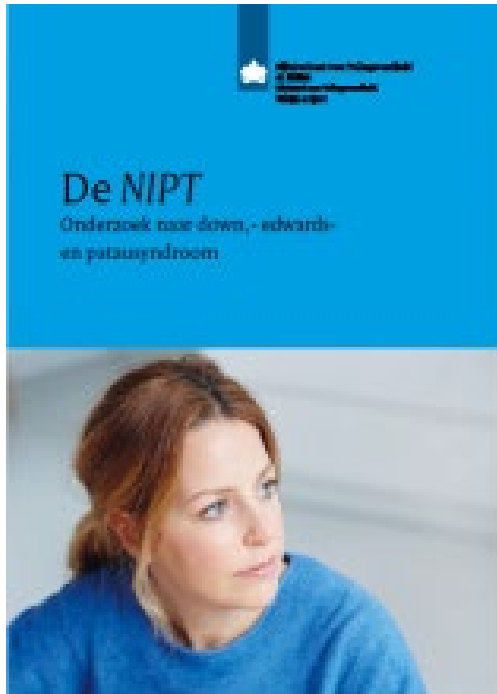


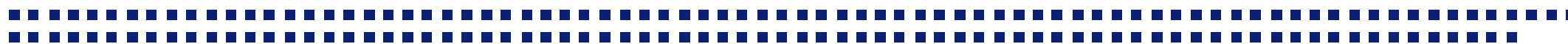
NIPT, meer dan foetale trisomie detectie



*TRIDENT eindsymposium
De (toe)komst van NIPT in Nederland*

Diane Van Opstal
Laboratoriumspecialist Klinische genetica
Erasmus MC

| Disclosure belangen spreker | |
|---|--|
| Geen (potentiële) belangenverstrengeling | |
| Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties¹ | Bedrijfsnamen |
| <ul style="list-style-type: none"> • Sponsoring of onderzoeksgeld² • Honorarium of andere (financiële) vergoeding³ • Aandeelhouder⁴ • Andere relatie, namelijk ...⁵ | <ul style="list-style-type: none"> • • • • |



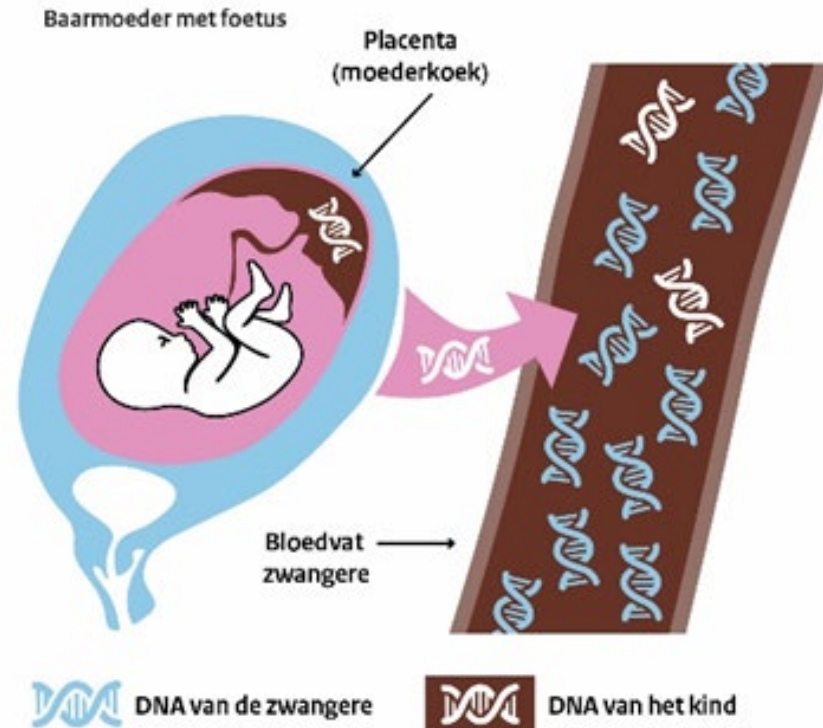
Waarom meer dan foetale trisomie?

Waarom nevenbevindingen?

=andere chromosoomafwijkingen dan foetale trisomie 21, 18 en 13

- Oorsprong van het DNA dat we onderzoeken
- Analyse methode

Oorsprong van het DNA: wat testen we met NIPT?

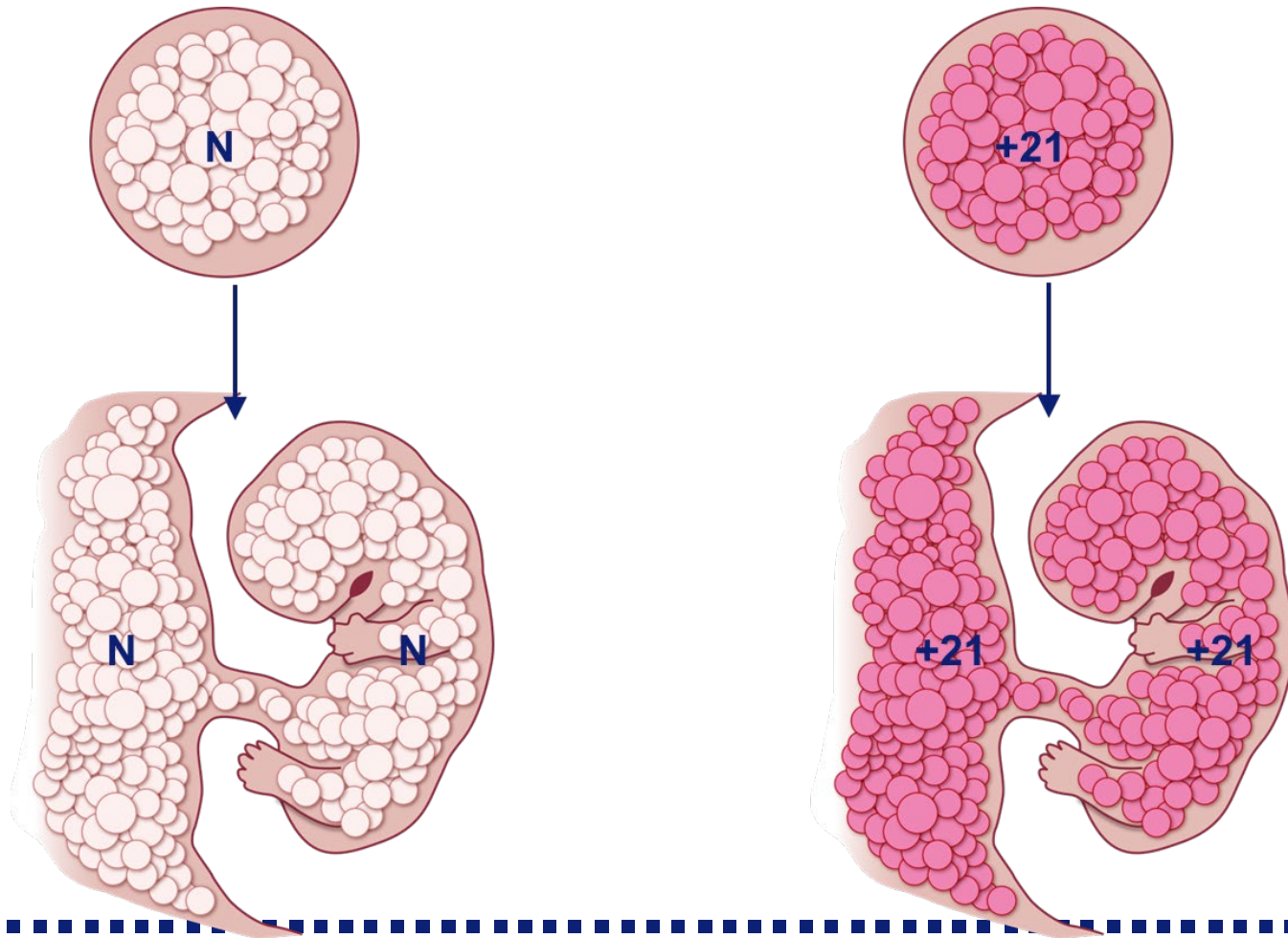


We testen chromosomen van placenta en moeder

We testen NIET de foetus

~90% maternaal DNA
~10% placentair DNA

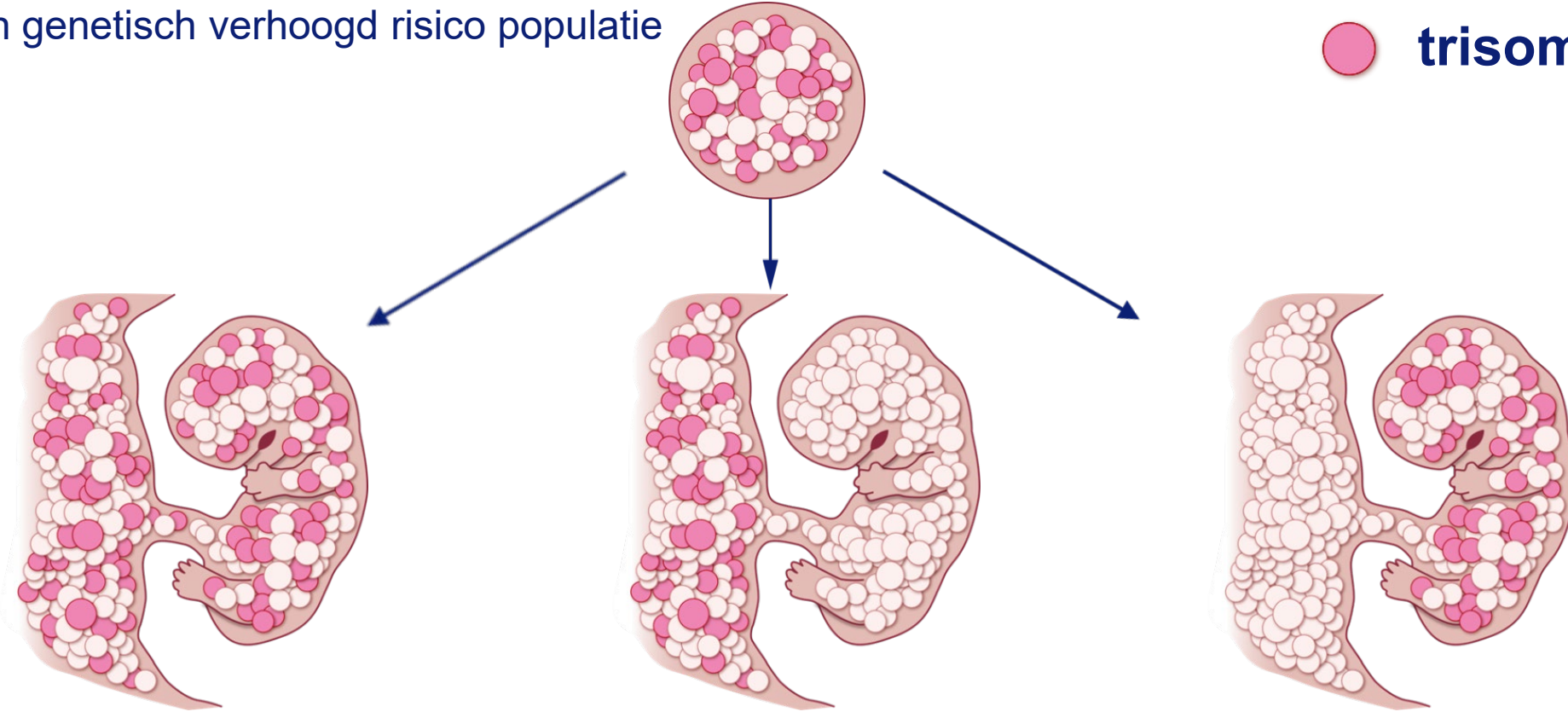
Placenta en foetus meestal chromosomaal gelijk



Chromosomaal mosaïcisme

~1-2% in genetisch verhoogd risico populatie

● normaal
● trisomie



Gegeneraliseerd mozaïek

Placenta mozaïek
("discordant" positieve NIPT)

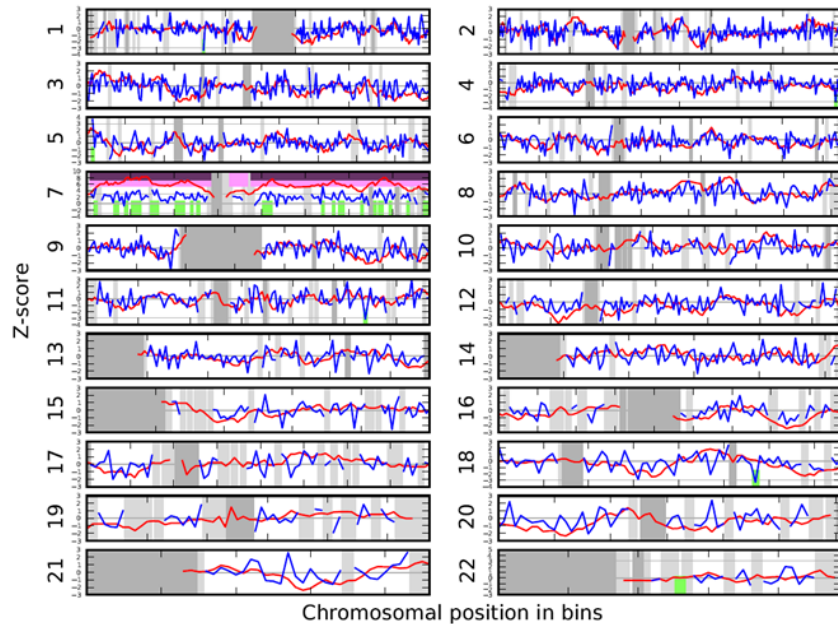
Foetaal mozaïek
("discordant" negatieve NIPT)

Analysemethode

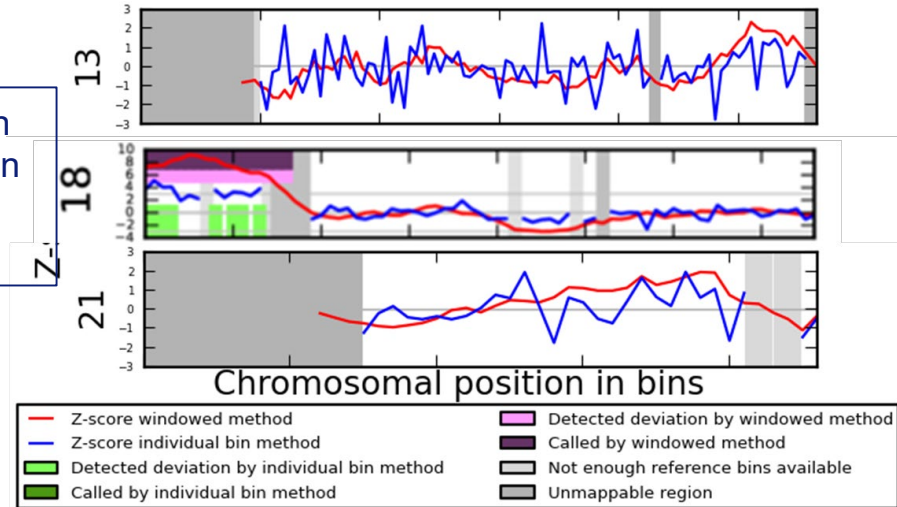
Methode waarbij alle chromosomen worden onderzocht
(indien zwangere kiest voor + nevenbevindingen)

met nevenbevindingen (78%)

zonder nevenbevindingen (22%)

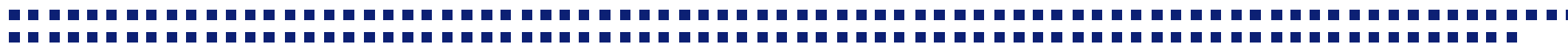


geen sex-chromosomale afwijkingen
geen monogenetische aandoeningen
geen microdeleties/microduplicaties
geen triploidie

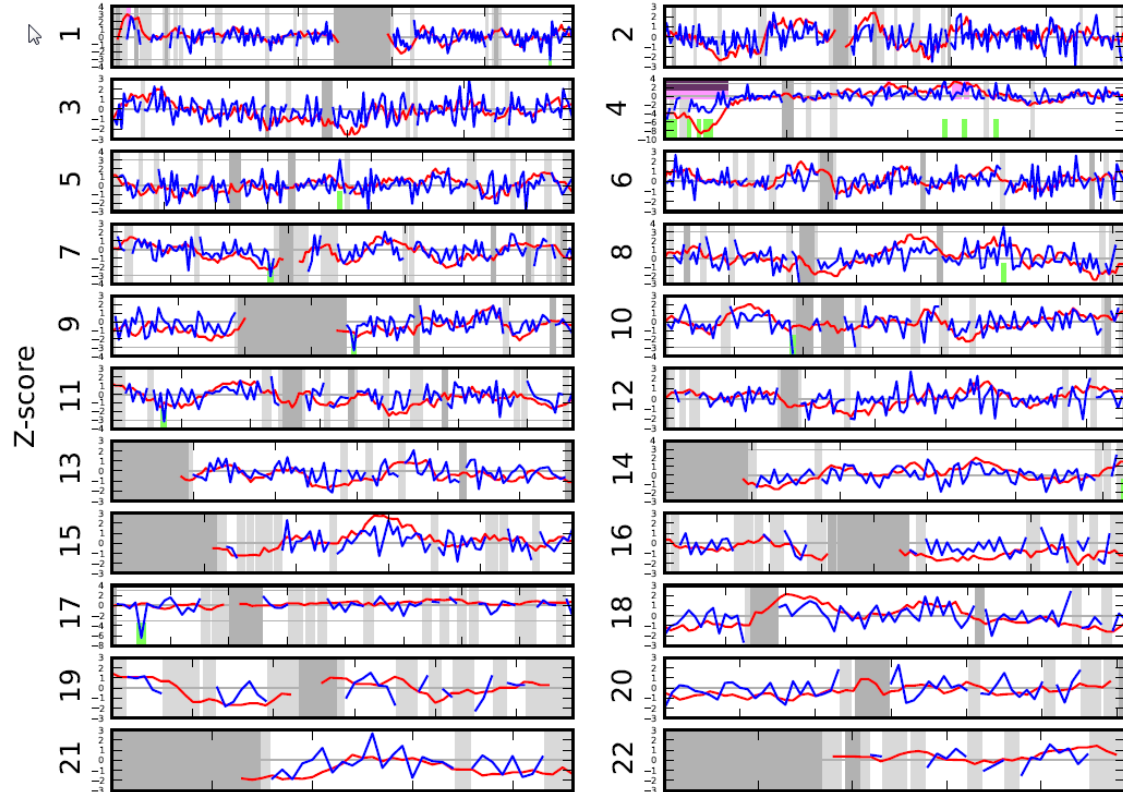


Typen nevenbevindingen

- andere foetale chromosoomafwijkingen (afwijking in placenta en foetus)
- placenta mozaïeken (afwijking alleen in de placenta)
- moederlijke afwijkingen



Andere foetale afwijkingen

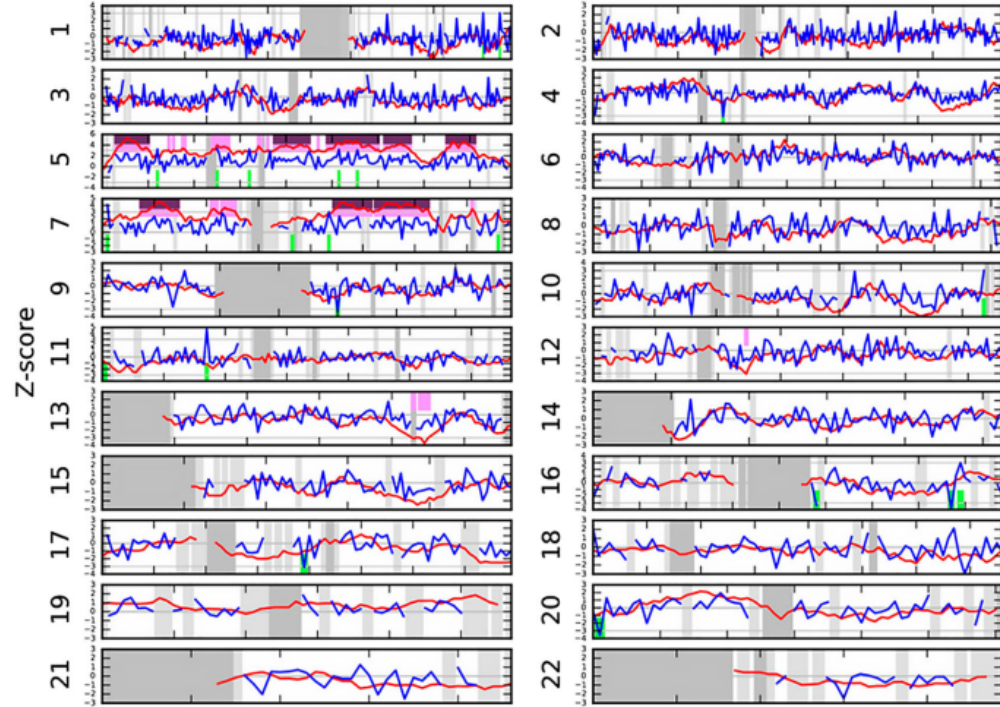


Wolf Hirschhorn syndroom/4p- syndroom

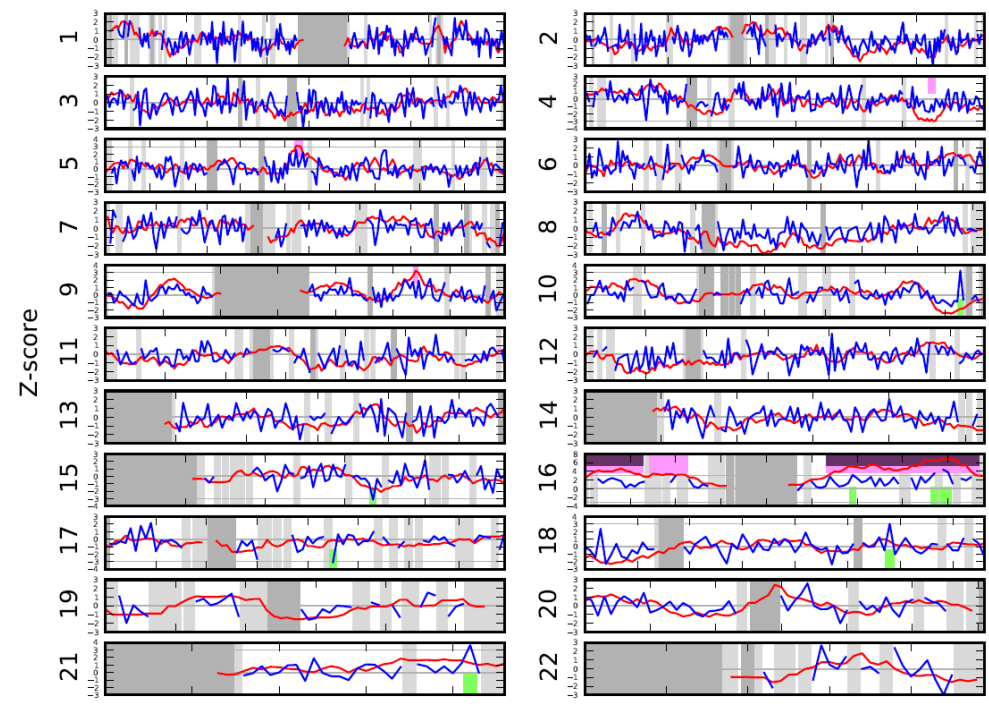


Achterstand in de groei,
Matige tot ernstige verstandelijke beperking
Epilepsie
Microcephalie
Schisis
Hartafwijkingen
Afwijkingen van nieren en urinewegen
Prevalentie 1/50.000

Placenta mozaieken: meest voorkomende nevenbevinding



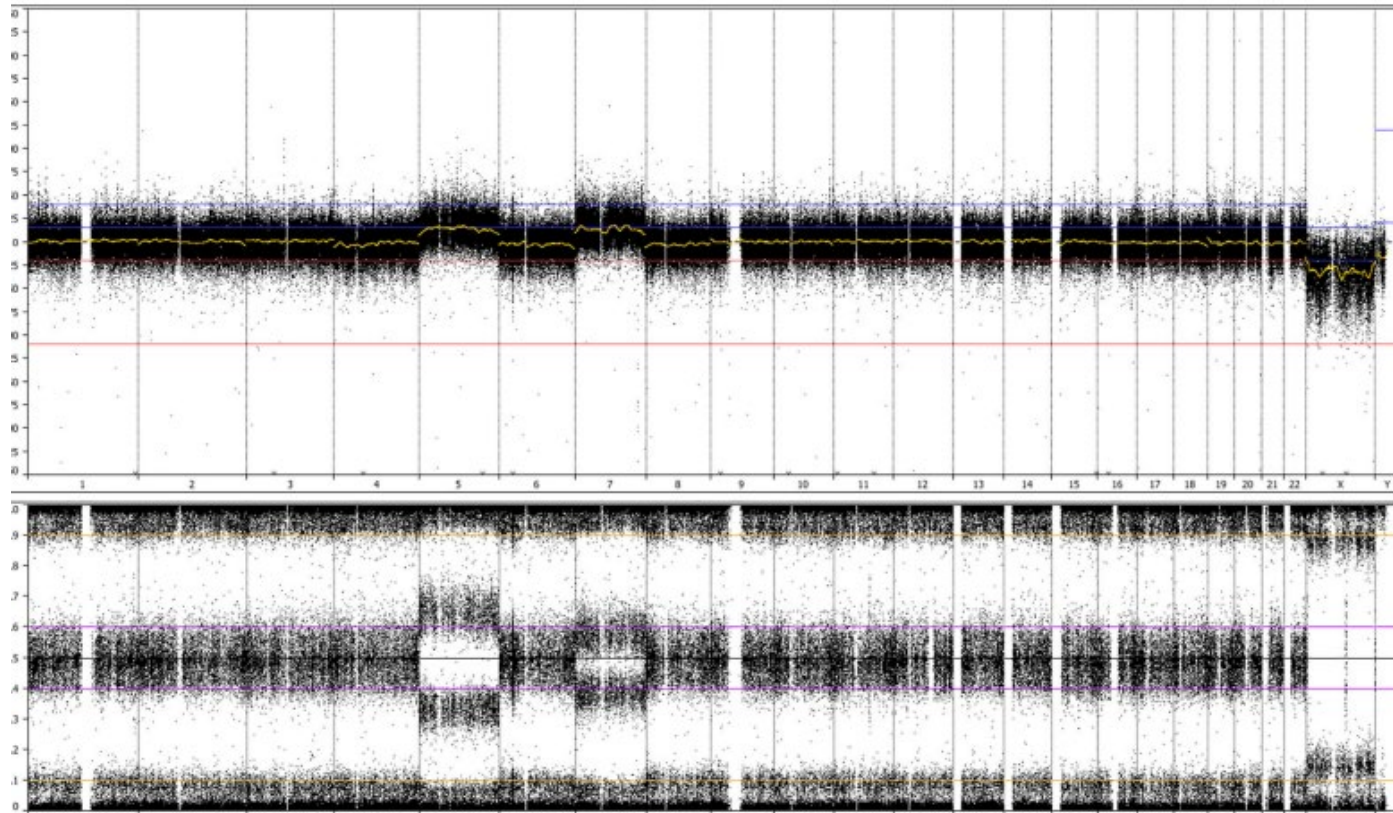
Trisomie 5 en 7



Trisomie 16

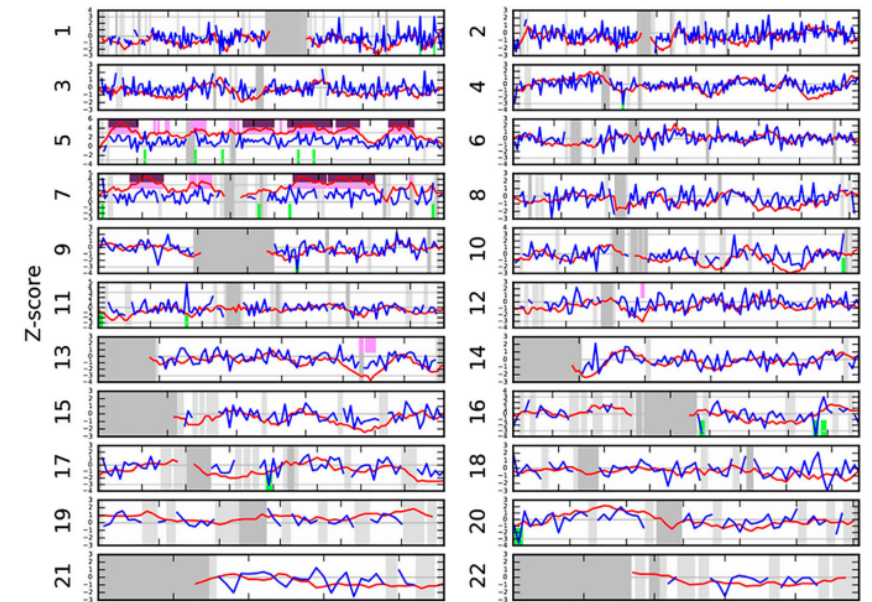
Rare autosomal trisomies: RAT → 6% OOK in foetus

Placenta-onderzoek



ARRAY onderzoek:

Cytotrofoblast van 1/4 biopt:
100% Trisomie 5 en trisomy 7

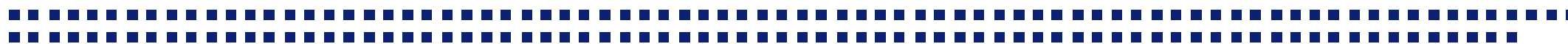


Klinische impact van placenta-mozaïek?

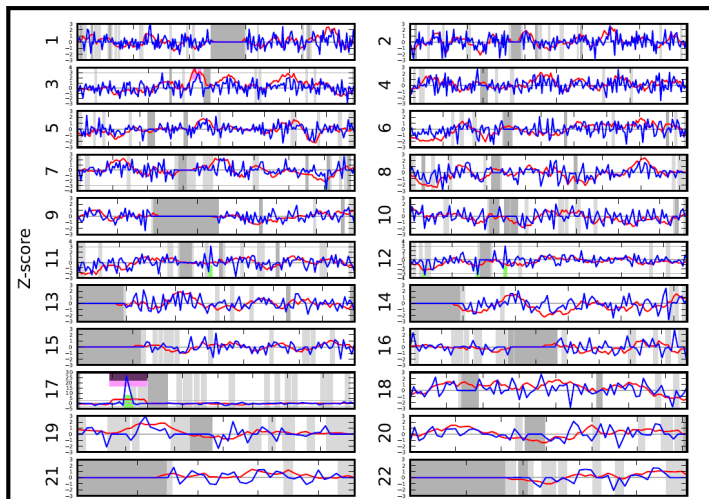


- Geruststellend voor foetus: normale chromosomen
- Wel klinische consequenties voor moeder en kind!

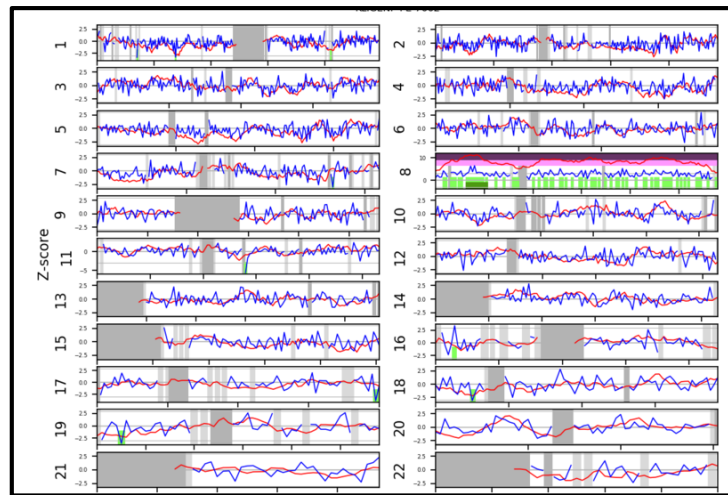
Zie pitch Lisanne van Prooijen Schuurman (ErasmusMC): klinische impact van nevenbevindingen



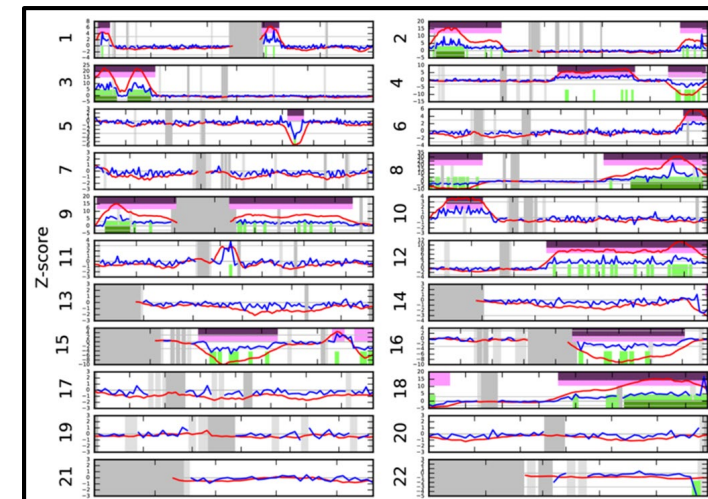
Moederlijke afwijkingen



*charcot marie tooth disease
(groep erfelijke Polyneuropathieën)*



Aangeboren of verworven T8



Non-hodgkin lymphoma



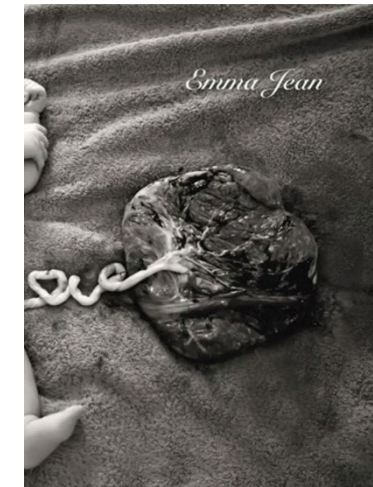
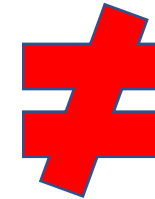
**Zie Pitch Karin Heesterbeek (MUMC):
NIPT afwijkingen verdacht voor een maligniteit**

NIPT is niet onbetrouwbaar!



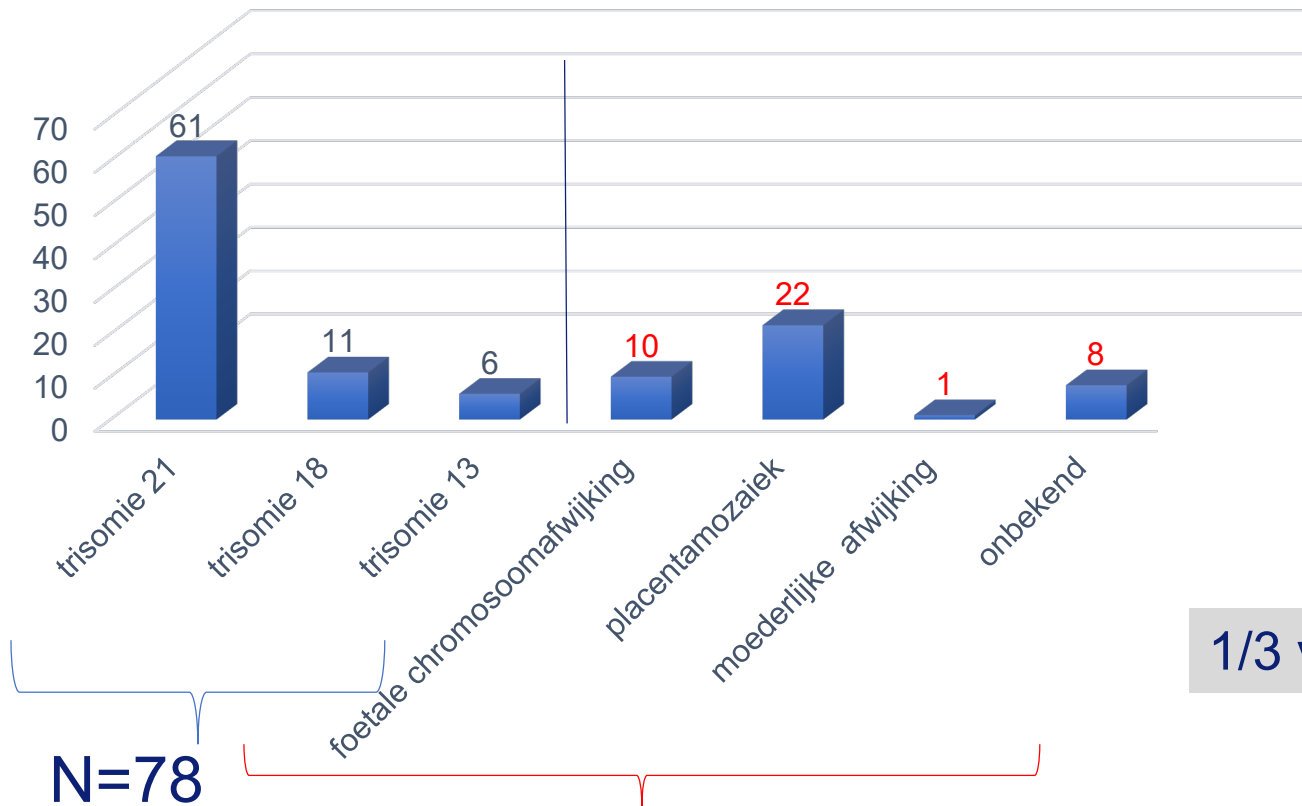
NIPT is een betrouwbare test voor chromosoomonderzoek van de placenta (en moeder)

(biologische) probleem



Frequentie van afwijkingen in hoog risico zwangere populatie (Trident 1)

N=2527 in 1^{ste} jaar Trident 1



1/3 van alle afwijkingen is een nevenbevinding

N=78
3.1%

N=41 (1.6%) nevenbevindingen

Wat te verwachten in een algemeen zwangere populatie?

Tabel 1. Geschatte frequenties¹ van afwijkingen in de TRIDENT-2 studie

| Afwijking | Aantal zwangeren |
|---|----------------------|
| 1. Trisomie 21, 18 en 13 | 4: 1000 zwangeren |
| 2. Nevenbevindingen ² , waarvan | 4: 1000 zwangeren |
| - Groep 1. Foetale chromosoomafwijkingen, anders dan trisomie 21, 18 en 13 | 2: 1000 zwangeren |
| - Groep 2. Placenta-afwijkingen (CPM) | 2: 1000 zwangeren |
| - Groep 3. Chromosoomafwijkingen bij de zwangere (moederlijke maligniteit en CNV) | <1 op 1000 zwangeren |

- 1) Samengesteld onder verantwoordelijkheid van Afdeling klinisch genetica ErasmusMC, Rotterdam, november 2016.
- 2) Alleen geanalyseerd en gerapporteerd als de zwangere heeft aangegeven dat zij deze wil weten.

Uit *DIN 2.1, Nascholing Prenatale Screening voor counselors*, 27 februari 2017

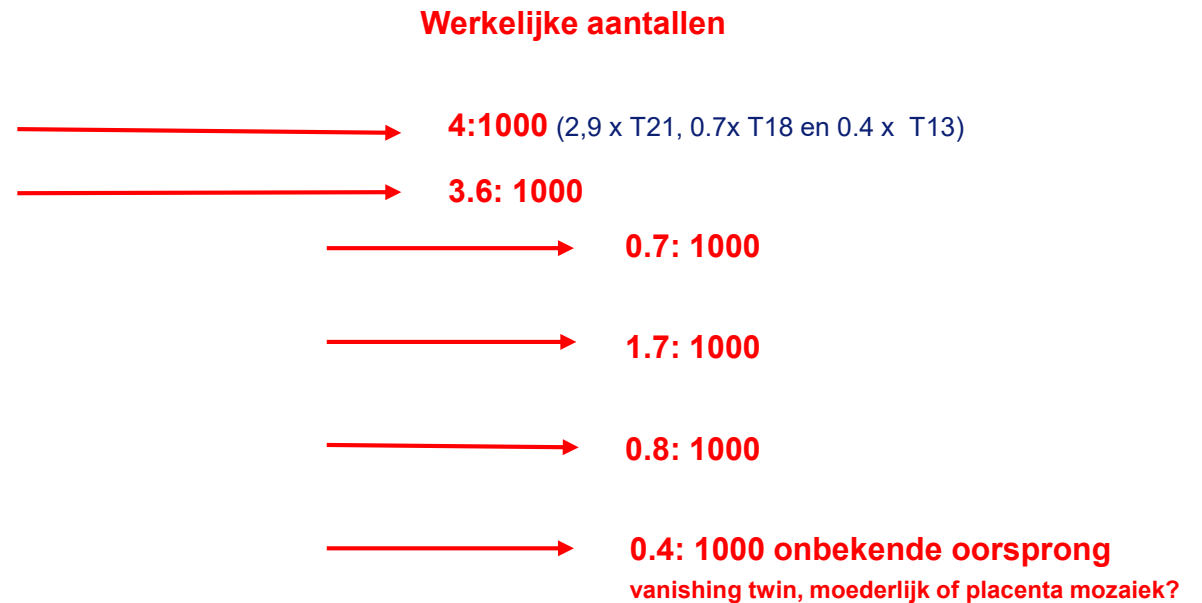
Literatuur: onderzoek in vlokken en geen verhoogd risico op een chromosoomafwijking

- Srebniak et al., 2016, *Genet Med.* Apr;18(4):307-8.
- Ferreira et al., 2016, *Prenat Diagn.*,36(12):1146-1155
- Fiorentino et al., 2013, *European Journal of Human Genetics*,21, 725–730

Frequentie chromosoomafwijkingen in een algemeen zwangere populatie

Tabel 1. Geschatte frequenties¹ van afwijkingen in de TRIDENT-2 studie

| Afwijking | Aantal zwangeren |
|---|----------------------|
| 1. Trisomie 21, 18 en 13 | 4: 1000 zwangeren |
| 2. Nevenbevindingen ² , waarvan | 4: 1000 zwangeren |
| - Groep 1. Foetale chromosoomafwijkingen, anders dan trisomie 21, 18 en 13 | 2: 1000 zwangeren |
| - Groep 2. Placenta-afwijkingen (CPM) | 2: 1000 zwangeren |
| - Groep 3. Chromosoomafwijkingen bij de zwangere (moederlijke maligniteit en CNV) | <1 op 1000 zwangeren |

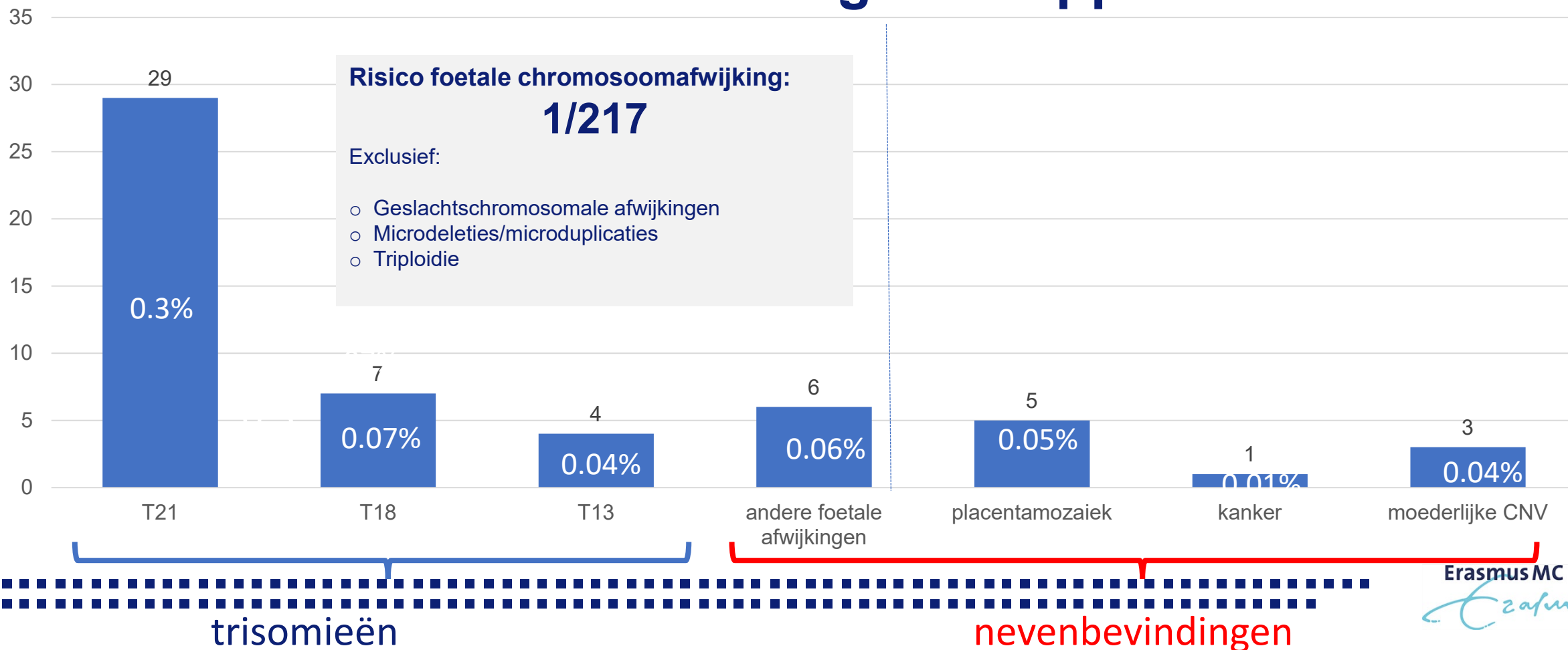


1) Samengesteld onder verantwoordelijkheid van Afdeling klinisch genetica ErasmusMC, Rotterdam, november 2016.
 2) Alleen geanalyseerd en gerapporteerd als de zwangere heeft aangegeven dat zij deze wil weten.

Klinisch relevante opbrengst van NIPT in Trident 2: alleen ziekte-veroorzakende afwijkingen



N= 10.000 zwangerschappen



Psychologische impact van nevenbevindingen

~1 op 4 nevenbevindingen is een foetale chromosoomafwijking

Voordeel van NIPT inclusief nevenbevindingen



Nadelen van detectie van moederlijke/placenta/onbekende afwijkingen

- ongerustheid
- toename van (invasieve) diagnostiek

Zie Pitch Iris Jansen-Bakkeren (Erasmus MC) (psychologische impact van nevenbevindingen)

Toekomst NIPT

- Verdere resolutieverhoging: screening op microdeleties/microduplicaties/monogene aandoeningen
- Verbetering foetale fractie meting
- Betekenis hoge/lage foetale fracties: wat zegt het over zwangerschapsuitkomst? **Pitch Ellis Becking/Peter Scheffer (UMCU)**
- Onderzoek naar virale infecties **Pitch Dr. Jasper Linthorst (Amsterdam UMC)**
- fragmentomics: cell-free DNA als biomarker/predictor voor allerhande ziekten

Met dank aan

Erik Sistermans
Robert-Jan Galjaard
Merryn Macville
Lidewij Henneman
Caroline Bax
Mireille Bekker
Jeanine van der Ven
Mijntje Pieters
Elles Boon
Servi Stevens
Karuna van der Meij
Lisanne van Prooyen
Karin Heesterbeek
Sandra van 't Padje

Alle NIPT Consortium leden
Alle medewerkers NIPT-laboratoria
RIVM Centrum voor Bevolkingsonderzoek
Regionale Centra voor prenatale screening
Erfocentrum
VSOP

