

Trial by Dutch laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing



Deze nieuwsbrief is bestemd voor alle betrokkenen bij het NIPT consortium en andere geïnteresseerden in de TRIDENT studies. We houden u hiermee op de hoogte van de voortgang van dit project, en we bespreken opmerkingen en suggesties uit het veld, eventuele knelpunten en nieuwe inzichten.

Noot vooraf: De cijfers die hier genoemd worden zijn ruwe en ongecontroleerde data, die alleen worden weergegeven om een indruk te krijgen van de aantallen in de regio's en het land. Het is uiteraard goed mogelijk dat bij latere (formele en gecorrigeerde) analyse deze cijfers wat anders zullen uitvallen.

1. TRIDENT-2 eerste resultaten

Sinds 1 april 2017 kunnen alle zwangere vrouwen die prenatale screening wensen, kiezen voor de NIPT in het kader van de [TRIDENT-2 studie](#). In de eerste acht maanden hebben ongeveer 47.000 zwangeren de NIPT laten verrichten. Rekening houdend met fluctuaties en onzekerheid in de aantallen komt dit neer op ongeveer 40% van alle zwangere vrouwen in Nederland.

Vóór de introductie van de NIPT koos 34% van de zwangeren voor eerste trimester screening in Nederland (cijfers 2015). Daarnaast liet een onbekend maar significant deel van de zwangeren de NIPT in het buitenland verrichten, waardoor het werkelijke percentage hoger lag.

In 0,3% van de zwangerschappen waarbij de NIPT wordt verricht worden er aanwijzingen gevonden dat het ongeborn kind downsyndroom heeft; voor edwards- en patausyndroom is dat ieder 0,1%. Deze getallen komen overeen met wat vooraf was geschat. Vervolgonderzoek bij deze zwangeren moet uitwijzen of het daadwerkelijk gaat om een trisomie bij het kind of dat sprake is van een discordante uitslag. Voor definitieve conclusies moet de studie minstens een heel jaar lopen. Het is daarom mogelijk dat bij latere (formele en gecorrigeerde) analyse deze cijfers wat anders zullen uitvallen.

2. Nevenbevindingen bij de NIPT

Nevenbevindingen zijn chromosoomafwijkingen anders dan trisomie 21 (down), trisomie 18 (edwards) of trisomie 13 (patausyndroom) die gezien worden met de NIPT. Zwangeren kiezen in TRIDENT-2 zelf of zij nevenbevindingen willen weten. Uit de resultaten van de eerste vijf maanden blijkt dat 80% van de zwangere vrouwen die de NIPT laten verrichten hiervoor kiest.

Het gaat dan om zeldzame grote chromosomale afwijkingen bij het kind of om afwijkingen van de moederkoek of bij moeder zelf. Om zeker te weten welke klinische betekenis een nevenbevinding heeft, is altijd vervolgonderzoek nodig. Dan pas kan duidelijk worden of een

chromosoomafwijking aanwezig is in het kind, in de placenta of heel soms in de zwangere zelf, en zijn de klinische gevolgen hiervan te voorspellen.

Als een zwangere alleen een uitslag over de chromosomen 21, 18 en 13 wil dan zal het laboratorium de andere chromosomen afdekken met een filter waardoor er minder kans is op nevenbevindingen. Meer leest u op www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl/nevenbevindingen

Als een zwangere kiest om ook nevenbevindingen te willen weten, dan wordt geen filter gebruikt en rapporteert het laboratorium de opgemerkte nevenbevindingen. Het gaat om grote chromosomale afwijkingen (groter dan ongeveer 15 miljoen DNA bouwstenen; 15Mb) op alle chromosomen, behalve de geslachtschromosomen.

Nevenbevindingen zijn niet het doel van de screening met de NIPT. Niet alle chromosoomafwijkingen kunnen opgespoord worden. Dit kan leiden tot valse geruststelling. Relatief kleine chromosoomafwijkingen worden niet gezien. In een heel enkel geval wordt een maligniteit bij de moeder aangetoond. Dit kan gezien worden als een tumor DNA uitscheidt in de bloedbaan van moeder en daarmee de NIPT uitslag beïnvloedt.

LET OP: De NIPT kan NIET gebruikt worden voor het opsporen van :

- mutaties in genen, zoals dragerschap van BRCA1/ BRCA2 mutaties;
- microdeletie en -duplicatiesyndromen, zoals deletie 22q11 (~3 Mb deletie);
- monogene aandoeningen zoals cystic fibrosis of spinale spieratrofie;
- geslachtschromosomale afwijkingen, zoals Turner of Klinefelter syndroom;
- triploïdie.

3. TRIDENT-1: resultaten bevindingen anders dan 21, 18 en 13

In het tijdschrift [Genetics in Medicine](#) zijn de eerste resultaten gepubliceerd over de betekenis voor de gezondheid van moeder en kind van zeldzame chromosoomafwijkingen anders dan trisomie 21, 18 en 13 (nevenbevindingen) die in Nederland zijn gevonden met de NIPT.

Het gaat om chromosoomafwijkingen die aangetoond zijn in het eerste jaar van de [TRIDENT-1 studie](#) (april 2014-april 2015). Het betrof zwangere vrouwen die gekozen hebben voor de NIPT omdat ze na de combinatietest, of op basis van een medische indicatie, een verhoogd risico hadden op een kind met down- (trisomie 21), edwards- (trisomie 18) of patausyndroom (trisomie 13).

- Een Nederlandse samenvatting van dit artikel leest u [hier](#)
- De podcast met Diane Van Opstal beluistert u [hier](#).

4. TRIDENT-1: resultaten ervaringen zwangeren met de NIPT

De resultaten uit de post-test vragenlijsten die zijn ingevuld door zwangeren met verhoogd risico op trisomie (TRIDENT-1 studie) zijn gepubliceerd. Deze kunt u lezen in het tijdschrift [Journal of Genetic Counseling](#).

5. Praktische punten voor de spreekkamer

- **Toestemmingsformulieren niet mee met de bloedbuizen**

Er worden regelmatig (getekende) "Toestemmingsformulieren: Prenatale screening met NIPT" meegestuurd met de bloedbuizen naar het NIPT laboratorium. Het getekende toestemmingsformulier gaat in het dossier van de verloskundig zorgverlener (mag ingescand opgeslagen worden). Een kopie of duplicaat is voor de zwangere zodat ze weet wat zij getekend heeft. Wilt u bij de zwangere benadrukken dat dit formulier niet afgegeven wordt bij de bloedafname. De bloedprikorganisaties zullen hier ook over geïnformeerd worden.

- **Geef u het juiste aanvraagformulier mee?**

In een heel enkel geval gebeurt het dat een bloedafnameformulier aan een verkeerde zwangere meegegeven worden. Wilt u goed controleren dat formulieren met de juiste persoon mee gaan. Peridosnummers worden gekoppeld aan bloedbuizen en om verwisseling te voorkomen is het echt belangrijk dat zwangeren hun eigen aanvraagformulier mee krijgen.

- **Hoe gaat de uitslag naar de zwangere?**

Bij een uitslag aanwijzing trisomie 21,18 of 13 gaat de uitslag via Peridos rechtstreeks naar de verloskundig zorgverlener. U wordt hiervoor niet gebeld. U informeert in dat geval zelf de zwangere. Bij een uitslag "aanwijzing nevenbevinding" verschilt het per regio hoe de uitslag gegeven wordt (de zwangere wordt gebeld door de klinisch geneticus ofwel door de verloskundig zorgverlener die hierover eerst gebeld is door de klinisch geneticus).

- **Melden gemiste trisomie**

Graag willen wij ook weten als er sprake is van fout negatieve uitslagen, dus als er geen afwijkende NIPT was maar later toch sprake blijkt te zijn van een trisomie 21, 18 of 13. Wilt u het altijd melden als er een kind geboren wordt met één van deze trisomieën na eerder verrichte NIPT TRIDENT-1 of 2 of als u trisomie 21, 18 of 13 bemerkt bij de echo na eerder verrichte NIPT TRIDENT-1 of 2? Graag melden aan projectleiding (e.sistermanns@vumc.nl).

- **Wat vinden zwangeren? Oproep medewerking vragenlijst-onderzoek**

In een aantal praktijken verdeeld over Nederland willen de TRIDENT-2 onderzoekers, via de counselors, vragenlijsten uitzetten onder zwangeren. Het vragenlijstonderzoek geeft inzicht in de overwegingen van zwangere vrouwen om al dan niet deel te nemen aan prenatale screening (NIPT of combinatietest). Ook wordt onderzocht hoe zwangeren na de uitslag terugkijken op hun deelname. Met de resultaten worden adviezen opgesteld hoe de informatie en begeleiding zo goed mogelijk aansluit op de behoeften van zwangeren. Als u (of uw praktijk) interesse heeft in deelname, mailt u dan naar trident-studie@vumc.nl (onderwerp: "vragenlijstonderzoek"). De onderzoekers sturen u dan meer informatie. De verwachting is dat een praktijk binnen 4-5 maanden voldoende (eenmalig) vragenlijsten kan hebben uitgereikt.

6. Bloedafname locaties

Er zijn op dit moment 173 [bloedafname locaties](#). Recent is op enkele plekken waar de reisafstand voor zwangeren te ver was van een prikpost, zoals Ede en Winterswijk, nog een post toegevoegd. Er is na evaluatie gekozen om het aantal prikposten niet verder uit te breiden.

7. NIPT niet bij echoafwijkingen en verdikte NT

In een enkel geval zien we dat er toch een NIPT aangevraagd wordt bij echoafwijkingen in het kader van TRIDENT-1 (hoog-risico zwangeren). Zoals beschreven staat in de nascholing [DIN](#) is de NIPT niet geïndiceerd bij echoafwijkingen en/of een verdikte nekplooiemeting (NT) bij de foetus. In dat geval kan er namelijk sprake zijn van andere chromosoomafwijkingen dan trisomie 21, 18 of 13 die niet met de NIPT opgespoord kunnen worden. Zie ook [onderzoek](#) van Lean Beulen en de aanbevelingen van de Amerikaanse [Society for Maternal-Fetal Medicine](#).

8. Mededelingen

Baas Lumeij heeft per 1 november zijn functie als project manager TRIDENT-2 neergelegd. Wij willen hierbij Baas nogmaals bedanken voor zijn inzet voor de studie! Op 1 januari 2018 is Sandra van 't Padje begonnen als operationeel manager.

Als u interesse hebt om een publicatie te schrijven over NIPT op basis van TRIDENT data dit graag eerst even afstemmen met de kerngroep (e.sistermans@vumc.nl), conform eerder gemaakte Consortium-afspraken.

9. Overige activiteiten

Op vrijdag **19 januari 2018** zullen Mireille Bekker en Robert-Jan Galjaard een presentatie verzorgen over de TRIDENT-2 studie tijdens het jaarlijks [Verloskunde Kennispoort Congres: \(R\)evolutie in de Nederlandse Geboortezorg?](#)

Het vijfde Pre- en Neonatale Screeningen (PNS) congres georganiseerd door het RIVM-CvB vindt plaats op dinsdag **17 april 2018** in Amersfoort. Het thema is: Grenzen (ver)leggen: mogelijkheden en dilemma's. **Save the date!**

Van **8-11 juli 2018** wordt in de Antwerpse ZOO het jaarlijks ISPD congres georganiseerd (International Conference on Prenatal Diagnosis and Fetal Therapy), deadline abstract 12 februari. Zie [website](#).

10. Recente NIPT publicaties van Consortiumleden (>mei 2017)

Deans ZC, Allen S, Jenkins L, Khawaja F, Hastings RJ, Mann K, Patton SJ, Siermans EA, Chitty LS. [Recommended practice for laboratory reporting of non-invasive prenatal testing of trisomies 13, 18 and 21: a consensus opinion](#). Prenat Diagn. 2017 ;37:699-704.

de Wit MC, Bunnik EM, Go ATJI, de Beaufort ID, Hofstra RMW, Steegers EAP, Galjaard RJH. [Amniocentesis is still the best option for advanced genomic testing in case of fetal malformations](#). Prenat Diagn. 2017;37:1360–1363.

Van Opstal D, van Maarle MC, Lichtenbelt K, Weiss MM, Schuring-Blom H, Bhola SL, Hoffer MJV, Huijsdens-van Amsterdam K, Macville MV, Kooper AJA, Faas BHW, Govaerts L, Tan-Sindhunata GM, den Hollander N, Feenstra I, Galjaard RJH, Oepkes D, Ghesquiere S, Brouwer RWW, Beulen L, Bollen S, Elferink MG, Straver R, Henneman L, Page-Christiaens GC, Siermans EA, for the Dutch NIPT Consortium. [Origin and clinical relevance of chromosomal aberrations other than the common trisomies detected by genome-wide NIPT: results of the TRIDENT study](#). Genet Med. Epub ahead of print

van Schendel RV, van El CG, Pajkrt E, Henneman L, Cornel MC. [Implementing non-invasive prenatal testing for aneuploidy in a national healthcare system: global challenges and national solutions](#). BMC Health Serv Res 2017;17:670.

Van Schendel RV, Page-Christiaens L, Beulen L, Bilardo CM, de Boer MA, Coumans AB, Faas BH, van Langen IM, Lichtenbelt KD, van Maarle MC, Macville MV, Oepkes D, Pajkrt E, Henneman L for the Dutch NIPT Consortium. [Women's experience with NIPT and emotional wellbeing and satisfaction after test results](#). J Genet Couns 2017;26:1348-56.

Johansson LF, de Boer EN, de Weerd HA, van Dijk F, Elferink MG, Schuring-Blom GH, Suijkerbuijk RF, Sinke RJ, Te Meerman GJ, Sijmons RH, Swertz MA, Sikkema-Raddatz B. [Novel Algorithms for Improved Sensitivity in Non-Invasive Prenatal Testing](#). Sci Rep. 2017;7:1838.

Martin L, Gitsels-van der Wal JT, de Boer MA, Vanstone M, Henneman L. [Introduction of non-invasive prenatal testing as a first-tier aneuploidy screening test: A survey among Dutch midwives about their role as counsellors](#). Midwifery 2018;56:1-8.

Srebniak MI, Joosten M, Knapen MFCM, Arends LR, Polak M, van Veen S, Go A, Van Opstal D. [Frequency of submicroscopic chromosome aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosome aberrations: a systematic review of literature and meta-analysis](#). Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 May 27. doi: 10.1002/uog.17533.

van Beek DM, Straver R, Weiss MM, Boon EMJ, Huijsdens-van Amsterdam K, Oudejans CBM, Reinders MJT, Siermans EA. [Comparing methods for fetal fraction determination and quality control of NIPT samples](#). Prenat Diagn. 2017;37:769-773.

11. Meer informatie en/of opmerkingen?

Meer informatie is te vinden op www.NIPTconsortium.nl of www.meeroverNIPT.nl. Aanvullingen, (redactionele) opmerkingen, publicaties of activiteiten graag melden bij trident-studie@vumc.nl.

De TRIDENT studies worden mede mogelijk gemaakt door  ZonMw