




Vervolgonderzoek bij afwijkende NIPT

Caroline Bax
Gynaecoloog-perinatoloog, Amsterdam UMC-AMC
Kernteam NIPT consortium



Disclosure belangen sprekers

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

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 edwardsyndroom
- 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 edwardsyndroom 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.



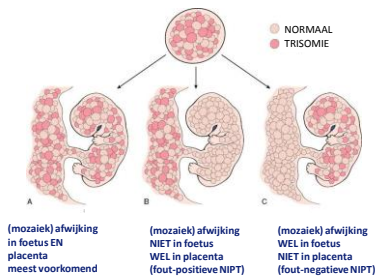
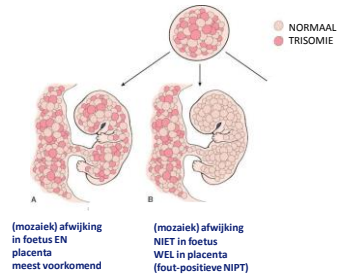
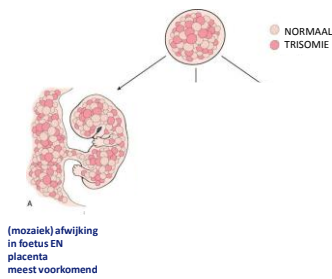
Afwijkende NIPT



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

Soms zit een chromosoomafwijking wel in de placenta (NIPT), maar **niet** in de foetus





Nevenbevindingen NIPT



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

o Geen nevenbevindingen:
analyse chromosoom 21, 18 en 13.

o Wel nevenbevindingen:
analyse alle autosomen (zonder analysefilter).

Let op: **geslacht wordt niet geanalyseerd/gerapporteerd.**



Zwangere kiest geen nevenbevindingen



Bij uitzondering kunnen deze toch worden meegedeeld:

- Nevenbevinding op chromosoom 21, 18 of 13
- Bevindingen die mogelijk wijst op een behandelbare ziekte van de zwangere zelf (bijvoorbeeld kanker)



Nevenbevindingen NIPT



• ~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 **ALLE** nevenbevindingen is vervolgonderzoek nodig.



Nevenbevindingen groep 1: Foetale chromosoomafwijkingen, anders dan T21, 18 en 13



- Trisomieën (anders dan 21, 18, 13)
- Partiele deletie of duplicatie

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



Nevenbevindingen groep 2: Placenta-afwijkingen (CPM)



- NIPT: DNA afkomstig van de PLACENTA
- DNA foetus en placenta zijn meestal identiek
- Soms chromosoomafwijking wél in placenta, maar niét in foetus (CPM)
- CPM >> afwijkende uitslag NIPT
- Kan effect hebben op groei van foetus en gezondheid kind



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) geassocieerd met ziekte
 - Moederlijke maligniteit



Nevenbevinding

Een nevenbevinding gevonden, wat dan?



Bij het vinden van een nevenbevinding:

- Klinisch geneticus belt uitslag door aan de zwangere en nodigt zwangere uit voor een gesprek bij de klinische genetica.
- Uitleg over de nevenbevinding en mogelijkheden (invasief) vervolgonderzoek.



Vervolgonderzoek bij T21, 18 en 13



- Invasieve diagnostiek: *vlokkentest of vruchtwaterpunctie*
- Bij keuze vlokkentest is er 3-4% kans dat ook vruchtwaterpunctie nodig is (met name bij T13)
- Bij T13 en T18 kan eerst GUO worden verricht om keuze te maken tussen vlokkentest of vruchtwaterpunctie



Vervolgonderzoek bij trisomie *anders* dan T21, 18 of 13



Vruchtwaterpunctie of vlokkentest?

Voorkeur voor vruchtwaterpunctie, omdat de a priori kans op CPM is verhoogd.

Een uitzondering is **Trisomie 8** waarvoor i.p.v. een vruchtwaterpunctie beter een vlokkentest wordt aangeboden: in verband met weefsel-specificiteit van deze chromosoomafwijking kan deze afwijking in vruchtwater worden gemist. Bovendien is trisomie 8 meestal betrokken in CPM type 1 (Trisomie 8 beperkt tot CTB met een normale MC, en dus normale foetus), waardoor een vlokkentest in geval van CPM meestal een betrouwbare (normale) uitslag zal leveren.

Een vlokkentest kan ook worden aangeboden bij aanwijzingen voor **Trisomie 3, 7, 9 of 20**. Indien MC afwijkend of mozaïek, dan alsnog een vruchtwaterpunctie adviseren voor een definitief resultaat. Indien MC normaal is, kan een normale uitslag worden gerapporteerd.

Er is een contra-indicatie voor een vlokkentest bij aanwijzingen **Trisomie 15, 16 en 22**.



Vervolgonderzoek bij trisomie *anders* dan T21, 18 of 13



Overig onderzoek:

In geval van [Trisomie 6, 7, 11, 14, 15](#) en eventueel [Trisomie 20](#) (volgens lokaal beleid) zal naast het cytogenetisch onderzoek in vlokken of vruchtwater ook UPD worden uitgesloten.

Om uit te sluiten dat de chromosoomafwijking in laag mozaïek bij de moeder aanwezig is en de oorzaak is van de afwijkende NIPT, zal in alle gevallen naast de vlok/vruchtwater eveneens bloed van de moeder worden onderzocht (middels karyotypering, FISH of array).



Vervolgonderzoek bij structurele chromosoomafwijking



Bij verdenking *foetale* structurele chromosoomafwijking:

[Vlokkentest of vruchtwaterpunctie](#)

De a priori kans op CPM is verhoogd, waardoor er, indien er gekozen wordt voor een vlokkentest, wel een kans bestaat dat de zwangere twee ingrepen (een vlokkentest én een vruchtwaterpunctie) zal moeten ondergaan, alvorens duidelijkheid te krijgen over de betekenis van de nevenbevinding.

Test samen met vlok/vruchtwater het bloed van de moeder om uit te sluiten dat zij draagster is van een (laag) mozaïek.



Vervolgonderzoek bij structurele chromosoomafwijking



Bij verdenking *maternale* pathogene structurele chromosoomafwijking:

Afwijking bevestigen met [array](#) op EDTA bloed van moeder. Indien bevestigd, dan vervolgonderzoek in vlokken of vruchtwater aanbieden.



Vervolgonderzoek bij verdenking maternaal verworven afwijking



NIPT laat complex patroon van meerdere (sub)chromosomale afwijkingen zien verdacht voor een maternale verworven afwijking

Lokaal protocol

Multidisciplinair

Uitgebreide aanvullende diagnostiek (CT, MRI, Lab, etc)



Echografisch vervolgonderzoek



[GUO-2 bij 19-20 weken zwangerschapsduur](#)

Indien wordt afgezien van diagnostisch vervolgonderzoek.

Bij afwijkend vervolgonderzoek in de foetus met onvoldoende duidelijkheid over de prognose (bv. foetaal mozaïek).

Bij afwijkend vervolgonderzoek in de foetus indien de zwangerschap gecontinueerd wordt.

GUO eventueel bij eerdere zwangerschapsduur indien van belang voor keuze vlokkentest of vruchtwaterpunctie.



Echografisch vervolgonderzoek



[GUO-1 bij 19-20 weken zwangerschapsduur](#)

Wanneer sprake is van (verdenking op) CPM.

[Groei-echo's](#)

Bij alle bevestigde afwijkingen, inclusief bij (verdenking op) CPM, elke 4 weken vanaf een zwangerschapsduur van 26 weken.



Aanbeveling t.a.v. placenta- en navelstrengbloedonderzoek



Placenta en navelstrengbloed onderzoeken

Bij discordante T21, T18 en T13.

Bij afwijkingen verdacht voor een maternale maligniteit waarvoor bij moeder geen aanwijzingen zijn gevonden.

Indien een afwijkend kind na normaal prenataal cytogenetisch vervolgonderzoek wordt geboren.

Indien er geen prenataal cytogenetisch onderzoek plaats vond.



NIPT mislukt ivm lage foetale fractie

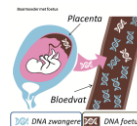


Foetale fractie <4%

Incidentie ca 1,2% (TRIDENT-2)

Nieuw sample 2/3 alsnog resultaat

Counsel over optie CT bij AD<14 weken



Risico's



- Verhoogde kans op aneuploidie (3-8%)
 - Trisomie 13, 18, 21
 - Triploidie
 - Mozaiek
 - Deletie syndromen
- Zwangerschapscomplicaties
 - Pre-eclampsie
 - GDM



Verwijzen!



- Counseling over risico's
- Indicatie voor invasieve diagnostiek
- GUO is geen vervanging voor invasieve diagnostiek

Verwijs zwangeren voor counseling naar een centrum voor prenatale diagnostiek na Zx mislukt NIPT vanwege lage foetale fractie.



Meer informatie



www.nvog.nl

Aanbevelingen voor vervolgonderzoek bij aanwijzingen voor Trisomie 21, 18 en 13 en nevenbevindingen bij NIPT

Addendum indicatie invasieve diagnostiek na mislukte NIPT

Leidraad indicatiestelling PND (ter autorisatie)



Vragen?

