

Nevenbevindingen bij de NIPT

# HET DILEMMA VAN DE KEUZE

**Bij de NIPT moeten zwangeren kiezen of zij nevenbevindingen uit de test willen horen. Deze keuze is lastig. Wat zijn nevenbevindingen en wat betekent het voor de zwangere om zo'n uitslag te krijgen? Hoe gaat u als verloskundig zorgverlener hier mee om? Onderzoekers van de TRIDENT-2 studie leggen het uit.**

FOTO'S: SHUTTERSTOCK

Sinds 1 april 2017 kunnen alle zwangere vrouwen die prenatale screening voor down- (trisomie 21), edwards- (trisomie 18) en patausyndroom (trisomie 13) wensen, kiezen voor de combinatietest of de NIPT. Deze laatste test is in Nederland beschikbaar in het kader van de TRIDENT-2 studie. De TRIDENT-2 studie is georganiseerd door het landelijk NIPT-consortium en heeft vooralsnog een vergunning in het kader van de wet op het bevolkingsonderzoek tot 1 april 2020. De NIPT is een screenende test waarbij in het laboratorium het celvrije DNA in het bloedplasma van de zwangere wordt onderzocht.<sup>2</sup> Het grootste deel van dit DNA, zo'n 90%, is afkomstig van de moeder en ongeveer 10% is placentair DNA. In de meeste gevallen is dit placentair DNA identiek aan dat van de foetus, maar niet altijd. Zo kan het zijn dat er een chromosoomafwijking aanwezig is in de placenta, maar niet in de foetus. In dat geval zal de NIPT een afwijking aantonen terwijl de foetus chromosomaal normaal is. Na een afwijkende NIPT-uitslag is daarom altijd diagnostisch vervolgonderzoek nodig met een vlokentest of vruchtwaterpunctie, om zekerheid te krijgen of de foetus de chromosoomafwijking ook heeft.

In Nederland zijn er drie NIPT-laboratoria: in het Amsterdam UMC locatie VUmc, Erasmus MC Rotterdam en Maastricht UMC+. Deze laboratoria gebruiken voor de NIPT een gevalideerde methode waarbij eerst de lettervolgorde van alle DNA-fragmenten in het plasma bepaald wordt. Dit noemen we sequencing. Daarna kan met specifieke computersoftware worden bepaald van welk chromosoom de DNA-fragmenten afkomstig zijn en kan het aantal DNA-fragmenten per chromosoom bepaald worden. In geval van bijvoorbeeld een trisomie 21 in de foetus zal het aantal DNA-fragmenten afkomstig van chromosoom 21, relatief gezien, groter zijn dan die van de andere chromosomen. Dit verschil kan worden gemeten en zo worden trisomieën opgespoord.<sup>3</sup>

De informatie over de andere chromosomen kan nevenbevindingen aan het licht brengen. De geslachtschromosomen worden niet onderzocht en niet gerapporteerd.

### Keuze

Wanneer een zwangere kiest voor de NIPT moet zij de keuze maken of zij wel of niet geïnformeerd wil worden over de nevenbevindingen. De eerste resultaten van de TRIDENT-2 studie laten zien dat zo'n 78% van de zwangere vrouwen kiest voor het geïnformeerd worden over nevenbevindingen<sup>4</sup>.

Als de zwangere niet geïnformeerd wil worden over eventuele nevenbevindingen wordt bij de analyse een filter toegepast dat alle chromosomen anders dan chromosoom 21, 18 en 13 afdekt. Het laboratorium ziet eventuele afwijkingen op de andere chromosomen dan ook niet.

Omdat het laboratorium de gehele chromosomen 21, 18 en 13 onderzoekt, kunnen wel andere afwijkingen dan een trisomie van deze chromosomen worden gevonden. Ook kan in zeer zeldzame gevallen het laboratoriumonderzoek wijzen op de aanwezigheid van meerdere afwijkingen van deze drie chromosomen, hetgeen kan passen bij een behandelbare ziekte bij de zwangere, zoals kanker.<sup>6</sup> In dat geval krijgt zij de uitslag altijd te horen, in overeenstemming met het advies van de Gezondheidsraad.<sup>7</sup>

### Wat zijn nevenbevindingen?

Nevenbevindingen bij de NIPT zijn chromosomale afwijkingen anders dan trisomie 21, 18 en 13. Er zijn veel verschillende, zeldzame, chromosoomafwijkingen waardoor het niet mogelijk is om een overzichtelijke en complete lijst met nevenbevindingen te geven.

De NIPT toont alleen grote chromosoomafwijkingen aan, zoals: 1) een chromosoom te veel, bijvoorbeeld een trisomie 16, 2) een deletie: er ontbreekt een groot deel van een chromosoom, en 3) een duplicatie: er is een verdubbeling van een groot deel van een chromosoom (zie casus 1).

Meestal is een trisomie anders dan trisomie 21, 18 of 13 maar in een deel van de cellen aanwezig, een mozaïek. In de meeste gevallen blijkt dit type afwijkingen beperkt te zijn tot de placenta, terwijl het kind een normaal chromosoompatroon heeft, een placentamozaïek (zie casus 2).

Soms heeft ook het kind de trisomie, al dan niet in mozaïek. Dat kan klinisch grote consequenties hebben.

Het is belangrijk te benadrukken in het gesprek met de aanstaande ouders dat met de NIPT niet alle chromosoomafwijkingen kunnen worden gevonden. Relatief kleine afwijkingen worden niet gezien, maar die kunnen ook een ernstige ziekte veroorzaken, (zie ka-

## Wat spoort de NIPT niet op?

- **Relatief kleine chromosoomafwijkingen zoals microdeletie- en microduplicatiesyndromen**
- **Monogene aandoeningen zoals erfelijke kanker of cystische fibrose**
- **Geslachtschromosomale aandoeningen, zoals Turner of Klinefelter syndroom**
- **Triploidie**

der). Bij een normale uitslag is er dus nog steeds een (zeer kleine) kans dat het kind toch een chromosoomafwijking heeft.

### Hoe vaak?

In 2014 is in de TRIDENT-1 studie onderzocht hoe vaak en welke nevenbevindingen voorkomen bij zwangere vrouwen die gekozen hebben voor de NIPT omdat ze een verhoogd risico hadden op een kind met trisomie 21, 18 of 13. Onder deze hoogrisicozwangerschappen werd in 3,1% van de gevallen een aanwijzing voor een trisomie 21,18 of 13 gevonden en in 1,6% een aanwijzing voor een nevenbevinding. Twee derde van alle nevenbevindingen betrof een andere trisomie, waarvan een klein deel (~14%) werd teruggevonden in het kind terwijl het merendeel (~86%) alleen aanwezig was in de placenta. Een derde van de nevenbevindingen betrof een structurele chromosoomafwijking (deletie of duplicatie) die in de helft van de gevallen bevestigd werd in de foetus.<sup>8</sup>

Ook binnen de TRIDENT-2 studie onder laagrisicozwangerschappen worden de aard, frequentie en klinische gevolgen van nevenbevindingen nader onderzocht. Omdat het om een laagrisicogroep gaat, is de kans op een nevenbevinding lager dan in TRIDENT-1. In het eerste jaar van TRIDENT-2 werd aan 0,4% van de zwangeren die daarvoor kozen een aanwijzing voor een nevenbevinding gerapporteerd, ongeveer even vaak als een trisomie 21, 18 of 13.

### Vervolgonderzoek

Om de oorsprong en de klinische betekenis van een nevenbevinding te kunnen achterhalen is vervolgonderzoek noodzakelijk. Als de NIPT een aanwijzing geeft voor een nevenbevinding dan worden zwangere en partner verwezen naar een klinisch geneticus van een centrum voor prenatale diagnostiek. Deze legt uit wat de nevenbevinding kan betekenen, bespreekt de mogelijkheden van vervolgonderzoek, regelt dat dit onderzoek, indien gewenst, plaatsvindt en bespreekt de uitkomsten met het paar.

Vervolgonderzoek hangt af van de afwijking. Meestal is een vruchtwaterpunctie geindi-

ceerd, soms een vlokcentest en in bepaalde gevallen ondergaan de ouders ook bloedonderzoek. De zwangere kiest zelf of zij dit vervolgotraject in wil gaan of hiervan afziet. Pas na het vervolgonderzoek is duidelijk wat de (waarschijnlijke) oorsprong is van de nevenbevinding, of dit klinische gevolgen kan hebben en hoe ernstig die zijn.

Na vervolgonderzoek zijn er drie groepen nevenbevindingen te maken, namelijk chromosoomafwijkingen: 1) bij de foetus, deze geven meestal een ernstige ziekte, waardoor het kind bijv. een verstandelijke beperking /of lichamelijke afwijking heeft 2) alleen in de placenta, dit kan een verminderde placentafunctie geven en leiden tot groeivertraging, of 3) (heel zeldzaam) bij de zwangere zelf<sup>9</sup>.

Heel soms blijft de betekenis van een NIPT-uitslag onduidelijk, ook na vervolgonderzoek.

### Gevolgen voor de zwangere

Na de uitslag dat er aanwijzingen zijn voor een nevenbevinding kan het relatief lang duren voor er meer zekerheid is. Vervolgonder-

## CASUS 1

### Foetale nevenbevinding

Een 25-jarige zwangere kiest voor de NIPT met informatie over eventuele nevenbevindingen. Bij 11 weken wordt bloed ingestuurd. Na tien werkdagen volgt de uitslag: een aanwijzing voor een duplicatie van een deel van chromosoom 3. De klinisch geneticus belt de verloskundige over de uitslag en vervolgens de zwangere, waarbij zij wordt uitgenodigd voor een gesprek.

De klinisch geneticus ziet de zwangere bij 13+2 weken en neemt o.a. de (familie)anamnese af. Extra onderzoek is nodig om te weten of de duplicatie aanwezig is bij de foetus of alleen in de placenta en wat de medische gevolgen kunnen zijn. Er wordt bloed bij beide ouders afgenomen. Zo kan direct onderzocht worden of één van hen deze duplicatie ook heeft. Er is dan mogelijk sprake van een onschuldige variant. Bij 15+5 weken volgt een vruchtwaterpunctie en wordt array-onderzoek verricht op het DNA uit foetale vruchtwatercellen. De array geeft

meer informatie over plaats en de grootte van de duplicatie. Daarmee is beter te voorspellen wat de gevolgen zijn voor de ontwikkeling van het kind.

Na negen dagen is de array-uitslag bekend. De duplicatie blijkt aanwezig in vruchtwatercellen, maar niet bij de zwangere en haar partner. Van de betreffende duplicatie is bekend dat dit in vrijwel alle patiënten leidt tot een verstandelijke beperking en groeivertraging. Ook kunnen andere aangeboren afwijkingen optreden, zoals microcefalie en aangeboren hartafwijkingen. Ongeveer een derde van de kinderen met een vergelijkbare chromosoomafwijking overlijdt tijdens het eerste levensjaar. De ouders besluiten de zwangerschap te beëindigen. Bij aanvullend onderzoek blijken beide ouders geen drager te zijn van een chromosoomafwijking die bij nageslacht tot de aangetoonde duplicatie kan leiden. Hiermee is het herhalingsrisico hooguit 1%, met een indicatie voor een vlokcentest of vruchtwaterpunctie in een volgende zwangerschap.



## Referenties

1. Henneman L, Bax CJ, Oepkes D, Lachmeijer AMA. Niet-invasieve prenatale testen in Nederland. Tijdschr Verlosk. 2013;juli/aug:34-6.
2. Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. BMJ 2011;342:c7401.
3. Straver R, Sijm EA, Holstege H, Visser A, Oudejans CB, Reinders MJ. WISECONDOR: detection of fetal aberrations from shallow sequencing maternal plasma based on a within-sample comparison scheme. Nucleic Acids Res 2014;42:e31.
4. Van der Meij KRM, et al., manuscript in voorbereiding.
5. Martin L, et al., manuscript in voorbereiding.
6. Amant F, Verheeecke M, Wlodarska I, Dehaspe L, Brady P, Brison N et al. Presymptomatic Identification of Cancers in Pregnant Women During Noninvasive Prenatal Testing. JAMA Oncol 2015;1:814-9.
7. Gezondheidsraad. Wet op het bevolkingsonderzoek: NIPT als eerste test voor de syndromen van Down, Patau en Edwards. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/10.
8. Van Opstal D, van Maarle MC, Lichtenbelt K, Weiss MM, Schuring-Blom H, Bhola SL, et al. Origin and clinical relevance of chromosomal aberrations other than the common trisomies detected by genome-wide NIPT: results of the TRIDENT study. Genet Med. 2018;20:480-5.
9. RIVM. Publiekswaarschuwing, o.a. over nevenbevindingen bij NIPT. Beschikbaar via: <https://www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl/nevenbevindingen>. Laatst bekeken op 23-1-2019.
10. Zwetsloot J. Hoe de Nipt-test zorgt voor wekenlange spanning en stress bij aanstaande ouders. Volkskrant. 29 juni 2018. <https://www.volkskrant.nl/columns-opinie/hoe-de-nipt-test-zorgt-voor-wekenlange-spanning-en-stress-bij-aanstaande-ouders~b2ff73a1/>
11. Hilhorst D, Verbeek A. De NIPT vraag. Alles weten of niet? Ouders van Nu. Juli 2018: 22-35.
12. RIVM. Opleiding en Bijscholing: Informatie over de erkende opleidingen en de mogelijkheden voor nascholing. Beschikbaar via: [https://www.rivm.nl/Onderwerpen/P/down\\_edwards\\_patau\\_en\\_SEO/Bijscholing](https://www.rivm.nl/Onderwerpen/P/down_edwards_patau_en_SEO/Bijscholing). Laatst bekeken op 12-12-2018.
13. RIVM. Gespreksleidraad NIPT voor Counselors. Beschikbaar via <https://www.rivm.nl/documenten/gespreksleidraad-nipt-voor-counselors>. Laatst bekeken op 12-12-2018.



zoek, zoals een vruchtwaterpunctie die bij 15 weken zwangerschap wordt uitgevoerd, kan soms niet direct plaatsvinden omdat de zwangerschap nog niet ver genoeg gevorderd is. Ook het laboratoriumonderzoek neemt enige tijd in beslag. Het laboratorium kan wel een inschatting maken van de uitslagtermijn. In een enkel geval kan de betekenis van de nevenbevinding onduidelijk blijven tot na de geboorte van het kind. Dit alles heeft een nadelige invloed op de beleving van de zwangerschap en leidt tot stress en ongerustheid bij de ouders.<sup>10,11</sup> Waar nodig kan psychologische ondersteuning aangeboden worden via een klinisch genetisch centrum. Binnen de TRIDENT-2 studie wordt niet alleen de aard en frequentie van nevenbevindingen onderzocht, maar wordt met vragenlijsten en interviews ook onderzoek gedaan naar de gevolgen van de nevenbevinding voor de zwangere en haar partner.

### Counseling bij nevenbevindingen

De counselors prenatale screening in Nederland zijn verantwoordelijk voor het begeleiden van de zwangere en haar partner bij het maken van een geïnformeerde keuze. Counseling over nevenbevindingen voorafgaande aan de screening met NIPT is niet eenvoudig. Een landelijke vragenlijststudie laat zien dat veel counselors het moeilijk vinden dit onderwerp goed uit te leggen aan hun cliënt.<sup>5</sup> Toch wordt de zwangere geacht hierin een keuze te maken als zij kiest voor NIPT. Het RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek verzorgt samen met de Regionale Centra Prenatale Screening en het NIPT-consortium de deskundigheidsbevordering over nevenbevindingen. Voor counselors worden bijscholingsbijeenkomsten georganiseerd en is er een Digitale Individuele Nascholing (DIN) Prenatale Screening ontwikkeld<sup>12</sup>. Ook kunnen zij tijdens de counseling gebruik maken van de gespreksleidraad van het RIVM<sup>13</sup>. Ter ondersteuning van de counseling zijn de landelijke folders in vele talen beschikbaar, maar de counselor kan de zwangere ook wijzen op de website:

## Meer informatie

- **Meer informatie over de TRIDENT-studies op [www.meeroverNIPT.nl](http://www.meeroverNIPT.nl) en [www.NIPTconsortium.nl](http://www.NIPTconsortium.nl)**
- **Op de website [www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl/nevenbevindingen](http://www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl/nevenbevindingen) kunnen zwangeren en hun partner meer lezen over de nevenbevindingen. De website bevat ook de keuzehulp 'Bewust kiezen'.**
- **Professionals vinden meer informatie (zoals over deskundigheidsbevordering) over screening op: [www.rivm.nl/Onderwerpen/P/Down\\_edwards\\_patau\\_en\\_SEO](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/P/Down_edwards_patau_en_SEO)**

## CASUS 2

# Placenta-mozaïek

Een 29-jarige zwangere kiest voor NIPT. Bij 12+4 weken wordt bloed ingestuurd voor de NIPT met nevenbevindingen. Na negen werkdagen bij 14+2 weken volgt de NIPT-uitslag met een aanwijzing voor trisomie 16. Dit is een van de meest voorkomende oorzaken van een miskraam. De trisomie is dan in (vrijwel) alle cellen aanwezig. Bij een doorgaande zwangerschap is deze chromosoomafwijking meestal slechts aanwezig in een deel van de cellen van de placenta, maar soms ook in placenta en foetus. Om het onderscheid te kunnen maken tussen de twee mozaïekvormen, is invasieve prenatale diagnostiek nodig. De klinisch geneticus belt de verloskundige en daarna de zwangere. Zij wordt de volgende dag gezien op de polikliniek, alwaar de (familie)anamnese wordt afgenomen. De zwangere krijgt uitleg over de mogelijke medische gevolgen van een (mozaïek) trisomie 16. Er is 20% kans op late miskraam of intra-uteriene vruchtdood, ongeveer de helft heeft ernstige groeivertraging

met meestal inhaalgroei na de geboorte en 40-60% kans op vroeggeboorte met complicaties. Indien het mozaïek trisomie 16 bij de vruchtwaterpunctie wordt vastgesteld, is er een sterk verhoogde kans op aangeboren afwijkingen. Bij 16+2 weken wordt een vruchtwaterpunctie en een echo verricht. De echo laat geen structurele afwijkingen zien. Het chromosoomonderzoek laat geen aanwijzingen voor een mozaïek trisomie 16 bij de foetus zien. Dit betekent dat de trisomie 16 hoogstwaarschijnlijk alleen aanwezig is in de placenta. Dit wordt door de klinisch geneticus telefonisch met zwangere besproken en de zwangere wordt verwezen voor geavanceerde echo-onderzoeken. Vervolg echo-onderzoek bij 22 en 32 weken in de tweede lijn laat een kleine lengte (P01) van de foetale lange pijpbeenderen zien. Bij 37+5 weken wordt een dysmature dochter geboren. Dit kan goed verklaard worden door een placenta-mozaïek trisomie 16. Bij lichamelijk onderzoek ziet de kinderarts geen bijzonderheden. Bij zes maanden wordt een goede ontwikkeling vastgesteld.

[www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl](http://www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl) waar naast een keuzehulp ook ervaringen van andere zwangeren te vinden zijn. Counseling na een nevenbevinding gebeurt door de klinisch geneticus, waarbij de verloskundig zorgverlener een ondersteunende rol heeft.

### Toekomst van NIPT

De overgrote meerderheid van de zwangeren die kiest voor prenatale screening, kiest voor de NIPT. De verwachting is dan ook dat de NIPT in de toekomst de combinatietest zal vervangen. In de TRIDENT-2 studie wordt niet alleen onderzocht hoe NIPT het beste in Nederland ingevoerd kan worden, maar wordt aan zwangeren ook gevraagd hoe zij vinden dat een toekomstig screeningsaanbod eruit zou moeten zien. Moet de focus op trisomie 21, 18 en 13 blijven liggen of is een breder testaanbod wenselijk en hoe zou dat eruit moeten zien? Ook de mening van professionals is daarbij van belang. Alle resultaten uit de TRIDENT-2 studie zullen worden gebruikt om tot een evenwichtig besluit over de toekomstige uitvoering en inrichting van prenatale screening in Nederland te komen. ◀

### Noot

De auteurs zijn betrokken bij de TRIDENT-2 studie naar de evaluatie van de implementatie van NIPT in Nederland. Deze studie wordt mede mogelijk gemaakt door ZonMw.