

Onderzoeksrapport

TRIDENT-2 studie

Proefimplementatie van de niet-invasieve prenatale test als eerste screeningstest voor de detectie van foetaal trisomie 21, 18 en 13

Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door



Voorwoord

De TRIDENT-2 studie onderzoekt sinds 2017 de implementatie van de Niet Invasieve Prenatale Test (NIPT) als eerste screeningstest voor alle zwangere vrouwen binnen het landelijk prenatale screeningsprogramma op down-, edwards- en patausyndroom. Deze studie wordt uitgevoerd door het NIPT Consortium. De TRIDENT-2 studie is mede mogelijk gemaakt door het ZonMw programma Zwangerschap en Geboorte. De studie loopt tot 1 april 2023. De voorliggende rapportage beschrijft de belangrijkste conclusies van de TRIDENT-2 studie.

Graag willen wij alle zwangere vrouwen bedanken voor hun deelname aan de vragenlijsten en interviews en het delen van hun ervaringen. Ook bedanken we alle prenatale counselors en medewerkers van het RIVM Centrum voor Bevolkingsonderzoek en het ministerie van WVS voor de prettige samenwerking. Wij bedanken de vele betrokken medewerkers van alle acht UMC's, de Regionale Centra voor Prenatale Screening, de bloedafname organisaties, de verschillende werkgroepen, Peridos, de beroepsorganisaties KNOV, NVOG, VKGN en VKGL, Erfocentrum en VSOP patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen.

Het is dankzij de enorme inzet en expertise van alle samenwerkingspartners en consortiumpartners dat de landelijke TRIDENT-2 studie kon worden uitgevoerd, waardoor we zijn gekomen tot een zorgvuldige implementatie van de NIPT in Nederland.

Kerngroep NIPT Consortium, maart 2022

Inhoud

Voorwoord	2
Publiekssamenvatting	4
Samenvatting.....	5
Definities en afkortingen.....	7
Achtergrond	8
Belangrijkste conclusies en publicaties TRIDENT-2 studie	11
Aanbevelingen	17
Kerngroep van het NIPT Consortium	18
NIPT Consortium	19
Schema overzicht betrokkenen opzet TRIDENT-2 studie.....	20

Publiekssamenvatting

TRIDENT-2: Proefimplementatie van de niet-invasieve prenatale test (NIPT)

Vraagstuk

Alle zwangere vrouwen kunnen in Nederland sinds 1 april 2017 kiezen voor de NIPT. De NIPT is een niet-invasieve prenatale test waarbij het bloed van de moeder wordt gebruikt om in het laboratorium te testen of het ongebooren kind mogelijk down-, edwards-, en patausyndroom heeft. Het beschikbaar maken van de test voor alle zwangere vrouwen is onderdeel van een wetenschappelijk onderzoek (TRIDENT-2 studie). Doel van de studie is om te onderzoeken hoe we in Nederland de NIPT zo goed mogelijk kunnen aanbieden.

Onderzoek

Alle stappen, van de counseling aan zwangere vrouwen en de test die gedaan is in het laboratorium tot aan de zwangerschapsuitkomsten, zijn onderzocht. Ook is met vragenlijsten en interviews de ervaringen van zwangere vrouwen onderzocht. Het NIPT Consortium, een samenwerkingsverband van acht Nederlandse Universitaire Centra, samen met andere relevante betrokkenen, voerde de TRIDENT-2 studie uit.

Uitkomst

De TRIDENT-2 studie laat zien dat de introductie van de NIPT als eerste screeningtest in Nederland goed verlopen is. De test is veel betrouwbaarder dan de tot 1 oktober 2021 gebruikte combinatietest. Er zijn geen aanwijzingen dat de geïnformeerde besluitvorming van zwangere vrouwen onder druk is komen te staan. Zwangere vrouwen zijn tevreden met hun deelname.

TRIDENT staat voor **T**rial by **D**utch laboratories for **E**valuation of **N**on-Invasive Prenatal **T**esting.

Meer informatie over de studie: www.meeroverNIPT.nl

Samenvatting

Dit rapport beschrijft de resultaten van de TRIDENT-2 studie: prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom met de niet-invasieve prenatale test (NIPT), periode 1 april 2017 - 1 januari 2022 (de studie loopt door tot 1 april 2023).

Achtergrond

De Niet Invasieve Prenatale Test (NIPT) is een screenende test waarbij het bloed van de zwangere vrouw wordt gebruikt om na te gaan of het ongeboren kind mogelijk down-, edwards- of patausyndroom heeft. In Nederland wordt de NIPT sinds 1 april 2017 in onderzoeksverband aangeboden aan alle zwangere vrouwen die dat wensen, als alternatief voor de combinatietest. De NIPT heeft een hogere sensitiviteit dan de combinatietest en geeft veel minder fout-positieve uitslagen waardoor minder vrouwen invasief vervolgonderzoek hoeven te ondergaan. De TRIDENT-2 studie (Trial by Dutch laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing) onderzocht de implementatie van de NIPT als eerste screeningstest in het landelijke prenatale screeningsprogramma.

Onderzoeksdoel

De studie is gericht op: 1) implementatieaspecten, waaronder de deelname, uitkomsten en procesevaluatie, en 2) ervaringen van zwangere vrouwen. Daarnaast zijn 3) het effect van het gebruik van een analysefilter op de kwaliteit van de NIPT en de aard, frequentie en gevolgen van nevenbevindingen voor de deelnemers onderzocht. Om de onderzoeksvragen te beantwoorden is gebruik gemaakt van bestaande en nieuwe registraties, vragenlijsten en interviews. Voor het onderzoek is in het NIPT Consortium samengewerkt met alle bij de prenatale screening betrokken partijen. Uit de TRIDENT-2 studie kunnen lessen worden getrokken ten behoeve van het besluit over het aanbod van de NIPT, en tot de uitvoering ervan in de dagelijkse praktijk.

Resultaten

De resultaten laten zien dat als een zwangere kiest voor prenatale screening voor down-, edwards- en patausyndroom zij vaker kiest voor de NIPT dan voor de combinatietest. In het eerste jaar van de TRIDENT-2 studie hebben ongeveer 73.000 zwangeren de NIPT laten doen. Dit komt neer op zo'n 42% van alle zwangere vrouwen in Nederland. Ongeveer 3% van de zwangeren deed de combinatietest. In de daaropvolgende jaren zagen we een stijging van de deelname aan de prenatale screening voor down- edwards- en patausyndroom tot ongeveer 52% in 2020 (waarvan 51% NIPT en 1% combinatietest). Met name werd een toename gezien in de deelname onder jongere vrouwen. De invoering van de NIPT voor alle zwangere vrouwen heeft evenwel niet gezorgd voor een trendbreuk in de deelname aan de prenatale screening voor down-, edwards- en patausyndroom. Deelname aan prenatale screening met de NIPT is in achterstandswijken meer dan twee keer lager dan de NIPT deelname in overige wijken (20% versus 48%).

Driekwart van de zwangere vrouwen maakt een geïnformeerde keuze voor deelname. De meeste deelnemers (88%) ervaren geen maatschappelijke druk om voor prenatale screening te kiezen. De NIPT laat zowel in een hoogrisico populatie als ook in de laagrisico populatie zeer goede testkarakteristieken zien, wat beter is dan werd verwacht. De positief voorspellende waarde voor down- en edwardsyndroom is zeer hoog (>90%), voor patausyndroom is dit 50%.

In 0,3% van de zwangerschappen waarbij de NIPT wordt gedaan worden 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 op basis van internationale studies. Van de zwangere vrouwen die kiezen voor de NIPT kiest ongeveer driekwart om ook andere bevindingen dan down-, edwards-, en patausyndroom te laten onderzoeken, de zogenaamde nevenbevindingen. Het gaat dan om zeldzame, ernstige chromosomale afwijkingen bij het kind, of om afwijkingen van de moederkoek. Soms wordt een afwijking gevonden bij de moeder. In het eerste jaar werd aan 0,4% van de zwangere vrouwen die daarvoor hadden gekozen een nevenbevinding gerapporteerd. Nevenbevindingen in het kind gaven meestal een ernstige ziekte, waardoor het kind bijvoorbeeld een verstandelijke beperking of een lichamelijke afwijking heeft. In zeer zeldzame gevallen, ongeveer 1 op de 13.000 NIPT, werd kanker bij de moeder vastgesteld. De meeste zwangere vrouwen (85%) ervaren veel zorgen bij een uitslag nevenbevinding. Het (langdurig) wachten op de uitslag(en) van het vervolgonderzoek tot er meer zekerheid is heeft grote impact. Een minderheid van de zwangere vrouwen met een nevenbevinding rapporteerde na gemiddeld 18 maanden een klinisch hoge mate van angst (16%) en zorgen (8%). De meeste zwangere vrouwen met een nevenbevinding zouden opnieuw kiezen voor de NIPT met nevenbevindingen (61%); dit percentage lag hoger voor zwangere vrouwen met een nevenbevinding in de foetus (86%) vergeleken met zwangere vrouwen waarbij de nevenbevinding beperkt was tot de moederkoek (49%).

Conclusie

Met de NIPT kunnen zwangere vrouwen en hun partner kiezen voor een veilige en accurate test in de screening op down-, edwards- en patausyndroom. De mogelijkheid om de NIPT aan te bieden binnen de TRIDENT-2 studie heeft ervoor gezorgd dat zwangere vrouwen sinds 1 april 2017 niet meer naar het buitenland hoeven voor de NIPT en niet meer afhankelijk zijn van de minder betrouwbare combinatietest. De TRIDENT-2 studie laat zien dat de implementatie van de NIPT als eerste screeningstest in Nederland goed verlopen is. De test heeft veel betere testeigenschappen dan de combinatietest. De meeste vrouwen die kiezen voor screening, kiezen voor de NIPT. Op 1 oktober 2021 is het aanbod van de combinatietest dan ook stopgezet vanwege de lage aantallen. Er zijn geen aanwijzingen dat met de introductie van de NIPT de geïnformeerde besluitvorming van zwangere vrouwen onder druk is komen te staan. Zwangere vrouwen zijn tevreden met hun deelname. Op basis van de uitkomsten zijn aanbevelingen geformuleerd.

Definities en afkortingen

CT	Combinatietest; screenende test in het eerste trimester van de zwangerschap, berekent hoe groot de kans is dat het kind down-, edwards- of patausyndroom heeft. De test combineert leeftijd, bloedonderzoek bij de zwangere en echo-onderzoek (nekplooiemeting) van het kind.
Prenatale diagnostiek	Met prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) kan met zekerheid vastgesteld worden of een kind down-, edwards- of patausyndroom heeft. Deze onderzoeken geven een kleine kans (ongeveer 2 op de 1000) op een miskraam.
NIPT	Niet-invasieve prenatale test; screenende test waarbij in het laboratorium het celvrije DNA in het bloedplasma van de zwangere vrouw wordt onderzocht op down-, edwards- of patausyndroom.
SEO	Structureel echoscopisch onderzoek (20 wekenecho); echo-onderzoek naar structurele (lichamelijke) afwijkingen van het ongeboren kind.
TRIDENT	Trial by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-invasive prenatal Testing
TRIDENT-1	Sinds april 2014 is de NIPT beschikbaar binnen de TRIDENT-1 studie als vervolgtest voor zwangere vrouwen met een verhoogde kans op down-, edwards- of patausyndroom na de combinatietest of bij een medische indicatie.
TRIDENT-2	Sinds april 2017 is de NIPT beschikbaar als eerste screeningstest voor alle zwangere vrouwen die dat wensen binnen de TRIDENT-2 studie.

Meer informatie: www.pns.nl pre- en neonatale screeningen (RIVM)
www.meerovernipt.nl TRIDENT studies
www.NIPTconsortium.nl landelijk NIPT Consortium

Achtergrond

Prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom

Sinds 2007 kunnen zwangere vrouwen in Nederland in het eerste trimester van de zwangerschap deelnemen aan de prenatale screening op down- (trisomie 21), edwards- (trisomie 18) en patausyndroom (trisomie 13). Het doel van deze landelijke screening is gericht op het tijdig informeren van aanstaande ouders over de kans op een aangeboren aandoening bij het ongeborn kind en de mogelijke handelingsopties en daarmee het bevorderen van reproductieve autonomie. De keuze voor wel of niet screenen is een vrije keuze en wordt voorafgegaan door counseling door een gekwalificeerde verloskundig zorgverlener ter ondersteuning van de besluitvorming. In de meeste gevallen betreft dit een eerstelijns verloskundige.

Prenatale screening met de NIPT

De TRIDENT studies (Trials by Dutch laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing) onderzoeken de implementatie van de NIPT in het landelijke prenatale screeningsprogramma (www.meeroverNIPT.nl). Deze studies worden uitgevoerd door het landelijke NIPT Consortium¹. De **TRIDENT-2 studie** is een proefimplementatie van de niet-invasieve prenatale test (NIPT) als eerste screeningstest voor de detectie van foetaal trisomie 21 (downsyndroom), 18 (edwardssyndroom) en 13 (patausyndroom), waarvoor sinds 1 april 2017 een vergunning in het kader van de wet op het bevolkingsonderzoek (Wbo) is verleend. Dit houdt in dat alle zwangere vrouwen die prenatale screening op down-, edwards-, of patausyndroom wensen kunnen kiezen voor de NIPT of de combinatietest (CT)² (de test die sinds 2007 wordt gebruikt). Zwangere vrouwen betalen 175 euro voor de NIPT, vergelijkbaar met het bedrag dat vrouwen betalen voor de CT.

Wanneer de NIPT geen aanwijzing geeft voor down-, edwards- of patausyndroom, is geen vervolgonderzoek nodig. Bij een afwijkende NIPT uitslag is diagnostisch vervolgonderzoek nodig (vruchtwaterpunctie of vlokentest) om zekerheid te krijgen. Deze invasieve vervolgonderzoeken gaan gepaard met een kleine kans (ongeveer 2 op de 1000) op een

¹ In het NIPT Consortium werken de acht Nederlandse UMC's samen met o.a. betrokken beroepsorganisaties (KNOV, NVOG, VKGN, VKGL), Erfocentrum, de VSOP patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen en de Regionale Centra voor Prenatale Screening (www.NIPTconsortium.nl). Het RIVM Centrum voor Bevolkingsonderzoek is verantwoordelijk voor het faciliteren van de TRIDENT studies binnen de bestaande infrastructuur van de prenatale screening, het verzorgen van deskundigheidsbevordering samen met de Regionale Centra en het ontwikkelen van alle voorlichtingsmaterialen voor zwangeren. www.pns.nl/screening-op-down-edwards-en-patausyndroom. In april 2020 verscheen de RIVM 'Uitvoeringtoets Implementatie NIPT'. Hieruit blijkt dat het mogelijk is de NIPT in 2023 in het landelijke screeningsprogramma in te voeren. Tot 1 april 2023 blijft de NIPT beschikbaar via de lopende TRIDENT studies.

² Op 1 oktober 2021 is de combinatietest gestopt vanwege de lage aantallen.

miskraam. De NIPT uitslag klopt niet altijd met het vervolgonderzoek bij het kind, omdat het geteste DNA in het bloed van de moeder afkomstig is van de moederkoek (placenta). Soms zit er in de moederkoek een afwijking die niet bij het kind aanwezig is. Deze afwijking in de moederkoek wordt ook met de NIPT aangetoond.

De NIPT heeft een hogere sensitiviteit dan de CT en geeft veel minder fout-positieve uitslagen waardoor minder vrouwen (invasief) vervolgonderzoek hoeven te ondergaan. Zwangere vrouwen die kiezen voor de CT kunnen bij een verhoogde kansuitslag alsnog kiezen voor de NIPT als vervolgtest binnen de **TRIDENT-1 studie**³ (vanaf 1 april 2014). Voor de meeste zwangere vrouwen betekent de keuze voor de NIPT dat nog maar één test nodig is om een betrouwbare uitslag over chromosoomafwijkingen bij hun ongeborn kind te krijgen.

In de TRIDENT-2 studie wordt de NIPT uitgevoerd in drie daartoe aangewezen NIPT laboratoria (Amsterdam UMC, locatie VUmc, Erasmus MC en Maastricht UMC+). Omdat in het laboratorium een genoombrede methode wordt gebruikt, kunnen er naast de bekende trisomieën ook andere afwijkingen, zogeheten nevenbevindingen, aan het licht komen. Het gaat dan om zeldzame, ernstige chromosomale afwijkingen bij het kind, of om afwijkingen van de moederkoek. Soms betreft een nevenbevinding een afwijking bij de moeder. Wanneer een zwangere kiest voor de NIPT moet zij de keuze maken of zij geïnformeerd wil worden over de nevenbevindingen. 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 kan die dan niet zien. Ook kan in zeldzame gevallen het laboratoriumonderzoek bij de NIPT wijzen op de aanwezigheid van een behandelbare ziekte bij de zwangere, zoals kanker. In dit geval krijgt zij de uitslag altijd te horen. De geslachtschromosomen worden niet geanalyseerd, ongeacht de keuze voor met of zonder nevenbevindingen.

Onderzoeksdoel

De TRIDENT-2 studie is gericht op:

- 1) implementatieaspecten, waaronder de deelname, uitkomsten en procesevaluatie
- 2) ervaringen en besluitvorming van zwangeren
- 3) het effect van het gebruik van een analysefilter op de kwaliteit van de NIPT en de aard, frequentie en gevolgen van nevenbevindingen voor de deelnemers

³ Binnen de TRIDENT-1 studie is sinds april 2014 de NIPT beschikbaar (tot 1 april 2023) als vervolgtest voor zwangere vrouwen met een verhoogde kans op down-, edwards- of patausyndroom na de combinatietest (gestopt per 1 oktober 2021) of bij een medische indicatie, zoals een eerder kind met downsyndroom.

Om de onderzoeksvragen te beantwoorden is gebruik gemaakt van bestaande en nieuwe registraties, vragenlijsten en interviews. Uit de TRIDENT-2 studie kunnen lessen worden getrokken ten behoeve van het besluit over het aanbod van de NIPT, en voor de uitvoering ervan in de dagelijkse praktijk.

Belangrijkste conclusies en publicaties TRIDENT-2 studie

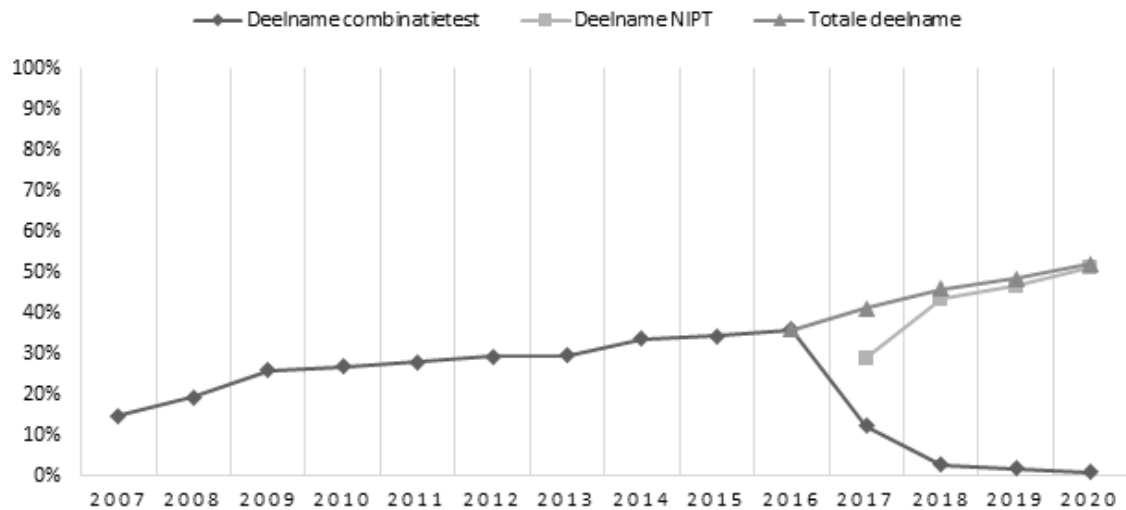
Deelname prenatale screening

- Op dit moment kiest ongeveer de helft van de zwangere vrouwen voor prenatale screening op down-, edwards-, en patausyndroom.
- De meeste zwangere vrouwen die prenatale screening voor down- edwards- en patausyndroom wensten en die de keuze kregen voor de NIPT of de combinatietest, kozen voor de NIPT.
- Sinds het begin van de prenatale screening in 2007 is er sprake van een gestage groei van de deelname aan de screening op down-, edwards-, en patausyndroom. Met name wordt een toename gezien in de deelname door jongere vrouwen. De invoering van de NIPT voor alle zwangere vrouwen heeft niet gezorgd voor een trendbreuk in de deelname.
- Deelname aan prenatale screening met de NIPT is in achterstandswijken meer dan twee keer lager dan de NIPT deelname in overige wijken (20% versus 48%).

Toelichting:

Bij de start van het Nederlandse prenatale screeningsprogramma in 2007 was de deelname aan de combinatietest 14.8% (zie Figuur). Dit steeg naar 29.5% in 2013. Na de introductie van de NIPT als vervolgstap na een verhoogde kansuitslag bij de combinatietest (TRIDENT-1) steeg de deelname tot 34.2% in 2015. Daarnaast liet een onbekend maar significant deel van de zwangeren de NIPT in het buitenland doen, waardoor het werkelijke percentage zwangere vrouwen dat de keuze maakte voor prenatale screening op trisomieën hoger lag. Met de introductie van de NIPT als eerste screeningstest in april 2017 (TRIDENT-2), nam de deelname aan de prenatale screening verder toe. In het eerste jaar van TRIDENT-2 hebben ongeveer 73.000 zwangeren de NIPT laten doen. Dit komt neer op zo'n 42% van alle zwangere vrouwen in Nederland. Door de komst van de NIPT als eerste screeningstest is de deelname aan de combinatietest fors gedaald, tot minder dan 1% in 2020. Op 1 oktober 2021 is het aanbod van de combinatietest dan ook stopgezet. Vanwege de lage aantallen kon de kwaliteit niet langer gewaarborgd worden. De deelname aan de prenatale screening was in 2020 zo'n 52% ([Monitor 2020](#)) (51% koos voor de NIPT). Dit betekent dat in 2020 ongeveer de helft van de zwangere vrouwen koos voor deelname aan prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom.

DEELNAME PRENATALE SCREENING IN NEDERLAND 2007-2020



Cijfers gebaseerd op Monitor RIVM en data Peridos.

Publicaties:

Van der Meij KRM et al. Uptake of fetal aneuploidy screening after the introduction of the non-invasive prenatal test: a national population-based register study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2021;100(7):1265-1272. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33465829/>

Van der Meij KRM et al. Noninvasive prenatal test uptake in socioeconomically disadvantaged neighborhoods. *Prenat Diagn*. 2021;41(11):1395-1400. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34505288/>

Uitkomsten NIPT voor down-, edwards- en patausyndroom

- In 0,3% (3 op de 1000) van de zwangerschappen waarbij de NIPT wordt gedaan worden er aanwijzingen gevonden dat het ongeborn kind downsyndroom heeft; voor edwards- en patausyndroom is dat ieder minder dan 0,1% (1 op de 1000). Deze getallen komen overeen met wat vooraf was geschat op basis van internationale studies.
- De positief voorspellende waarde van de NIPT is voor down-, edwards- en patausyndroom, ook in een laag risico populatie, veel hoger dan verwacht.

Toelichting:

Na een verhoogde kans bij de combinatietest is de kans gemiddeld 5% dat er echt sprake is van een chromosoomaandoening bij het kind. Voor de NIPT is dit veel hoger. Uit het onderzoek blijkt een positief voorspellende waarde van 96% voor downsyndroom, 98% voor edwards- en 53% voor patausyndroom. Vooraf was de verwachting dat dit met de NIPT voor de laag-risicopopulatie 75% zou zijn voor downsyndroom, 24% voor edwardssyndroom en 23% voor patausyndroom. Dit betekent dat de NIPT veel vaker klopt dan verwacht.

Publicaties:

Van der Meij KRM 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):1091-1101. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708118/>

Effect van het analysefilter

- Er was geen significant verschil in testeigenschappen (sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, fout-positieve ratio en fout-negatieve ratio) tussen de groep met en zonder analysefilter met betrekking tot trisomie 21, 18 en 13. De NIPT analyse met WISECONDOR (de bioinformatische tool die gebruikt wordt door de drie NIPT laboratoria) is daarom even betrouwbaar voor chromosomen 21, 18 en 13 met en zonder analysefilter.

Toelichting:

In de groep vrouwen die gekozen heeft voor NIPT zonder nevenbevindingen is voor de analyse een "filter" toegepast dat alleen het resultaat van de chromosomen 21, 18 en 13 laat zien, en de andere chromosomen afdekt. Het resultaat van de andere chromosomen werd wel zichtbaar voor de groep zwangere vrouwen die gekozen heeft voor NIPT met nevenbevindingen. In beide groepen is hetzelfde bioinformatische algoritme WISECONDOR gebruikt voor het bepalen van een trisomie 21, 18 en 13. Een partiële duplicatie (verdubbeling van een deel van een chromosoom) of deletie (verlies van een deel van een chromosoom) in chromosoom 21, 18 of 13 werd door het algoritme als zodanig herkend en gerapporteerd als nevenbevinding en niet als trisomie, in tegenstelling tot sommige andere analysemethoden.

Publicaties:

Heesterbeek CJ et al. Test characteristics for the common trisomies using targeted and genome-wide NIPT. (in voorbereiding).

Nevenbevindingen NIPT

- Van de vrouwen die kiezen voor de NIPT kiest de meerderheid (74%) van de zwangere vrouwen om ook nevenbevindingen te horen. De meeste zwangere vrouwen (90%) waarderen de keuze voor nevenbevindingen.
- Bij ongeveer 0,4% van de zwangeren (4 op de 1000) werd een nevenbevinding gerapporteerd, ongeveer even vaak als een aanwijzing voor downsyndroom. Het gaat bij nevenbevindingen om zeldzame, grote chromosomale afwijkingen bij het kind, of alleen in de moederkoek. Soms betreft het een afwijking bij de moeder of kan, ook na vervolgonderzoek, de oorsprong van de afwijking niet worden bepaald.
- De kans op het vinden van kanker bij de moeder is klein; dit betrof ongeveer 1 op de 13.000 NIPT.

- Nevenbevindingen in het kind leiden in de meeste gevallen (77%) tot ernstige ziekte bij het kind.
- Een minderheid (37%) van de zwangere vrouwen met een nevenbevinding gaf aan dat zij na de pre-test counseling door de verloskundig zorgverlener een goed beeld hadden van wat nevenbevindingen kunnen zijn.
- De meerderheid (85%) van de zwangere vrouwen (en hun partners) ervaren veel zorgen bij een uitslag nevenbevinding.
- De meeste vrouwen met een nevenbevinding (61%) zouden opnieuw kiezen voor de NIPT met nevenbevindingen, 20% had achteraf spijt van de keuze.

Toelichting:

In de eerste twee jaar van de TRIDENT-2 studie zijn 402 nevenbevindingen gerapporteerd (0,36%). Na vervolgonderzoek bleek dat van deze nevenbevindingen:

- 22% werd teruggevonden bij het kind. Nevenbevindingen in het kind gaven in de meeste gevallen (77%) een ernstige ziekte, waardoor het kind bijvoorbeeld een verstandelijke beperking en /of een of meer lichamelijke afwijkingen heeft.
- 52% beperkt was tot de moederkoek. Afwijkingen in de moederkoek kunnen echter wel nadelige gevolgen hebben voor de zwangerschap. Zo was er bij zwangere vrouwen met deze afwijking in de moederkoek een verhoogde kans van 13,6% op een kind met een laag geboortegewicht (normale kans hierop is 2,5%) en een kans van 8.5% op pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging) bij moeder (normale kans hierop is 0,5%).
- 25% werd teruggevonden bij moeder. In de meeste gevallen ging het om een klinisch niet relevante afwijking of om een afwijking die een mild ziektebeeld bij de moeder kan veroorzaken, wat vaak al bekend bleek. Bij een dergelijke afwijking bij de moeder is verder invasief prenataal onderzoek bij het kind niet nodig. De kans op het vinden van kanker bij de moeder is klein; dit betrof ongeveer 1 op de 13.000 NIPT.
- Bij 11%, ook na vervolgonderzoek, geen duidelijkheid werd verkregen over de oorsprong van de afwijking.

Het wachten op de uitslag(en) van vervolgonderzoeken tot er meer zekerheid is heeft grote impact op vrouwen die een nevenbevinding als uitslag krijgen. Bij 58% had de uitslag een negatieve invloed op de zwangerschapsbeleving en voor 28% was binding met het kind moeilijker. Een minderheid van de zwangere vrouwen met een nevenbevinding rapporteerde klinisch relevante angst (16%) en 'distress' (spanning) (8%), 6 tot 24 maanden na het ontvangen van de NIPT uitslag. Eén op de vijf vrouwen die geen psychologische ondersteuning ontvingen hadden dit achteraf wel graag gehad. De meeste vrouwen met een nevenbevinding zouden opnieuw kiezen voor de NIPT met nevenbevindingen (61%); dit percentage lag hoger voor vrouwen met een nevenbevinding bij het kind (86%) vergeleken met vrouwen waarbij de nevenbevinding beperkt was tot de moederkoek (49%). Twintig procent had spijt van de keuze voor nevenbevindingen, met name die paren waarbij de bevinding alleen tot de moederkoek beperkt bleek te zijn.

Publicaties:

Van Prooyen Schuurman L et al. Clinical impact of prenatal screening by genome-wide non-invasive prenatal testing: results of the TRIDENT-2 study. (in voorbereiding)

Bakkeren IM et al. Psychological impact of receiving findings other than trisomy 21, 18 or 13 with Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT): TRIDENT-2 study. (in voorbereiding)

Heesterbeek CJ et al. Noninvasive Prenatal Test results indicative of maternal malignancies: a nationwide genetic and clinical follow-up study. J Clin Oncol. (geaccepteerd)

Van der Meij KRM et al. Experiences of pregnant women with genome-wide non-invasive prenatal testing in a national screening program: questionnaire study. (in voorbereiding)

Henneman L et al. Nevenbevindingen bij de NIPT. Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie. 2020;1:12-13.

Van der Meij KRM 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):1091-1101. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708118/>

Henneman L et al. Nevenbevindingen bij de NIPT. Het dilemma van de keuze. Tijdschrift voor Verloskundigen 2019;1:6-10. https://niptconsortium.nl/wp-content/uploads/Henneman_2019-TvV-Nevenbevindingen-bij-de-NIPT.pdf

Geïnformeerde deelname en tevredenheid

- Er zijn geen aanwijzingen dat met de introductie van de NIPT de geïnformeerde besluitvorming van zwangere vrouwen onder druk is komen te staan. Driekwart van de deelnemers aan een onderzoek naar besluitvorming over prenatale screening maakt een geïnformeerde keuze.
- Zwangere vrouwen met een laag opleidingsniveau en gelovige vrouwen maken minder vaak een geïnformeerde keuze.
- De meeste zwangere vrouwen ervaren geen druk om te kiezen voor prenatale screening.
- Vrijwel alle deelnemers waren positief over het aanbod van de NIPT en konden hun besluit maken zonder druk van de verloskundig zorgverlener.

Toelichting:

De meeste zwangere vrouwen (75%) maakten een geïnformeerde keuze voor prenatale screening (NIPT of combinatietest). Dit percentage was lager voor vrouwen die geen intentie hadden tot deelname aan prenatale screening dan vrouwen die wel wilden deelnemen (60% versus 77%). De belangrijkste redenen om te kiezen voor screening waren geruststelling krijgen dat het kind geen down-, edwards-, of patausyndroom heeft (26%) en zoveel mogelijk informatie willen hebben over de gezondheid van het kind (23%). De belangrijkste redenen om af te zien van prenatale screening waren dat elk kind welkom is, ook een kind met down-, edwards-, of patausyndroom (31%) en het niet willen afbreken van de zwangerschap (21%). De meeste deelnemers aan prenatale screening (88%) ervaren geen maatschappelijke druk om hiervoor kiezen. Vrijwel alle deelnemers waren blij dat zij de NIPT aangeboden kregen (99%) en maakten hun besluit zonder druk van de verloskundig zorgverlener (97%).

Publicaties:

Van der Meij KRM et al. Experiences of pregnant women with genome-wide non-invasive prenatal testing in a national screening program: questionnaire study. (in voorbereiding)

NIPT Consortium. Wel of geen deelname prenatale screening met de niet-invasieve prenatale test (NIPT) Verkenning achterstandswijken. Juli 2021. <https://niptconsortium.nl/studies/onderzoek-niet-deelname-nipt/>

Van der Meij KRM et al. Routinization of prenatal screening with the non-invasive prenatal test: pregnant women's perspectives. Eur J Human Genet. ePub ahead of print <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34385671/>

Garcia E et al. Non-invasive prenatal testing (NIPT) and pregnant women's views on good motherhood: A qualitative study. Eur J Human Genet. ePub ahead of print. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34400811/>

Verloskundig zorgverleners (prenatale counselors)

- Voorafgaand aan de introductie van de NIPT als eerste screeningstest was 75% van de prenatale counselors positief over deze nieuwe test. Dit percentage steeg tot 85% binnen een jaar na implementatie van de NIPT.

Toelichting:

Na *blended learning* over prenatale screening met de NIPT en na implementatie van de NIPT in 2017 nam de kennis van prenatale counselors over prenatale screening toe: het gemiddeld aantal correct beantwoorde kennisvragen steeg van 66% naar 76%. Van alle prenatale counselors was 75% positief over het *blended learning* programma.

Publicaties:

Martin L et al. Nationwide implementation of the Non-Invasive Prenatal Test: Evaluation of a blended learning program for counselors. (submitted)

Aanbevelingen

Op basis van de resultaten uit de TRIDENT-2 studie worden de volgende aanbevelingen gedaan:

1. Het aanbieden van de NIPT als alternatieve keuze voor de combinatietest voor zwangere vrouwen is een verbetering ten opzichte van de huidige zorg. Behoud daarom de beschikbaarheid van de NIPT als eerste screeningstest.
2. Streef naar gelijke toegang tot prenatale screening (inclusief de NIPT) in Nederland.
3. Blijvende aandacht voor de counseling is noodzakelijk, ook buiten studieverband, met name voor vrouwen met beperkte gezondheidsvaardigheden en/of een laag opleidingsniveau. Voorlichting, begeleiding en het bespreken van de uitslag dienen aangepast te worden aan de gezondheidsvaardigheden en medische achtergrond van zwangere vrouwen.
4. Geef (vooraf) gelaagde en gebalanceerde informatie over de verschillende mogelijke uitkomsten van nevenbevindingen, bijvoorbeeld op de website.
5. Bij een nevenbevinding is het belangrijk dat zwangere vrouwen snel gezien worden door een ervaren specialist en dat uitgelegd wordt dat de positief voorspellende waarde van een uitslag nevenbevinding beperkt is; in de meeste gevallen zit de afwijking alleen in de moederkoek. Een afwijking in de moederkoek kan wel effect hebben op de groei van het ongeboren kind en geeft een verhoogde kans op hoge bloeddruk bij de zwangere. Monitoring van de bloeddruk bij de zwangere vrouw en monitoring van de foetus met groeiecho's bij een afwijking in de moederkoek is daarom in dat geval gewenst.
6. Het verkorten van het traject van het vervolgonderzoek na een afwijkende NIPT, en met name bij een nevenbevinding, is van groot belang om de periode van angst en onzekerheid bij zwangere vrouwen te beperken. Bied alle zwangere vrouwen en hun partner met een nevenbevinding psychologische ondersteuning.
7. Landelijk beleid en afstemming over de manier van rapporteren van nevenbevindingen is gewenst. Nevenbevindingen die duidelijk afkomstig zijn van de moeder en niet klinisch relevant zijn of aanleiding geven tot een mild ziektebeeld worden niet gemeld. NIPT uitslagen die mogelijk wijzen op kanker bij de moeder moeten wel worden gerapporteerd.
8. Actualiseer en implementeer landelijke zorgprotocollen met alle betrokkenen voor vervolgonderzoeken bij nevenbevindingen.
9. Bied blijvende nascholing over de nevenbevindingen aan alle betrokkenen bij prenatale screening.
10. Handhaaf de huidige keuzemogelijkheid voor zwangere vrouwen om, na counseling, zelf te kiezen voor het rapporteren van nevenbevindingen.
11. Overweeg om het doel van de screening te verbreden naar prenatale screening op chromosomale aandoeningen.

Kerngroep van het NIPT Consortium

Dr. Erik Sijtermans	Amsterdam UMC, locatie VUmc
Dr. Robert-Jan Galjaard	Erasmus MC
Dr. Meryn Macville	Maastricht UMC+
Prof.dr. Lidewij Henneman	Amsterdam UMC, locatie VUmc
Prof.dr. Mireille Bekker	UMC Utrecht
Dr. Caroline Bax	Amsterdam UMC, locatie AMC
Dr. Jeanine van der Ven	Verloskundigenpraktijk Velp
Dr. Mijntje Pieters	Maastricht UMC+

NIPT Consortium

Het NIPT Consortium bestaat uit verloskundig zorgverleners, laboratoriumspecialisten en andere betrokkenen. www.NIPTconsortium.nl



Amsterdam UMC*

Human Genetics:

Dr. E.A. Sistermans (also for the Dutch Association of Clinical Genetic Diagnostic Laboratories (VKGL))
Prof. L. Henneman
Dr. A. Polstra
E. Voorhoeve MSc
S.L. Zelderen-Bhola MSc
Dr. E.M.J. Boon
Dr. M.P.R. Lombardi
I.M.C. Bakker MSc
E.J. Bradley BSc
C. Louwerens-Zintel BSc
M. Smit BSc
Dr. M.C. van Maarle
M.B. Tan-Sindhunata MSc
K. van der Meij MSc
Prof. J.J. Meij

Obstetrics and Gynecology:

Dr. C.J. Bax (also for the Dutch Organization of Obstetrics and Gynecology (NVOG))
Prof. E. Pajkrt
Dr. I.H. Linskens

Midwifery Science AVAG:

Dr. L. Martin
Dr. J.T. Gitsels-van der Wal

Erasmus Medical Center, Rotterdam*

Clinical Genetics:

Dr. R.J.H. Galjaard (also for the Dutch Association of Clinical Geneticists (VKGN))
Dr. D. Van Opstal
Dr. M.I. Srebniak
Dr. F.M. Sarquis Jehee
I.H.I.M. Hollink MSc
Dr. F. Sleutels
W. de Valk BSc
W.H. Deelen BSc
Dr. A.M.S. Joosten
Dr. K.E.M. Diderich
M.E. Redeker

Obstetrics and Gynecology:

Dr. A.T.J.I Go
Dr. M.F.C.M. Knapen
Dr. S. Galjaard
Dr. A.K.E. Prinsen

Information & Technology:

A.P.G. Braat

Leiden University Medical Center

Clinical Genetics:

Dr. M.J.V. Hoffer
Dr. N.S. den Hollander

Obstetrics and Gynecology:

Dr. E.J.T. Verweij
Dr. M.C. Haak

*NIPT laboratoria

Maastricht University Medical Center*

Clinical Genetics:

Dr. M.V.E. Macville
Dr. S.J.C. Stevens
Dr. A. van der Wijngaard
L.H. Houben BSc
M.A.A. van Esch-Lennarts BSc
L. Hamers BSc
A.G.P. Jetten, BSc
Dr. S.A.I. Ghesquiere
Dr. B. de Koning
Dr. M. Zamani Esteki
C.J. Heesterbeek MD
Prof. C.E.M. de Die-Smulders
Prof. H. Brunner

Obstetrics and Gynecology:

M.J. Pieters MD (also for the Regional Centers Prenatal Screening in The Netherlands)
Dr. A.B.C. Coumans

Radboud University Medical Center, Nijmegen

Clinical Genetics:

Dr. D.F.C.M. Smeets
Dr. B.H.W. Faas
Dr. D. Westra
I. Derks-Prinsen BSc
Dr. I. Feenstra
Dr. M. van Rij

Obstetrics and Gynecology:

Dr. E. Sikkel

University Medical Center Groningen

Clinical Genetics:

Dr. R.F. Suijkerbuijk
Dr. B. Sikkema-Raddatz
Prof. I.M. van Langen
Dr. K. Bouman

Obstetrics and Gynecology:

L.K. Duin MD

University Medical Center Utrecht

Clinical Genetics:

Dr. G.H. Schuring-Blom
Dr. K.D. Lichtenbelt

Obstetrics and Gynecology:

Prof. M.N. Bekker

The Royal Dutch Organization of Midwives (KNOV)

Dr. A.J.E.M. van der Ven

VSOP Patient Alliance for Rare and Genetic Diseases

E. van Vliet-Lachotzki MD

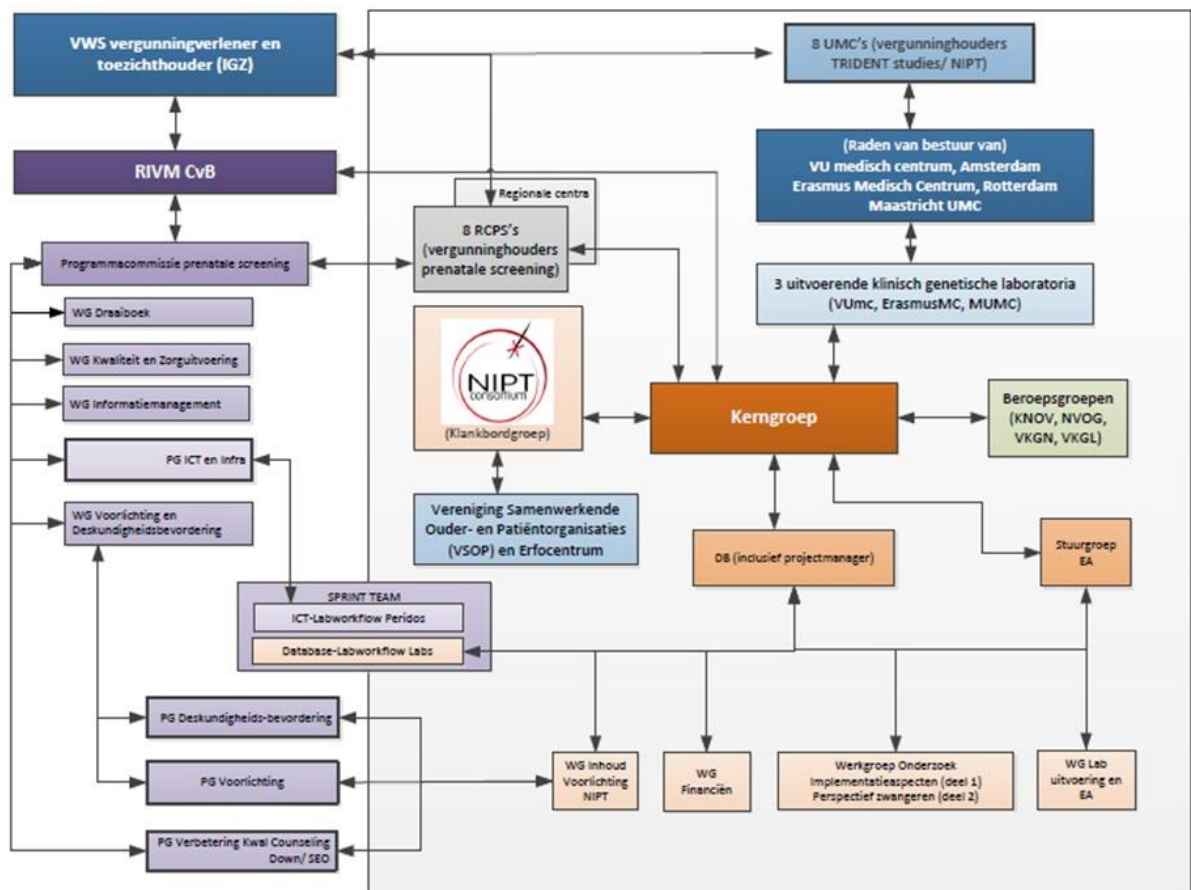
Erfocentrum, Dutch National Genetic Resource and Information Center

J. Pot

Dutch NIPT Consortium, project manager

S. van 't Padje

Schema overzicht betrokkenen opzet TRIDENT-2 studie (d.d. 2016)



Schema betrokkenen TRIDENT-2 studie 10 november 2016