

Niet-invasieve prenatale testen in Nederland

Lidewij Henneman, Caroline J. Bax, Dick Oepkes, Augusta (Guus) M.A. Lachmeijer

Niet-invasief prenataal testen (NIPT), DNA-onderzoek op foetale DNA-fragmenten die circuleren in het plasma van zwangeren, is een prenatale techniek die al sinds eind jaren negentig in ontwikkeling is^[1]. Wereldwijd zijn de verwachtingen hoog gespannen. Ook in Nederland is in de landelijke pers veel te doen over NIPT voor het vaststellen of uitsluiten van het syndroom van Down. NIPT zal naar verwachting grote veranderingen teweeg brengen in de uitvoering van prenatale screening en diagnostiek.

NIPT is niet geheel nieuw. In Nederland wordt NIPT onder andere al gebruikt voor de Rhesus-D bepaling van de foetus bij Rhesus (RhD)-negatieve zwangeren. De voordelen van een dergelijke niet-invasieve methode lijken evident. Zijn er ook nadelen? Wat zijn de beperkingen, hoe zit het met de counseling? Wat is de toekomst van de combinatietest? In dit artikel komt aan bod wat NIPT naar verwachting gaat betekenen voor de verloskundige zorg in Nederland.

Wat is NIPT?

In 1997 werd door Lo et al.^[1] aangetoond dat vrij foetaal DNA ofwel cell-free fetal DNA (cffDNA) aanwezig is in moederlijk bloed. Dit cffDNA maakt ongeveer 10% uit van alle circulerende DNA-fragmenten in het maternale plasma. DNA van de foetus is al binnen een dag na de geboorte uit het bloed verdwenen^[2]. Sinds 1997 is er veel onderzoek verricht naar de mogelijke toepassingen van NIPT. In Nederland wordt sinds 2011 NIPT standaard gebruikt voor foetale Rhesus-D-genotypering. Daardoor is bij RhD-negatieve zwangeren met een RhD-negatieve foetus profylactische toediening van anti-D-immunoglobuline ter preventie van rhesusantagonisme niet langer nodig^[3]. NIPT wordt ook gebruikt om het foetale geslacht

te bepalen, voorafgaand aan een vlokcentest of vruchtwaterpunctie bij draagsters van een recessieve geslachtsgebonden aandoening. In geval van een vrouwelijke foetus is een invasieve test niet nodig.

Spectaculair zijn de ontwikkelingen op het gebied van NIPT ter bepaling van trisomie 21 (Downsyndroom), trisomie 18 (Edwardssyndroom) en in mindere mate trisomie 13 (Patausyndroom). Met een nieuwe techniek; massively parallel sequencing [kader a], kan het Downsyndroom nauwkeurig worden vastgesteld in maternaal plasma^[4]. De ontwikkelingen zijn inmiddels zo ver dat de DNA-laboratoria in Nederland aangeven klaar te zijn voor implementatie in de praktijk. Voor NIPT zijn enkele buisjes bloed van de zwangere nodig. NIPT heeft geen miskraamrisico en kan vanaf negen weken zwangerschap tot zeker 22 weken of nog later uitgevoerd worden.

- a. Massively parallel sequencing: een techniek waarbij met hoge snelheid de nucleotide volgorde van vele stukjes in maternaal plasma circulerend foetaal DNA gelijktijdig onderzocht wordt. Door de herkomst van de DNA-fragmenten per chromosoom te analyseren en te kwantificeren kan een extra exemplaar van chromosoom 21, 18 of 13 aangetoond worden.
- b. Eerste trimester combinatietest: De combinatie van een echoscopische meting van de foetale nek-plooi, leeftijd van de moeder en een onderzoek van biomarkers in maternaal bloed bepaalt de kans op een kind met Downsyndroom.

Testeigenschappen van NIPT

Grootschalige validatiestudies laten zien dat de NIPT zeer nauwkeurig is in het aantonen van Downsyndroom (sensitiviteit >99,5%)^[5]. Dit is veel beter dan de huidige combinatietest [kader b] in het eerste trimester met een sensitiviteit van 85%^[6]. Het aantal fout-positieve NIPT-uitslagen wordt geschat op minder dan 0,3% (1- specificiteit, 99,7%)^[5] (zie Box 1).

Lidewij Henneman is universitair hoofddocent bij het EMGO+ Instituut en de Afdeling Klinische genetica VUmc; Caroline Bax is gynaecoloog in het VUmc; Dick Oepkes is gynaecoloog in het LUMC en Guus Lachmeijer is klinisch geneticus in het VUmc
Correspondentieadres: l.henneman@vumc.nl

Box 1. Kernbegrippen bij het bepalen van de kwaliteit van een test

Sensitiviteit: Kans dat een vrouw die zwanger is van een kind met DS terecht een ongunstige testuitslag krijgt.

Specificiteit: Kans dat een vrouw die niet zwanger is van een kind met DS terecht een gunstige testuitslag krijgt.

Positief voorspellende waarde: Kans dat, bij ongunstige testuitslag, het kind ook echt DS heeft.

Negatief voorspellende waarde: Kans dat, bij gunstige testuitslag, het kind toch DS heeft.

DS=Downsyndroom

De positief voorspellende waarde van de test is evenwel afhankelijk van het [cursief]a priori [cursief] risico van de zwangere vrouw. Hoe hoger de voorafkans hoe groter de positief voorspellende waarde. Bijvoorbeeld, een zwangere met een voorafkans op basis van de combinatietest van 1 op 5 op een kind met Downsyndroom heeft bij een sensitiviteit van 99,5% en specificiteit van 99,7% een kans van 99% dat bij een positieve of ongunstige NIPT-uitslag het kind daadwerkelijk Downsyndroom heeft. Dit betekent dat 99 van de 100 vrouwen met een positieve NIPT-uitslag daadwerkelijk zwanger zijn van een kind met Downsyndroom. Bij een zwangere met een voorafkans van 1 op 200 of 1 op 1000 is de positief voorspellende waarde veel lager, namelijk respectievelijk ongeveer 60% en 25% en is er dus een reële kans dat het kind toch geen Downsyndroom heeft. Bij een ongunstige uitslag na NIPT zal daarom altijd een diagnostische bevestiging nodig zijn met een vlokentest of vruchtwaterpunctie. Overigens is de positief voorspellende waarde van NIPT vele malen groter dan die van de combinatietest, waarbij negen van de tien zwangeren met een verhoogd risico (groter dan 1 op 200) onnodig een invasieve test ondergaan.

Na een gunstige uitslag van een NIPT is er een hele kleine kans dat het kind toch een trisomie 21, 18 of 13 heeft. Bij vrouwen met een voorafkans van 1 op 200 op trisomie 21, is deze kans 1 op 30.000. Bij lagere a priori risico's neemt de negatief voorspellende waarde alleen maar toe. De negatief voorspellende waarde van NIPT is dus bijzonder hoog. Voor trisomie 13 is de betrouwbaarheid van de test minder hoog dan voor trisomie 21 en 18. NIPT heeft een *failure rate* van ongeveer 3%. Dat wil zeggen dat in 3% van de gevallen geen uitslag volgt, bijvoorbeeld omdat er onvoldoende foetaal DNA aanwezig is in het bloedmonster om de test goed te kunnen doen. Dit probleem lijkt zich meer voor te doen bij vrouwen met een hoge body mass index (BMI)^[7]. Een nieuwe bloedafname is in dat geval noodzakelijk. NIPT is

minder goed gevalideerd voor gebruik bij meerlingen^[8], hoewel enkele buitenlandse laboratoria de test wel aanbieden voor tweelingen.

Mogelijke gevolgen van NIPT

Bij prenataal screenen – het bepalen van het risico op een aangeboren afwijking bij een foetus – gaat het onder meer om chromosomale afwijkingen waarvan het Downsyndroom de bekendste is. De voordelen van een niet-invasieve methode lijken evident. In de literatuur is veel geschreven over de mogelijke ethische gevolgen van de implementatie van NIPT^[9-10]. Indien NIPT de combinatie-test zou vervangen is het voorstelbaar dat het gemak van de test, de hogere betrouwbaarheid, het vroege tijdstip van de test, het ontbreken van een bovengrens voor de zwangerschapsduur en het ontbreken van een miskraamrisico, zou kunnen leiden tot een toename van het aantal vrouwen dat kiest voor NIPT. Dit op zichzelf hoeft echter geen probleem te zijn zolang er maar sprake is van een geïnformeerde keuze^[10]. De zorg bestaat dat NIPT, door de voordelen, in de praktijk gemakkelijker zou worden aangevraagd door zwangeren en makkelijker wordt aangeboden. Zwangeren zouden er dan minder goed over nadenken en onverwacht geconfronteerd kunnen worden met moeilijke beslissingen. Daarnaast kan NIPT vroeger in de zwangerschap worden uitgevoerd dan de combinatietest, wat kan leiden tot een toename van (vroeg) zwangerschapsbeëindigingen bij zwangeren die anders spontaan een miskraam zouden krijgen^[10].

NIPT op trisomieën in Nederland

Uit internationaal onderzoek blijkt dat de betrouwbaarheid van NIPT bijzonder hoog is [5], ook in de laagrisico-populatie^[11]. De test wordt voor de hoogrisico zwangeren inmiddels uitgevoerd in vier Amerikaanse laboratoria, in Hong Kong, China en in een lab in Duitsland. Van zwangeren in andere landen die de test willen, wordt het bloed naar die laboratoria opgestuurd; in Nederland is dit niet toegestaan. Eén van de vier Amerikaanse laboratoria biedt het sinds kort ook aan voor de laagrisico zwangere populatie.

De acht Nederlandse Universitair Medische Centra hebben eind maart 2013 een vergunningsaanvraag gedaan om NIPT aan hoogrisico zwangeren op trisomieën (trisomie 21, 18 en 13) aan te kunnen bieden naast de vlokentest en de vruchtwaterpunctie. Dit sluit aan bij internationale adviezen^[7,12-13].

In ons land is eerst een vergunning nodig in het kader van de wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) voordat NIPT kan worden aangeboden omdat dit gezien wordt als onderdeel van de keten van prenatale screening. Prenatale screening is vergunningplichtig omdat er sprake is van onderzoek naar ernstige ziekten en afwijkingen waarvoor

geen behandeling of preventie mogelijk is. Zodra de vergunning is verleend, zal een twee jaar durende pilot bij hoogrisico zwangeren van start gaan. Het doel van de pilot is nagaan hoe het testaanbod en uitvoering in de praktijk, zoals de uitslagtermijn en testeigenschappen, verloopt. Ook worden de kosten van NIPT verder in kaart gebracht.

De introductie van NIPT moet zorgvuldig worden voorbereid. Het is vooral van belang dat zwangeren goed geïnformeerd keuzes kunnen maken. Daarom worden de psychologische, ethische en maatschappelijke gevolgen van deze testen onderzocht: Wat zijn de ervaringen van vrouwen en hun partners zelf, hoe komen zij tot hun besluit om al dan niet gebruik te maken van NIPT en hoe gaan zij om met de testuitslag? Het is voor ouders belangrijk te weten dat na een ongunstige NIPT-uitslag een invasieve test nodig blijft om een diagnose te stellen. Ook wordt de mening onderzocht van zorgverleners en beleidsmakers over de mogelijkheden en belemmeringen van de invoering van NIPT. Een overzicht van een aantal van deze onderzoeken is terug te vinden op de website van het landelijk NIPT-consortium (<http://niptconsortium.nl>).

De toekomst van NIPT

De verwachting is dat NIPT eerst alleen beschikbaar komt voor vrouwen met een indicatie voor invasieve diagnostiek op basis van een combinatietest. Of NIPT daarbij ook direct voor alle vrouwen van 36 jaar en ouder beschikbaar komt, zonder eerst een combinatietest te doen, is onderwerp van discussie. Veel professionals vinden dit eigenlijk ongewenst, omdat leeftijd een slecht selectie-criterium is. Er worden dan te veel onnodige puncties gedaan.

Naar verwachting zal NIPT in de toekomst de combinatie-test vervangen en uiteindelijk ook beschikbaar komen voor laagrisico zwangeren. Er zal dan minder invasieve diagnostiek nodig zijn.

In de toekomst zal NIPT waarschijnlijk ook voor andere erfelijke en aangeboren aandoeningen beschikbaar komen. Er zijn studies bekend waarin het hele genoom is onderzocht met NIPT^[14]. Daarmee betekent invoering van NIPT op termijn een mogelijk radicale verandering in de manier waarop we naar prenatale screening kijken. Gaandeweg zullen er meer mogelijkheden komen voor het screenen op minder ernstige afwijkingen of aandoeningen die zich pas op latere leeftijd openbaren. De vraag zal dan niet zijn: wat *kunnen* we allemaal detecteren, maar wat willen we eigenlijk weten. Ook kan NIPT in de toekomst mogelijk foeto-maternale risicofactoren opsporen die een aangepaste monitoring van de zwangerschap mogelijk maken, zoals met NIPT te detecteren risicofactoren voor pre-eclampsie of vroeggeboorte^[15-16]. Vooralsnog is dit (verre) toekomstmuziek en zal het in de

praktijk daarvoor nog niet kunnen worden toegepast, maar de vraag is wat dit zal betekenen voor de voorlichting, counseling en geïnformeerde keuzes van zwangeren en hun partners.

Noot

Lidewij Henneman en Augusta (Guus) M.A. Lachmeijer zijn betrokken bij de ESPRIT-studie, een onderzoek naar de ethische, psychologische en maatschappelijke gevolgen van de implementatie van niet-invasieve testen op trisomieën gefinancierd door ZonMw en het CSG Centre for Society and the Life Sciences (Netherlands Genomics Initiative). Dick Oepkes doet wetenschappelijk onderzoek naar NIPT in samenwerking met de firma Ariosa Diagnostics, die de studiekosten betalen.

Referenties

- [1] Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW et al. Presence of foetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350:485-7.
- [2] Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet.* 1999;64:218-24.
- [3] Rijnders RJP, Christiaens GCML, Haas M de, Schoot CE van der. Foetaal DNA in maternaal bloed. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:170-4.
- [4] Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ* 342:c7401 (2011).
- [5] Mersy E, Smits LJ, Winden LA van, Die-Smulders CE de; The South-East Netherlands NIPT Consortium, Paulussen AD, Macville MV, Coumans AB, Frints SG. Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012. *Hum Reprod Update* 2013 Feb 8. [Epub ahead of print].
- [6] Nicolaides KH. Screening for foetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:7-15.
- [7] Benn P, Borrell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, et al. Aneuploidy screening: a position statement from the aneuploidy screening committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, April 2013. <http://ispdhome.org/public/position-statements.aspx>
- [8] Canick JA, Kloza, EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Ehrlich M, Boom D van der, Bombard AT, Deciu C, Palomaki GE. DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations. *Prenat Diagn* 2012;32:1-5.
- [9] Greely HT. Get ready for the flood of fetal gene screening. *Nature* 2011;469:289-291.
- [10] Jong A de, Dondorp WJ, Frints SGM, Die-Smulders CEM de, Wert GMWR de. Non-invasive prenatal diagnosis for aneuploidy: toward an integral ethical assessment. *Human Reprod* 2011;26:2915-7.
- [11] Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for foetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gyn* 2012;207:374 e1-6.
- [12] Langlois S, Brock JA, Wilson RD, Audibert F, Carroll J, Cartier L, Gagnon A, Johnson JA, Macdonald W, Murphy-Kaulbeck L, Okun N, Pastuck M, Senikas V. SOGC committee opinion "Current status in non-invasive prenatal detection of Down syndrome, trisomy 18 and trisomy 13 using cell-free DNA in maternal plasma", *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:177-181.
- [13] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2012;120:1532-4.
- [14] Lo YM, Chan KC, Sun H, Chen EZ, Jiang P, Lun FM, Zheng YW, Leung TY, Lau TK, Cantor CR, Chiu RW. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med* 2010;2(61).
- [15] Dijk M van, Visser A, Posthuma J, Poutsma A, Oudejans CB. Naturally occurring variation in trophoblast invasion as a source of novel (epigenetic) biomarkers. *Front Genet* 2012;3:22.
- [16] Wright CF, Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update* 2009;15:139-51.