheid van het meedelen van numerieke afwijkingen van geslachtschromosomen (SCA's) gedetecteerd bij niet-invasieve prenatale testen (NIPT) is te raadplegen via www.health.belgium.be/bioeth

Auteursverwijzing

Z. Claesen¹, A. Ravelingien², K. Solhdju³, P. Borry^{4,5}

(1) Onder begeleiding van Pascal Borry onderzocht Zoë Claesen, master in de filosofie, als studente master of bioethics aan de KU Leuven, de academische literatuur over deze thematiek en ondersteunde zij ook de uitwerking van het advies.

(2) Onderzoeker in de filosofie, vakgroep filosofie, Universiteit Gent en co-verslaggever van de beperkte commissie die binnen het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek het advies nr. 76 voorbereidde.

(3) Onderzoeker Fonds de la Recherche Scientifique (FNRS), Universiteit Mons en co-voorzitster van de beperkte commissie die binnen het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek het advies nr. 76 voorbereidde.

(4) Professor van bio-ethiek, vakgroep biomedische ethiek en wet, Universiteit Leuven en co-voorzitter van de beperkte commissie die binnen het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek het advies nr. 76 voorbereidde.

(5) Correspondentieadres: prof. dr. P. Borry, vakgroep biomedische ethiek en wet, Universiteit Leuven, Kapucijnenvoer 35 bus 7001, 3000 Leuven; e-mail: pascal.borry@kuleuven.be

Abstract

Non-invasive prenatal screening: detection of sex chromosomal aneuploidies. Desirability of reporting these findings to pregnant women

On 30 April 2021, the Belgian Advisory Committee on Bioethics issued opinion No. 76 regarding the desirability to report sex chromosomal aneuploidies (SCAs) detected by non-invasive prenatal testing (NIPT).

Debate is ongoing in the medical community as to whether it is appropriate to report an SCA of the fetus to the pregnant woman when this abnormality is detected by a genome-wide NIPT.

This question presupposes that SCAs should be screened for in the first place. This does not necessarily have to be the case, neither technically nor ethically: if a targeted genome screening was to be conducted instead of the nowadays preferred genome-wide approach, these SCAs would not be automatically identified. The Committee argues that there are insufficient reasons for including SCAs in standard prenatal NIPT screening and reporting.

Good quality pre- and post-test counseling is paramount to make sure that expectant parents are making decisions they feel comfortable with down the line. This requires manageable information about the general aim, scope and method of NIPT screening, the reliability and validity of the test, the need to perform invasive prenatal testing in case of positive results, clarity on what the results may imply, and information that extends beyond medical descriptions of the conditions screened for. The Committee stresses that this condition is, at this moment, insufficiently met.

Samenvatting

De medische wereld debatteert momenteel over de vraag of het wenselijk is om een numerieke afwijking van het geslachtschromosoom bij de foetus mee te delen aan de zwangere vrouw wanneer dat als resultaat naar voren komt uit de genoombrede niet-invasieve prenatale testen (NIPT).

In zijn advies nr. 76, dat het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek op 30 april 2021 heeft uitgebracht, merkt het op dat die vraag veronderstelt dat er gescreend zou moeten worden voor deze aandoeningen. Dit is niet noodzakelijk het geval, noch op technisch, noch op ethisch vlak: door doelgerichte genoomscreening te gebruiken in plaats van de nu gehanteerde genoomwijde aanpak, zouden deze afwijkingen niet automatisch geïdentificeerd worden. Er zijn ook te weinig argumenten voor de inclusie van geslachtschromosomale aneuploidieën (SCA's) in de standaard prenatale NIPT-screening en -rapportering.

Kwalitatieve counseling voor en na de test is essentieel om ervoor te zorgen dat toekomstige ouders een beslissing nemen waar ze zich ook later goed bij voelen. Dit vereist behapbare informatie over het doel en het bereik van de NIPT, de noodzaak om een invasieve prenatale test uit te voeren in geval van een positief resultaat, duidelijkheid over wat de resultaten mogelijk impliceren, enz. Het Comité benadrukt dat er momenteel niet voldoende voldaan is aan deze voorwaarde.

Literatuur

1. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Genetic counseling for sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 2002; 110: 3-10.
2. van Rijn S. A review of neurocognitive functioning and risk for psychopathology in sex chromosome trisomy (47, XXY,

- 47, XXX, 47, XYY). *Curr Opin Psychiatry* 2019; 32: 79-84.
3. Mennuti MT, Chandrasekaran S, Khalek N, Dugoff L. Cell-free DNA screening and sex chromosome aneuploidies. *Prenat Diagn* 2015; 35: 980-985.
4. Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. *Nat Med* 2012; 18: 1041-1051.
5. Bowman-Smart H, Savulescu J, Mand C, et al. "Is it better not to know certain things?": views of women who have undergone non-invasive prenatal testing on its possible future applications. *J Med Ethics* 2019; 45: 231-238.
6. Agatisa PK, Mercer MB, Leek AC, Smith MB, Philipson E, Farrell RM. A first look at women's perspectives on noninvasive prenatal testing to detect sex chromosome aneuploidies and microdeletion syndromes. *Prenat Diagn* 2015; 35: 692-698.
7. Reiss RE, Discenza M, Foster J, Dobson L, Wilkins-Haug L. Sex chromosome aneuploidy detection by noninvasive prenatal testing: helpful or hazardous? *Prenat Diagn* 2017; 37: 515-520.
8. Samango-Sprouse C, Keen C, Sadeghin T, Gropman A. The benefits and limitations of cell-free DNA screening for 47, XXY (Klinefelter syndrome). *Prenat Diagn* 2017; 37: 497-501.
9. van Schendel RV, Kleinveld JH, Dondorp WJ, et al. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 1345-1350.
10. Jeon KC, Chen LS, Goodson P. Decision to abort after a prenatal diagnosis of sex chromosome abnormality: a systematic review of the literature. *Genet Med* 2012; 14: 27-38.
11. Beulen L, van den Berg M, Faas BH, et al. The effect of a decision aid on informed decision-making in the era of non-invasive prenatal testing: a randomised controlled trial. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 1409-1416.
12. Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. *Health Expect* 2001; 4: 99-108.
13. Chitty LS, Hudgins L, Norton ME. Current controversies in prenatal diagnosis 2: cell-free DNA prenatal screening should be used to identify all chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 2018; 38: 160-165.
14. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 1438-1450.
15. Donley G, Hull SC, Berkman BE. Prenatal whole genome sequencing: just because we can, should we? *Hastings Cent Rep* 2012; 42: 28-40.