Nevenbevindingen bij de niet-invasieve prenatale test (NIPT)

Aan: de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2020/12, Den Haag, 7 juli 2020

Gezondheidsraad

inhoud

Samenvatting 3

01 Inleiding 5

1.1 Aanleiding 6
1.2 Adviesaanvraag 7
1.3 Werkwijze 7
1.4 Leeswijzer 7

02 Beoordelingskader 8

2.1 Doel en criteria voor prenatale screening 9
2.2 Nevenbevindingen ongewenst of niet? 9
2.3 Belang van betrouwbare en zinvolle uitkomsten 10

03 Betekenis van nevenbevindingen 12

3.1 Klinische relevantie en handelingsopties 13
3.2 Bevindingen bij de foetus en in de placenta 14
3.3 Bevindingen bij de moeder 15
3.4 Ervaren relevantie 15

04 Advies 17

4.1 Genoombrede techniek voor een toekomstbestendige NIPT 18
4.2 Wel of geen filter vrije keuze voor zwangere 18
4.3 Voorwaardelijke rapportage van nevenbevindingen 19

Literatuur 22

samenvatting

Sinds 2007 is de combinatietest beschikbaar voor alle zwangere vrouwen die willen deelnemen aan de prenatale screening op downsyndroom, edwardssyndroom en patausyndroom (trisomie 21, 18 en 13). Sinds enkele jaren is in Nederland ook de niet-invasieve prenatale test (NIPT) beschikbaar. Met de NIPT kan het bloed van de zwangere vrouw gescreend worden op chromosoomafwijkingen bij de foetus. In het kader van wetenschappelijk onderzoek (TRIDENT-2) kunnen vrouwen kiezen voor de NIPT als alternatief voor het reguliere aanbod van de combinatietest. Dit onderzoek loopt tot 1 april 2023. De NIPT is betrouwbaarder dan de combinatietest waardoor er minder zwangeren achteraf onnodig worden doorgestuurd doorgestuurd voor invasief vervolgonderzoek, dat gepaard gaat met een klein miskraamrisico.

Tot zover werd in TRIDENT-2 bij 0,48% van de gescreende zwangeren een afwijking op chromosoom 21, 18 of 13 aangetroffen.
In TRIDENT-2 wordt een techniek gebruikt die alle chromosomen analyseert (een genoombrede NIPT). Zwangere vrouwen kunnen in het kader van het onderzoek aangeven of zij naast trisomie 21, 18 en 13 ook andere chromosoomafwijkingen teruggerapporteerd willen krijgen. Als zij daar niet voor kiezen wordt een filter gebruikt, waardoor alleen afwijkingen op de chromosomen 21, 18 en 13 zichtbaar zijn. Van de zwangeren die kozen voor een NIPT zonder filter werd bij 0,36% een andere chromosoomafwijking dan trisomie 21, 18 en 13 gevonden.
Er bestaan ook NIPT-technieken die enkel gericht zijn op de chromosomen 21, 18 en 13. Bij gerichte technieken zijn afwijkingen op andere chromosomen niet zichtbaar. *Targeted tests* zijn testen die gebruikmaken van een dergelijke gerichte techniek.

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) moet nog besluiten of na afronding van TRIDENT-2 de NIPT wordt opgenomen in het landelijke programma voor prenatale screening. Eén van de vragen die vooraf beantwoord moet worden is of het detecteren en terugrapporteren van afwijkingen op andere chromosomen dan 21, 18 en 13 in dat geval wenselijk is. Het antwoord op die vraag heeft invloed op de keuze voor de techniek die gebruikt zal gaan worden in het landelijke screeningsprogramma. De minister van VWS heeft de Gezondheidsraad hierover om advies gevraagd. Voor het beantwoorden van deze vraag is de Commissie NIPT Nevenbevindingen ingesteld.

Omdat de NIPT vooralsnog alleen gericht is op trisomie 21, 18 en 13 zijn alle andere afwijkingen die gedetecteerd kunnen worden in formele zin nevenbevindingen.

Normaal gesproken is het uitgangspunt bij screening dat de kans op nevenbevindingen geminimaliseerd moet worden. Echter, naast trisomie 21, 18 en 13 bestaan er ook andere ernstige chromosale afwijkingen die zwangere vrouwen, wanneer zij daarvan kennis hebben, reproductieve handelingsopties kunnen bieden. Een deel van de chromosale afwijkingen die de genoombrede NIPT kan opsporen, die nu worden gezien als nevenbevindingen, past daarmee in principe binnen de doelstelling van prenatale screening (reproductieve handelingsopties). De commissie adviseert om bij opname van de NIPT in het landelijke prenatale screeningsprogramma een genoombrede techniek voor de NIPT te gebruiken. Deze techniek maakt het mogelijk om de prenatale screening in de toekomst uit te breiden met meer genetische aandoeningen.

Op basis van de gepubliceerde data van TRIDENT-2 is er geen algemene uitspraak mogelijk over de verhouding tussen de voor- en nadelen van het rapporteren van bevindingen anders dan trisomie 21, 18 en 13. Van sommige bevindingen die in TRIDENT-2 gedaan zijn is bekend dat zij leiden tot een ernstige aandoening bij de foetus. Van andere bevindingen is de klinische relevantie (nog) onduidelijk of leidt kennis van de bevinding niet tot zinvolle handelingsopties. Daarom oordeelt de commissie dat terugkoppeling van nevenbevindingen alleen mag plaatsvinden als de zwangere vrouw daar zelf voor kiest.
Om het voordeel te maximaliseren en de kans op mogelijk nadeel te minimaliseren, adviseert de commissie het terugkoppelen van nevenbevindingen te verbinden aan een aantal voorwaarden.

In het geval de zwangere vrouw voor terugkoppeling van nevenbevindingen kiest, worden alleen die nevenbevindingen teruggekoppeld die zeker of zeer waarschijnlijk ziekte veroorzaken en die – indien bevestigd met vervolgonderzoek – leiden tot ernstige gezondheidsproblemen bij het kind. Ook moet de zwangere tijdens de pre-testcounseling duidelijk geïnformeerd worden over de keuzemogelijkheden en de gevolgen daarvan. Wanneer de minister besluit om de NIPT (definitief) op te nemen in het landelijke programma prenatale screening, dan moeten de betrokken beroepsgroepen samen met andere belanghebbende partijen deze twee voorwaarden volgens de commissie verder uitwerken tot een kader voor het beoordelen van de individuele bevindingen en het daarvoor meest geschikte vervolgtraject.
Hiervoor zijn zowel voortschrijdende wetenschappelijke inzichten over nevenbevindingen van belang, als de ervaringen van de deelnemers aan TRIDENT-2. Dit kader moet landelijk worden toegepast. Nevenbevindingen die een aanwijzing kunnen zijn voor kanker bij de zwangere vrouw worden vooralsnog altijd teruggekoppeld. Wel adviseert de commissie om in de voorbereidingstijd tot aan 1 april 2023 verder te onderzoeken of de voordelen van terugkoppeling van deze bevindingen daadwerkelijk zoveel groter zijn dan de nadelen.

01 inleiding

1.1 Aanleiding

In Nederland kunnen alle zwangere vrouwen sinds 1 april 2017 in het kader van wetenschappelijk onderzoek (TRIDENT-2) kiezen voor de niet-invasieve prenatale test (NIPT) als eerste screeningstest op trisomie 21 (downsyndroom), 18 (edwardssyndroom) en 13 (patausyndroom), als alternatief voor de combinatietest als regulier screeningsaanbod. De NIPT is een relatief nieuwe test waarbij het bloed van de zwangere kan worden gescreend op chromosoomafwijkingen bij de foetus. Als de NIPT aanwijzingen geeft voor een chromosoomafwijking zal nadere diagnostiek moeten volgen om zekerheid te krijgen over aan- of afwezigheid van de afwijking. Het voordeel van de NIPT is dat de uitslag betrouwbaarder is dan die van de combinatietest. Dat wil zeggen dat de NIPT meer kinderen met trisomie 21, 18 en 13 opspoort en veel minder zwangeren achteraf onnodig doorstuurt voor invasief vervolgonderzoek, dat gepaard gaat met een klein miskraamrisico.

Afhankelijk van de gebruikte techniek kan de NIPT ook afwijkingen op andere chromosomen detecteren. In TRIDENT-2 is gekozen voor een genoombrede techniek. De genoombrede techniek maakt gebruik van *whole genome sequencing* (WGS), waarbij in theorie zowel numerieke afwijkingen als andere (sub)chromosomale afwijkingen van alle chromosomen geïdentificeerd kunnen worden. De screening in TRIDENT-2 is formeel gericht op trisomie 21, 18 en 13. Vooralsnog is alleen voor die drie aandoeningen beoordeeld dat de NIPT goed genoeg is om de aandoening aan te tonen of uit te sluiten in de gescreende populatie (klinische validatie). Bevindingen anders dan trisomie 21, 18 en 13 worden in TRIDENT-2 als nevenbevindingen beschouwd.[1] Nevenbevindingen kunnen relevant zijn als het gaat om afwijkingen die ernstig zijn en waarvoor handelingsopties bestaan. Toch geldt voor screening doorgaans dat nevenbevindingen niet wenselijk zijn.[2,3] De screening is immers niet gericht op en gevalideerd voor deze bevindingen.

Nevenbevindingen kunnen geminimaliseerd worden door bij een genoombrede techniek een filter te gebruiken waardoor alleen afwijkingen op de chromosomen 21, 18 en 13 zichtbaar zijn. In TRIDENT-2 wordt onderzocht welk effect een filter heeft op de kwaliteit van de NIPT. In één groep wordt de NIPT uitgevoerd met een filter (gericht cohort) en in één groep zonder filter (open cohort). Het open cohort bestaat uitsluitend uit zwangeren die vooraf hebben aangegeven dat zij naast uitslagen voor chromosomen 21, 18 en 13 ook graag nevenbevindingen teruggekoppeld willen krijgen. Behalve door het gebruik van een filter bij een genoombrede techniek kunnen nevenbevindingen bij de NIPT ook geminimaliseerd worden door het toepassen van een gerichte techniek. Hierbij worden alleen specifieke fragmenten van relevante chromosomen beoordeeld op afwijkingen. Er zijn momenteel meerdere testen beschikbaar die gebruikmaken van deze gerichte techniek en die zijn gevalideerd voor trisomie 21, 18 en 13 (*targeted tests*).

Bij een genoombrede NIPT zonder filter kunnen afwijkingen aan alle chromosomen worden gevonden. Bij een *targeted* NIPT of genoombrede NIPT met filter kunnen ook nevenbevindingen gedaan worden, namelijk afwijkingen van de chromosomen 21, 18 en 13 op subchromosomaal niveau. In zeldzame gevallen heeft een nevenbevinding betrekking op de zwangere vrouw, zoals kanker of een afwijking aan chromosoom 21, 18 of 13.

1.2 Adviesaanvraag

Tot 1 april 2023 blijft de NIPT beschikbaar voor alle zwangeren in het kader van TRIDENT-2. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft 1 april 2020 de uitvoeringstoets opgeleverd op basis waarvan verdere besluitvorming kan plaatsvinden over de implementatie van de NIPT in het programma van prenatale screening. Indien wordt besloten het aanbod van de NIPT vanaf 1 april 2023 te continueren in het landelijke programma voor prenatale screening, zal ook besloten moeten worden in welke vorm.

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) verzoekt de Gezondheidsraad hem te adviseren over de wenselijkheid van het rapporteren van mogelijke nevenbevindingen bij een eventuele continuering van het aanbod van de NIPT en daarbij de tussentijdse onderzoeksresultaten van TRIDENT-2 mee te nemen. In het open cohort van TRIDENT-2 is onderzocht hoe vaak nevenbevindingen voorkomen, wat de relevantie ervan is en welke gevolgen het heeft voor zwangeren om nevenbevindingen teruggekoppeld te krijgen. Ook vraagt de minister om rekening te houden met de stand van de wetenschap over de bevindingen die de NIPT kan opsporen.

1.3 Werkwijze

Dit advies is opgesteld door de Commissie NIPT Nevenbevindingen en op 7 juli 2020 door de voorzitter van de Gezondheidsraad aangeboden aan de minister van VWS. De samenstelling van de commissie is te vinden achter in dit advies. Op www.gezondheidsraad.nl staat de adviesaanvraag van de minister.

1.4 Leeswijzer

In dit advies licht de commissie toe welk beoordelingskader zij toepast bij de beoordeling of het rapporteren van nevenbevindingen bij de NIPT wenselijk is. Vervolgens inventariseert de commissie op basis van de gepubliceerde onderzoeksresultaten van TRIDENT-2 en andere recente wetenschappelijke data de betrouwbaarheid van de NIPT voor chromosomale afwijkingen anders dan die op de chromosomen 21, 18 en 13 en de klinische betekenis van dergelijke afwijkingen. Tot slot formuleert de commissie haar advies.

02 beoordelingskader

De commissie beschouwt afwijkingen anders dan trisomie 21, 18 en 13 niet alleen als nevenbevindingen maar ook als afwijkingen waar de NIPT nu of in de toekomst mogelijk op gericht zou kunnen zijn. De criteria voor prenatale screening zijn daarom relevant. Bij de afweging of de voordelen van het rapporteren van nevenbevindingen opwegen tegen de nadelen zijn de betrouwbaarheid en de meerwaarde van de testuitslag van belang.

2.1 Doel en criteria voor prenatale screening

De commissie beschouwt de adviesvraag in de context van het landelijke programma voor prenatale screening op aangeboren afwijkingen.
Dat programma bestaat uit het structureel echoscopisch onderzoek en de screening op trisomieën (met de combinatietest of de NIPT). Het doel is het bieden van ‘reproductieve handelingsopties’ aan zwangeren (en hun partner). Dat betekent dat zij de mogelijkheid krijgen om een geïnformeerde keuze te maken om de zwangerschap uit te dragen of te beëindigen.

Screening kan voordelen opleveren, maar ook nadelen. Om te bepalen of de voordelen van verschillende vormen van prenatale screening duidelijk opwegen tegen de nadelen, heeft de Gezondheidsraad in haar advies over prenatale screening (2016) criteria geformuleerd op basis van de klassieke criteria van Wilson en Jungner en aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO),[4] zie kader.

Criteria voor prenatale screening:[5]

- Het moet gaan om een belangrijk gezondheidsprobleem.
- De screening moet zinvolle uitkomsten hebben in verband met het probleem waarop het onderzoek gericht is (gezondheidswinst of handelingsopties).
- Er moet een betrouwbare en valide screeningsmethode voorhanden zijn met een gewaarborgde kwaliteit.
- Deelname aan screening is gebaseerd op geïnformeerde, vrijwillige keuze.
- De screening moet doelmatig gebruikmaken van middelen (hieronder vallen kosteneffectiviteit, rechtvaardigheid en toegankelijkheid).

2.2 Nevenbevindingen ongewenst of niet?

De Gezondheidsraad stelde in haar eerdere advies over prenatale screening dat de NIPT alleen gevalideerd is voor screenen op trisomie 21, 18 en 13.[5] De vergunning voor de TRIDENT-studies is afgegeven voor screening op deze drie aandoeningen.[6] Alle andere bevindingen, waar de test niet op gericht was, zijn formeel nevenbevindingen. De vergunning is destijds ook verleend voor het terugrapporteren van nevenbevindingen, indien de zwangere daarvoor kiest. Over het algemeen geldt dat bij een gelijke testkwaliteit de test met de minste nevenbevindingen de voorkeur heeft.

Dat de NIPT in eerste instantie is opgezet als screeningstest voor trisomie 21, 18 en 13 heeft een aantal redenen. Deze trisomieën zijn relatief veel-voorkomend. Hierdoor bestaat er relatief veel wetenschappelijke kennis

over het klinische beeld en de prognose van de aandoeningen. Zwangere vrouwen beschouwen deze drie aandoeningen over het algemeen als ernstig. Omdat het om een numerieke afwijking van een heel chromosoom gaat zijn ze relatief makkelijk te detecteren. Tot slot zijn voor deze trisomieën al geruime tijd betrouwbare en valide screeningstesten beschikbaar.

Er zijn echter geen principiële redenen om de NIPT te beperken tot trisomie 21, 18 en 13. Dit standpunt wordt gedeeld door de *European Society of Human Genetics* (ESHG), het *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) en de *International Society for Prenatal Diagnosis* (ISPD).[7-9] Tegelijkertijd adviseren deze verenigingen en instituten terughoudend te zijn met het uitbreiden van de NIPT. De ESHG en het ACMG raden screening met de NIPT op aandoeningen anders dan trisomie 21, 18 en 13 vooralsnog niet aan.[7,8] De ISPD stelt dat de NIPT beperkt zou moeten worden tot klinisch relevante aandoeningen die ernstig en goed-gekarakteriseerd zijn.[9] De Gezondheidsraad heeft in 2016 ook gesteld dat de NIPT in de toekomst gebruikt zou kunnen worden om andere genetische aandoeningen op te sporen.[5]

Bij het gebruik van een genoombrede NIPT is het de vraag of alle bevindingen over ernstige aangeboren afwijkingen anders dan trisomie 21, 18 en 13 als ongewenst moeten worden beschouwd. Kennis over deze bevindingen kan de zwangere vrouw en haar partner wel degelijk handelingsopties bieden. Van belang is vooral dat de voordelen van het kennisnemen van chromosoomafwijkingen anders dan trisomie 21, 18 en 13 opwegen tegen de nadelen.

2.3 Belang van betrouwbare en zinvolle uitkomsten

Om te bepalen of de voordelen van kennis over nevenbevindingen bij de NIPT opwegen tegen de nadelen, acht de commissie de betrouwbaarheid van de testuitslag van belang en de meerwaarde daarvan voor zinvolle handelingsopties.

Betrouwbaarheid en validiteit screeningsmethode

Een test is betrouwbaar en valide als hij analytisch en klinisch gevalideerd is. Analytische validiteit wil zeggen dat de test de afwijking aantoont of uitsluit, en is vaak beperkt tot een laboratoriumsituatie. Hierbij gaat het om testeigenschappen zoals de gevoeligheid van de test, de detectiegrens en de kwaliteitscontrole.

De klinische validiteit zegt iets over hoe goed de test een afwijking weet op te sporen of uit te sluiten in de testpopulatie. Eigenschappen die de klinische validiteit kenmerken zijn de positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde, sensitiviteit en specificiteit van de screeningstest, zie kader op de volgende bladzijde.

Positief voorspellende waarde	De kans dat een positieve testuitslag betekent dat de foetus de afwijking ook daadwerkelijk heeft
Negatief voorspellende waarde	De kans dat een negatieve testuitslag betekent dat de foetus de afwijking ook daadwerkelijk niet heeft
Sensitiviteit	De kans dat een foetus met de afwijking ook terecht een positieve testuitslag krijgt
Specificiteit	De kans dat een foetus zonder de afwijking ook terecht een negatieve testuitslag krijgt

Een genoombrede NIPT zonder filter kan een grote variatie aan afwijkingen opsporen waarvan sommige zeldzamer zijn dan andere. Voor zeer zeldzame afwijkingen is een klinische validatie op de gebruikelijke manier vaak niet mogelijk. Er zullen eenvoudigweg te weinig data beschikbaar zijn om een uitspraak te kunnen doen over de betrouwbaarheid van de test voor die aandoeningen. Voor minder zeldzame afwijkingen zou klinische validatie in de toekomst wel mogelijk kunnen zijn, afhankelijk van het vóórkomen van de aandoening in de populatie. Naarmate een bepaalde techniek in de praktijk langer gebruikt wordt, zullen meer afwijkingen klinisch gevalideerd kunnen worden. Het zou echter lang, mogelijk jaren, kunnen duren voor dit bereikt is.

Zinvolle uitkomsten voor handelingsopties

Voor een advies over nevenbevindingen bij de NIPT is ook relevant of de screening leidt tot uitkomsten die zinvol zijn voor de reproductieve keuzes van de zwangere en haar partner. Een NIPT-uitslag is zinvol als die kennis oplevert over een ernstig gezondheidsprobleem bij de foetus en er voor dit gezondheidsprobleem reproductieve handelingsopties voorhanden zijn. Bij het toepassen van een genoombrede techniek kunnen chromosoomafwijkingen gevonden worden die niet klinisch relevant zijn of waarvan de klinische relevantie onbekend is, maar ook afwijkingen waarvan de klinische relevantie bekend is, maar waarbij kennis ervan niet leidt tot het vergroten van reproductieve keuzes. Een associatie tussen de bevinding en een belangrijk gezondheidsprobleem is geen op zichzelf staande vereiste voor de terugkoppeling van nevenbevindingen; wel voor het legitimeren van het doel van de prenatale screening.

03
betekenis van nevenbevindingen

Bij het terugrapporteren van bevindingen anders dan trisomie 21, 18 en 13 is het van belang dat de uitslag van de NIPT betrouwbaar is, dat de bevindingen klinisch relevant zijn en dat het terugrapporteren ervan de zwangere vrouw en haar partner reproductieve handelingsopties biedt of tot betere klinische uitkomsten leidt. Van sommige bevindingen die in TRIDENT-2 gedaan zijn is bekend dat zij leiden tot een ernstige aandoening bij de foetus. Van andere bevindingen is de klinische relevantie (nog) onduidelijk of leidt kennis van de bevinding niet tot zinvolle handelingsopties. Naast de klinische relevantie en de handelingsopties is het voor de afweging van de voor- en nadelen van belang of de zwangeren en hun partners vinden dat de screening hun reproductieve keuzes vergroot.

3.1 Klinische relevantie en handelingsopties

Om te bepalen of het rapporteren van een afwijking anders dan trisomie 21, 18 en 13 zinvol is, moet ten eerste vastgesteld worden wat de klinische relevantie van de bevinding is. Hiermee wordt bedoeld dat de afwijking die in het DNA is aangetroffen (genotype) wijst op een belangrijk gezondheidsprobleem (fenotype), als die daadwerkelijk bij de foetus aanwezig blijkt te zijn. Wanneer het doel van de screening uit reproductieve handelingsopties bestaat, wordt met ‘klinisch relevant’ vaak een ernstige aandoening bedoeld. Vervolgens moet ook vastgesteld worden in hoeverre kennis over de afwijking ook leidt tot reproductieve handelingsopties of betere zwangerschapsuitkomsten. Terugkoppeling van afwijkingen waarvan de klinische relevantie niet duidelijk is heeft een aantal potentiële nadelen. Het kan leiden tot onnodig invasief onderzoek bij de zwangere, onnodige ongerustheid bij de zwangere en haar partner, ondermijning van de besluitvorming van de zwangere en haar partner en zelfs tot onterechte zwangerschapsafbreking. Uit de gepubliceerde tussentijdse resultaten van TRIDENT-2 blijkt, ondanks de nog onvolledige follow-up, dat er afwijkingen worden gevonden met een duidelijke klinische relevantie, maar ook afwijkingen waarvan de klinische relevantie onduidelijk is, of die mogelijk klinisch relevant zijn ten aanzien van het verloop van de zwangerschap, maar waarbij de kennis niet noodzakelijkerwijs leidt tot betere uitkomsten.

In TRIDENT-2 werd in het open cohort (zwangere vrouwen die voor rapportage van nevenbevindingen kozen) bij 0,48% van de vrouwen een trisomie 21, 18 of 13 met de NIPT gevonden (*n*=277) en bij 0,36% van de vrouwen werd een nevenbevinding gedaan (*n*=207). In het vervolg van dit hoofdstuk vat de commissie de belangrijkste resultaten van TRIDENT-2 samen wat betreft de verschillende typen nevenbevindingen, de betrouwbaarheid van de testuitslag en de klinische relevantie. Deze bevindingen deelt de commissie op in bevindingen bij de foetus en in de placenta en bevindingen bij de moeder. Een meer gedetailleerde bespreking van de gepubliceerde data uit TRIDENT-2, aangevuld met resultaten uit andere wetenschappelijke studies, is te vinden in het achtergronddocument ‘Nevenbevindingen TRIDENT-2 in context’.

3.2 Bevindingen bij de foetus en in de placenta

3.2.1 Zeldzame autosomale trisomieën (RATs)

Naast trisomie 21, 18 en 13 komen in zeldzame gevallen ook trisomieën van andere chromosomen voor (*rare autosomal trisomies*, RATs). Het gaat dan altijd om mozaïeken, waarbij niet de hele foetus is aangedaan en soms alleen (een deel van) de placenta, of om een uniparentale disomie, waarbij twee chromosomen van een ouder afkomstig zijn. Een uniparentale disomie kan klinisch relevant zijn wanneer het gaat om chromosomen die verschillend gereguleerd zijn afhankelijk van de ouder van wie ze afkomstig zijn. In TRIDENT-2 werd in 0,18% van de populatie een RAT gevonden (*n*=101). In 6 gevallen werd de bevinding ook teruggevonden bij de foetus. De positief voorspellende waarde voor een bevinding bij de foetus is daarmee 6%.[1] De follow-up van deze gevallen is nog niet bekend. Over de klinische relevantie van RATs die bij de foetus worden bevestigd, kunnen geen algemene uitspraken worden gedaan.[10] Of met prenatale diagnostiek een grote mate van zekerheid is te verkrijgen over de klinische relevantie hangt af van de mogelijkheid om met echoscopie afwijkingen te zien en van de beschikbaarheid van wetenschappelijke data over de specifieke RAT. Over sommige RATs is heel weinig bekend omdat ze zeer zelden voorkomen, anderen zijn beter omschreven.

Er zijn nog geen TRIDENT-2-data gepubliceerd over hoeveel van de 91 RATs niet bij de foetus maar wel in de placenta werden aangetroffen, ofwel wanneer sprake is van *confined placental mosaicism* (CPM). Er zijn drie typen CPM (I, II en III), waarvan alleen typen I en III met de NIPT detecteerbaar zijn. Van CPM type III is vastgesteld dat die kan leiden tot groeiachterstand, vroeggeboorte of een anderszins nadelige klinische uitkomst. Voor zover bekend is dat bij CPM type I niet het geval.[11] Om de klinische betekenis van CPMs bij de NIPT in te schatten is het dus relevant om het aandeel CPM type I en type III te weten. Voor de beoordeling in hoeverre kennis over een CPM type III daadwerkelijk van meerwaarde is voor handelingsopties en/of betere zwangerschapsuitkomsten is meer informatie nodig. De nog te publiceren data uit TRIDENT-2 biedt hiertoe mogelijk nieuwe inzichten.

3.2.2 Subchromosomale afwijkingen (SAs)

Met de huidige NIPT kunnen niet alleen numerieke afwijkingen (teveel of te weinig) van hele chromosomen gedetecteerd worden, maar ook afwijkingen (deleties en duplicaties) van delen van chromosomen (*structural* of *subchromosomal aberrations*, SAs), mits deze afwijkingen groot genoeg zijn. In TRIDENT-2 werd bij 0,17% van de onderzoekspopulatie een SA gevonden (*n*=95). In 29 gevallen werd de bevinding na vervolgdiagnostiek ook bij de foetus gevonden.[1] Dat betekent dat de positief voorspellende waarde voor de bevinding bij de foetus 32% is. De follow-up van veel van deze gevallen is nog niet bekend. Omdat specifieke SAs zo uniek zijn, bestaat er vrijwel geen literatuur over de klinische relevantie van specifieke SAs. Wanneer een SA tijdens een diagnostisch onderzoek aan het licht komt, baseren medisch specialisten

(zoals klinisch genetici) hun inschatting van de klinische relevantie onder meer op verschijnselen die pas na de geboorte waarneembaar zijn. Het kan dan gaan om afwijkende uiterlijke kenmerken, zoals structurele aangeboren afwijkingen die met echoscopie niet zichtbaar zijn.

3.3 Bevindingen bij de moeder

Wanneer bij een zwangere vrouw sprake is van een tumor, kan de aanwezigheid van DNA van de tumor in het bloed leiden tot een abnormaal profiel van het celvrije DNA in het bloed en tot een afwijkende NIPT-uitslag: een complex abnormaal profiel (CAP). In TRIDENT-2 werd in 0,02% van de totale studiepopulatie een CAP gevonden (*n*=11). Zeven van de 11 zwangeren met een CAP bleken een kwaadaardige tumor te hebben. Bij vijf zwangeren werd na vervolgonderzoek een hematologische maligniteit vastgesteld en bij twee vrouwen was sprake van een solide tumor (één voorstadium borstkanker en één borstkanker). Naast CAPs kunnen sommige SAs ook een mogelijke aanwijzing voor kanker zijn. Voor TRIDENT-2 is nog niet bekend hoe vaak dergelijke SAs bij de NIPT werden aangetroffen en wat de klinische gevolgen daarvan waren.

In TRIDENT-2 kunnen zwangere vrouwen er niet voor kiezen om geen informatie over een CAP te ontvangen. De Gezondheidsraad heeft in het advies over de vergunning voor TRIDENT-2 gesteld dat als ‘de hulpverlener van oordeel is dat het mogelijke belang van de zwangere vrouw bij niet-weten niet opweegt tegen het nadeel daarvan voor haarzelf of anderen’ de nevenbevinding altijd moet worden teruggekoppeld.[6] Dit kon volgens de raad bijvoorbeeld aan de orde zijn bij mogelijke (voorstadia van) maternale kanker bij de NIPT.[6] Naar de follow-up van nevenbevindingen bij de NIPT die mogelijk wijzen op kanker bij de moeder is over het algemeen nog weinig onderzoek verricht. Dat vroege behandeling van een bevestigde kanker gezondheidswinst oplevert lijkt aannemelijk. Op dit moment is echter nog onvoldoende duidelijk of het starten van een behandeling tijdens de zwangerschap onder alle omstandigheden gunstiger is voor de zwangere dan het starten van de behandeling na de zwangerschap of wanneer sprake is van symptomen. Het ontbreken van evidentie over de daadwerkelijk behaalde gezondheidswinst hoeft echter niet te betekenen dat die winst er niet is. In ieder geval lijkt oncologische behandeling tijdens de zwangerschap vooralsnog geen schade aan de foetus te veroorzaken.[12]

3.4 Ervaren relevantie

Naast de klinische relevantie is ook de mening en ervaring van zwangere vrouwen en hun partners ten aanzien van nevenbevindingen van belang. Het doel van prenatale screening wordt alleen gerealiseerd als zwangeren en hun partners ook zelf daadwerkelijk ervaren dat de screening hun reproductieve handelingsopties vergroot. Als zij vooral onrust en spijt ervaren van hun keuze om nevenbevindingen gerapporteerd te krijgen, dan schiet het aanbod zijn doel voorbij. Het is daarom ook relevant om te

weten hoe deelnemers aan TRIDENT-2 terugkijken op de pre-testcounseling, de testuitslag, de post-testcounseling en op hun eigen keuzes.

In het eerste jaar nam 46% van de zwangere vrouwen in Nederland deel aan TRIDENT-2 waarbij 42% koos voor de NIPT en 4% voor de combinatietest. De meerderheid van de zwangeren die voor de NIPT koos gaf aan dat zij terugkoppeling wenste van eventuele nevenbevindingen (78%). Data uit TRIDENT-2 over de ervaringen van zwangere vrouwen ten aanzien van de counseling en keuze voor rapportage van nevenbevindingen volgen nog. Dat betekent dat op dit moment nog geen uitspraak gedaan kan worden over de vraag of rapportage van nevenbevindingen de reproductieve handelingsopties vergroot of juist ondermijnt.

04
advies

Kennis over afwijkingen anders dan trisomie 21, 18 en 13 kan binnen het doel van prenatale screening vallen, namelijk het vergroten van de reproductieve handelingsopties van de zwangere vrouw (en haar partner). Onder bepaalde voorwaarden mogen deze nevenbevindingen van de screening op trisomie 21, 18 en 13 dan ook teruggekoppeld worden. In het geval de zwangere vrouw kiest voor terugkoppeling van nevenbevindingen, worden alleen die nevenbevindingen teruggekoppeld die 1) met een grote mate van zekerheid of grote waarschijnlijkheid geassocieerd zijn met een klinisch beeld en die 2) ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid van het kind, in het geval de afwijking ook daadwerkelijk bij het kind aanwezig blijkt te zijn. Ook moet de zwangere duidelijk geïnformeerd worden over de keuzemogelijkheden en de gevolgen daarvan, en dient het beleid landelijk op dezelfde manier te worden toegepast.

4.1 Genoombrede techniek voor een toekomstbestendige NIPT

De commissie adviseert te kiezen voor een genoombrede techniek voor de NIPT als eerste screeningstest voor trisomie 21, 18 en 13.

De test met de kleinste kans op nevenbevindingen heeft doorgaans de voorkeur voor screening. Voor de screening op trisomie 21, 18 en 13 zou dat betekenen dat de keuze bestaat uit een *targeted test* of een genoombrede techniek met filter. Er bestaan echter geen principiële redenen om de screening te beperken tot trisomie 21, 18 en 13 en in de wetenschappelijke gemeenschap wordt breed het standpunt gedeeld dat de NIPT in de toekomst zou kunnen worden gebruikt om ook andere ernstige chromosomale en monogene aandoeningen gericht op te sporen.
Het voordeel van een genoombrede techniek is dat de NIPT eenvoudiger is uit te breiden dan wanneer voor de NIPT een *targeted test* wordt gebruikt. Bovendien kan de genoombrede NIPT zonder filter op dit moment relevante kennis verschaffen over ernstige chromosomale afwijkingen anders dan trisomie 21, 18 en 13. Hoewel deze bevindingen formeel nevenbevindingen zijn, kan kennis daarvan de reproductieve handelingsopties van zwangere vrouwen vergroten, indien aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan (zie 4.3 ‘Voorwaardelijke rapportage van nevenbevindingen’).

4.2 Wel of geen filter vrije keuze voor zwangere

De zwangere vrouw moet kunnen kiezen voor een NIPT met of zonder filter.

Bij het gebruik van een genoombrede NIPT kunnen bevindingen op chromosomen anders dan 21, 18 en 13 vermeden worden door het gebruik van een filter. Bij een genoombrede NIPT *zonder* filter is de kans op een dergelijke bevinding bijna net zo groot als de kans op een trisomie 21, 18 of 13.

Een screening op trisomie 21, 18 en 13 met een genoombrede NIPT zonder zwangeren de keuze te geven voor het gebruik van een filter is ethisch niet verdedigbaar. Dat zou ingaan tegen de professionele standaard voor het rapporteren van nevenbevindingen.

4.3 Voorwaardelijke rapportage van nevenbevindingen

4.3.1 Bevindingen met gevolgen voor de foetus

De commissie adviseert alleen die nevenbevindingen terug te koppelen die met een grote mate van zekerheid of grote waarschijnlijkheid geassocieerd zijn met een klinisch beeld en die, in het geval de bevinding daadwerkelijk bij het kind aanwezig blijkt te zijn, ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid van het kind.

De bevindingen bij een genoombrede NIPT zijn zeer heterogeen: soms bestaat er een grote mate van zekerheid dat, in het geval de bevinding daadwerkelijk bij de foetus aanwezig is, er sprake is van een ernstige afwijking. Maar soms blijken bevindingen niet klinisch relevant of is het onduidelijk wat de klinische relevantie is. Het terugkoppelen van dergelijke bevindingen levert waarschijnlijk vooral nadelen op.

Dat betekent concreet dat de bevinding een zekere of zeer waarschijnlijke relatie moet hebben met een fenotype met ernstige klinische gevolgen voor het kind. De commissie is van mening dat alleen voor bevindingen die aan deze voorwaarden voldoen het verantwoord is om de zwangere te adviseren invasief vervolgonderzoek (vruchtwaterpunctie of vlokkentest) te ondergaan. Wanneer de minister besluit om de NIPT op te nemen in het programma van prenatale screening dan is er tot 2023 de tijd om een landelijke procedure in te richten voor het beoordelen en terugkoppelen van nevenbevindingen. Het protocol zou een nadere uitwerking moeten bevatten van de twee voorwaarden zodat een uniforme beoordeling van nevenbevindingen in Nederland mogelijk wordt. Er zullen criteria moeten komen om te beoordelen wanneer een bevinding met een grote mate van zekerheid, dan wel met grote waarschijnlijkheid geassocieerd is met een klinisch beeld. De commissie beschouwt dit als een primair wetenschappelijke kwestie, waarbij de classificatie van DNA-varianten bij monogene ziekten in de diagnostiek als voorbeeld kan dienen (klasse 5: zeker ziekteveroorzakend, klasse 4: waarschijnlijk ziekteveroorzakend).[13] De verwachting is dat in de komende jaren meer wetenschappelijke evidentie beschikbaar komt met betrekking tot genotype-fenotype-relaties, waaronder nieuwe data uit TRIDENT-2, die gebruikt kan worden om het protocol verder vorm te geven. Goede follow-up, waaronder postnataal onderzoek, is daarvoor van belang. De commissie meent dat de nadere invulling van de tweede voorwaarde, namelijk dat het een ernstige aandoening betreft, niet uitsluitend gebaseerd kan worden op wetenschappelijke gegevens en beroepsexpertise. Of kennis over een afwijking de reproductieve handelingsopties van zwangere vrouwen (en hun partners) vergroot, zal mede afhankelijk zijn van de beleefde ernst. Daarom verdient het aanbeveling om naast de verschillende beroepsgroepen, ook andere belanghebbende partijen te betrekken bij het inrichten van de landelijke procedure.

Nieuwe data uit TRIDENT-2 over de ervaringen van deelnemers zal daarbij meegenomen moeten worden.

4.3.2 Bevindingen die wijzen op kanker bij de moeder

De commissie adviseert bevindingen bij de NIPT die mogelijk wijzen op kanker bij de moeder vooralsnog terug te koppelen, ook als de zwangere vrouw niet voor rapportage van nevenbevindingen kiest. Daarnaast is het advies om in de aanloop naar de implementatie van het screeningsprogramma verder te onderzoeken of dergelijke bevindingen direct medisch ingrijpen vereisen, en of het voordeel daarvan daadwerkelijk opweegt tegen de mogelijke nadelen en het belang van niet-weten.

Een CAP als nevenbevinding bij de NIPT kan een aanwijzing zijn voor kanker bij de moeder. Ook sommige SAs kunnen hierop wijzen. Naar dergelijke nevenbevindingen is nog weinig onderzoek gedaan. Op dit moment is nog onvoldoende duidelijk of het starten van behandeling tijdens de zwangerschap onder alle omstandigheden gunstiger is voor de zwangere vrouw, in vergelijking met het starten van de behandeling na de zwangerschap en/of wanneer er sprake is van symptomen. Het ontbreken van evidentie over de daadwerkelijk behaalde gezondheidswinst hoeft echter niet te betekenen dat die winst er niet is. De schade van oncologische behandeling voor de foetus lijkt in ieder geval beperkt. Ook wil terugkoppeling niet altijd zeggen dat direct tot behandeling wordt overgegaan; de zwangere vrouw en de oncologisch specialist kunnen er samen voor kiezen om (eventuele) behandeling pas na de bevalling te starten. De commissie weegt het potentiële voordeel van terugkoppeling van bevindingen die mogelijk wijzen op kanker bij de moeder vooralsnog zwaarder dan het potentiële nadeel voor de foetus en het belang van niet-weten.
Er zou een landelijk protocol moeten worden opgesteld ten aanzien van de verwijzing, diagnostiek en behandeling wanneer een nevenbevinding bij de NIPT mogelijk wijst op kanker bij de moeder. Dit protocol zou moeten worden ontwikkeld door de betrokken beroepsgroepen, waaronder in ieder geval deskundigen met de relevante oncologische expertise.[12]

4.3.3 Alleen met adequate pre-testcounseling

Een andere voorwaarde voor het terugkoppelen van nevenbevindingen bij de NIPT als onderdeel van de prenatale screening is dat adequate pre-testcounseling plaatsvindt. Een belangrijk onderdeel van pre-testcounseling is het verstrekken van de informatie die relevant is voor een weloverwogen besluit ten aanzien van de terugkoppeling van nevenbevindingen. De informatievoorziening in de post-testcounseling moet bovendien aansluiten bij wat tijdens de pre-testcounseling verteld is.
Indien een zwangere vrouw kiest voor nevenbevindingen bij de NIPT, moet zij tijdens de pre-testcounseling zowel schriftelijk als mondeling tenminste geïnformeerd worden over de volgende punten:

- dat alleen nevenbevindingen die met grote zekerheid of zeer waarschijnlijk geassocieerd zijn met ernstige gevolgen voor de gezondheid van het kind worden teruggekoppeld.

- dat nevenbevindingen waarvan het niet duidelijk is welke gevolgen deze voor het kind hebben of die zeer waarschijnlijk geen gevolgen hebben niet worden teruggekoppeld.
- dat op dit moment de meeste nevenbevindingen bij vervolgonderzoek niet worden teruggevonden bij het kind.
- dat als er geen nevenbevindingen worden teruggekoppeld, niet met zekerheid kan worden gezegd dat het kind geen ernstige chromosoomafwijking heeft.
- dat op dit moment nevenbevindingen die mogelijk wijzen op kanker bij de moeder altijd worden teruggekoppeld.

4.3.4 Alleen met uniform beleid

Tot slot adviseert de commissie de voorwaarde te hanteren dat het beleid ten aanzien van nevenbevindingen uniform is. Dat wil zeggen dat de wijze van pre-testcounseling, rapportage, post-testcounseling en (adviezen ten aanzien van) diagnostische follow-up van nevenbevindingen overal in Nederland gelijk is.

literatuur

1 van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE, Stevens SJC, Bax CJ, Bekker MN, et al. *TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands*. Am J Hum Genet 2019; 105(6): 1091-101.

2 Gezondheidsraad. *Doorlichten doorgelicht: gepast gebruik van health checks*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015.

3 Gezondheidsraad. *Next generation sequencing in diagnostiek*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014.

4 Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. *Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years*. Bull World Health Organ 2008; 86(4): 317-9.

5 Gezondheidsraad. *Prenatale screening*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016.

6 Gezondheidsraad. *Wet op het bevolkingsonderzoek: NIPT als eerste test voor de syndromen van Down, Patau en Edwards*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016.

7 Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, et al. *Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening*. Eur J Hum Genet 2015; 23(11): 1438-50.

8 Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, et al. *Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics*. Genet Med 2016; 18(10): 1056-65.

9 Benn P, Borrell A, Chiu RW, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, et al. *Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis*. Prenat Diagn 2015; 35(8): 725-34.

10 Jani JC, Gil MM, Benachi A, Prefumo F, Kagan KO, Tabor A, et al. *Genome-wide cfDNA testing of maternal blood*. Ultrasound Obstet Gynecol 2020; 55(1): 13-4.

11 Toutain J, Goutte-Gattat D, Horovitz J, Saura R. *Confined placental mosaicism revisited: Impact on pregnancy characteristics and outcome*. PLoS One 2018; 13(4): e0195905.

12 Maggen C, Wolters V, Cardonick E, Fumagalli M, Halaska MJ, Lok CAR, et al. *Pregnancy and Cancer: the INCIP Project*. Curr Oncol Rep 2020; 22(2): 17.

13 Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*. Genet Med 2015; 17(5): 405-24.

Commissie

Samenstelling commissie NIPT nevenbevindingen

- dr. G.J.M.W. van Thiel, universitair hoofddocent medische ethiek, UMC Utrecht, *voorzitter*
- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar interne geneeskunde, epidemioloog, LUMC, Leiden
- dr. B.H.W. Faas, laboratoriumspecialist klinische genetica, Radboudumc, Nijmegen
- dr. S. Galjaard, gynaecoloog-perinatoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- dr. N.A.A. Giesbertz, medisch ethicus, klinisch geneticus-in-opleiding, UMC Utrecht
- prof. dr. I.M. van Langen, hoogleraar klinische genetica, UMCG, Groningen
- dr. K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus, UMC Utrecht
- prof. dr. E. Pajkrt, hoogleraar verloskunde, Amsterdam UMC

Waarnemers:

- drs. J. van Geffen, VWS, Den Haag
- mr. M.G. Kleefkens, VWS, Den Haag
- dr. J. Wieringa, RIVM, Bilthoven

Secretarissen:

- mr. dr. R.E. van Hellemondt, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. S. Kalkman, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. G.A.J. Soete, Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).
De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.
De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Nevenbevindingen bij de niet-invasieve prenatale test (NIPT). Den Haag: Gezondheidsraad, 2020; publicatienr. 2020/12.

Auteursrecht voorbehouden