



Universiteit
Leiden
The Netherlands

NIPT : non-invasive prenatal testing : towards implementation in the Netherlands

Verweij, E.J.T.

Citation

Verweij, E. J. T. (2014, April 30). *NIPT : non-invasive prenatal testing : towards implementation in the Netherlands*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/25414>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/25414>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/25414> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Verweij, Joanne

Title: NIPT : non-invasive prenatal testing : towards implementation in the Netherlands

Issue Date: 2014-04-29

CHAPTER 11



Nederlandse Samenvatting



De niet-invasieve prenatale test (NIPT) is in veel landen beschikbaar. Er zijn echter nog veel onderzoeksvragen onbeantwoord.

In dit proefschrift worden vraagstukken over de implementatie van NIPT besproken. De algemene conclusies worden eerst samengevat, gevolgd door een discussie over toekomstige mogelijkheden.

SAMENVATTING

HET HUIDIGE PRENATALE SCREENINGSPROGRAMMA

De meest voorkomende chromosoomafwijking bij levend geboren kinderen is het syndroom van Down (trisomie 21(T21)). De prevalentie van het syndroom van Down in Nederland wordt geschat op 1:500. De kans op T21 neemt toe met de leeftijd, hoe ouder een vrouw is tijdens de zwangerschap hoe hoger de kans op een aangedaan kind.

In de meeste westerse landen krijgen zwangere vrouwen prenatale screening naar T21 aangeboden. In Nederland werd tot 2007 een invasieve procedure, de vlokcentest of de vruchtwaterpunctie, aangeboden aan vrouwen van 36 jaar of ouder. Leeftijd is een relatief slechte voorspeller voor T21. Ongeveer 1% van de uitslagen van de invasieve tests was positief voor T21, terwijl door de procedure ook 0,5-1% (meestal gezonde) zwangerschappen verloren gingen. Om deze reden werd in 2007 een prenataal screenings programma gestart om de kans op T21 nauwkeuriger te bepalen. In het eerste trimester worden vrouwen op de hoogte gesteld van de mogelijkheid om de zogenaamde combinatietest (CT) te laten uitvoeren. De CT is een test waarmee de individuele kans op een foetus met T21 bepaald wordt. De kans wordt berekend met een algoritme waarin de maternale leeftijd, de uitslagen van twee maternale serummarkers en een echografisch gemeten nekploommeting worden meegewogen. De CT kan worden uitgevoerd tussen 11 en 14 weken zwangerschap. De nekploom is een vochtophoping achter de foetale nek. Een abnormale dikte ervan is geassocieerd met foetale trisomie en vele andere afwijkingen, zoals hartafwijkingen. De nauwkeurigheid van de meting is afhankelijk van de ervaring en de precisie van de echoscopist. Sinds 2010 wordt de CT ook aangeboden met een aangepast algoritme voor de screening op trisomie 18 (Edwards syndroom) en trisomie 13 (Patau syndroom).

De prevalentie van trisomie 18 en 13 is lager (1 op 3000 en 1 op 6000, respectievelijk). Samen met de introductie van de CT werd het Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO) bij 20 weken zwangerschapsduur geïntroduceerd om te screenen op neurale buisdefecten en andere structurele afwijkingen.



De invoering van de CT resulteerde in een significante vermindering van invasieve procedures en werd beschouwd als een grote stap voorwaarts. De nauwkeurigheid is mede afhankelijk van de kwaliteit van de echo. In de klinische praktijk resulteert dit in 10-25 % vals negatieve uitslagen.¹⁻⁵ Als er sprake is van een vals negatief resultaat worden vrouwen onterecht gerustgesteld maar geconfronteerd met een kind met T21 na de geboorte. De vals positieve uitslagen van de CT worden bepaald door de testkarakteristieken en de afkapwaarde, die in Nederland gesteld is op 5% (1:200). Om deze reden zal 1 op de 20 vrouwen worden doorverwezen voor een invasieve procedure, terwijl >90% van hen niet een aangedaan kind draagt. Een andere ernstige beperking van CT is het feit dat deze alleen tussen 11-14 weken zwangerschapsduur kan worden uitgevoerd. Vrouwen die te laat zijn voor hun eerste bezoek aan een arts of verloskundige, om welke reden dan ook, kunnen geen CT meer laten doen. Tot voor kort kon tot 18 weken de zogenaamde triple test worden verricht, maar de Nederlandse laboratoria bieden deze serumtest niet meer aan. Ongeveer 25% van de Nederlandse zwangere bevolking laat de CT uitvoeren. In vergelijking met andere Europese landen is dit een laag percentage.

Invasieve procedures

Als sprake is van een verhoogde kans op een foetale trisomie bij de CT wordt een invasieve test aangeboden: de vlokcentest of de vruchtwaterpunctie. Een vlokcentest is mogelijk vanaf 11 weken en kan zowel transabdominaal als transcervicaal worden uitgevoerd. De vruchtwaterpunctie is de meest gebruikte invasieve procedure en wordt uitgevoerd vanaf 15 weken. Zowel de chorion villi als de vruchtwatercellen worden onderzocht in het regionaal universitair klinisch genetisch laboratorium. Er kan een snelle uitslag volgen binnen enkele dagen (alleen voor trisomie 21, 18 en 13 en het geslacht), maar er kan ook een uitgebreid onderzoek worden gedaan waarbij uitgebreid wordt gekeken naar chromosomale afwijkingen (karyotypering of microarray). Deze invasieve testen zijn geassocieerd met een verhoogde kans op een miskraam, in studies wordt deze kans geschat op 0,5-1%.⁶⁻⁷ De vlokcentest heeft, zeker in de zogenaamde lange termijn kweek, een zeer hoge nauwkeurigheid, de vruchtwaterpunctie presteert nog beter. Een negatieve of positieve uitslag betreffende trisomie 21, 18 en 13 wordt bij beide tests 100% betrouwbaar geacht. De vlokcentest mislukt soms, en geeft in 1-2% uitslagen die niet goed te interpreteren zijn, waardoor alsnog een vruchtwaterpunctie moet plaatsvinden. Volgens gepubliceerde cijfers van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) kiest slechts de helft van de vrouwen in Nederland met een verhoogde kans op trisomie na CT voor een invasieve prenatale diagnostische test. De reden voor het afzien van een invasieve procedure na een verhoogde kans uit de CT is onbekend. Het kan angst voor verlies van het kind zijn na een invasieve procedure, maar ook angst voor pijn of naalden. Of afhankelijk van de CT uitslag kan het gevoel bestaan dat de kans op een kind met T21 niet echt hoog is. Samenvattend is zowel op het gebied van de

gemiste afwijkingen, de onterecht positieve uitslagen en de veiligheid van de diagnostische tests in het huidige prenatale screeningsprogramma veel ruimte voor verbetering.

DE UITVOERING EN BETROUWBAARHEID VAN NIPT

Na tientallen jaren van onderzoek naar het bepalen van een foetale trisomie op niet-invasieve wijze is dit nu mogelijk door het sequencen van cel-vrij foetaal DNA in het plasma van de moeder. De niet-invasieve prenatale test (NIPT) maakt gebruik van kleine fragmentjes vrij foetaal DNA die, naast veel meer fragmenten maternaal DNA, vrij rondzweven in het maternaal plasma. De meest gebruikte techniek is ‘massive parallel shotgun sequencing’ waarbij de totale hoeveelheid cel vrij DNA-fragmenten afkomstig van de moeder en van de foetus (in feite afkomstig van de placenta, ook wel foetale fractie genoemd) wordt gesequenced. Bij T21 is er sprake van drie in plaats van twee exemplaren van chromosoom 21. Als de foetus T21 heeft is het totaal aantal sequenties afkomstig van chromosoom 21 verhoogd. Het aantal sequenties van chromosoom 21 wordt vergeleken met het aantal sequenties van een ander (referentie) chromosoom. Het maternale genoom is meestal euploïd, zodat afwijkingen in de verhoudingen afkomstig moeten zijn van het foetale genoom. NIPT kan vanaf negen à tien weken zwangerschap worden uitgevoerd, zonder bovengrens. De uitslag is na 7-21 dagen bekend.

De accuratesse van de test is hoog (sensitiviteit >99%). In 2011 hebben wij een systematische review uitgevoerd om de accuratesse te bepalen van NIPT voor T21 met behulp van de QUADAS richtlijnen. In deze review (**hoofdstuk 1**) concluderen we dat NIPT in de tot dan uitgevoerde retrospectieve studies een hoge diagnostische nauwkeurigheid heeft, maar dat voordat tot invoering besloten wordt, grootschalige prospectieve studies, zowel in hoog-risicogroepen als in een algemene populatie, zouden moeten worden uitgevoerd. Na onze systematische review zijn diverse grotere studies gepubliceerd over de accuratesse van NIPT, deze zijn samengevat in een review van Mersy et al.⁸

Toen NIPT klinisch beschikbaar werd, in november 2011 in de Verenigde Staten, raakten Nederlandse zwangere vrouwen hiervan snel op de hoogte. Nederlandse genetische laboratoria in verschillende universitaire medische centra waren al jaren bezig met het uitvoeren van NIPT in een onderzoekssetting. Echter, om NIPT te mogen aanbieden bleek een specifieke vergunning nodig van het ministerie van Volksgezondheid op basis van de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO). Uiteindelijk heeft het nationale NIPT-consortium bijna drie jaar later de licentie verkregen (verleend per 1 april 2014).



In de tussentijd vonden duizenden Nederlandse zwangere vrouwen hun weg naar buitenlandse laboratoria om daar NIPT uit te laten voeren. In 2011, net na de lancering van NIPT, vlogen Nederlandse vrouwen naar de Verenigde Staten om daar bloed af te laten nemen. Later, in 2012 konden vrouwen in België een bloedmonster laten afnemen en werden de buizen daarvandaan naar de Amerikaanse laboratoria verstuurd. Ook opende een laboratorium in Duitsland haar deuren, waar Nederlandse vrouwen vooral in het oosten des lands via Duitse gynaecologen NIPT lieten uitvoeren.

Met de EU-NITE studie (**hoofdstuk 2**) hebben we aangetoond dat NIPT met het vervoeren van bloedmonsters over de Atlantische Oceaan naar een laboratorium in de Verenigde Staten een nauwkeurige en haalbare optie is.

Een andere belangrijke bevinding van de EU-NITE studie was een casus met een vals negatief NIPT resultaat voor T21. Dit was het eerste vals negatieve resultaat in meer dan 5000 beschreven casus met de DANSR/ FORTE methode van Ariosa Diagnostics. Het percentage foetale DNA in deze casus was laag (4%), net boven de drempel voor het laboratorium om een resultaat te geven. Hoe hoger de foetale fractie (het percentage foetale DNA in de totale hoeveelheid (maternaal en foetaal samen) circulerend cel vrij DNA), hoe nauwkeuriger het testresultaat. We begrijpen steeds beter dat de foetale fractie van groot belang is om de juistheid van NIPT te bepalen. De foetale fractie kan worden beïnvloed door bijvoorbeeld een hoge body mass index.⁹ Met behulp van de huidige technieken (2013), wordt door de laboratoria die de foetale fractie bepalen een waarde <4% beschouwd als te laag om een betrouwbare uitslag te geven. In het geval dat de foetale fractie niet gemeten wordt, zal een sample waarin de foetale fractie <4% is niet worden geëxcludeerd, met een groter risico op het afgeven van een vals negatieve uitslag.

In **hoofdstuk 3** bespreken we dat NIPT voor trisomie 13 (T13) een minder goede accuratesse heeft dan voor T21, en de consequenties daarvan. Naast biologische factoren (meer Guanine en Cytosine basen in het DNA van chromosoom 13 ten opzichte van 21) speelt mogelijk ook mee dat de placenta bij doorgaande T13 zwangerschappen vaker een mozaïek is van normale en trisomie cellen. De iets lagere specificiteit voor T13 vertaald zich daardoor in een fors lagere positief voorspellende waarde van NIPT voor T13. Als direct op een positieve uitslag van NIPT voor T13 besloten zou worden tot een punctie, zullen er meer invasieve ingrepen plaatsvinden bij zwangerschappen zonder trisomie.

Bijna alle casus van T13 zijn geassocieerd met meerdere structurele afwijkingen die moeilijk te missen zijn bij een geavanceerde echo, zoals bij de routine structurele echo of vaak zelfs eerder. Met vroege NIPT voor T13 zou er eerder detectie zijn, waardoor de mogelijkheid van eerdere zwangerschapsafbreking bestaat, maar ook de kans op het verlies van een gezond kind door de invasieve diagnostische test. Gezien de ongunstige balans tussen voor- en nadelen bij

het testen op T13, raden we aan geen NIPT toe te passen voor T13 in een algemene populatie. De techniek voor het detecteren van T13 door NIPT zal waarschijnlijk worden verbeterd, waardoor er mogelijk sprake is van minder vals positieven in de toekomst. Als er sprake is van een positieve NIPT voor T13 zouden wij adviseren eerst een geavanceerde echografie uit te voeren, en alleen over te gaan tot een invasieve test wanneer afwijkingen worden gezien. Gezien de kans dat de afwijkende NIPT wordt veroorzaakt door een chromosomale afwijking die zich beperkt tot de placenta (confined placenta mosaicism) raden wij in deze situatie aan een vruchtwaterpunctie te verrichten.

BESLUITVORMING

De geïnformeerde reproductieve keuzes zijn de fundamentele basis van het prenatale screeningsprogramma. Een niet-directieve counseling door zorgverleners zal met de invoering van NIPT belangrijker zijn dan ooit.

Zorgverleners moeten zich er van bewust zijn dat het een ongewenste situatie is als prenatale testen routinematig worden uitgevoerd, ofwel dat de mogelijke gevolgen niet worden besproken met de zwangere. Met de introductie van NIPT, met eliminatie van het risico op iatrogene miskramen als gevolg van het testen, en dus afwezigheid van angst van vrouwen voor de ingreep, zal de vrouw een meer evenwichtige, autonome reproductieve keuze kunnen maken. Er rijzen nieuwe vragen: wat zal het effect zijn op het aantal zwangerschapsafbrekingen? En wat zal het effect zijn op het aantal uitgevoerde prenatale testen? Wat zullen de kosten zijn en hoe worden deze kosten vergoed?

Beëindiging van de zwangerschap

Momenteel kiest 93% van de vrouwen die een positief resultaat ontvangen na een invasieve procedure voor een zwangerschapsafbreking. Met de eliminatie van het risico op een iatrogene miskraam, zou de besluitvorming kunnen wijzigen. We onderzochten of een deel van de vrouwen die niet zou kiezen voor een zwangerschapsafbreking, toch geïnformeerd wil worden over de gezondheid van de foetus als er een veilige en betrouwbare test beschikbaar is. Deze studie staat beschreven in **hoofdstuk 4**. We vonden dat het totale percentage van de vrouwen dat kiest voor een prenatale test waarschijnlijk zal stijgen, echter de zwangerschapsafbrekingen zullen niet evenredig toenemen. We speculeren dat het belangrijkste verschil met het huidige screeningsprogramma's zal zijn dat, in tegenstelling tot nu, de meeste levend geboren kinderen met T21 geboren zullen worden in gezinnen die bewust de keuze hebben gemaakt om voor een kind met T21 te zorgen. Er zal een verschuiving ontstaan na de invoering van NIPT. De vrouwen die nu een invasieve ingreep laten verrichten zijn geselecteerd. Het zijn vrouwen die de kans op een procedure gerelateerde miskraam accepteren voor de zekerheid over de



aanwezigheid danwel afwezigheid van T21. Deze groep kiest indien er sprake is van T21 vrijwel altijd voor een zwangerschapsafbreking. Er zal na de implementatie van NIPT een meer diverse groep ontstaan waarbij meer vrouwen er voor kiezen wel de kennis te verkrijgen maar de zwangerschap te behouden.

In beide situaties, of er nu wordt gekozen de zwangerschap af te breken of te behouden, moeten de zorgverleners de vrouw goed begeleiden. Voorbereidingen treffen voor een leven met een kind met T21 vereist actuele informatie over T21, een uitleg van zeker aanwezige, maar qua ernst moeilijk voorspelbare geestelijke en lichamelijke handicaps, onzekere lange termijn prognose met bijvoorbeeld een grote kans op Alzheimer, en - indien gewenst - een verwijzing, bijvoorbeeld naar een steungroep of stichting.

Stijging van het aantal prenatale testen

Veel vrouwen hebben een positieve attitude ten opzichte van NIPT. Het aantal prenatale testen zal naar verwachting stijgen zoals we in **hoofdstuk 5** beschrijven. Meer dan de helft van de vrouwen die prenatale screening afwijst in het huidige programma zou NIPT kiezen indien de test beschikbaar zou zijn. De belangrijkste reden voor de stijging van het aantal vrouwen dat NIPT wenst, is de eliminatie van het iatrogene miskraamrisico.

Leeftijdsgebonden vergoeding en bereidheid te betalen

In Nederland hebben wij een volledig dekkend zorgstelsel dat gelijke zorg biedt aan elke burger. De overheid heeft echter, tot verbazing en ongenoegen van de meeste zorgprofessionals, besloten dat de CT bij vrouwen jonger dan 36 jaar niet wordt vergoed. Vrouwen onder 36 jaar moeten de persoonlijke kosten meenemen in de geïnformeerde besluitvorming. Gepubliceerde studies hebben aangetoond dat de accuratesse van NIPT niet is gerelateerd aan de leeftijd van de patient.⁹ In **hoofdstuk 5** onderzochten we de waardering van vrouwen voor NIPT voor T21 door te vragen naar de bereidheid om voor deze test te betalen ('willingness-to-pay', WTP). Het gemiddelde bedrag dat vrouwen bereid waren te betalen was iets hoger dan de huidige kosten van de CT (rond de 150 euro). Sommige vrouwen waren bereid om veel meer te betalen. De WTP was gecorreleerd aan zowel leeftijd als inkomen, maar niet aan religie.

In **hoofdstuk 6** wordt de invloed van de eigen kosten op de keuze voor de CT bestudeerd. We concludeerden dat de financiële gevolgen niet onderschat moeten worden, want er was een significante vermindering in het aantal CT in een periode waarin vrouwen de test zelf moesten betalen ten op zichte van een periode waarin de test werd vergoed.

DE WEG NAAR IMPLEMENTATIE VAN NIPT IN NEDERLAND

Nederland is een bijzonder land als het gaat om de prenatale zorg. Naast de hierboven genoemde WBO-vergunning die noodzakelijk is voor de implementatie van NIPT, hebben we ook een uniek verloskundig systeem. De meeste zwangere vrouwen krijgen zorg van een zelfstandig werkende eerstelijns verloskundige, waar ze ook de informatie krijgen over de prenatale screening. De attitude van de eerstelijns verloskundigen over de huidige prenatale screening en over NIPT was onbekend, maar is van groot belang voor de implementatie van de test.

In **hoofdstuk 7** wordt de attitude van eerstelijns verloskundigen ten aanzien van de huidige prenatale screening en NIPT beschreven. De belangrijkste conclusie is dat de meerderheid van de Nederlandse eerstelijns verloskundigen de invoering van NIPT zou verwelkomen. De eerstelijns verloskundigen zouden liever NIPT als primaire screeningstest invoeren dan als vervolg op de huidige CT. Goed geïnformeerde besluitvorming werd als belangrijkste aandachtspunt voor implementatie van NIPT genoemd.

In 2013 was het aanbieden van NIPT nog verboden in Nederland. In **hoofdstuk 8** wordt de situatie voor de verloskundige zorgverleners beschreven in afwachting van formele toestemming om de test aan te kunnen bieden in de klinische praktijk. Als vrouwen vragen om informatie over NIPT zijn de zorgverleners verplicht om patiënten te informeren over NIPT, zoals die momenteel alleen in het buitenland uitgevoerd kan worden. Echter, het ongevraagd aanbieden van NIPT is vooralsnog verboden. Deze situatie is een dilemma voor veel verloskundige zorgverleners, met name bij een gecompliceerde voorgeschiedenis op het gebied van obstetrie of fertiliteit. In dit artikel worden enkele medisch-juridische aspecten toegelicht en wordt stil gestaan bij de verloskundige praktijkvoering in afwachting tot een meer definitieve regeling.

OPINIE

In 2012 publiceerde Benn et al. een opiniestuk in *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* met de titel 'Non - invasive prenatal diagnostics for Down Syndrome; the paradigm will shift, but slowly'. In **hoofdstuk 9** debatteren we over een aantal belangrijke vraagstukken en we wijzen op de in onze ogen onterecht of overdreven negatieve opmerkingen over NIPT. We voorspelden, in tegenstelling tot Benn et al., dat het paradigma snel zou verschuiven, hetgeen ondertussen reeds gebeurd is. Een van de belangrijkste, en nog steeds herhaaldelijk terugkerende thema's is; is NIPT screening of diagnostiek? Of een test diagnostiek of screening is, is niet gerelateerd



aan de diagnostische accuratesse. Screening omvat het ongevraagd aanbieden van een test aan een bevolking(sgroep) zonder bekend verhoogd risico, terwijl een diagnostische test wordt aangeboden door een dokter in de spreekkamer, aan een patiënt met symptomen of een bekend hoog risico. Naar onze mening kan NIPT zowel een (goede) diagnostische test zijn als een (zeer goede) screeningtest, maar is dit afhankelijk van waar de test in de keten van prenatale zorg wordt geplaatst.

DE TRIDENT-STUDIE

Vanaf 1 april 2014 is er een WBO-vergunning voor de zogenaamde TRIDENT-studie. Het doel van de TRIDENT - studie is om alle aspecten van een proces van proefimplementatie van NIPT te evalueren als onderdeel van standaard verloskundige zorg. De evaluatie zal zich onder andere richten op de haalbaarheid, logistieke processen, aantallen, technische aspecten, kosten en geschiktheid van de test voor high-throughput analyse. Het aantal tests dat in dit project wordt uitgevoerd (1000-3000) is niet hoog genoeg om de testkarakteristieken nauwkeurig te bepalen, maar wel om deze getallen te vergelijken met de gepubliceerde literatuur. Veel vragen moeten tijdens de TRIDENT-studie worden beantwoord: wat is de doorlooptijd? Hoeveel testen falen, welke oorzaken worden daar voor gevonden? Wat zijn de kosten? Gedurende de parallel lopende ESPRIT-studie wordt de mening van de zwangere vrouw en partner bestudeerd.

Counseling tijdens de TRIDENT-studie

Het protocol voor de TRIDENT-studie dat werd ingediend bij de Minister was zo ontworpen dat NIPT een toevoeging zou zijn aan het huidige screeningsprogramma. Vrouwen die 36 jaar of ouder zijn, zouden direct kunnen kiezen voor NIPT. Echter, de Gezondheidsraad heeft geadviseerd om 'maternale leeftijd' te elimineren als een screeningcriterium. Er is nu toestemming voor een studie waarbij alleen vrouwen met een verhoogd risico uit de CT de NIPT aangeboden krijgen. Bij de counseling voor een CT moeten vrouwen geïnformeerd worden over de nieuwe mogelijkheid van NIPT. Patiënten dienen zich bewust te zijn van het feit dat het een studie is, en dat nog niet alle informatie over de test beschikbaar is.

Het is belangrijk om met de doelgroep alle voordelen en nadelen van NIPT, maar ook de bestaande alternatieven als optie te bespreken. Het nadeel, de aanwezigheid maar op zich kleine kans op een iatrogene miskraam moet worden genoemd, maar ook het voordeel van een invasieve ingreep met een zeer snel (2-3 dagen) en 100% betrouwbaar resultaat. In sommige regio's wordt naast de snelle test ook nog karyotypering of een beperkte microarray aangeboden, waarmee meer informatie over de foetale chromosomen wordt verkregen.

De pre-test counseling van NIPT behoort de volgende aspecten te bevatten: (verwachte) accuratesse, positieve - en negatieve voorspellende waarde, de kans dat de test niet lukt en de doorlooptijd. Als de zwangere een hoog gewicht heeft behoort zij te weten dat de betrouwbaarheid van NIPT minder is (de Nederlandse laboratoria bepalen vooralsnog geen foetale fractie). De beperkingen van alleen het detecteren van T21, T18 en T13 moeten worden vermeld, maar ook de verminderde accuratesse van met name T13. Het geslacht of geslacht chromosomale afwijkingen worden niet vermeld. Alle vrouwen met een positief NIPT resultaat worden sterk geadviseerd een invasieve ingreep te laten verrichten, waarbij er een voorkeur is voor een vruchtwaterpunctie, die vanaf 15 weken kan worden verricht. Aangezien de NIPT pas wordt gedaan na een CT uitslag, en de test in de Nederlandse laboratoria 2-3 weken duurt, is deze termijn in de praktijk geen probleem. De post-test counseling is zeer belangrijk en moet worden geïndividualiseerd. Er dient geen zwangerschapsafbreking plaats te vinden voordat er bevestiging middels een invasieve ingreep heeft plaatsgevonden. In het geval van een echoscopische afwijkingen bij de nekplooi meting (inclusief een nekplooi van >3.5 mm) wordt aangeraden een invasieve ingreep uit te laten voeren met een microarray. In het TRIDENT project zal maximale inspanning worden gedaan om weefsel na een miskraam of een intra-uteriene vruchtdood te testen op foetale trisomie.

Vanwege het feit dat NIPT gedurende de TRIDENT-studie pas mogelijk is na de CT, en dat zwangeren de CT indien jonger dan 36 jaar zelf moeten betalen, kan tot gevolg hebben dat veel zwangeren liever de CT overslaan. Ze geven wat meer geld uitgeven en gaan bij 10 weken naar het buitenland voor NIPT. Op dit moment (begin 2014) gaan veel vrouwen net over de grens naar België, maar wordt er ook in Nederland bloed afgenomen en naar Amerikaanse laboratoria gestuurd.

Aanbevelingen van de NVOG

Naast de voorbereiding voor de implementatie van NIPT in het kader van de TRIDENT-studie, werden andere aspecten voorbereid. Een belangrijk voorbeeld hiervan zijn de aanbevelingen van de NVOG. Zij onderstrepen het belang van NIPT.¹⁰ Een samenvatting van de aanbevelingen:

1. Nu de Nederlandse laboratoria hebben aangegeven NIPT in de standaard prenatale zorg uit te kunnen voeren beveelt de NVOG aan om de NIPT als derde optie, naast de vlokcentest en de vruchtwaterpunctie, aan te bieden aan zwangeren met een verhoogde kans op foetale T21, onder goed omschreven voorwaarden.

Bij foetale echoscopische afwijkingen, inclusief een NT $>3,5$ mm, wordt uitgebreider onderzoek geadviseerd.



2. Zwangeren die op basis van de combinatietest geen verhoogde kans op T21 hebben, maar wel een verhoogde kans op T18 of T13, wordt geadviseerd om eerst in een derdelijns centrum een geavanceerd echoscopisch onderzoek te ondergaan. Hierna behoort counseling plaats te vinden over vervolgonderzoek, inclusief NIPT met aandacht voor de specifieke testeigenschappen voor deze afwijkingen, die minder goed zijn dan voor T21.
3. Tot het moment dat de Nederlandse laboratoria NIPT daadwerkelijk mogen uitvoeren, meent de NVOG dat zwangeren met een verhoogde kans op foetale trisomie recht hebben op informatie over de mogelijkheid NIPT door buitenlandse laboratoria te laten uitvoeren.
4. De NVOG acht het haar taak de patiënten informatie over NIPT door haar leden te uniformeren en te optimaliseren, ter voorkoming van ongelijkheid in toegang tot zorg van zwangeren.
5. Prenatale diagnostiek naar foetale chromosomale afwijkingen is vergunningplichtig op grond van artikel 2 van de Wet op Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV). Dit betekent dat de uitvoering van de test, ondanks dat deze niet invasief is, vooralsnog in een centrum voor prenatale diagnostiek moet plaatsvinden. De NVOG is van mening dat in de eerste fase van proefimplementatie, waarin wetenschappelijke en organisatorische evaluatie essentieel is, het gehele proces van counseling tot aan uitvoering ondergebracht moet worden in de erkende centra voor prenatale diagnostiek. Na een proefperiode van 2 jaar zal duidelijk zijn of het traject (of onderdelen daarvan) ook mogelijk kunnen plaatsvinden in andere centra.
6. De NVOG is van mening dat NIPT onder dezelfde voorwaarden als geldend voor de invasieve tests in het basispakket van de zorgverzekering moet worden vergoed. De NVOG is voorstander van gelijke toegang tot standaard zorg voor alle zwangeren.

DISCUSSIE OVER VERSCHILLENDE ASPECTEN BIJ DE IMPLEMENTATIE VAN NIPT IN NEDERLAND

Na onze studies, maar ook op basis van de huidige literatuur en persoonlijke mening, zal ik een aantal belangrijke onderwerpen bespreken met betrekking tot de implementatie van NIPT in Nederland. Deze onderwerpen zijn: stijgende aantallen en logistiek, kosten, counseling, samenwerking tussen eerste en tweedelijns zorg, de waarde van de eerste trimester echo en de daling van invasieve procedures.



Logistiek bij stijgende aantallen

In 2014 verwachten we de publicatie van een aantal grote studies die zijn uitgevoerd in algemene laag-risico, zwangeren populaties. We verwachten dat de resultaten vergelijkbaar zullen zijn met de gepubliceerde studies die zijn uitgevoerd in hoog-risico-populaties. Als dit het geval is, zal het eerst moeten laten uitvoeren van de CT met minder goede testkarakteristieken, namelijk 10-15% van de foetus met T21 wordt gemist, en enkele weken later pas beschikbaar zijn van de uitslag, moeilijk uit te leggen zijn. Echter de zwangere hecht mogelijk ook veel waarde aan een extra echo. In Nederland krijgen alle zwangere vrouwen een eerste trimester echo ter bepaling van de termijn, en tevens detectie van meerlingzwangerschappen en anencefalie. We verwachten dat het aantal vrouwen dat prenatale screening wenst zal stijgen met de implementatie van NIPT. Een ruwe schatting van de verwachte aantallen komt op meer dan 100.000 zwangeren per jaar in Nederland bij invoering van NIPT in een algemene populatie. De vraag is dan welke laboratoria in Nederland bereid en in staat zijn om zulke grote aantallen aan te kunnen? Wereldwijd zijn er slechts een paar NIPT - laboratoria, al neemt het aantal laboratoria snel toe. Na gesprekken met verschillende commerciële laboratoria blijkt dat niet moet worden onderschat wat de kosten zijn van een volledig geautomatiseerd high throughput topkwaliteit laboratorium, met een back-up systeem voor alle machines in geval van een error. In Nederland is het mogelijk niet nodig om in alle academische centra NIPT voor de trisomieën aan te bieden. Het is goedkoper en efficiënter om de uitvoering van NIPT te centraliseren in een of twee centra of misschien naar een extern laboratorium te sturen, zoals Sanquin, Amsterdam, zoals nu gebeurt voor de NIPT voor rhesus D. Een andere optie zou zijn om de monsters naar een van de buitenlandse laboratoria te sturen. Wellicht wordt de keuze straks bepaald door een Europese aanbesteding van de test.

Kosten

Kosten van de gezondheidszorg zijn een actueel onderwerp omdat de kosten elk jaar stijgen. Zal NIPT leiden tot hogere kosten voor de samenleving? Moeten vrouwen zelf betalen voor NIPT? Dit zijn belangrijke vragen die beantwoord moeten worden vóór de definitieve invoering van NIPT. Maar wat nemen we nog meer mee als het om kosten gaat van de implementatie van NIPT? De kosten van de test zelf zijn lager dan de kosten voor een invasieve procedure, maar hoger dan de huidige CT. De kosten van NIPT zijn erg gedaald in de afgelopen jaren (van ongeveer \$2.000 tot ongeveer \$400) en zouden mogelijk verder kunnen dalen. Secundaire kosten zijn moeilijk te berekenen. Een paar voorbeelden. Wat zijn de kosten van één of twee dagen niet werken, omdat een vrouw een invasieve ingreep ondergaat? Of bedrust moet houden vanwege bloeden of vruchtwaterverlies na de procedure? Wat zijn de kosten van een vrouw die haar kind verliest als gevolg van een invasieve procedure? Men zou kunnen stellen dat het verlies van een gezond kind in termen van economische waarde wordt vertaald in het verlies van 80 Quality-Adjusted Life Years. De kosten voor levenslange zorg



voor kinderen geboren met een verstandelijke handicap is een zeer gevoelige kwestie, maar we weten dat deze kosten behoren tot de hoogste in de Nederlandse gezondheidszorg. Het voelt niet ethisch correct om deze kosten te berekenen. Wat als beleidsmakers beslissen dat er geen of slechts een gedeeltelijke terugbetaling van NIPT zal zijn? Blijkbaar zijn vrouwen die nu naar het buitenland gaan voor NIPT, bereid te betalen voor de test. We kennen niet precies de karakteristieken van deze vrouwen, maar in de praktijk zien we dat dit een geselecteerde, vaak hoog opgeleide, dus financieel bevoorrechte groep vrouwen is. Op deze manier zal de toegang tot gezondheidszorg niet gelijk zijn en zal de besluitvorming beïnvloed worden. Een van de mogelijkheden om de kosten van de uitvoering van NIPT te verminderen is door bloed af te nemen voor NIPT na 12 weken zwangerschap. Zo wordt de kans verminderd dat NIPT wordt uitgevoerd voor een zwangerschap die spontaan eindigt in een miskraam. Bovendien is de kans op slagen van NIPT hoger, aangezien de foetale fractie toeneemt met de zwangerschapsduur. Uiteindelijk verwachten we dat NIPT de CT zal vervangen, maar eerst zal NIPT een aanvullende test zijn naast de invasieve ingrepen. Voor vrouwen die een positieve NIPT uitslag zullen ontvangen en die ervoor kiezen om dit te bevestigen door een invasieve test, zullen zorgen voor dubbele kosten. Deze groep is echter zeer klein, hooguit een paar honderd vrouwen per jaar in Nederland. Vrouwen die een verhoogd risico op trisomie hebben na een CT in het huidige systeem, kiezen in ongeveer 50% voor een invasieve ingreep. Als NIPT beschikbaar is, gaan we in de overgrote meerderheid er van uit dat men zal kiezen voor deze test. Hoewel de kosten van NIPT aanzienlijk lager zijn (althans de tarieven van buitenlandse laboratoria) dan de invasieve testen, zal de totale vermindering van kosten beperkt zijn. Als alle vrouwen met een verhoogd risico voor NIPT kiezen, dient NIPT minstens 50% goedkoper te zijn dan de invasieve ingrepen om financieel een gunstig alternatief te zijn. Zoals eerder beschreven zullen de aantallen stijgen. Als het aantal te testen vrouwen zal verdubbelen van 45.000 naar 90.000 vrouwen, zal dit een stijging van kosten betekenen van bijna €7.000.000.

Counseling

Hoewel NIPT een hogere accuratesse heeft dan de momenteel gebruikte screeningsmethoden, moet er, net als bij elke medische test in een screening en diagnostische setting, sprake zijn van passende pre-test en post-test counseling. De discordante uitslag in de EU-NITE studie onderstreept het belang hiervan. Vrouwen moeten de consequenties van de testresultaten, waaronder de kans op testfalen, onjuiste resultaten en bevindingen van onduidelijke betekenis vooraf kennen. Als er een discrepantie tussen de NIPT en de karyotypering wordt gevonden, is er vaak een onderliggende biologische reden, zoals mosaïcisme beperkt tot de placenta, maternaal mosaïcisme, vanishing twin of kanker.⁴ NIPT geeft wel het juiste resultaat, dat wil zeggen een overmaat van DNA van een bepaald chromosoom, maar de foetus heeft niet het fenotype van de voorspelde trisomie. Om deze reden is er een voorkeur om in het kader van NIPT niet over vals negatief of vals positief te spreken maar over discordantie.



Een positief resultaat moet altijd worden bevestigd door een invasieve procedure, althans voor vrouwen die de zwangerschap willen beëindigen. Natuurlijk dient tijdens de counseling de informatie over T21, T18 en T13 compleet te zijn. Wel moeten we ons afvragen of we alle mogelijke zeldzame (0,5-1%) toevalsbevindingen moeten bespreken? Of moet het laboratorium gebruik maken van een methode waarbij toevalsbevindingen worden voorkomen? Of moet een geneticus in het laboratorium beoordelen of de afwijking klinisch relevant is of dat het een onschuldige variatie betreft? Over deze vragen wordt nog gedebatteerd, maar we hebben al tientallen jaren soortgelijke ervaring met het gebruik van het routinematig gebruik van de 20-weeken echo. Als we een zwangere informeren over de 20-weeken echo vertellen we dat de foetus van top tot teen wordt bekeken, en dat er in het algemeen ongeveer 5% kans is op het vinden van een foetale structurele afwijking. We geven enkele voorbeelden, zoals neurale buisdefecten, hartafwijkingen en we beantwoorden uiteraard elke specifieke vraag van de patiënt, maar we vertellen hen niet de duizenden zeldzame mogelijkheden. In het geval van een echoscopische afwijking, krijgen patiënten tijdens de post-test counseling zeer gedetailleerde informatie, zodat zij een beslissing kunnen nemen over de zwangerschap. Wij geloven dat dit niet anders is voor NIPT. De post-test begeleiding moet grondig worden uitgevoerd door een ervaren obstetricus, indien nodig ondersteund door een klinisch geneticus, net als bij elke andere abnormale prenatale uitslag.

In het huidige prenatale screening systeem is de informatie tijdens het uitleggen van de CT over het algemeen gericht op het uitleggen van de kansbepaling en niet of heel beperkt over de aandoening Down syndroom zelf. Als NIPT wordt geïntroduceerd als screeningstest, zal de counseling over de test zelf minder tijdrovend zijn waardoor de mogelijkheid bestaat de zwangere beter te informeren over Down syndroom.

Samenwerking tussen 1^e en 2^e lijn

Gedurende de TRIDENT-studie zal NIPT worden aangeboden aan hoog-risico patiënten. De counseling van de eerstelijns verloskundige zal niet veel veranderen, alleen zal korte, algemene informatie over NIPT worden toegevoegd.

Als NIPT geïmplementeerd wordt als een test voor de algemene zwangere populatie, zal het een mogelijkheid kunnen zijn om de samenwerking tussen de eerstelijns verloskundigen en de tweede lijn te versterken. Verschillende opties voor deze samenwerking zijn mogelijk. Een gezamenlijke project kan van start gaan om groeps counseling voor laag-risico vrouwen te organiseren. De meeste vrouwen met een medische indicatie hebben geen verhoogd risico voor trisomieën, zij zouden zich dan ook bij een counseling van een eerstelijns verloskundige kunnen aansluiten. Veel minder vrouwen zullen een hoog risico hebben na NIPT op een trisomie, waardoor verwijzingen naar de tweede lijn minder zullen voorkomen.



Vrouwen met een positieve NIPT of een andere reden voor prenatale diagnostiek, of bijvoorbeeld vrouwen met een tweelingzwangerschap, zullen counseling krijgen door een ervaren obstetricus in een van de centra voor prenatale diagnostiek. Vóór de implementatie van NIPT, moeten counseling cursussen worden georganiseerd voor zowel verloskundigen, gynaecologen (in opleiding) als prenatale artsen.

De waarde van de eerste trimester echo

De eerste trimester echo met meting van de nekplooï is oorspronkelijk ontworpen om te screenen op T21 en later op T18 en T13. Echter, het gebruik is verbreid in de afgelopen jaren. Als een 'toevalsbevinding' worden foetale structurele afwijkingen, in steeds grotere aantallen gedetecteerd. Een dikke NT is niet alleen geassocieerd met foetale trisomie maar met vele andere, vaak ernstige ziekten. De vraag is wat de waarde is van een eerste trimester echo als NIPT wordt geïmplementeerd? De waarde van de eerste trimester echoscopie bij een groep zwangerschappen waarbij foetale trisomie middels NIPT zal worden uitgesloten, moet worden bestudeerd. Wat kan worden gedetecteerd, en hoe betrouwbaar is een dergelijke diagnose? Wat is dan het management? In een aantal geselecteerde gevallen zal de diagnose voldoende duidelijk zijn om een zwangerschapsafbreking te overwegen. In andere gevallen, zal herhaling bij 16 en 20 weken nodig zijn, met weken van angst en onzekerheid voor de patiënte als gevolg. Zouden we elke zwangere waarbij een echoscopische afwijking wordt gezien een microarray moeten aanbieden? Hoeveel valse positieven heeft dit als gevolg, en hoeveel iatrogene miskramen? En zou een dergelijk programma kosteneffectief zijn? Grootschalige, prospectieve studies om deze vragen te beantwoorden dienen met enige spoed uitgevoerd te worden.

De vermindering van invasieve procedures

Zoals Tabor et al. bestudeerden, hebben ervaren operateurs een hoger slagingspercentage en een lager complicatiepercentage bij het uitvoeren van invasieve procedures.⁷ Als NIPT wordt geïmplementeerd, en zelfs op dit moment (omdat vrouwen naar het buitenland gaan voor NIPT) neemt het aantal invasieve procedures snel af. Net als bij vele andere procedures dient de zorgverlener voldoende aantallen per jaar uit te voeren om bekwaam te zijn en te blijven. Het lijkt vanzelfsprekend en onvermijdelijk dat (verdere) centralisatie van invasieve procedures nodig is met verplichte jaarverslagen waaronder de follow-up om de kwaliteit per centrum hoog te houden. In de 'general discussion' is een tabel opgenomen uit het Gezondheidsraad rapport over NIPT waarbij inzichtelijk wordt wat de reductie van het aantal invasieve ingrepen zal zijn.

NA DE TRIDENT-STUDIE

Met de resultaten en ervaringen van de TRIDENT - studie verwachten we dat we een volgende stap kunnen maken in de implementatie van NIPT met als doel NIPT te implementeren als screeningstest voor een (meer) algemene bevolking. Het is nog te vroeg om conclusies te trekken, maar verschillende opties voor implementatie kunnen worden overwogen:

1. *Geen CT maar NIPT als een eerstelijns screening test voor alle vrouwen*
2. *Eerst de CT en dan NIPT in het geval van een verhoogd risico $\geq 1:200$*
3. *Eerst de CT en dan NIPT in geval van een risico van $\geq 1:1000$ of 2500*
4. *NIPT, gevolgd door een gedetailleerde 13 weken echo, en de afname van serum screening voor de detectie van verschillende zwangerschapscomplicaties zoals preeclampsie, vroeggeboorte en foetale groeivertraging.*

Zoals we in hoofdstuk 5 en 8 laten zien hebben zowel patiënten als zorgverleners een voorkeur voor NIPT als primaire screeningstest.

Een andere vraag is, vooral voor de logistiek, maar ook voor de kosten, wat de beste zwangerschapsduur is om bloed af te nemen voor NIPT? Een groot voordeel van NIPT is dat deze kan worden uitgevoerd vanaf 10 weken zwangerschapsduur tot het einde van de zwangerschap. Met name voor vrouwen die laat in de zwangerschap voor een eerste controle komen is dit een voordeel. Verschillende implementatie-opties worden beschreven in de 'Discussion'.

Beperkingen van het proefschrift

In Nederland zijn er nog geen studies uitgevoerd waarbij het resultaat van de NIPT werd besproken met de patiënte. Er was immers nog geen WBO-vergunning. Om deze reden zijn alle studies die zijn verricht tot de implementatie hypothetisch. Een beperking van het onderzoek met vragenlijsten is de beperkte respons. Studies in een real-time omgeving na de implementatie van NIPT met een grotere steekproef of met keuze-experimenten moeten worden uitgevoerd om meer informatie over deze belangrijke aspecten te verkrijgen.

TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN?

Als mogelijkheden zich verbreden, zouden we in staat kunnen zijn om syndromen of ziekten die we kunnen behandelen te detecteren tijdens de zwangerschap. In de toekomst zullen de opties voor NIPT zich verbreden, zoals het detecteren van (micro)deleties en duplicaties en de detectie van monogenetische ziekten zoals M. Huntington.



De eerste resultaten in studieverband zijn hoopvol, maar de klinische waarde en haalbaarheid moet nog worden onderzocht. De evaluatie van testen voor zeldzame ziekten is vanzelfsprekend moeilijker.

Mogelijk zijn we in de toekomst in staat om de hielprik, nu uitgevoerd in de eerste week na geboorte, uit te voeren in de zwangerschap om zo een reeks van metabole aandoeningen te detecteren. Er kan vervolgens worden onderzocht of een dieet of bepaalde medicijnen de uitkomst van de zwangerschap zouden kunnen verbeteren.¹¹

TOEKOMSTIGE ONDERZOEKSVRAGEN

Naast de vele onderzoeksvragen die we verwachten te kunnen beantwoorden tijdens de TRIDENT-studie, resteren er nog vele vragen. Wat zal het percentage zwangerschapsafbrekingen zijn na de invoering van NIPT? Wat zijn de echte veranderingen in het besluitvormingsproces? Wat is de klinische waarde en kosteneffectiviteit van de eerste trimester echo als test voor andere ziekten dan foetale trisomie? Wat zijn de werkelijke kosten van NIPT in een real-time, real-life setting? De diagnostische nauwkeurigheid voor meerlingzwangerschappen is nog niet optimaal. Is er een verschil in nauwkeurigheid tussen dichoriale en monochoriale monozygote tweelingzwangerschappen? De meest waarschijnlijke vooruitgang in de nabije toekomst, afgezien van het feit dat NIPT steeds goedkoper en sneller wordt en geslachtschromosomale afwijkingen betrouwbaar bepaald kunnen worden zijn de deleties en duplicaties. Wat er vervolgens gedetecteerd zal worden, of wat juist niet, zal aanleiding zijn voor een ethisch debat gezien de mogelijkheden die steeds groter worden. In onderzoeksverband is het gehele foetale genoom reeds gesequenced.

