



# NIPT

Mireille Bekker

Gynaecoloog-perinatoloog UMCU

Medisch adviseur SPSRU

# Disclosure belangen sprekers

(potentiële) belangenverstremgeling	Geen / zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li><li>• Andere relatie, namelijk ...</li></ul>	De <b>TRIDENT studies</b> worden mede mogelijk gemaakt door een financiële bijdrage van <b>ZonMw</b> <b>Kerngroep NIPT consortium</b>

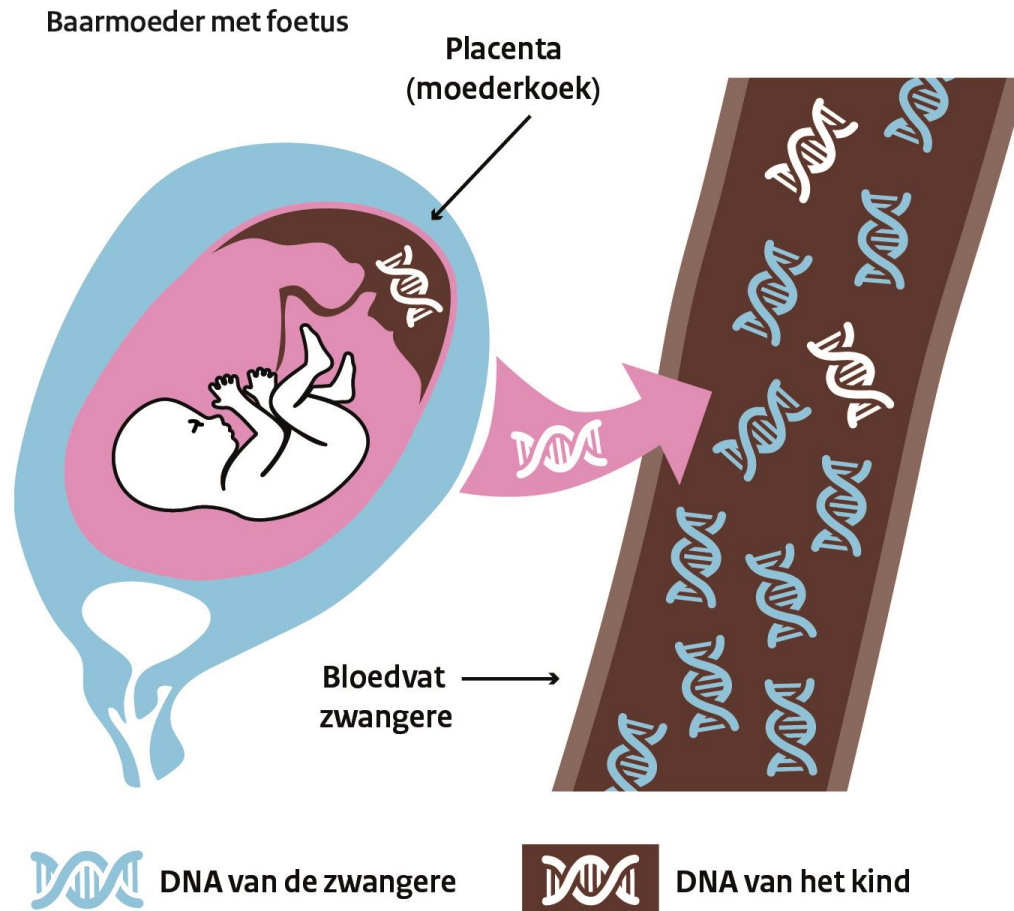
# Inhoud

- Hoe werkt de NIPT?
- Mislukt de NIPT weleens?
- NIPT wanneer?
- Uitslagtermijn
- Exclusiecriteria
- Nevenbevindingen
- De cijfers:
  - Sensitiviteit
  - Positief en negatief voorspellende waarde
- Combinatietest versus NIPT
- Nekplooiemeting naast NIPT?

# Hoe werkt de NIPT?

- NIPT: Niet-Invasieve Prenatale Test
- Test onderzoekt in bloed van moeder of er aanwijzingen zijn voor een trisomie bij de foetus
- Techniek: 'Massively parallel sequencing'

# Hoe werkt de NIPT?



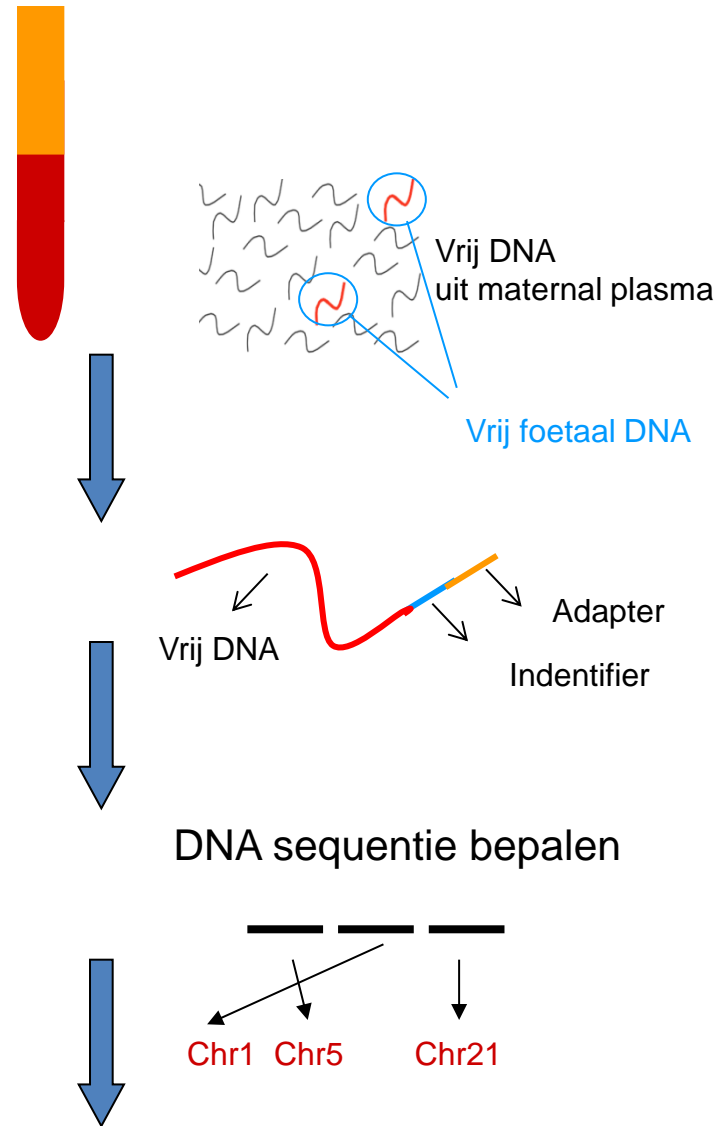
Vrij DNA van de foetus (*placenta*), komt in de bloedbaan van moeder

# Hoe werkt de NIPT?

- Niet-invasieve test (zónder kans op miskraam)
- Test op vrij 'foetaal' DNA aanwezig in bloed van moeder
- Gefragmenteerd DNA afkomstig van placenta
- Dit vrije DNA wordt snel afgebroken (eerdere zwangerschappen detecteer je niet)

# NIPT

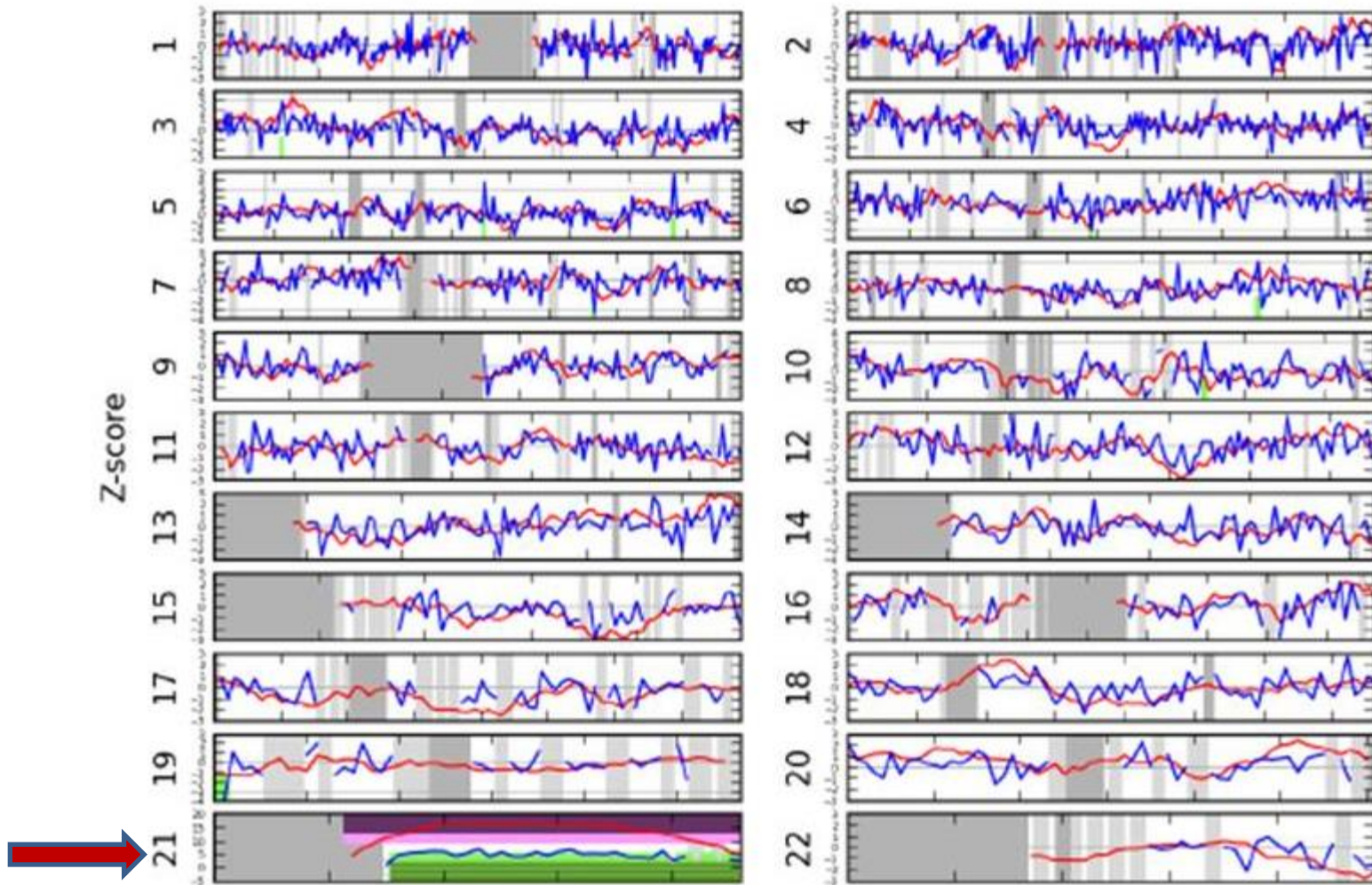
1. Plasma scheiden  
(hierin vrij DNA van moeder én foetus, waarvan 10% vrij foetaal DNA)
2. Vrij DNA isoleren
3. DNA bewerken en vermenigvuldigen
4. DNA sorteren m.b.v. massively parallel sequencing
5. Bepalen aanwezigheid trisomie



WISECONDOR (Straver et al. 2013)

Bij een trisomie: extra stukken DNA van dat chromosoom aanwezig

# Voorbeeld NIPT data: trisomie 21





# NIPT wanneer?

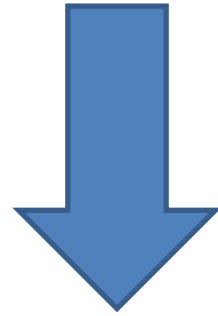
- **Vanaf 11 weken** zwangerschap
- De zwangerschapsduur moet zijn vastgesteld middels een **termijnecho** (voorkeur tussen week 10-11)
- Vitaliteitsecho of doppler voorafgaand aan NIPT indien termijnecho > 1 week geleden (uitsluiten miskraam)

# Uitslagtermijn

Uitslag **binnen 10 werkdagen** (na ontvangst lab)

*In de beginperiode duurt het mogelijk iets langer!*

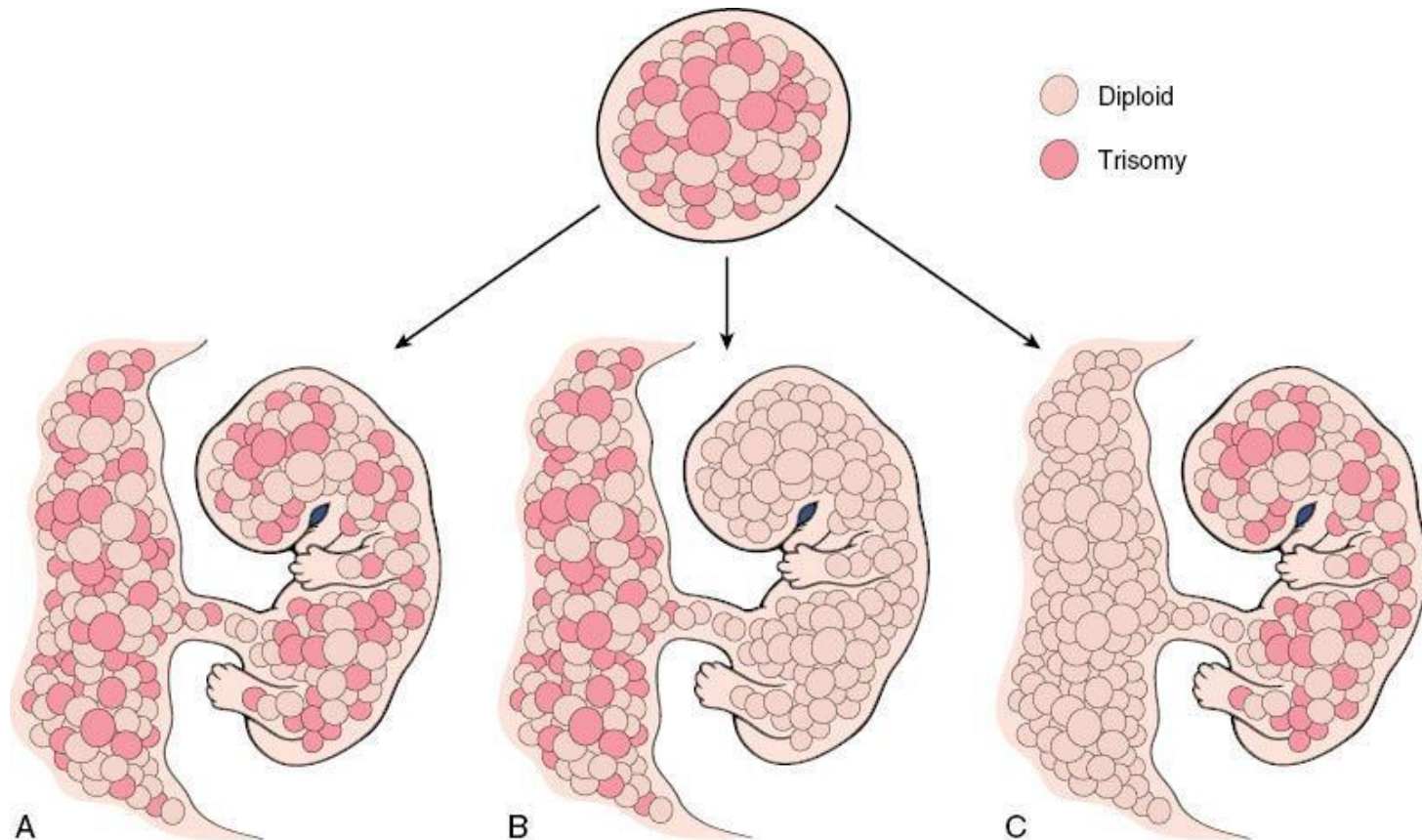
# Afwijkende NIPT



Invasieve diagnostiek  
(vlokkentest of vruchtwaterpunctie)  
nodig om zekerheid te krijgen

Soms zit een chromosoomafwijking wel in de  
placenta, maar niet in de foetus

# Confined placental mosaicism (CPM)



(Modified and redrawn from Kalousek DK: Confined placental mosaicism and intrauterine development. *Pediatr Pathol* 10:89, 1990.)

meest voorkomend



**CPM**  
(fout-positieve NIPT)

wel in foetus, niet in placenta  
(fout-negatieve NIPT)

**CPM:** In de placenta: deel van de cellen trisomie 21, deel normaal  
NIPT- T21, **vrij foetaal DNA is afkomstig van de placenta!**

# Exclusiecriteria NIPT (1)

- Dichoriale tweeling
- Vanishing twin (2<sup>e</sup> lege vruchtzak)
- Bekend is dat sprake is van echoscopisch vastgestelde afwijkingen bij foetus (waaronder NT  $\geq$  3,5 mm)
- Als de zwangere (en/of haar partner) zelf een chromosoomafwijking heeft
- Moederlijke maligniteit (op moment aanvraag)
- Zwangere heeft (>3 mnd) bloedtransfusie, stamcel- of orgaantransplantatie of immunotherapie gehad

# Exclusiecriteria NIPT (2)

- Leeftijd zwangere < 18 jaar
- Als counselor meent dat zwangere, eventueel met behulp van tolk, studiedoel niet begrijpt en geen toestemming voor het onderzoek kan geven
- Zwangere heeft geen Nederlandse zorgverzekering

## Voorwaarde NIPT:

- Zwangerschapduur  $\geq 11 + 0$  weken
- Vitaliteit van de zwangerschap is aangetoond

# Nevenbevindingen NIPT

De zwangere kan zelf kiezen of zij nevenbevindingen wenst te weten of niet.

- Geen nevenbevindingen: het laboratorium analyseert het bloed van de zwangere op chromosoom 21, 18 of 13. Alle andere chromosomen worden bedekt met een analysefilter.
- Wel nevenbevindingen: ook naar andere chromosoomafwijkingen dan trisomie 21, 18 en 13 wordt gekeken (zonder analysefilter).

Let op: **geslacht wordt niet geanalyseerd/gerapporteerd**. NIPT geeft dus geen informatie over het geslacht van het kind.

# Zwangere kiest geen nevenbevindingen

Bij uitzondering kunnen deze toch worden meegedeeld:

- Partiële trisomie of kleine duplicatie/deletie chromosoom 21, 18 of 13
- Nevenbevindingen die kunnen wijzen op een behandelbare ziekte van de zwangere zelf (bijvoorbeeld kanker)



# Nevenbevindingen NIPT

- Aanwijzing nevenbevinding: ~4 van de 1000 zwangeren
- **Drie groepen nevenbevindingen** mogelijk:
  - Groep 1:** chromosoomafwijkingen bij de foetus anders dan trisomie 21, 18 of 13.
  - Groep 2:** chromosoomafwijkingen in de placenta.
  - Groep 3:** (heel zeldzaam) chromosoomafwijkingen bij zwangere.

Voor onderscheid tussen afwijkingen uit groep 1 en groep 2 is invasieve diagnostiek nodig. Om zekerheid te krijgen, geldt dat **voor alle nevenbevindingen vervolgonderzoek nodig is.**

# Nevenbevindingen

## Groep 1: Foetale chromosoomafwijkingen, anders dan trisomie 21, 18 en 13

- Trisomieën (anders dan 21, 18, 13)
- Partiële trisomie
- Deletie of duplicatie

Meestal ziektebeelden die grote gevolgen kunnen hebben voor gezondheid van het kind.

**Diagnose is alleen met zekerheid te stellen ná invasief vervolgonderzoek!**

# Nevenbevindingen

## Groep 2: Placenta-afwijkingen (confined placental mosaicism (CPM) ofwel placentamozaïek)

- NIPT test niet foetaal DNA maar placentair DNA
- Meestal identiek, maar soms chromosoomafwijking wél in placenta, maar niét in foetus
- Heet: placentamozaïek
- Leidt tot afwijkende uitslag NIPT
- Om te onderzoeken of chromosoomafwijking ook in foetus aanwezig is, is invasief vervolgonderzoek nodig!
- Indien niet aanwezig in foetus: placentamozaïek
- Kan effect hebben op groei van foetus en gezondheid kind
- Monitoring

# Nevenbevindingen

## Groep 3: Chromosoomafwijkingen bij de zwangere

- In heel zeldzame gevallen vindt de NIPT ook chromosoomafwijkingen bij de moeder zelf
- < 1 van de 1000 zwangeren
- Twee typen maternale afwijkingen:
  - Moederlijk (mozaïek) copy number variation (CNV)
  - Moederlijke maligniteit

# Nevenbevinding

Een nevenbevinding gevonden, wat dan?

Bij het vinden van een nevenbevinding:

Belt een de klinisch geneticus de zwangere na contact met de aanvrager en deelt uitslag mee en verwijst direct naar klinisch geneticus en/of gynaecoloog van het centrum voor Prenatale Diagnostiek

# Nevenbevindingen

Voor meer informatie zie DIN 2.1 via:

[www.rivm.nl/din](http://www.rivm.nl/din)

# Cijfers NIPT

## Sensitiviteit:

Ontdekt de test alle foetussen met een afwijking?

De NIPT ontdekt ongeveer:

- 96 van de 100 (96%) foetussen met downsyndroom
- 87 van de 100 (87%) foetussen met edwardssyndroom
- 78 van de 100 (78%) foetussen met patausyndroom

De NIPT is een screeningstest, géén diagnostische test.  
Diagnose alleen met zekerheid te stellen ná invasief  
vervolgonderzoek!

# Cijfers NIPT

## Zekerheid bij een niet-afwijkende uitslag (negatief voorspellende waarde)

- De uitslag geeft bijna 100% zekerheid. Minder dan 1 van de 1000 zwangeren zijn toch zwanger van een kind met downsyndroom.
- Bij niet-afwijkende NIPT uitslag is **vervolgonderzoek niet geïndiceerd.**



# Cijfers NIPT

## Zekerheid bij een afwijkende uitslag (positief voorspellende waarde)

- Gemiddeld **75 van de 100 (75%)** zwangeren met een afwijkende uitslag zijn daadwerkelijk zwanger van een kind met downsyndroom.
- Voor edwardssyndroom is dit **24 van de 100 (24%)**
- Voor patausyndroom is dit **23 van de 100 (23%)**
- Bij een afwijkende uitslag is diagnostisch vervolgonderzoek nodig om met zekerheid vast te stellen of het kind down-, edwards- of patausyndroom heeft.

# Mislukt de NIPT weleens?

- Bij **2 op de 100** zwangeren lukt de test niet.
- Bij zwangeren met ernstig overgewicht (obesitas) mislukt de test iets vaker en is de test ook iets minder betrouwbaar.
- De zwangere kan dan **opnieuw NIPT** laten doen (*geen extra kosten*)
- Bij ongeveer tweederde van de zwangeren lukt de test dan alsnog.
- Afhankelijk van de persoonlijke situatie of zwangerschapsduur kan ook gekozen worden voor **combinatietest** (*eigen betaling*), of **vlokkentest of vruchtwaterpunctie** (*kan gevolgen hebben voor het eigen risico*).

# NIPT versus Combinatietest (1)

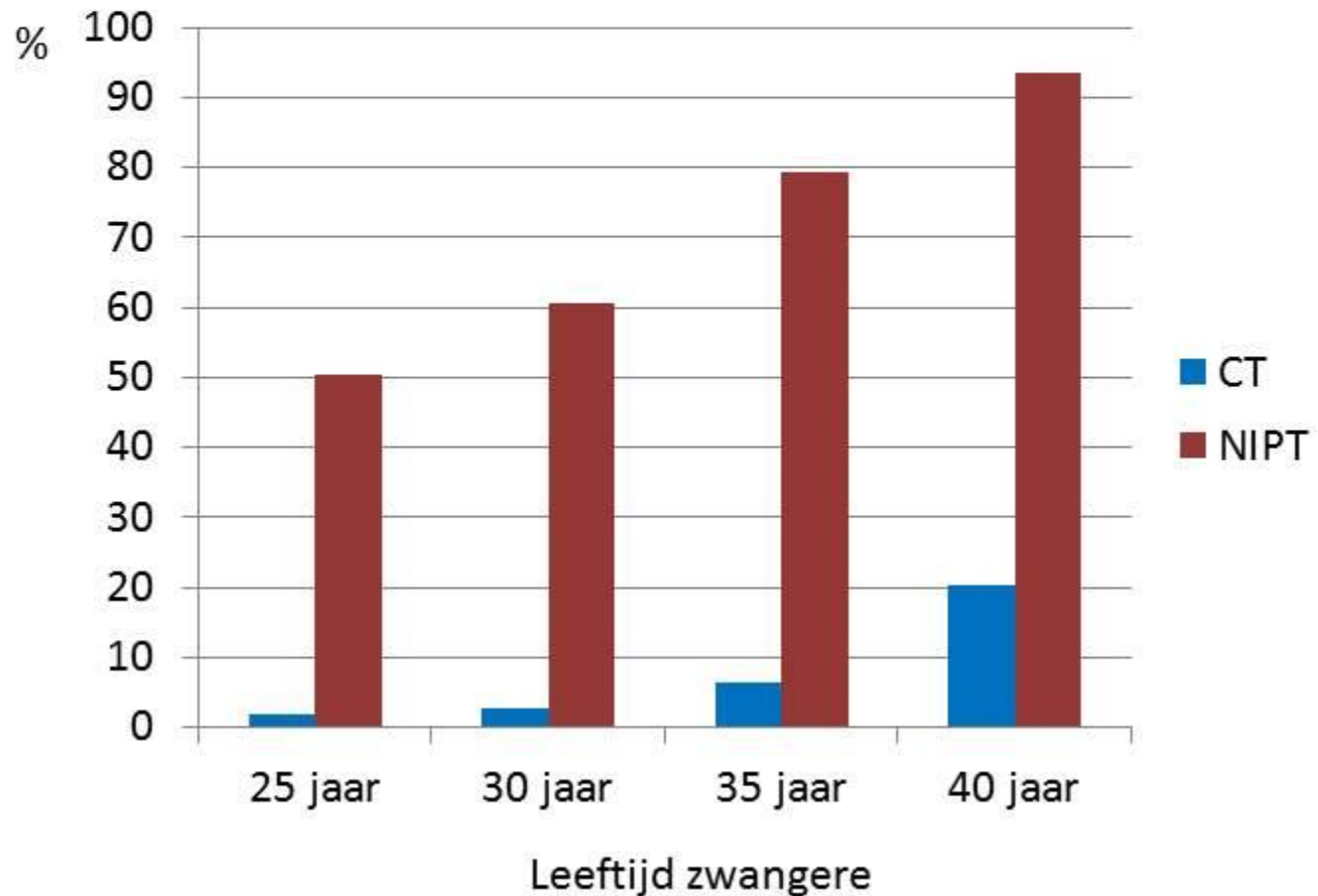
Belangrijke verschillen:

NIPT hogere sensitiviteit en hogere positief voorspellende waarde

- NIPT is beter in het opsporen van down-, edwards- en patausyndroom
- NIPT stuurt veel minder vaak ten onrechte door voor vervolgonderzoek.

# Trisomie 21

## Positief voorspellende waarde uitslag CT vs. NIPT



### CT:

Sens 85%

Spec 95%

### NIPT:

Sens 96%

Spec 99.9%

# NIPT versus Combinatietest (2)

## Belangrijke verschillen

- NIPT kan vanaf 11 weken, combinatietest tot 14 weken
- NIPT mislukt bij 2 op 100. Combinatietest lukt bijna altijd.

## Overeenkomsten

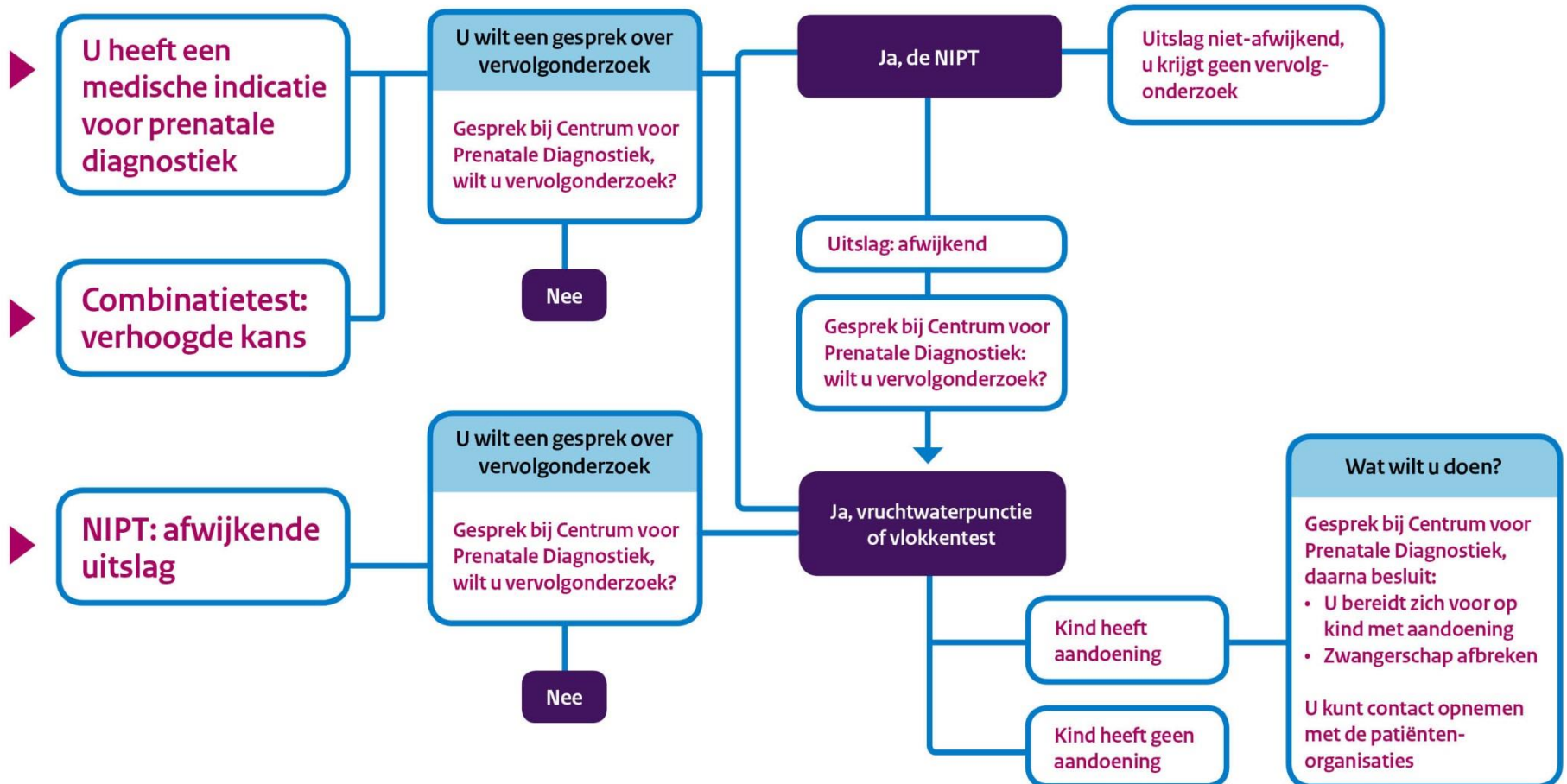
- Beide testen geen miskraamrisico
- Eigen betaling beide testen ongeveer gelijk (NIPT 175 euro, combinatietest 168 euro)

# GEEN NT naast NIPT

- Een zwangere die kiest voor NIPT krijgt niet ook nog een nekplooi meting (NT-meting). Wel wordt zwangerschapsduur vastgesteld met termijnecho.
- Er is geen vergunning voor een losse NT-meting
- NT-meting **voegt niets toe** aan sensitiviteit van NIPT bij screening op trisomie 21, 18 en 13
- NT-meting als enige marker voor afwijkingen heeft een beperkte voorspellende waarde voor andere afwijkingen
- GR adviseerde positief over *landelijke onderzoek zgn. 13 weken echo*: in Nederland hiervoor vooralsnog **geen vergunning!**

=> een NT meting is niet hetzelfde als een 13 wk echo!

# Vervolgonderzoek



Miskraamrisico bij vlokcentest en vruchtwaterpunctie: **2:1000** (nieuwe cijfers)

# Meer informatie?

- Informatiefolder: 'Gespreksleidraad NIPT voor counselors'
- Voor uitgebreide informatie over de gehele screening incl. NIPT: [www.rivm.nl/din](http://www.rivm.nl/din)
- [www.rivm.nl/down-edwards-patau-seo](http://www.rivm.nl/down-edwards-patau-seo)



Vragen?

	Trisomie 21	Geen trisomie	
NIPT positief	A	B	A+B
NIPT negatief	C	D	C+D
	A+C	B+D	

Sensitiviteit:  $A/A+C$   
aantal positieve NIPT/ totaal aantal trisomie 21  
96 %

Positief voorspellende waarde:  $A/A+B$   
aantal trisomie 21/ totaal aantal positieve NIPT  
75%