

Helsevitenskapelige fakultet

Utfordringer ved informert samtykke ved non-invasiv prenatal testing

Anna Sofie Sævareid Haugeberg

Masteroppgave i Medisin (MED-3950) Juni 2016

Forord

Målet med denne oppgaven er å belyse ulike etiske utfordringer ved informert samtykke ved non-invasiv prenatal diagnostikk (NIPT). Jeg fattet interesse for NIPT da vi hadde undervisning om testen under 4.året på studiet, og tankene begynte raskt å spinne rundt ulike etiske temaer knyttet til testen, og hvordan dette kan utfordre meg i framtiden, som lege og veileder.

I oktober 2014 kontaktet jeg Finn Egil Skjeldestad, fortalte om mine tanker om tema for 5. års-oppgaven. Han ønsket å være veileder, og foreslo å ha Åge Wifstad som medveileder. Den første tiden diskuterte vi tema og problemstillinger.

Forarbeidet begynte sommeren 2015, hvor jeg startet å jobbe med innledningen og satte meg inn i nødvendige temaer. Størsteparten av arbeidet har imidlertid skjedd på våren 2016. Etter nyttår begynte jeg å planlegge litteratursøket, og forsøkte meg fram i PubMed. Det endelige søket gjorde jeg 03.03.16. Etter utvelgelse av artikler, skrev jeg strukturerte sammendrag av de mest relevante. Dette har vært nyttig i den videre skrivingen; da de mest relevante punktene fra artiklene var samlet på en oversiktlig måte. Jeg har lagt ved 6 av mine sammendrag (vedlegg 1).

Mesteparten av skrivingen har blitt gjort i mars-mai 2016. Jeg har hatt jevnlig kontakt med mine veiledere på e-post. Vi har hatt regelmessige veiledningsmøter, spesielt de siste 3 månedene, og dette har vært til stor hjelp. Veilederkontrakt ligger vedlagt (vedlegg 2).

Takk til mine veiledere for tålmodighet, god kommunikasjon og nyttige, konstruktive råd underveis i arbeidsprosessen. Jeg er takknemlig for deres hjelp og støtte!

Anna Sofie Sævareid Haugeberg
Tromsø, 01.06.16.

Sammendrag

Bakgrunn: Målet med denne oppgaven er å belyse ulike etiske utfordringer ved informert samtykke ved non-invasiv prenatal testing (NIPT).

Materiale og metode: Systematisk litteratursøk i PubMed 03.03.2016 kl.10.25 ga 281 resultater. Sorterte artikler på språk, tittel og abstrakt, og satt til slutt igjen med 16 artikler som hadde tema relevant for oppgaven. Inklusjonskriteriet: artikler som omhandler etikk/informert samtykke ved NIPT/non-invasiv prenatal diagnostikk (NIPD). Senere ble artikler som omhandlet etikk, men ikke informert samtykke, ekskludert. Eksklusjonskriterier: andre språk enn engelsk/skandinavisk, artikler som ikke diskuterer NIPT. Det ble skrevet strukturerte sammendrag av de mest relevante artiklene, for å få oversikt i skriveprosessen.

Resultater: Det er umulig å informere gravide/par om alle tenkelige følger av screening ved NIPT. Gravide må velge om de vil la seg teste selv om testresultatet ikke er 100% sikkert, og må ved funn ta videre valg uten å vite sikkert hvordan testresultatet uttrykker seg i alvorlighetsgrad av sykelige tilstander hos barnet. Studier har vist at gravide ønsker personlig veiledning med helsepersonell i forbindelse med veiledning rundt NIPT, og mange opplever mangel på informasjon. Andre studier har vist at helsearbeidere sitt syn på samtykkeprosessen, avhenger av om det gjelder invasiv diagnostikk eller NIPT; færre mente det var nødvendig å legge rådgivning og testing til ulike dager, eller nødvendig med skriftlig samtykke fra kvinnen.

Konklusjon: Ved NIPT, er mulighetene for testing enorme, og antallet gravide som ønsker å la seg teste, kan ekspandere – samtidig som behovet for genetiske veiledere øker. Den gravide trenger god informasjon om muligheter og begrensninger ved testen. Kvinnen trenger å oppleve at det er rom for spørsmål, og gjennom samtalen bør veilederen forsikre seg om at kvinnen, dersom hun lar seg teste, virkelig ønsker informasjon om fosteret sitt som testen kan gi, om hun forstår hva tilstandene innebærer og om hun har forstått usikkerhetene ved resultatet av NIPT. Det må legges strategier for hvordan valget om å la seg teste, blir frivillig, og at rådgivningen er nøytral.

Innhold

1.0 Innledning	1
1.1 Prenatal testing og fosterdiagnostikk	1
1.2 Begrepsavklaringer	2
1.2.1 Informert samtykke ved NIPT	2
1.2.2 Reproduktiv autonomi ved NIPT	2
1.3 utfordringer ved NIPT	3
1.4 Problemstilling	3
2.0 Materiale og metode	5
3.0 Resultater	7
3.1 Grunnleggende utfordringer	7
3.1.1 NIPT aktualiserer eksisterende utfordringer ved prenatal screening	7
3.1.2 Det testene ikke kan gi svar på	7
3.2 Det vanskelige idealet om å fasilitere et velinformert valg	8
3.2.1 Mangel på informasjon og personlig rådgivning	8
3.2.2 Kilder til vanskelig beslutningstaking og beroligelse	9
3.3 Endrete holdninger til informert samtykke blant helsearbeidere?	10
4.0 Diskusjon	11
4.1 Endrete holdninger blant helsearbeidere	11
4.2 Endres samfunnets holdninger?	11
4.3 Håndtere den store informasjonsmengden	11
4.3.1 Generisk samtykke	11
4.3.2 Andre tilnæringsmåter	12
4.3.3 Velinformert valg og nøytral veiledning – et urealistisk ideal?	12
4.4 Skråplansargumentet	14
4.5 Hvem skal bestemme hva vi skal teste for?	15
5.0 Konklusjon	16
6.0 Referanser	17
Vedlegg 1: Artikkelsammendrag	20
Vedlegg 2: Veilederkontrakt	26

1.0 INNLEDNING

1.1 Prenatal testing og fosterdiagnostikk

Fosterdiagnostikk, eller prenatal diagnostikk, vil si å stille en diagnose hos et foster før fødselen. Dette omfatter bruk av genetiske undersøkelser, blodprøver og ultralydundersøkelser i svangerskapet. Metodene deles inn i ikke-invasive metoder (ultralydundersøkelser, blodprøver av kvinnen; dobbel- og trippeltest) og invasive metoder (morkakeprøve, fostervannsprøve). De ikke-invasive undersøkelsene medfører ikke kjent abortrisiko, og blir brukt til risikovurdering. Ultralyd kan også brukes til diagnostikk. De invasive metodene blir brukt til diagnostikk, og medfører en viss risiko for abort. Tilbudet om fosterdiagnostikk er i dag avgrenset til kvinner som oppfyller visse kriterium, for eksempel at hun er over en bestemt alder, eller tidligere har fått barn med utviklingsavvik/sykdom (1). Positive funn på ikke-invasive metoder, følges ofte opp av invasive metoder. Invasive metoder gir altså en viss risiko for spontanabort (0,6-1,9% for fostervannsprøve og 0,7-2% for morkakeprøve) (2). Resultatet fra risikovurderinger og diagnostiske undersøkelser kommer som oftest etter at grensa for fri abort er passert (1). Klinikker har rapportert at økning i bruk av non-invasiv prenatal testing (NIPT) har redusert antallet invasive test-prosedyrer med nærmere 50% (3, 4).

Ved NIPT kan man finne cellefritt føtalt DNA (cffDNA) i plasma fra en blodprøve av mor (5). Cellefritt føtalt DNA kan finnes i mors serum så tidlig som i 7. svangerskapsuke, og konsentrasjonen øker videre i svangerskapet (6). NIPT ble i 2015 tilbudt i over 60 land (7), og Allyse et al. (7) oppsummerte at kommersielt tilgjengelig NIPD kan avdekke de hyppigste observerte kromosom-aneuploidiene; inkludert Down syndrom (trisomi 21), Edward syndrom (trisomi 18), Patau syndrom (trisomi 13), samt vanlige kjønnskromosom-aneuploidier som Turner syndrom (45,X) og Klinefelter syndrom (47, XXY). En meta-analyse fra 2015 oppsummerte at sensitivitet og falsk-positiv rate (FPR) var henholdsvis 99.2% og 0.09% for trisomi 21, 96.3% og 0.13% for trisomi 18, og 91.0% og 0.13% for trisomi 13. Studien konkluderte med at screening for trisomi 21 ved cffDNA er overlegen andre screening-metoder (8). Spesifisitet har vist seg å være over 99% for både Trisomi 21, 18 og 13 (9). Gitt insidensen av trisomi 21 i USA, er positiv prediktiv verdi (PPV) for NIPT for en 35-år gammel gravid kvinne uten andre

risikofaktorer, mellom 28-80%. PPV for trisomi 13 og 18 for den samme gruppen, er rundt 10% (10). Selv om sensitiviteten og spesifisiteten ved NIPT er høy, er den ikke diagnostisk, og rapporter fra litteraturen bekrefter eksempler av både falsk positive (11) og falsk negative (12) resultater.

1.2 Begrepsavklaringer

1.2.1 Informert samtykke ved NIPT

Et premiss for prenatal testing er at det å gi vordende foreldre informasjon om fosterets helse vil fremme reproduktiv autonomi, ved å gjøre dem i stand til å ta et informert valg (13). Med "informert samtykke" menes i denne sammenhengen det at foreldre tar en beslutning på hva de vil gjøre med svangerskapet, basert på den medisinske informasjonen de har fått; både om de ønsker å la seg teste, og hvordan de forholder seg til et eventuelt testresultat. Reproduktive valg tas ikke i et vakuum, men innen sosiale kontekster som kan påvirke valgene de tar. Personlige overbevisninger og erfaringer, etiske overveielser, forhold i familien og medisinsk kunnskap har innflytelse på bruken av prenatal testing og påvirker hvorvidt kvinnen/paret tar et fullt ut informert og autonomt valg (14). Sosiopolitiske forhold vil også påvirke valget; hvilke tanker og forventninger paret har om vilkårene for barnet som skal vokse opp; i hvilken grad de tror samfunnet vil stille opp med ressurser, økonomisk støtte og praktisk hjelp. I forbindelse med NIPT kan det være en utfordring å vite hvilken informasjon som er mest relevant for at paret skal ta et informert valg, og hvor detaljert denne informasjonen skal være. Paret må dessuten i mange tilfeller ta en beslutning på et usikkert grunnlag; et positivt funn sier ikke noe om i hvilken grad barnet vil preges av sin funksjonshemming, og de må avgjøre om de er villige til å bruke av sin tid og krefter på et barn som kommer til å trenge ekstra oppmerksomhet og ressurser.

1.2.2 Reproductiv autonomi ved NIPT

Ifølge Ronald Dworkin [her gjengitt i Rolfes og Schmitz (15)], representerer reproduktiv autonomi en sterk idé om individuell autonomi; av selv-bestemmelse eller selvutfoldelse, og peker her på kvinnen/parets mulighet til å bestemme både om de skal ha et barn, og også til en viss grad hva slags barn de vil ha. De har mulighet til selv å bestemme hvorvidt de i utgangspunktet ønsker barn, og dersom de vil ha barn kan de til

en viss grad bestemme hvor mye informasjon de ønsker om barnet i magen. Ved funn ved fosterdiagnostikk, kan de ta stilling til om denne informasjonen leder dem til å fortsette, eller avslutte svangerskapet.

1.3 utfordringer ved NIPT

Non-invasiv prenatal testing gir altså store muligheter innen prenatal testing; den kan tas innen grensen for selvbestemt abort, prosedyren i seg selv innebærer ikke abortrisiko, og testen har høy sensitivitet, spesifisitet og lav falsk positiv rate for å avdekke trisomi. Dersom fosteret for eksempel har Down syndrom, er det stor sannsynlighet for at testen blir positiv. Men; en del positive tester vil være falsk positive, slik at man foreløpig vil anbefale å gå videre med invasiv testing. Mange vil la seg teste med et sterkt håp om et pålitelig, negativt resultat. Likevel: testen er ikke diagnostisk, og kvinnen/parets ønske om beroligelse, kan ikke bekreftes med 100% sikkerhet ut fra testresultatet. Det kan raskt argumenteres for at testen også skal inkludere lavrisikogrupper, hvilket vil øke antallet kvinner og par som trenger rådgivning. Valg av hvilke tilstander man skal teste for, kan begrense seg til noen utvalgte få og alvorlige, eller det kan utvikle seg til å teste for stadig mer moderate tilstander. Med dette som bakteppe, er det lett å forstå at det å fasilitere informert samtykke ved NIPT, er en utfordrende oppgave.

1.4 Problemstilling

Oppgaven vil belyse ulike etiske utfordringer ved informert samtykke ved NIPT. Informasjon må bli gitt; men dilemmaer dukker opp: hvor lite, hvor mye, hva er rett informasjon? På bakgrunn av informasjonen skal kvinnen/paret ta sine valg – og noen av utfordringene vil ligge nettopp hos dem:

- For det første, må kvinnen bestemme seg for om hun i det hele tatt ønsker å benytte seg av testen – screeningen er et frivillig tilbud
- Det kan være vanskelig å på forhånd vite hvilken informasjon kvinnen ønsker – og ikke ønsker ("retten til ikke å vite"), og informasjonen hun faktisk får, kan være vanskelig å håndtere. Hun kan også oppleve at hennes behov for informasjon og veiledning ikke blir møtt ved at informasjonen er uklar og ikke helt sikker

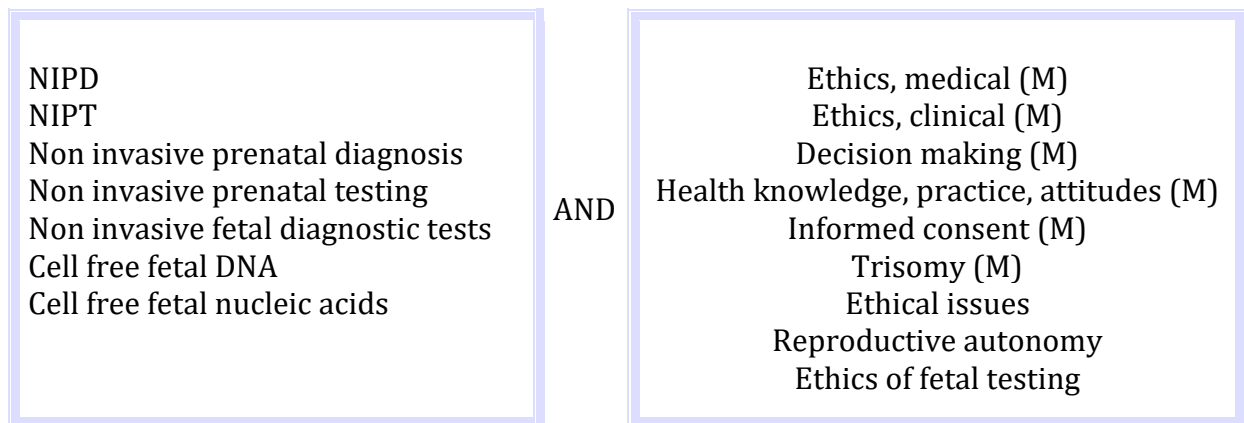
Også i helsevesenet, og samfunnet generelt, oppstår etiske dilemmaer rundt informert samtykke ved innføring av NIPT:

- Hvilken informasjon helsevesenet skal gi: økt kunnskap om tilstander gjør det også vanskelig å kommunisere balansert og nyansert kunnskap
- Hvordan informasjonen skal gis: med NIPT kan man finne ut mye om fosteret, man kan ikke informere detaljert om alle tilstander, samtidig som kvinnen må få tilstrekkelig informasjon til at hun kan ta et velinformert valg. Det er ikke nødvendigvis slik at veileder og den gravide kvinnen har lik oppfatning av hva som er viktig/nyttig informasjon
- Hvilke tilstander det skal screenes for
- Har vi nok fagfolk til å kommunisere/formidle?
- Skal screeningen skje i ett eller flere steg; pretest informasjon/post-test informasjon

2.0 MATERIALE OG METODE

Oppgaven er et litteraturstudium (16), og for å finne relevant litteratur ble det gjort et systematisk litteratursøk i databasen PubMed. For å finne fram til relevante MeSH-termer, ble det gjort en gjennomgang av søkeord i artikler som har skrevet om lignende temaer, samt andre begreper som ble ansett som relevante. En rekke begrep hadde ikke MeSH-term knyttet til seg.

Søket i PubMed ble bygd opp på følgende måte:



Figur 1: Oppbygging av søk i PubMed

(M): Indikerer at ordet er en MeSH-term

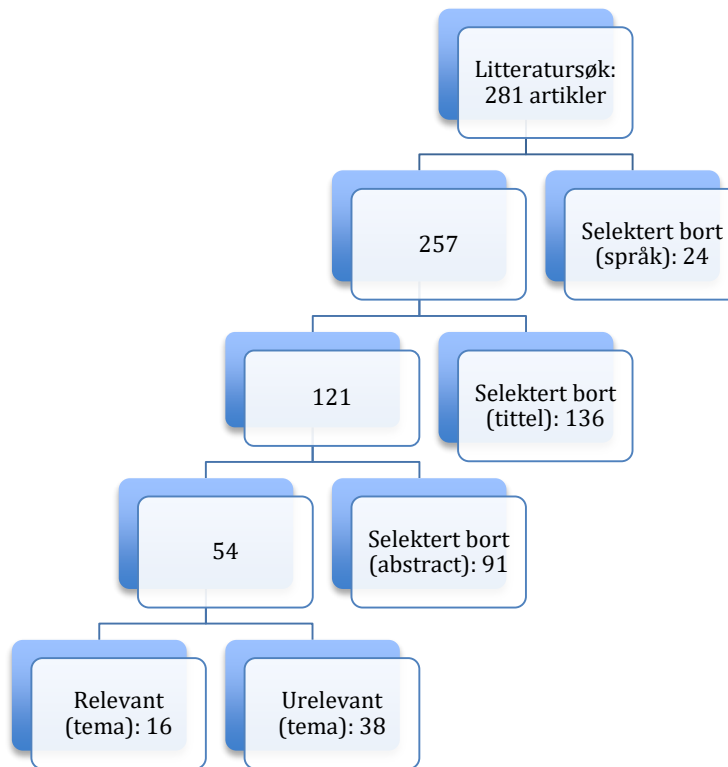
Alle ordene innenfor hver boks ble knyttet sammen med *OR*

Litteratursøket i PubMed 03.03.2016 kl.10.25 ga 281 resultater. Neste steg var så å velge ut hvilke artikler som ville være relevante for oppgaven, og hvilke som viste seg å ikke være relevante. Inklusjonskriteriet var artikler som omhandler etikk ved NIPT/NIPD eller om informert samtykke ved NIPT/NIPD. Artikler som omhandlet etikk, men ikke informert samtykke, ble ekskludert. Eksklusjonskriterier: artikler skrevet på andre språk enn engelsk/skandinaviske språk og artikler som ikke diskuterer NIPT, for eksempel der problemstillingene er knyttet opp til andre fosterdiagnostiske metoder.

2.1 Utvelgelsen av artikler

Alle referansene ble først lagt i en gruppe i et EndNote-bibliotek. Deretter ble det foretatt en sortering; først på språk, deretter tittel, og til sist abstrakt. 121 abstracts ble lest, og til slutt ble 16 artikler ansett som relevant for oppgaven. Det er til sammen 58 referanser i referanselisten; to referanser fra artikler mottatt fra veilederne, én metode-

referanse, resten er fra de 16 artiklene som ble inkludert, samt referanser hentet referanselistene til de inkluderte artiklene. Av de 16 artiklene var det to originalartikler, ett systematisk review og 13 litteraturstudier/usystematiske review. Det ble skrevet strukturerte sammendrag av de mest relevante artiklene (vedlegg 1).



Figur 2: Oversikt over utvelgelse av relevante artikler

3.0 RESULTATER

3.1 Grunnleggende utfordringer

3.1.1 NIPT aktualiserer eksisterende utfordringer ved prenatal screening

En av de praktiske utfordringene ved å innføre NIPT, vil være hvordan leger og andre helsearbeidere på best mulig måte kan legge til rette for informert samtykke og reprodutiv autonomi. Mange av utfordringene rundt informert samtykke ved integrert prenatal screening og IPD (invasiv prenatal diagnostikk; fostervannsprøve og morkakeprøve), er også gjeldende ved NIPT (17), og de samme grunnleggende spørsmålene reises: hva skal vi søke etter, hvem skal vurdere disse tilstandene, hvilket samfunn får vi dersom vi (u)systematisk fjerner fostre med egenskaper som assosieres med gitte tilstander, hvilket signal sender vi til personer med slike tilstander (18), og - hvordan og hvor mye informasjon skal bli gitt før og etter testing?

3.1.2 Det testene ikke kan gi svar på

Det vil være begrensede muligheter til å informere om alle tenkelige følger av screening ved NIPT, da testen i seg selv har sine begrensninger, og hver tilstand som inkluderes i testen, har sine egenskaper og usikkerheter; varierende penetrans og ekspressivitet (19). Penetrans defineres som prosentandelen av individer med en gitt genotype som viser fenotypen assosiert med den genotypen. Ekspressivitet måler i hvilket omfang en gitt genotype er uttrykt på fenotypisk nivå (20).

Gravide kvinner kan altså få beskjed om at fosteret (sannsynligvis) har en gitt tilstand, men må ta det videre valget uten å vite sikkert hvordan tilstanden kommer til uttrykk hos barnet i hverdagen. De kan ikke være helt sikre på at resultatet testen ga, faktisk stemmer. En studie undersøkte kvinners syn på NIPT og hvilke faktorer som var viktige for deres beslutningstaking rundt bruk av testen. Studien viste at selv om kvinnene verdsatte fordelene ved NIPT, uttrykte de betenkelighet rundt den prediktive verdien og hvordan det har innvirkning på beslutningstaking, og påpekte at feil resultat kan lede kvinner enten til "feil beslutning" eller til unødige bekymringer (21). Testenes betydning vil i stor grad avhenge av tilleggsinformasjon som både kan være krevende å frambringe

og utfordrende å formidle; slik kan det reelle valget begrenses av tilgangen på informasjon og veiledning (19).

3.2 Det vanskelige idealet om å fasilitere et velinformert valg

En viss mengde informasjon må bli gitt i forbindelse med NIPT, både om selve testen, hvilke svar den kan gi, hvor stor sannsynligheten er for å gjøre funn, og så videre. Det kan være vanskelig å avgjøre hva som er passende/"rett", for lite eller for mye informasjon, og om denne skal være standardisert eller tilpasset den enkelte gravide/paret; med tanke på at NIPT kan teste for svært mange tilstander, er det en stor oppgave i seg selv å informere om *hvilke svar den kan gi*.

For å fasilitere informert samtykke ved NIPT, bør valget om å teste eller ikke, ideelt sett være vel-informert for hver tilstand inkludert i testen. I dag er det vanlig at man kun tester for forutbestemte tilstander. Kanskje man ved NIPT vil la den gravide bestemme hva som skal testes for, og kvinnen kunne da bli gitt muligheten til å indikere hvilke spesifikke resultater hun ønsker å bli informert om (for slik å ivareta "retten til ikke å vite", og retten til selv å bestemme hva hun ønsker informasjon om) (22).

Studier viser at, i forbindelse med prenatal testing, har kvinner og klinikere ulike informasjons-prioriteringer (23-25). Dette kan være noe av bakgrunnen for at det ofte er manglende korrelasjon mellom mengden kunnskap en kvinne har om prenatal testing, og hvorvidt hun rapporterer at informasjonen hun mottok var tilstrekkelig for beslutningstaking (26-28). Gitt disse utfordringene, er det ikke overraskende at helsearbeidere kan oppleve det utfordrende å fasilitere en samtale om informert samtykke i denne konteksten (29).

3.2.1 Mangel på informasjon og personlig rådgivning

En metasynthese av kvalitative studier om gravide kvinners beslutningstaking i forbindelse med prenatal screening for Down syndrom, konkluderte med at mangel på informasjon, er en signifikant kilde til vanskelighet med beslutningstakingen (30). Mangel på informasjon kan stamme fra mangelfull, feil eller forvirrende informasjon fra klinikerens som tilbyr testen (31-33), utilstrekkelig kunnskap hos klinikerens (23, 33, 34), eller mangelfull inkludering av kvinnen i beslutningstakingen (35). Med tanke på

hastigheten NIPT har kommet inn i klinisk praksis på verdensbasis (36), utvidet til å oppdage flere tilstander (37), vil det være svært vanskelig å formidle pålitelig og nøyaktig informasjon til alle pasienter innen rimelig tid, for eksempel at den gravide har en uke til å tenke etter at informasjonen om testen er gitt. Disse utfordringene øker ytterligere dersom testen tas i bruk i lavrisikogrupper.

I en annen, intervjubasert studie, undersøkte man gravide kvinners holdninger og preferanser rundt reprodutiv autonomi ved NIPT for trisomi. Noen av kvinnene opplevde at leger ikke ga forståelig informasjon om Trisomi 13 og 18, hvilket førte til bekymring rundt legers kunnskaper om NIPT. En rekke av kvinnene opplevde mangel på pre-test-rådgivning. De både ønsket og ville verdsatt legers råd og diskusjon rundt fordeler og ulemper med NIPT sammenlignet med IPD, men ble i stedet vist til skriftlig informasjon om NIPT, og flere satt igjen med opplevelsen av at helsepersonells tilnærming til å fasilitere individuell autonomi, bare var å skaffe informasjon (38). Det finnes mange ulike kilder til informasjonsinnhenting ved prenatal screening, men mange foretrekker personlig kommunikasjon med helsearbeideren, for å ha mulighet til å stille spørsmål og diskutere uklarheter. Forskning har vist at omfattende veiledning med en kvalifisert genetisk veileder resulterer i mindre engstelse, mer presis risikoppfatning og mer kunnskap (39-41). En dansk studie fra 2015 viste at en hjemmeside med informasjon om screening for Down syndrom, ikke hadde direkte effekt på informert samtykke, og antallet kvinner som benyttet seg av siden, var overraskende lavt (42). Informasjonen kan også bli gitt på en slik måte at kvinnen ikke forstår formålet med testen eller hva hun testes for; data fra erfaringer med dobbeltest-screening, har vist et lavt nivå av informert samtykke før gjennomgått screening; for eksempel ved at mange kvinner anså testen for å være obligatorisk, og slik sett ikke tok et autonomt valg om det å la seg teste eller ikke (43, 44).

3.2.2 Kilder til vanskelig beslutningstaking og beroligelse

Et systematisk review har oppsummert at, i forbindelse med prenatal testing for Down syndrom, oppga flest kvinner følgende kilder til en vanskelig beslutningstaking: press fra andre, følelser (bekymring, engstelse, frykt) generert av testprosedyrer eller potensielle konsekvenser, og mangel på informasjon om testene og konsekvenser av å

bli testet. Personlige verdier, forståelse for risiko og fordeler ved prenatal testing, og tillit i det medisinske systemet var kvinnenes viktigste kilder til beroligelse (45).

3.3 Endrete holdninger til informert samtykke blant helsearbeidere?

En britisk studie fra 2010 brukte spørreundersøkelse til å undersøke hvordan jordmødre og obstetrikere forholdt seg til pre-test-veiledning for Down syndrom ved prenatal testing/screening. Studien konkluderte med at deres syn på samtykkeprosessen ved prenatal diagnostisk testing, avhenger av om det gjelder invasiv diagnostikk eller NIPT. Sammenlignet med IPD, mente færre at det ved NIPT er nødvendig å legge rådgivning og testing til ulike dager, eller at det er nødvendig med skriftlig samtykke fra kvinnen (46). Det har fra mange hold blitt foreslått at man sikrer informert samtykke ved å beholde 2-steps-tilnærmingen for NIPT, med veiledning i første steg, og beslutningstaking etterfulgt av testing i andre steg (47).

4.0 DISKUSJON

4.1 Endrete holdninger blant helsearbeidere

Som vi har sett, kan helsearbeidere anse behovene i prosessen med informert samtykke ulikt, avhengig av om det er snakk om NIPT eller IPD. En tenkt ett-steps-prosedyre ved NIPT, hvor tilbud om testing og selve testingen finner sted samtidig, gir lite tid til diskusjon og refleksjon – og dette kan bidra til å undergrave kvinners informerte samtykke (48). Kvinnen kan føle seg overveldet av informasjonen, og får kanskje ikke tenkt gjennom implikasjonene og konsekvensene av testingen i tilstrekkelig grad. Dette kan man lettere sikre ved å beholde en 2-steps-tilnærming, men man kan stille spørsmålsteget ved gjennomførbarheten ved en slik tilnærming, da dette kan bli ressurs- og tidkrevende dersom tilbudet om testing utvides til flere, og man tester for flere tilstander (47).

4.2 Endres samfunnets holdninger?

Dersom kvinnens reproduktive autonomi fullt ut skal respekteres, er det avgjørende at hun får tatt et informert valg uten at veilederen leder henne i en retning. Det har blitt spekulert i om en situasjon med færre personer med en gitt tilstand, kan føre til mindre kompetanse, ressurser og oppmerksomhet for personer som har tilstanden. (49)

Kvinnens valg vil også påvirkes av hvilken støtte og hvilke ressurser som finnes i samfunnet. Slik sett er kanskje kvinner også avhengig av å vite at hun vil oppleve støtte fra samfunnets side dersom hun velger å beholde barnet, hvis hennes reproduktive autonomi skal respekteres til det fulle.

4.3 Håndtere den store informasjonsmengden

4.3.1 Generisk samtykke

Med tanke på informasjonsmengden som kan kreves ved NIPT, har det blitt foreslått å fasilitere "generisk samtykke"; som involverer at pre-test-informasjonen presenteres i generelle kategorier av mulige utfall (50). Ved generisk samtykke kan man la den enkelte kvinnen indikere hva hun ønsker, og ikke ønsker – å vite om fosteret. Relevante kategorier kan være:

- medfødte dødelige sykdommer
- tilstander som slår ut hhv tidlig og seint i livet, som krever intensiv medisinsk behandling
- tilstander som slår ut hhv tidlig og seint i livet, som krever begrenset medisinsk behandling
- mottakelighet for komplekse sykdommer
- tilstander som kun involverer små helseproblemer
- unormale funn hvor klinisk implikasjon er ukjent

Et sentralt spørsmål ved en slik tilnærming, er om dette virkelig fasiliterer et velinformert samtykke? I og med at kvinnen har fått informasjon presentert i kategorier av tilstander, og ikke spesifikt om ulike tilstander, vil det i økende grad være slik at gravide kvinner får beskjed om at barnet har en tilstand (eller økt risiko for tilstanden) som hun ikke har fått spesifikk informasjon om. De ulike kategoriene kan mislykkes i å fange opp den variable ekspressiviteten til mange tilstander. Dessuten oppfattes alvorlighetsgraden av ulike sykdommer ulikt blant både helsearbeidere og gravide (22).

4.3.2 Andre tilnæringsmåter

Man kan også se for seg andre måter å tilnærme seg informasjonsmengden. Veilederen kan kartlegge pasientens ønsker og behov, og deretter skreddersy informasjonen om testen og testresultater opp mot behovene. Dersom man har mer "målrettet testing", hvor kvinner bare har blitt informert om noen få tilstander før NIPT, kan man likevel få uventede svar gjennom testingen. Hvordan skal man formidle denne informasjonen? (51).

4.3.3 Velinformert valg og nøytral veiledning – et urealistisk ideal?

Vi har sett at kvinner i forbindelse med veiledning for NIPT, opplevde at leger ikke ga forståelig informasjon om Trisomi 13 og 18, og savnet mer personlig kommunikasjon med veilederen for å diskutere og stille spørsmål, men opplevde at deres individuelle autonomi, bare ble fasilitert ved at det ble skaffet informasjon. Anestesilege Siri Fuglem Berg, har skrevet bok om hennes erfaring med å bære fram et barn med trisomi 18, som døde tre dager etter fødsel. Da diagnosen var stilt etter fosterdiagnostikk, opplevde hun og mannen at det ble tatt for gitt at svangerskapet skulle ende i selektiv abort. Skal kvinners reproduktive autonomi være reell, mener hun, må også det å bære frem fostre

med kromosomavvik være et reelt alternativ, og bør komme tydelig fram under veiledningen. Hennes opplevelse var mangel på respekt og forståelse for dette valget, og hun kritiserer veilederne i fosterdiagnostikken for ikke å leve opp til idealet om nøytral rådgivning (52). Den enkelte kvinnes valgmulighet kan begrenses ved at screeningprogrammer legger føringer; altså at screeningen blir et "forventet valg" (46), de kan oppleve en slags underforstått plikt til å teste, og kanskje også en oppfatning – i likhet med Fuglem Berg sin erfaring – om at kvinnen selv er ansvarlige for å orke et barn med de utfordringene de bærer med seg, ettersom de hadde informasjon om fosterets genetiske status, men likevel valgte å fullføre graviditeten. Dersom NIPT blir en del av vårt screeningprogram under svangerskapet, må vi stille oss spørsmålet: er det realistisk at kvinner opplever valget om testingen som frivillig, og er det realistisk at rådgivningen rundt NIPT blir formidlet nøytralt?

Dersom vi åpner opp for NIPT i Norge, kan vi komme i en situasjon der mulighetene for testing er enorme, og antallet gravide som ønsker å la seg teste, ekspanderer. Hvor mange tilstander man velger å teste for ved NIPT, vil påvirke mengden informasjon som må gis under veiledning. Slik det er i dag, er det "samfunnet" (representert ved helsevesenet) som avgjør hvilke tilstander det skal testes for - fordi det er helsevesenet som styrer tilbudet av fosterdiagnostiske tester. Kanskje vil testen i første omgang brukes til å diagnostisere kromosomavvik; men vi vet at testen egentlig kan brukes til å gi mye mer kunnskap, og det kan komme krav om å få utnytte testens potensiale, og innvendinger som: Hvorfor skal legene, eller politikerne, avgjøre dette? Kan ikke foreldrene selv få bestemme, hvor mye de vil vite om sitt eget barn? Dersom man ønsker at kvinner skal ha rett til å vite mest mulig om barnet, vil dette bli utfordrende å håndtere, nå som muligheten til å få kunnskap om fosteret, er i ferd med å eksplodere.

KUB brukes i dag også for kvinner under 38 år, selv om dette formelt sett ikke er forankret i bioteknologiloven (53). Det er liten grunn til å tro at det blir lettere å begrense NIPT til kvinner under 38 år, enn det er å begrense dagens test. Flere studier argumenterer for at NIPT også fungerer godt i lavrisikogrupper, og ikke bare blant kvinner som i utgangspunktet har en høyere risiko for å være gravid med et barn med trisomi (54-56), hvilket kan brukes som argument for å også teste gravide i lavrisikogrupper. Andre argumenterer med at testen har lav positiv prediktiv verdi

blant lavrisikogrupper, og at dette sammen med den lave prevalensen av f.eks trisomi i denne gruppen, fører til at man får mange falsk positive testresultater (10). Likevel; dersom testingen utvides til å inkludere kvinner i lavrisikogrupper, vil antallet gravide som trenger veiledning og informasjon, øke enormt, samtidig som behovet for genetiske veiledere vil øke kraftig.

4.4 Skråplansargumentet

Når leger skal veilede kvinner i deres reproduktive valg i forbindelse med NIPT, vil både mengde informasjon og hva slags informasjon, avhenge av hvilke tilstander som inkluderes i testen. Med bakgrunn i "skråplansargumentet" er noen bekymret for at man vil teste for stadig mer moderate tilstander og sosialt relaterte egenskaper. Dette vil øke informasjonsbehovet til gravide kvinner, og stille langt større krav til veiledningssituasjonen.

Skråplansargument (57) kan forklares slik:

- Introduksjon av praksis C er moralsk akseptabelt (for eksempel erstatte KUB med NIPT)
- Introduksjon av praksis C vil, imidlertid, føre til introduksjon av praksis D (utvide testing til lavrisikogrupper, og til stadig mildere tilstander)
- Praksis D er moralsk forkastelig

Konklusjonen blir da at selv om C i seg selv er akseptabelt, er den moralske kostnaden, altså det at D vil følge – så ille at det ikke bør innføres.

Ved å resonnerer som ved skråplansargumentet, kan man argumentere for at innføring av NIPT - selv om det i utgangspunktet var tenkt for et begrenset antall tilstander, kommer til å utvides til også å inkludere andre tilstander som testen har mulighet til å avdekke eller si noe om. En slik måte å argumentere på, kan imidlertid diskuteres: man kan ikke på forhånd vite om det å erstatte KUB med NIPT, nødvendigvis vil føre til at man utvider testing til stadig mildere tilstander, og til lavrisikogrupper. Dessuten kan man stille spørsmålsteget ved hvorvidt det at testingen utvides, virkelig er moralsk forkastelig (58). Argumentet kan også brukes til å stanse all utvikling, og forutsetter at vi ikke evner å sette grenser (19). Likevel er det nødvendig å tenke gjennom konsekvensene av at test-situasjonen kan ekspandere både med tanke på hvem som

testes, og hva man tester for, da dette vil få store konsekvenser for veilednings-situasjonen.

4.5 Hvem skal bestemme hva vi skal teste for?

Det å gi gravide kvinner mulighet til selv å bestemme hva de vil testes for, kan sees som positivt for hennes reproduktive autonomi. Kanskje en slik løsning også verdsettes av forsvarere av ulike tilstander, ettersom færre predefinerte lister med hva man tester for, betyr mindre implisitte budskap om at visse typer mennesker er "uønsket". Den klare tendensen til bredere testing, får imidlertid tanken om at kvinnen selv skal bestemme hva hun vil testes for, til å virke fjern fra virkeligheten. Før hun bestemmer seg, ville hun trenge bred informasjon; og det å skulle gi detaljert pre-test-informasjon for alle tenkelige utfall av testen, er ikke mulig. Kanskje hun i en slik situasjon ville føle seg "overlesset" med informasjon, som kunne frustrere, heller enn å tjene målet om et informert valg.

Hvis derimot samfunnet skal bestemme hva man skal teste for ved NIPT; hvordan skal man avgjøre hvilke tilstander det er mest relevant å inkludere? Hva skal regnes som "alvorlig nok" tilstand til at den skal inkluderes i testen? Denne vurderingen kan gjøres både ut fra smerte, lidelse, redusert levetid og funksjonsnedsettelse, men også behandlingsmulighet og alder ved sykdomsdebut (19). Dessuten kommer vi også her tilbake til problemet med at mange tilstander er svært alvorlige i noen tilfeller, men har variabel penetrans og ekspressivitet; altså vet man ikke om personen vil få synlige tegn på tilstanden, og hvor alvorlige disse eventuelt er (19).

5.0 KONKLUSJON

Ved NIPT, er mulighetene for testing enorme, og antallet gravide som ønsker å la seg teste, kan ekspandere - samtidig som behovet for genetiske veiledere øker. Den gravide trenger god informasjon om muligheter og begrensninger ved testen. Kvinnen trenger å oppleve at det er rom for spørsmål, og gjennom samtalen bør veilederen forsikre seg om at kvinnen, dersom hun lar seg teste, virkelig ønsker informasjon om fosteret sitt som testen kan gi, om hun forstår hva tilstandene innebærer og om hun har forstått usikkerhetene ved resultatet av NIPT. Det må legges strategier for hvordan valget om å la seg teste, blir frivillig, og at rådgivningen er nøytral.

6.0 REFERANSER

1. Fosterdiagnostikk: <http://www.bioteknologiradet.no/temaer/fosterdiagnostikk/> (13 Apr 2016).
2. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 687-94.
3. Platt LD, Janicki MB, Prosen T, et al. Impact of noninvasive prenatal testing in regionally dispersed medical centers in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 368.e1-7.
4. Manegold-Brauer G, Kang Bellin A, Hahn S, et al. A new era in prenatal care: non-invasive prenatal testing in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w13915.
5. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350: 485-7.
6. Lo YM, Tein MS, Lau TK, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 768-75.
7. Allyse M, Minear MA, Berson E, et al. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health* 2015; 7: 113-26.
8. Gil MM, Quezada MS, Revello R, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 249-66.
9. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 365.e1-12.
10. Begleiter ML, Finley BE. Positive predictive value of cell free DNA analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 81.
11. Verweij EJ, de Boer MA, Oepkes D. Non-invasive prenatal testing for trisomy 13: more harm than good? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 112-4.
12. Smith M, Lewis KM, Holmes A, et al. A Case of False Negative NIPT for Down Syndrome-Lessons Learned. *Case reports in genetics* 2014; 2014: 823504.
13. Brunger F, Lippman A. Resistance and adherence to the norms of genetic counseling. *Journal of genetic counseling* 1995; 4: 151-67.
14. Lawson KL, Pierson RA. Maternal decisions regarding prenatal diagnosis: rational choices or sensible decisions? *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 240-6.
15. Rolfes V, Schmitz D. Unfair discrimination in prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 198: 27-9.
16. Aveyard H. *Doing a Literature Review in Health and Social Care*, 3rd ed. Maidenhead: Open University Press; 2014.
17. Vanstone M, King C, de Vrijer B, et al. Non-invasive prenatal testing: ethics and policy considerations. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 515-26.
18. Hofmann B. Forbedret fosterdiagnostikk? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2013; 22: 133.
19. Hofmann B. Etske utfordringer med non-invasive prenatal tester (NIPT). *Etikk i praksis* 2014; 8: 67-87.
20. Griffiths AJF. *An introduction to genetic analysis*, 7th ed. New York: W.H. Freeman; 2000.
21. Farrell RM, Mercer MB, Agatista PK, et al. It's More Than a Blood Test: Patients' Perspectives on Noninvasive Prenatal Testing. *Journal of clinical medicine* 2014; 3: 614-31.

22. de Jong A, Dondorp WJ, Frints SG, et al. Advances in prenatal screening: the ethical dimension. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 657-63.
23. Hunt LM, de Voogd KB, Castaneda H. The routine and the traumatic in prenatal genetic diagnosis: does clinical information inform patient decision-making? *Patient Educ Couns* 2005; 56: 302-12.
24. Farrell RM, Dolgin N, Flocke SA, et al. Risk and uncertainty: shifting decision making for aneuploidy screening to the first trimester of pregnancy. *Genet Med* 2011; 13: 429-36.
25. Park A, Mathews M. Women's decisions about maternal serum screening testing: a qualitative study exploring what they learn and the role prenatal care providers play. *Women and birth : journal of the Australian College of Midwives* 2009; 22: 73-8.
26. Dahl K, Hvidman L, Jorgensen FS, et al. Knowledge of prenatal screening and psychological management of test decisions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 152-7.
27. Gourounti K, Sandall J. Do pregnant women in Greece make informed choices about antenatal screening for Down's syndrome? A questionnaire survey. *Midwifery* 2008; 24: 153-62.
28. Stapleton H, Kirkham M, Thomas G. Qualitative study of evidence based leaflets in maternity care. *BMJ* 2002; 324: 639.
29. Gottfrethsdottir H, Arnason V. Bioethical concepts in theory and practice: an exploratory study of prenatal screening in Iceland. *Med Health Care Philos* 2011; 14: 53-61.
30. Reid B, Sinclair M, Barr O, et al. A meta-synthesis of pregnant women's decision-making processes with regard to antenatal screening for Down syndrome. *Soc Sci Med* 2009; 69: 1561-73.
31. Green JM, Hewison J, Bekker HL, et al. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004; 8: iii, ix-x, 1-109.
32. Marteau TM, Slack J, Kidd J, et al. Presenting a routine screening test in antenatal care: practice observed. *Public Health* 1992; 106: 131-41.
33. Tyzack K, Wallace EM. Down syndrome screening: what do health professionals know? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43: 217-21.
34. Sayres LC, Allyse M, Norton ME, et al. Cell-free fetal DNA testing: a pilot study of obstetric healthcare provider attitudes toward clinical implementation. *Prenat Diagn* 2011; 31: 1070-6.
35. Gagnon S, Labrecque M, Njoya M, et al. How much do family physicians involve pregnant women in decisions about prenatal screening for Down syndrome? *Prenat Diagn* 2010; 30: 115-21.
36. Chandrasekharan S, Minear MA, Hung A, et al. Noninvasive prenatal testing goes global. *Sci Transl Med* 2014; 6: 231fs15.
37. Lench N, Barrett A, Fielding S, et al. The clinical implementation of non-invasive prenatal diagnosis for single-gene disorders: challenges and progress made. *Prenat Diagn* 2013; 33: 555-62.
38. Lau J, Yi H, Ahmed S. Decision-making for non-invasive prenatal testing for Down syndrome: Hong Kong Chinese women's preferences for individual versus relational autonomy. *Clin Genet* 2016.
39. Kaiser AS, Ferris LE, Pastuszak AL, et al. The effects of prenatal group genetic counselling on knowledge, anxiety and decisional conflict: issues for nuchal translucency screening. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 246-55.

40. Ormond KE, Banuvar S, Daly A, et al. Information preferences of high literacy pregnant women regarding informed consent models for genetic carrier screening. *Patient Educ Couns* 2009; 75: 244-50.
41. Tercyak KP, Johnson SB, Roberts SF, et al. Psychological response to prenatal genetic counseling and amniocentesis. *Patient Educ Couns* 2001; 43: 73-84.
42. Skjøth MM, Draborg E, Lamont RF, et al. Informed choice about Down syndrome screening – effect of an eHealth tool: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 1327-36.
43. Favre R, Duchange N, Vayssiere C, et al. How important is consent in maternal serum screening for Down syndrome in France? Information and consent evaluation in maternal serum screening for Down syndrome: a French study. *Prenat Diagn* 2007; 27: 197-205.
44. van den Berg M, Timmermans DR, ten Kate LP, et al. Informed decision making in the context of prenatal screening. *Patient Educ Couns* 2006; 63: 110-7.
45. St-Jacques S, Grenier S, Charland M, et al. Decisional needs assessment regarding Down syndrome prenatal testing: a systematic review of the perceptions of women, their partners and health professionals. *Prenat Diagn* 2008; 28: 1183-203.
46. van den Heuvel A, Chitty L, Dormandy E, et al. Will the introduction of non-invasive prenatal diagnostic testing erode informed choices? An experimental study of health care professionals. *Patient Educ Couns* 2010; 78: 24-8.
47. Gekas J, Langlois S, Ravitsky V, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosome abnormalities: review of clinical and ethical issues. *Appl Clin Genet* 2016; 9: 15-26.
48. Schmitz D, Netzer C, Henn W. An offer you can't refuse? Ethical implications of non-invasive prenatal diagnosis. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 515.
49. Hofmann B. [Re: Professional answers and ethical issues in non-invasive prenatal tests]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2014; 134: 1345.
50. Elias S, Annas GJ. Generic consent for genetic screening. *N Engl J Med* 1994; 330: 1611-3.
51. van Zwieten MC, Willems DL, Litjens LL, et al. How unexpected are unexpected findings in prenatal cytogenetic diagnosis? A literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120: 15-21.
52. Fuglem Berg S. *Evy Kristine - retten til et annerledesbarn*, 1st ed. Falun: Z-Forlag AS; 2013.
53. Roe K, Salvesen KA, Eggebo TM. Are the Norwegian guidelines for ultrasound in prenatal diagnosis followed? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012; 132: 1603-7.
54. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014; 370: 799-808.
55. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, et al. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 34-40.
56. Song Y, Liu C, Qi H, et al. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn* 2013; 33: 700-6.
57. Bioteknologirådet. <http://www.bioteknologiradet.no/temaer/etisk-argumentasjon/> bioteknologiradet.no (28 May 2016).
58. Holm S, Takala T. High hopes and automatic escalators: a critique of some new arguments in bioethics. *J Med Ethics* 2007; 33: 1-4.

VEDLEGG 1: ARTIKKELSAMMENDRAG

Referanse: Decision-making for non-invasive prenatal testing for Down syndrome: Hong Kong Chinese women's preferences for individual vs relational autonomy. Lau J, Yi H, Ahmed S. Clinical Genetics , 2016			Design: Kvalitativ studie
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Explore Hong Kong Chinese pregnant women's preferences for individual vs relational autonomy for NIPT for Down syndrome.</p>	<p>Recruiting: pregnant women attending NIPT, inclusion criteria: Women who had undertaken combined screening and NIPT and Hong Kong-Chinese residents</p> <p>Had opted for NIPT after receiving risk result for DS. Informed about their high-risk result (>1/250) and subsequent testing options by a nurse (telephone). Women recruited while waiting for NIPT. Those interested: provided details, contacted by telephone.</p> <p>155 women approached → exclusion → 36 participated. Most age >30, high income.</p> <p>At time of interviews, all participants: married, pregnant, had received their NIPT results, had decided to continue pregnancy without opting for IPD.</p>	<p>Key concerns for women in deciding between NIPT/IPD: accuracy of test results, safety of test.</p> <p>Women valued advice and support in decision-making, particularly from doctors (→ preference for relational autonomy). Health professionals seen as experts, → provide professional advice. Would value discussion and doctors' advice about advantages/disadvantages of NIPT vs IPD. Most had not received the opportunity to discuss NIPT with a health professional.</p> <p>Lack of advice and pre-test counseling by health professionals, → lack of support in decision-making. Instead, health professionals directed women to written information about NIPT; make sense of information and decide about best option themselves.</p> <p>On further exploring information about NIPT, some women found that test would also provide information about T18 and T13 syndromes. → Further confusion for women about NIPT; wanting clarification. Some doctors: unable to provide information about these additional conditions understandable, → concerns: health professionals' knowledge about NIPT</p>	<p>Emphasized the role of the husband in shared-decision-making, acknowledging his rights as father, and role in providing emotional support. → women valued and gained input from various agents in decision-making about NIPT, did not perceive this as impeding individual autonomy; → believed they had ultimate control to opt for preferred procedure.</p> <p>Many women: vulnerable because of their high-risk screening result for DS; overwhelmed with analyzing complex medical information about NIPT on their own. Expected their health professionals to facilitate and guide their decision-making about testing, and provide information about accuracy of NIPT / IPD; benefits, limitations, risks of NIPT vs IPD, chances of having a baby with DS (30). → Women would value receiving it from health professional with opportunity to discuss concerns. Instead → simply providing information.</p> <p>Research suggests: autonomous choices: enhanced by support of well-informed health professionals (32); → likely to feel the most autonomous compared with those who do not feel supported (33) → women at high-risk → offered face-to-face counseling.</p> <p>Women valued involving partner in decision-making about NIPT. Many sought other women's experiences and views about prenatal testing → reassurance, help form views about own values, beliefs, preferences (38).</p> <p>Challenge: ensure health professionals are trained, feel supported in facilitating value-consistent decision-making, partners included, women have ultimate control to exercise individual autonomy.</p> <p>→ qualitative study, small sample of women → reduces the confidence with which the findings can be generalized.</p>
Konklusjon			
<p>→ <i>most Hong Kong Chinese women valued aspects of both relational and individual autonomy in decision-making for NIPT. Women expected support from doctors as experts on the topic and wanted to involve their husband in decision-making while retaining control over the outcome. Findings do not provide support for the involvement of family members in decision-making for NIPT.</i></p>			
Land			
China	Interview guide: perceptions of the role of healthcare providers, husband, family members and friends. In-depth interviews.	Women would go against doctors' advice if this contradicted their values, → valued relational autonomy; but able to exercise their individual autonomy.	
År data innsamling			
June-December 2012			

Referanse: Will the introduction of non-invasive prenatal diagnostic testing erode informed choices? An experimental study of health care professionals. Amanda van den Heuvel, Lyn Chitty, Elizabeth Dormandy et al. Patient Education and Counseling (2010)			Design: Experimental study
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Assess to which extent introduction of NIPD of DS may undermine process of making informed choices to undergo prenatal testing or screening for DS by altering the quality and quantity of pre-test counseling.	231 obstetricians and midwives randomly allocated one of three vignettes, each describing a different type of test: <ul style="list-style-type: none"> - invasive prenatal diagnosis - NIPD - DS screening 	Across the test types, 5 of 7 presented topics - considered equally important to communicate: <ul style="list-style-type: none"> - a description of DS - communication of her personal risk - likelihood of the test not giving a result - the fact that testing/screening is a choice - options available if the test confirms DS 	First empirical evidence to suggest: practitioners view consent process of prenatal diagnostic testing differently: invasive or NIPT → potential to undermine informed choices about NIPT (assumption: separating in time test offer & test procedure facilitates informed choices, as might the process of seeking written consent).
Konklusjon	Participants completed questionnaires assessing	Compared with participants receiving IPD vignette, those receiving the NIPD / DSS vignettes: <u>less likely to report</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Counseling / testing should occur on different days - written consent was a necessity. 	Strength: first to anticipate implications for quality of women's decision making of the impending introduction of NIPD into clinical practice. Use of experimental design strengthens the conclusion that health care professionals are likely to approach counseling and service provision of NIPT significantly different vs invasive procedures.
<i>Provides first empirical evidence: practitioners may view consent process for NIPD differently to IPD. Potential for introduction of NIPD to undermine women making informed choices in context of prenatal diagnostic testing for conditions like DS.</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Information considered important to communicate to women - Whether test offer and uptake should take place on different days - Whether signed consent forms should be obtained prior to testing 	Beliefs about timing of test: <ul style="list-style-type: none"> - NIPD/DSS vignettes: 74% → presentation and uptake of prenatal testes should occur on different days - IPD vignette: 94% 	
Removal of procedure-related risk in NIPD may facilitate rather than impede value-consistent choices by reducing ambivalence associated with invasive testing (18).	Question: 'Do you think it is important for women undergoing this test to sign a consent form?' Responses: 4-point scale, (1, <i>definitely yes</i> to 4, <i>definitely not</i>)	Perceived need to sign a consent form: <ul style="list-style-type: none"> - NIPD vignettes: 68% - DSS vignettes: 75% - IPD vignettes: 96% 	
Land	Only participants practicing in the UK.	Guidelines stress importance of communicating three sets of information: <ol style="list-style-type: none"> 1) description of the condition for which testing is being offered 2) outline of test characteristics 3) implications of possible test results. 	
UK		Written consent may serve as one means of ensuring understanding of testing procedure has been achieved (9)	
År data innsamling	Response rate 61%; majority of respondents: obstetricians (59,3%), female (79,7%), mean age 39.7.	Studies in the context of prenatal screening have shown that rates of informed choice are higher if screening is perceived as optional as opposed to routine (11, 12).	

Referanse: Non-invasive prenatal testing for fetal chromosome abnormalities: review of clinical and ethical issues. Gekas J, Langlois S, Ravitsky V, et al. The Application of Clinical Genetics, 2016			Design: Systematic review?
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Critically asses published literature on cffDNA- screening which is currently not publicly funded in most jurisdictions, produce an overview of clinical and ethical issues of this technology</p>	<p>Relevant citations extracted from Embase, PubMed, Web of Science, and the Cochrane databases. → Developed search strategy → references from selected articles + related reviews: exhaustive search.</p> <p>No language restriction Articles screened by titles/abstracts, full texts reviewed by two reviewers.</p>	<p>Women's preferences (NIPT): → most important factor: eliminating risk of procedure-related miscarriage (75%), accuracy of results (13%). (111)</p> <p>1-step diagnostic procedure → little time for discussion / reflection (12) → one single contact between pregnant woman and physician to discuss pros/cons of NIPT; women might find themselves overwhelmed with information provided, may not fully think about implications, → undermine informed decision-making.</p> <p>Already a need to improve quality of informed consent for existing multi-step prenatal genetic examinations (13,119-121), → even more pressing if NIPT becomes a one-step procedure (11,12) ; easy test, might take place in a mass screening setting, perhaps even in direct-to-consumer context.</p> <p>Recent study of clinicians: → health care providers viewed consent for non-invasive NIPT as less important than consent for invasive PD (122) Avert → suggested to ensure informed consent by keeping two-step approach for NIPT with counseling in first stage, decision-making followed by testing when appropriate in second stage (11,12,112,117,123). But; feasibility of maintaining a two-step approach: questionable.</p> <p>Since cffDNA screening will be offered to increasing numbers of women → significantly raise need for counseling (122,125) ; cannot be met even with regards to current screening tests (121,126). cffDNA screening requires development of tools for patient/provider education, counseling, informed decision-making, and consent (such as educational brochures, video capsules, websites) to protect and promote reproductive autonomy (47,127).</p> <p>Possible incidental findings. F.ex: inadvertent discovery of sex chromosome aneuploidy, when test being done to screen for DS. If cffDNA screening replaces current screening approaches with a high uptake rate, the inadvertent discovery of sex chromosome aneuploidy might become common because of the high incidence of sex chromosome abnormalities at birth (23)</p> <p>Expected "routinization" of NIPT → concerns → increased social pressure to test and terminate affected pregnancies as expression of "responsible motherhood".</p> <p>Future implicit ethical, + perhaps legal, obligation to test: women are "responsible for bearing a child with a disability" because they had information about the genetic status of their fetus and still chose to carry their pregnancy to term (114) ?</p> <p>Concerns: wider testing → slippery slope → testing for minor abnormalities / cosmetic traits (7,117,142)</p>	
<p>Konklusjon</p> <p><i>Integration of cfDNA screening may be occurring too quickly. Limitations of cfDNA screening may be underappreciated by providers/patients. Evidence: premature introduction of new health technologies can be expensive + deleterious to the health of patients. (152-154). cfDNA-screening should not currently be used as a first-tier prenatal screening test for DS, because its clinical validity and clinical utility have not yet been shown without any doubt in pregnant women of average risk; not recommended by the majority of professional societies.(7,159). cfDNA-screening: considered screening test, not diagnostic test. → positive cfDNA screening result should always be confirmed by an invasive test (7).</i></p>			

Referanse: Reproductive decisions after fetal genetic counseling. Eugene and Deborah Pergament, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2012		Design: Litteraturstudie
Formål	Resultater	Diskusjon/kommentarer
	<p>Criticisms of decision-making after genetic counseling: prospective parents not autonomous decision-makers, not necessarily fully informed by healthcare providers concerning reproductive choices / options, misinformed about lives of individuals born with developmental disabilities (e.g. DS) (6).</p> <p>Decision-making based on rational assessment of risk, benefit and choices:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risk of a fetal abnormality compared with the loss of a normal pregnancy after invasive testing - Benefit of gaining reassurance of a healthy fetus - Options available if fetus identified as affected by genetic, developmental disorder, or both. <p>Prospective parents: views concerning their risks of the possible birth and care of a child with genetic disability, vs benefit of information of fetal wellbeing through genetic testing, and prospect of selective termination, if affected (11).</p>	
Konklusjon		
<p><i>Basic conflict between prospective parents (seek highest level of reassurance regarding fetus) and their caretaker (evaluate pregnancy for developmental/genetic disorders). Expected that molecular testing will expand enormously → extremely challenging to healthcare providers/patients in decision-making</i></p>	<p>Systematic review: 32 publications → perceptions of women, partners and health-professionals of DS prenatal testing (3) → most frequently reported sources of difficulty for decision-making in women: pressure from others, emotions and lack of information; (in partners: emotion, in health professionals: lack of information, length of consultation, and personal values) (3). The most important sources of reassurance were, in women: personal values, understanding and confidence in the medical system; (partners: personal values, information from external sources, and income; health professionals: peer support, scientific meetings) (3).</p> <p>Decision to terminate a pregnancy after identifying a fetal anomaly illustrates the complexity of the process. Issues thought to affect decision-making were related to timing of the diagnosis, the nature of the anomaly, type and severity, level of certainty about the diagnosis and prognosis, and religious and moral convictions of the parents (8,12,13).</p> <p>Several studies: → specific chromosome abnormality and its prognosis are major determinants of the parental decision to continue or to terminate a pregnancy (16, 17-20).</p> <p>Sequencing of the entire genome → more widely available. Expected: healthcare providers → difficulties when counseling: availability of genetic information whose clinical effects are unknown. → genetic counseling likely → less individualized, more formal and fixed in content.</p>	
Land		
USA		
År data innsamling		
	<p>Prospective parents: overwhelming desire for reassurance: 'everything is fine with their pregnancy'.</p> <p>Clear: most women want to know as much as possible about health of their fetus and, when found to be at risk → anxious, more likely to undergo invasive diagnostic testing even when counseled about the low but real obstetrical risks of CVS/AC (8).</p>	

Referanse: Noninvasive Prenatal Genetic Testing: Current and Emerging Ethical, Legal, and Social issues. Minear A, Alessi S, Alyse M et.al. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2015			Design: Litteraturstudium
			GRADE
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Discuss the ethical, legal and social issues raised by rapid and global dissemination of NIPT.		<p>Survey of genetic counselors (US): → nearly half believed: offer of NIPT should include a separate informed consent form (38). Though all participants indicated that an informed consent process was in place for NIPT, most (62,2%) reported that it was solely verbal.</p> <p>When patients sign a consent form: can exercise a measure of control through shared decision making (3,143).</p> <p>Given the speed with which NIPT has entered clinical practice worldwide (33,41), moved into lower-risk populations (30,150), expanded to detect additional conditions (23,114), conveying reliable and accurate information to all patients in a timely manner: virtually impossible (49,56,120). Both patients and health professionals need additional education on the possibilities and limitations of NIPT in order to facilitate informed decision making (53,83,85).</p> <p>Provider education important; few had practical experience with DS (198). The resources providers seek out often focus on the clinical symptoms, or negative aspects of a genetic condition (198). Medical students: no clinical training about intellectual disabilities, medical schools: providing this training: not a high priority (183).</p> <p>Survey: women who had received a prenatal diagnosis of DS: → women wanted to receive the diagnosis in person and with their partner present, as opposed to alone via an unscheduled phone call (175). Strongly favored nondirective counseling about pregnancy options.</p> <p>US survey: → genetic counselors largely failed to give information about quality-of-life issues (162).</p> <p>Research: comprehensive counseling with qualified genetic counselor → lower anxiety levels, more accurate risk perception, better knowledge outcomes (97,144,187).</p> <p>Given the incidence of T21 in the US, the PPV of NIPT for a 35-year-old patient with no other risk factors: 28% - 80 % (20). Given the comparative rarity of trisomies 13 + 18, the PPV for these conditions is lower – approx.. 10% for a 35-y-o w/out other risk factors (20). Recent study: pregnant women: reservations about PPV and how it impacts prenatal decision making, worrying → incorrect results → “the wrong decision” / lifetime of worrying when “there was nothing wrong” (63, p.621)</p>	
Konklusjon			
Land			
År data innsamling			

Referanse: Advances in prenatal screening: the ethical dimension. Antina de Jong, Wybo J.Dondorp, Suzanna G.M.Frints, et.al. Science and Society, 2011			Design: Litteraturstudium
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Provide overview of current developments in prenatal screening, showing how each of these relates to the normative framework and what ethical challenges they entail.		Enabling meaningful reproductive choice / avoiding child with serious disorder/disability → aim of offering testing for fetal abnormalities (5,6). → Ensure that abortion decisions remain personal; not turned into instruments of societal goals, (prevention, cost-reduction) 'Disability rights critique': prenatal screening sends message → better if those living with targeted conditions had not been born (9). However → discriminatory effects depends: how program is presented and implemented. (7) → Genome-wide NIPD testing will become possible (39) → reduce need for complementary tests → concerns: adequate informed consent and decision-making. (7) NIPD will take away 'gatekeeper' - effect of risk of miscarriage (CVS/AC), → testing for minor abnormalities or non-health related conditions and to a corresponding 'trivialization' of abortion? (38) Informed consent: tested/not: well informed for every condition included. Ideally, woman → indicate which specific outcomes she does not want ('the right not to know'). Clear tendency towards ever-broader testing → Detailed pre-test information of all such outcomes: not realistic. → 'Information overload', frustrate rather than serve aim of autonomous choice. (7) Avoiding information overload, still allowing well-informed decision-making: 'generic consent'. (41) → Pre-test information in general categories; (7) → congenital lethal disorders, early- or late-onset disorders requiring intensive medical care & limited medical care, susceptibilities for complex disorders, conditions involving minor health problems, abnormal findings (clinical implications unknown). → Facilitates well-informed decision-making? Problem: categories may fail to capture variable expression. Second option: filters → minimize unclear findings. → Counseling and decision making limited either to few selected serious conditions or to a smaller or wider subset of the six categories. Offering genome-wide prenatal tests only to women with a positive risk assessment for common trisomy's → justice? Other pregnant women → same a priori risk for all other outcomes.	
Konklusjon			
<i>.... Genome-wide diagnostic testing: clear need to explore feasibility of alternative models of informed consent. The right of the pregnant woman to obtain information about the genetic make-up of her future child: not unlimited, nor unconditional.</i>			
Land			
År data innsamling			

VEDLEGG 2: VEILEDERKONTRAKT

Vedlegg 1: **Veiledningskontrakt MED-3950 Mastergrad**

Student: Anna Sofie Sævareid Haugeberg

Fødselsnr: 07.07.87.34056

E-post: annasofies@hotmail.com

Mobiltelefon : 95206486

Kull: MK-11

Skriver sammen med: *ikke relevant*

Likestilt veileder: Finn Egil Skjeldestad

Institutt/arbeidssted: ISM

Tittel og stillingsprosent: Professor (100%)

E-post: finn.e.skjeldestad@uit.no / eskjelde@online.no

Mobiltelefon: 95 20 71 96

Likestilt veileder: Åge Wifstad

Institutt/arbeidssted: ISM

Tittel og stillingsprosent: Førsteamanuensis (100%)

E-post: age.wifstad@uit.no

Mobiltelefon: 95171374

Fasiliteter

Hvilke fasiliteter stiller veileder opp med (lab, analyseverktøy, etc.)? *Ikke relevant*

Administrative ressurser

Vil det være behov for porto, svarkonvolutter etc. som fås hos administrasjonen? *Ikke relevant*

Reisestøtte

Vil det være behov for reisestøtte? *Utgangspunktet ikke planlagt*

Partene forplikter seg til å gjennomføre prosjektet i henhold til prosjektbeskrivelsen.

Dato: 28.07.15


.....
Likestilt veileder Likestilt veileder Student