

ZORG

NIPT, de niet-invasieve prenatale test

UITDAGINGEN VOOR DE TOEKOMST

Lidewij Henneman, G.C.M.L. (Lieve) Page-Christiaens en Dick Oepkes

De niet-invasieve prenatale test (NIPT) is een nieuwe, accurate en veilige prenatale test waarbij bloed van de zwangere gebruikt wordt om te onderzoeken of het ongeboren kind mogelijk trisomie 21 (downsyndroom), trisomie 18 (edwardssyndroom) of trisomie 13 (patausyndroom) heeft. In Nederland is NIPT in het kader van een praktijkevaluatie – het TRIDENT-project – sinds april 2014 beschikbaar voor zwangeren bij wie de combinatietest in het eerste trimester een verhoogde kans op trisomie aangaf of bij een medische indicatie, als alternatief voor een vlokkentest of vruchtwaterpunctie. Sinds de NIPT beschikbaar kwam is het gebruik van deze invasieve tests, die gepaard gaan met een risico op een miskraam, sterk afgenomen. Mogelijk kan NIPT de combinatietest vervangen. Ook zou het aantal ziekten waarop getest wordt kunnen worden uitgebreid. Aanpassing van de huidige prenatale screening vereist brede discussie, maar welke aanpassing ook plaatsvindt, zorgvuldige counseling blijft essentieel om zwangeren vrije en geïnformeerde keuzes te verschaffen.

Als zwangeren kiezen voor prenatale screening naar trisomie, wordt sinds 2007 de combinatietest verricht. Dit is een maternaal serumonderzoek gecombineerd met een echoscopische nekplooiemeting. Zwangeren die op basis van de combinatietest een verhoogde kans hebben op een kind met een trisomie, hebben op dit moment 3 keuzes: een invasieve vervolgtest (vlokkentest of vruchtwaterpunctie), de niet-invasieve prenatale test (NIPT) of geen vervolgtest. Het aanbod van de NIPT als vervolgtest is met ingang van 1 april 2014 mogelijk gemaakt door een tijdelijke vergunning van de minister van VWS voor de praktijkevaluatie van deze test in het TRIDENT-project.

De grote meerderheid van de zwangeren met een verhoogde kans op trisomie kiest voor de NIPT. Er lijkt geen twijfel dat de NIPT na de afronding van de praktijkevaluatie wordt opgenomen in de standaardzorg voor zwangeren met een verhoogde kans op trisomie. NIPT zou echter ook aan een bredere groep of aan alle zwangeren kunnen worden aangeboden. In dit artikel bespreken we 2 mogelijke scenario's: 'NIPT als eerst screeningstest' en 'NIPT als sequentiële test'. Het uitgangspunt bij deze 2 scenario's is dat het doel van de prenatale screening niet verandert: het bieden van geïnformeerde keuzeopties aan zwangeren die kiezen voor onderzoek naar trisomie 21, 18 en 13.¹ Maar eerst leggen we uit wat de NIPT inhoudt.

WAT IS DE NIET-INVASIEVE PRENATALE TEST (NIPT)?

De NIPT is een nieuwe test waarbij bloed van de zwangere wordt gebruikt om te onderzoeken of het ongeboren kind mogelijk trisomie 21 (downsyndroom), trisomie 18 (edwardssyndroom) of trisomie 13 (patausyndroom) heeft. Bij deze test worden in het bloed van de zwangere DNA-fragmenten onderzocht die afkomstig zijn van de placenta en van de moeder zelf (figuur).

De NIPT wordt al langer gebruikt voor RhD-typering van het ongeboren kind en voor foetale geslachtsbepaling op medische indicatie. Met 'next generation sequencing' kan ook getest worden op trisomie 21 (downsyndroom), trisomie 18 (edwardssyndroom) en trisomie 13 (patausyndroom). Hierbij wordt nagegaan of er te veel DNA-fragmenten van deze chromosomen aanwezig zijn vergeleken met fragmenten van de andere chromosomen. Naast deze en andere trisomieën kunnen ook – klinisch relevante – kleinere chromosoomafwijkingen gevonden

VU medisch centrum, afd. Klinische Genetica en EMGO* Instituut, Amsterdam.

Dr. L. Henneman, gezondheidswetenschapper.

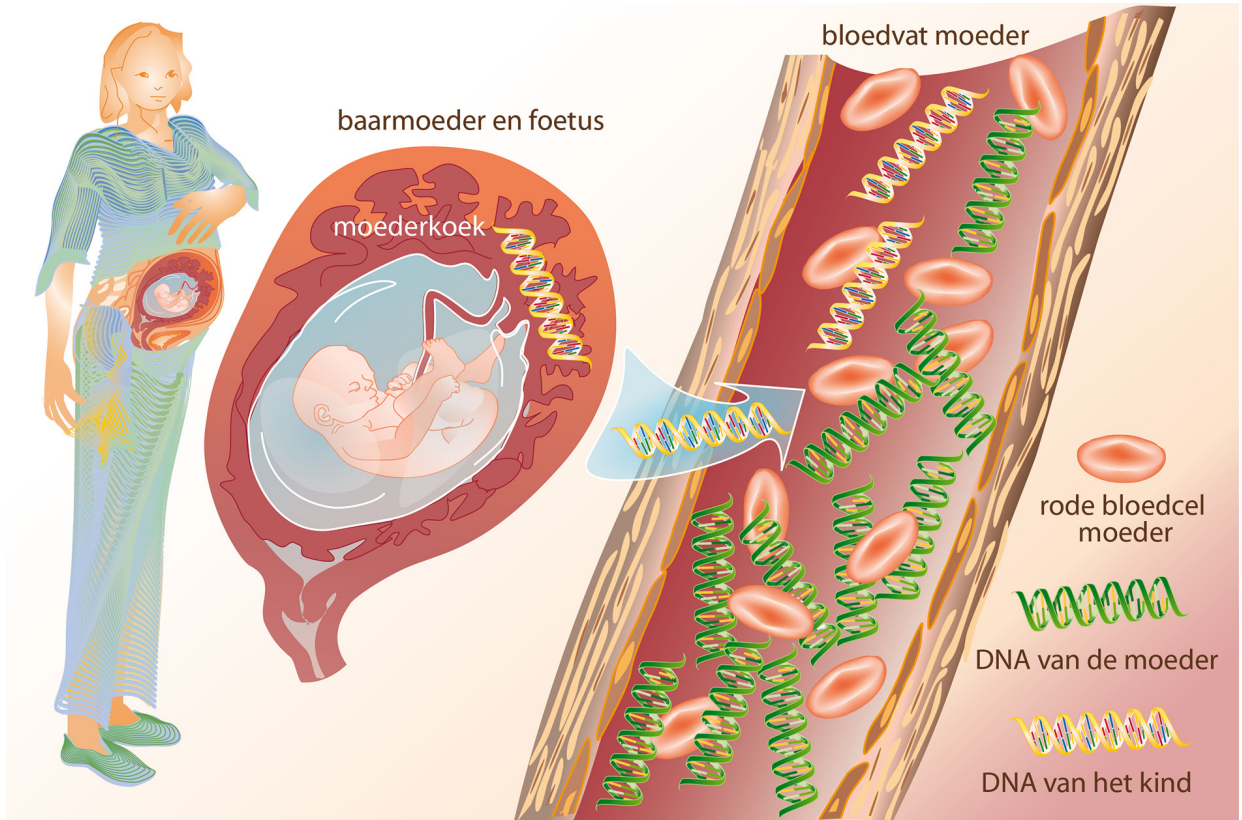
Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Verloskunde en Gynaecologie, Utrecht.

Dr. G.C.M.L. Page-Christiaens, gynaecoloog.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Verloskunde, Leiden.

Prof.dr. D. Oepkes, gynaecoloog.

Contactpersoon: dr. L. Henneman (l.henneman@vumc.nl).



FIGUUR DNA-fragmenten van de placenta komen als cel-vrij DNA in het bloed van de moeder. Niet-invasieve prenatale testen zijn gebaseerd op de analyse van zowel placentaire als maternale DNA-fragmenten in het bloed van moeder. Deze techniek maakt het mogelijk om bijvoorbeeld RhD-typering en geslachtsbepaling van het ongeboren kind uit te voeren. Met 'next generation sequencing' kan bij NIPT ook gekeken worden naar trisomieën bij de foetus (tekening: Ingrid Janssen, afd. Multimedia UMCU; overgenomen met toestemming).

worden. In zeldzame gevallen vindt men een afwijking bij moeder. Puntmutaties op DNA-niveau worden met deze test niet aangetoond.

Meer informatie over de NIPT is te vinden op de website van de TRIDENT-studie (www.meeroverNIPT.nl).

NIPT: WAAR STAAN WE?

De invasieve standaardtests – vlokcentest en vruchtwaterpunctie – zijn vrijwel 100% betrouwbaar, maar gaan gepaard met een risico op complicaties zoals een miskraam (0,3-0,5%). Bij de NIPT wordt alleen bloed van de zwangere afgenomen; deze test is dus veilig voor de foetus en geeft geen risico op een miskraam. De NIPT is mogelijk vanaf 10 weken zwangerschap. De betrouwbaarheid van de test is hoog (> 99% voor trisomie 21).²⁻⁴

Bij een afwijkende NIPT-uitslag zijn er sterke aanwijzingen dat het ongeboren kind een trisomie 21, 18 of 13 heeft. Het kan echter voorkomen dat het kind toch geen trisomie heeft, bijvoorbeeld als er wel cellen met trisomie

aanwezig zijn in de placenta maar niet bij het kind, of als er in aanleg een tweelingzwangerschap is geweest die niet opgemerkt is. Daarom is bij een afwijkende NIPT-uitslag een vlokcentest of vruchtwaterpunctie nodig om zekerheid te krijgen, zeker als de zwangere overweegt de zwangerschap te beëindigen.

De meeste NIPT-uitslagen zijn echter niet afwijkend. Bij een niet-afwijkende uitslag is de kans dat het kind toch een trisomie heeft zó klein, dat een vervolgtest niet geadviseerd wordt.

KAN NIPT DE COMBINATIE-TEST VERVANGEN?

In Nederland kiest ongeveer 27% van de zwangeren voor prenatale screening naar trisomie,⁵ waar sinds 2007 de combinatietest voor gebruikt wordt. Bij 5-7% van de deelnemende zwangeren geeft deze test een 'verhoogde kans' (een kans van 1 op 200 of hoger) op trisomie aan.^{5,6} Bijgevolg krijgen enkele duizenden zwangeren jaarlijks na deze uitslag counseling over het vervolg.

Tot 1 april 2014 konden zij alleen kiezen voor een invasieve vervolgttest of geen vervolgttest. Veel vrouwen zagen op tegen de risico's van de invasieve test en het idee van een naald in de buik en in de baarmoeder. Met de komst van de NIPT is een invasieve test voor de grote meerderheid niet meer nodig. Veel vrouwen – en ook zorgverleners – vragen zich echter af waarom niet meteen de NIPT gedaan had kunnen worden, in plaats van het lange screeningstraject dat begint met de combinatietest. Mede om die reden laten veel Nederlandse zwangeren direct en op eigen kosten, buiten het landelijk screeningsprogramma om, NIPT doen in een buitenlands laboratorium. NIPT is in vrijwel alle Europese landen beschikbaar. In de meeste landen wordt de test door commerciële laboratoria uitgevoerd of aangeboden via tussenpersonen die bloedmonsters voor analyse opsturen naar bedrijven in bijvoorbeeld de Verenigde Staten.

Naast verkorting van het screeningstraject is het lagere aantal fout-negatieve uitslagen ten opzichte van de combinatietest een reden om NIPT als eerste screeningstest te verkiezen. De sensitiviteit van de combinatietest voor trisomie 21 is ongeveer 80-90%.^{2,7,8} Dat betekent dat jaarlijks enkele tientallen zwangeren die de uitslag 'niet-verhoogde kans op trisomie' (een kans lager dan 1 op 200) kregen, bij de geboorte onverwacht toch geconfronteerd worden met een kind met trisomie 21. Met de NIPT, die een sensitiviteit > 99% heeft, zal dat nog maar zelden optreden. Met de NIPT kan bovendien het aantal fout-positieve uitslagen worden teruggebracht van 5-7% met de combinatietest tot 0,1% met NIPT,^{2,3} waardoor veel minder zwangeren stressvol vervolgonderzoek hoeven te ondergaan.

Een belangrijke reden om de huidige standaardtest nog niet te vervangen door de NIPT zijn de kosten. Momenteel is NIPT ongeveer 3 keer duurder dan de combinatietest. Als alternatief voor een traject met de NIPT als eerste screeningstest is daarom een 'sequentiële programma' bedacht, waarbij vrouwen eerst de combinatietest moeten laten doen en pas daarna bij een bepaald afkappunt in aanmerking kunnen komen voor de NIPT. De huidige grens van 1 op 200 zou daarbij naar 1 op 500 of 1 op 1000 verlaagd kunnen worden.⁹

MINDER INVASIEVE DIAGNOSTISCHE TESTS

Een foetale trisomie is met vrijwel 100% zekerheid aan te tonen met een invasieve test. De belangrijkste nadelen zijn de hoge kosten – ongeveer € 1000 – en de kans op complicaties. Daarom worden invasieve tests alleen aangeboden aan zwangeren met een verhoogde kans op een kind met trisomie. Vroeger werd die kans bepaald op basis van leeftijd – 36 jaar of ouder –, sinds 2007 op basis van de combinatietest. Zowel bij NIPT als eerste screeningstest als bij het sequentiële programma zal het

aantal invasieve tests sterk dalen ten opzichte van de situatie voor de invoering van de NIPT.

KOSTEN

De eerste screeningstest moet op dit moment door de zwangere zelf worden betaald. Voor de combinatietest is dit ongeveer € 165.¹⁰ Internationaal zijn de kosten van de NIPT sinds de introductie in 2011 sterk gedaald, van € 1600 tot momenteel onder de € 400. Technische ontwikkelingen, concentratie en schaalvergroting zullen op korte termijn voor verdere kostendaling zorgen.

Bij de NIPT als eerste test wordt screening voor de zwangere naar verwachting duurder, zeker in het begin. De paar honderd vrouwen die een afwijkende NIPT-uitslag krijgen, zullen de invasieve vervolgttest wel vergoed krijgen vanuit de basisverzekering, mogelijk met aftrek van een eigen risico. Omdat dat veel minder vrouwen zijn dan bij de huidige screening met de combinatietest, worden de kosten voor het zorgsysteem flink lager.

Als we daarentegen het sequentiële scenario volgen en de combinatietest niet, maar de NIPT wel wordt vergoed voor iedereen met een kans van 1 op 1000 of hoger op een kind met trisomie, dan blijven de kosten voor de vrouw hetzelfde als nu, maar zullen de kosten voor de zorg stijgen. Zo'n 15.000 zwangere vrouwen (ongeveer 28%) zullen namelijk de uitslag 'matig verhoogde kans' (1 op 1000 of hoger) krijgen (J.E. Siljee (RIVM), schriftelijke mededeling, 2014). Stel dat de helft van deze zwangeren voor de NIPT kiest – dat is een voorzichtige schatting – en deze test kost € 300, dan betekent dat voor de zorg een extra bedrag van € 2,25 miljoen per jaar.

ONNODIGE ONGERUSTHEID

Ook al is de kans op een afwijking klein, zodra een test wordt gedaan is er angst en spanning totdat de uitslag bekend is. De stress en ontevredenheid van de zwangere nemen sterk toe na 11 dagen wachten op de NIPT-uitslag, zo blijkt uit nog ongepubliceerde gegevens van de TRIDENT-vragenlijsten.

De combinatietest wordt verricht bij een zwangerschapsduur tussen 11 en 14 weken en de uitslag komt na 5-7 dagen. Als de afkappunt voor vervolgonderzoek bij het sequentiële scenario verlaagd wordt naar 1 op 1000, zal dit scenario ongerustheid creëren bij ongeveer 28% van de zwangeren die kiezen voor screening. Deze zwangeren krijgen opnieuw counseling, moeten nadenken over de NIPT, een afspraak maken voor een tweede bloedafname en vervolgens weer gemiddeld 11 dagen wachten, terwijl de overgrote meerderheid uiteindelijk gerustgesteld zal worden. De NIPT daarentegen kan al vanaf 10 weken zwangerschapsduur worden verricht. De uitslag is na gemiddeld 11 dagen bekend en slechts 0,4% van de vrouwen krijgt een afwijkende testuitslag, die meestal terecht is.²

GELIJKE TOEGANG

De combinatie-test heeft, in tegenstelling tot de NIPT, een heel beperkte tijd in de zwangerschap waarin deze een betrouwbare uitslag geeft. De nekplooi-meting moet tussen 11 weken + 0 dagen en 13 weken +6 dagen worden gedaan. Zwangeren die zich pas na 13+6 weken bij een zorgverlener melden kunnen geen combinatie-test meer krijgen. Dit betreft vooral vrouwen uit een lagere sociaal-economische omgeving en vrouwen met taalproblemen. NIPT kan, zoals eerder aangegeven, vanaf 10 weken tot aan de bevalling worden verricht.

Daar staat tegenover dat, zolang de kosten van de eerste screeningstest voor rekening van de zwangere blijven, meer zwangeren om financiële redenen zullen afzien van screening wanneer de NIPT de eerste test wordt, zolang de NIPT duurder is dan de combinatie-test. Dit kan leiden tot een tweedeling in de toegang tot de zorg op basis van inkomen.

NADELEN AAN HET VERLATEN VAN DE COMBINATIE-TEST?

In het huidige screeningsprogramma is de combinatie-test, waar de nekplooi-meting een onderdeel van is, uitsluitend gericht op foetale trisomie 21, 18 en 13. Foetusen met een verdikte nekplooi hebben niet alleen een verhoogde kans op een trisomie, maar ook op aangeboren structurele afwijkingen. Het reguliere screeningsprogramma naar structurele afwijkingen bestaat uit de 20-weeken echo. Of na de introductie van NIPT een programmatisch aangeboden vroege echo tussen 11 en 14 weken nog toegevoegde waarde heeft, is onderwerp van onderzoek.¹¹ Totdat de resultaten hiervan bekend zijn is er geen reden aan te nemen dat het echogedeelte van de combinatie-test een onmisbaar onderdeel van de reguliere zorg is.¹²

TESTEN OP MEER AANDOENINGEN

Naast screening met NIPT op trisomieën zijn er toeneemende mogelijkheden om niet-invasieve prenatale diagnostiek (NIPD) te doen naar mutaties waar het ongebo-

ren kind een verhoogd risico op heeft (www.rapid.nhs.uk/guides-to-nipd-nipt/nipd-for-single-gene-disorders). In Nederland is een eerste studie gedaan naar de klinische toepassing voor de ziekte van Huntington, als dit in de familie van de vader voorkomt.¹³ In de toekomst zullen ook in de screening op aangeboren afwijkingen meer aandoeningen opgespoord kunnen worden. Het is echter de vraag voor welk type aandoeningen dit ethisch en medisch verantwoord is.

CONCLUSIE

De niet-invasieve prenatale test is al niet meer weg te denken uit de prenatale zorg. Het uitsluitend aanbieden van de NIPT als alternatief voor de vlokcentest of vruchtwaterpunctie is een verbetering ten opzichte van de huidige zorg. De vraag is nu welke plaats NIPT het best in het landelijk screeningsprogramma kan krijgen. Wij hebben 2 voor de hand liggende scenario's vergeleken: (a) NIPT als eerste test voor elke zwangere die screening wenst, en (b) NIPT alleen voor een door de combinatie-test voorgeselecteerde groep zwangeren met een matig tot hoog risico op een kind met trisomie. Het besluit hiervoor ligt bij de overheid, die dit besluit hopelijk zal nemen met inbreng van alle betrokkenen. Voorop blijft staan dat zwangeren alleen dan een afgewogen keuze kunnen maken als de zorg voor mensen met een beperking goed is.

Alle auteurs zijn verbonden aan het Landelijk NIPT-consortium.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 7 oktober 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2015;159:A9479

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A9479**

LITERATUUR

- 1 Dondorp W, De Wert G, Bombard Y, et al; European Society of Human Genetics (ESHG) and the American Society of Human Genetics (ASHG). Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:1438-50.
- 2 Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med.* 2015;372:1589-97.
- 3 Zhang H, Gao Y, Jiang F, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:530-8.
- 4 Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaidis KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:249-66.
- 5 Schielen PC. Quality control parameters of Dutch Down's syndrome screening laboratories 2010. Report 230083003/2012. Bilthoven: RIVM; 2012.
- 6 Atsma F, Jansen B, Liefers J. Monitoring 2013 Screeningsprogramma downsyndroom en Structureel Echoscopisch Onderzoek. Nijmegen: Radboudumc/Scientific Institute for Quality of Healthcare; 2014.

- 7 Engels MA, Heijboer AC, Blankenstein MA, van Vugt JM. Performance of first-trimester combined test for Down syndrome in different maternal age groups: reason for adjustments in screening policy? *Prenat Diagn.* 2011;31:1241-5.
- 8 Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:7-15.
- 9 Hill M, Wright D, Daley R, et al. Evaluation of non-invasive prenatal testing (NIPT) for aneuploidy in an NHS setting: a reliable accurate prenatal non-invasive diagnosis (RAPID) protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:229.
- 10 De kosten van downscreening. RIVM. www.rivm.nl/Onderwerpen/D/Downscreening/Hoe_verloopt_de_screening/De_kosten, geraadpleegd op 14 oktober 2015.
- 11 Wet op het bevolkingsonderzoek: prenatale screening met een dertienwekenecho. Publicatienr. 2014/31. Den Haag: Gezondheidsraad; 2014.
- 12 Lichtenbelt KD, Diemel BDM, Koster MPH, et al. Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing? *Prenat Diagn.* 2015;35:663-8.
- 13 Van den Oever JM, Bijlsma EK, Feenstra I, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of Huntington disease: detection of the paternally inherited expanded CAG repeat in maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2015;35:945-9.