

WBO: de niet-invasieve prenatale test (NIPT) als bevolkingsonderzoek

Aan: de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2023/03, Den Haag, 20 februari 2023

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3	05 Overeenstemming wettelijke regels medisch handelen	25
01 Inleiding	6	5.1 Aankaarten	25
1.1 Achtergrond	6	5.2 Registeren Periodos	25
1.2 De aanvraag	7	06 Bijzondere omstandigheden	27
1.3 Getoetste WBO-criteria	7	07 Advies	28
02 Over de vergunningaanvraag	10	Literatuur	29
2.1 Prenatale screening	10		
2.2 NIPT	10		
2.3 Scope prenatale screening met NIPT	11		
2.4 Opzet NIPT-programma	12		
03 Wetenschappelijke deugdelijkheid	14		
3.1 Beoordeelde testeigenschappen	14		
3.2 Resultaten TRIDENT-2	14		
04 Nut-risicoverhouding	16		
4.1 Nut	16		
4.2 Risico's	17		
4.3 Nevenbevindingen	18		



samenvatting

Sinds 2017 krijgen alle zwangere vrouwen de niet-invasieve prenatale test (NIPT) aangeboden. Daarmee kunnen ze laten onderzoeken of er aanwijzingen zijn dat hun ongeboren kind downsyndroom (trisomie 21), edwardssyndroom (trisomie 18) of patausyndroom (trisomie 13) heeft. Nu is het aanbod van de NIPT nog onderdeel van een wetenschappelijke studie (TRIDENT-2), die op 1 april 2023 wordt beëindigd. Daarna wil de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de NIPT opnemen in het landelijke programma voor prenatale screening. De Regionale Centra voor Prenatale Screening hebben gezamenlijk een vergunning aangevraagd voor de invoering van de NIPT. In de vergunningaanvraag wordt voorgesteld de NIPT in het reguliere screeningsprogramma op een vergelijkbare manier aan te bieden als nu binnen TRIDENT-2. Op verzoek van de minister heeft de Commissie Bevolkingsonderzoek van

de Gezondheidsraad de vergunningaanvraag beoordeeld en getoetst aan de criteria van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO).

Wetenschappelijke deugdelijkheid

Een eerste vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek wetenschappelijk deugdelijk moet zijn. In dit geval gaat het om de vraag of de NIPT als test betrouwbaar en precies genoeg is. De commissie is positief over de testeigenschappen van de NIPT. Uit de resultaten van TRIDENT-2 blijkt dat de NIPT goed in staat is te voorspellen of een foetus een trisomie 21, 18 of 13 heeft. Er worden maar heel weinig vrouwen ten onrechte ongerust gemaakt met een positieve NIPT-testuitslag en verreweg de meeste vrouwen krijgen met een negatieve NIPT-uitslag snel zekerheid over de afwezigheid van trisomie 21, 18 en 13 bij de foetus.

Nut-risicoverhouding

Een bevolkingsonderzoek moet volgens de WBO ook een gunstige nut-risicoverhouding hebben. In dit geval gaat het om de vraag of het nut van de NIPT voor zwangere vrouwen voldoende opweegt tegen de individuele belasting en de risico's voor hen en voor de foetus. Volgens de commissie zijn voor een optimale nut-risicoverhouding enkele aanpassingen nodig ten opzichte van hoe de NIPT nu binnen TRIDENT-2 wordt uitgevoerd.

Om te beginnen adviseert de commissie om de NIPT binnen het reguliere prenatale screeningsprogramma standaard zonder analysefilter uit te voeren. Binnen TRIDENT-2 kunnen vrouwen nu kiezen voor een NIPT met of zonder analysefilter. Als er gebruik wordt gemaakt van een analysefilter, worden bij de analyse alleen afwijkingen op de chromosomen 21, 18 en 13 zichtbaar. Eventuele afwijkingen op andere



chromosomen worden afgeschermd. Wanneer de NIPT wordt uitgevoerd zonder analysefilter kunnen ook andere afwijkingen dan trisomie 21, 18 en 13 aan het licht komen. Dergelijke bevindingen worden in TRIDENT-2 nevenbevindingen genoemd. Binnen een wetenschappelijk onderzoek kan het gerechtvaardigd zijn om deelnemers te laten kiezen hoe de test uitgevoerd moet worden. TRIDENT-2 was er deels op gericht om het effect van het gebruik van het analysefilter te onderzoeken. Binnen een landelijk screeningsprogramma is het echter niet wenselijk deelnemers te laten kiezen hoe de test wordt uitgevoerd. De commissie vindt het de verantwoordelijkheid van de aanbieder om te bepalen hoe een screeningsprogramma wordt uitgevoerd, en hierbij te kiezen voor die screeningsmethode met een zo gunstig mogelijke nut-risicoverhouding. De keuze overlaten aan de deelnemers leidt tot uitvoeringsverschillen die volgens de Gezondheidsraad zoveel mogelijk vermeden moeten worden in een screeningsprogramma.

Bovendien maakt het de beslissing over deelname nog complexer dan deze al is. Bij een uniform aanbod en uitvoering van de NIPT is toegankelijke en begrijpelijke informatievoorziening en counseling ten behoeve van een goed geïnformeerde beslissing over deelname eenvoudiger te realiseren.

Eerder adviseerde de Gezondheidsraad om nevenbevindingen alleen te rapporteren als ze zeker of zeer waarschijnlijk leiden tot ernstige gezondheidsproblemen bij het kind en alleen als die informatie zinvolle handelingsopties biedt aan zwangere vrouwen. Op basis van de resultaten van TRIDENT-2 concludeert de commissie dat dit geldt voor structurele chromosoomafwijkingen (*structural aberrations* of SA's) in de foetus. Bij alle zogeheten foetale structurele chromosoomafwijkingen die binnen TRIDENT-2 werden gevonden, werd de bevinding geassocieerd met een chromosomale afwijking die in ernst op zijn minst vergelijkbaar is met trisomie 21, 18 en 13. En net als bij trisomie 21, 18 en 13, biedt kennis over een

structurele chromosoomafwijking bij de foetus zwangere vrouwen reproductieve handelingsopties. De commissie gaat er daarom vanuit dat zwangere vrouwen die kiezen voor deelname aan de NIPT, dit doen omdat ze willen weten of de foetus mogelijk een ernstige chromosoomafwijking heeft, onafhankelijk van welk chromosoom dit betreft. De commissie adviseert de foetale structurele chromosoomafwijkingen standaard te rapporteren omdat het past binnen de doelstelling van prenatale screening (bieden reproductieve handelingsopties), en omdat de nut-risicoverhouding voldoende gunstig is (de testkwaliteiten van de NIPT voor foetale structurele chromosoomafwijkingen blijken vergelijkbaar met die voor trisomie 13). Hiermee gaan de structurele chromosoomafwijkingen deel uitmaken van de prenatale screening met als gevolg dat structurele chromosoomafwijkingen niet (meer) als nevenbevindingen worden geclassificeerd.

Naast trisomie 21, 18, 13 en foetale structurele chromosoomafwijkingen kunnen met de NIPT



zowel zogeheten zeldzame autosomale trisomieën (*rare autosomal trisomies* of RAT's) aan het licht komen alsook complex afwijkende profielen (CAP's). De commissie adviseert de RAT's op basis van de resultaten van TRIDENT-2 niet te rapporteren. In de meeste gevallen blijkt na vervolgonderzoek dat alleen de placenta is aangedaan. Dat kan in sommige gevallen leiden tot groei problemen bij de foetus of tot zwangerschapscomplicaties. Er zijn echter geen interventies bekend waarmee de zwangerschapsuitkomsten in die gevallen aantoonbaar verbeteren. Informatie over RAT's biedt zwangere vrouwen daarom weinig tot geen handelingsopties. Daarmee vallen de RAT's volgens de commissie buiten de doelstelling van prenatale screening naar foetale afwijkingen. Nevenbevindingen die CAP's betreffen moeten volgens de commissie wel altijd worden gerapporteerd, omdat ze kunnen wijzen op een kwaadaardige aandoening bij de zwangere vrouwen, zoals bepaalde vormen van kanker.

Overeenstemming wettelijke regels medisch handelen

Een derde vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek moet overeenstemmen met de wettelijke regels voor medisch handelen. Het is van belang dat de door de commissie aanbevolen aanpassingen in de omgang met het analysefilter en het rapporteren van bevindingen worden verwerkt in de informatievoorziening en counseling. Ook moeten zwangere vrouwen tijdens de counseling worden geïnformeerd over de verwerking van hun (bijzondere) persoonsgegevens in het elektronische systeem, Peridos.

Advies

De commissie adviseert de minister van VWS om de Regionale Centra voor Prenatale Screening de vergunning te verlenen om de NIPT op te nemen in het landelijke programma voor prenatale screening onder de voorwaarde dat bovenstaande aanbevelingen over de uitvoering zonder analysefilter, het rapporteren van (neven)bevindingen, de informatie-

voorziening, de counseling en het verwerken van persoonsgegevens worden doorgevoerd.

De commissie beveelt aan de screening voortaan aan te duiden als 'screening op ernstige chromosomale afwijkingen'.

Ook adviseert de commissie het screeningsprogramma, waaronder de counseling, te blijven monitoren en periodiek te evalueren. Hiervoor is het essentieel om alle gerapporteerde NIPT-uitslagen en de uitslagen van de mogelijke vervolgonderzoeken te registreren.



01 inleiding

De Regionale Centra voor Prenatale Screening hebben gezamenlijk een vergunning aangevraagd voor de invoering van de niet-invasieve prenatale test (NIPT). In het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad om advies over deze vergunningaanvraag. De Commissie Bevolkingsonderzoek heeft de vergunningaanvraag beoordeeld en getoetst aan de WBO-criteria. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies op 20 februari 2023 aan de minister aangeboden.

De adviesaanvraag van de minister staat op www.gezondheidsraad.nl. De samenstelling van de commissie is te vinden achter in dit advies.

1.1 Achtergrond

Sinds 1 april 2017 krijgen alle zwangere vrouwen^a in het kader van de (wetenschappelijke) implementatiestudie TRIDENT-2 de NIPT aangeboden. Daarmee kunnen ze laten onderzoeken of er aanwijzingen zijn dat hun ongeboren kind downsyndroom (trisomie 21), edwardssyndroom (trisomie 18) of patausyndroom (trisomie 13) heeft. Dit onderzoek beoogt de invoering van NIPT als eerste screeningstest te onderzoeken. In het

onderzoek konden zwangere vrouwen zonder specifieke risicofactoren voor een kind met trisomie 21, trisomie 18 of trisomie 13 kiezen tussen de combinatietest (de standaardtest tot oktober 2021) of de NIPT als eerste screeningstest.¹ Sinds oktober 2022 kunnen zwangere vrouwen alleen nog maar kiezen voor de NIPT.

Bij de NIPT wordt het bloed van de zwangere vrouw in het laboratorium onderzocht om te zien of de foetus mogelijk trisomie 21, 18 of 13 heeft. In het bloed van de zwangere vrouw circuleert erfelijk materiaal (DNA) van de placenta (moederkoek). Dit DNA is meestal hetzelfde als dat van de foetus. Bij een afwijkende NIPT-uitslag is een invasieve genetische test nodig om met zekerheid vast te stellen of sprake is van een afwijking bij de foetus. Een nadeel van zo'n invasieve genetische test (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) is dat er een kans bestaat op een miskraam.² Het risico op een miskraam na een vlokkentest of vruchtwaterpunctie ligt tussen de 1 en 2 miskramen op de 1.000 invasieve tests.²

De wetenschappelijke onderzoeken naar de NIPT worden op 1 april 2023 beëindigd. In april 2022 heeft de minister van VWS de Tweede Kamer geïnformeerd over zijn voornemen om het aanbod van de NIPT voor de screening op trisomie 21, 18 en 13 te continueren en te implementeren in het landelijke programma prenatale screening.³

^a Met zwangere vrouwen wordt ook steeds bedoeld haar eventuele partner, tenzij uit de tekst anders blijkt.



1.2 De aanvraag

In opdracht van de minister van VWS is het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM bezig met het treffen van voorbereidingen voor de invoering van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma per 1 april 2023. Voor de uitvoering van de NIPT in het reguliere programma is een vergunning op grond van de WBO vereist. De Regionale Centra voor Prenatale Screening hebben gezamenlijk een WBO-vergunning aangevraagd voor het continueren van het huidige aanbod van NIPT, maar dan zonder dat daar wetenschappelijk onderzoek aan gekoppeld is. De WBO-vergunning voor NIPT wordt gevraagd vanaf 1 april 2023. De informatievoorziening aan zwangere vrouwen over de nieuwe status van het NIPT-aanbod en eventuele begeleiding bij de beslissing (counseling) zal gaan plaatsvinden vanaf 1 maart 2023.

De minister vraagt de Gezondheidsraad om de vergunningaanvraag voor de implementatie van de NIPT in het reguliere programma van prenatale screening te toetsen aan de vergunningcriteria van de WBO.

In voorbereiding op de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma heeft de minister van VWS de Gezondheidsraad eerder al gevraagd om te adviseren over de wenselijkheid van het rapporteren van nevenbevindingen. In juli 2020 publiceerde de Gezondheidsraad het advies *Nevenbevindingen bij de niet-invasieve prenatale test (NIPT)*.⁴ De minister heeft het RIVM gevraagd dit advies

mee te nemen in de voorbereidingen die nu worden getroffen voor de invoering van de NIPT.

1.3 Getoetste WBO-criteria

Bij deze vergunningaanvraag is sprake van een bevolkingsonderzoek, zoals bedoeld in de WBO (zie kader Reikwijdte WBO op de volgende pagina):

- Er is sprake van aanbod van geneeskundig onderzoek: zwangere vrouwen krijgen prenatale screening met de NIPT aangeboden.
- Het aanbod is gericht aan een categorie van de gehele bevolking: zwangere vrouwen.
- Met het onderzoek worden risico-indicatoren voor trisomieën 21, 18 en 13 opgespoord: voor de afwijking is geen behandeling of preventie mogelijk.
- Het onderzoek gebeurt mede ten behoeve van de zwangere vrouwen: vrouwen krijgen de onderzoeksresultaten en adviezen te horen en na een afwijkende test kan nader onderzoek volgen. Het onderzoek biedt zwangere vrouwen een geïnformeerde keuze waarmee ze reproductieve handelingsopties krijgen.

Voor het verrichten van dit bevolkingsonderzoek is een vergunning vereist, omdat er gezocht wordt naar (ernstige) aangeboren afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is.



De commissie heeft de aanvraag getoetst aan de eisen die de WBO stelt aan bevolkingsonderzoek waarvoor een vergunning is vereist (zie kader WBO-criteria vergunning op de volgende pagina). Het advies van de commissie heeft betrekking op de:

- wetenschappelijke deugdelijkheid (hoofdstuk 3);
- nut-risicoverhouding (hoofdstuk 4);
- overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen (hoofdstuk 5).

In hoofdstuk 6 gaat de commissie in op de bijzondere omstandigheden die dit bevolkingsonderzoek rechtvaardigen. In hoofdstuk 7 geeft de commissie haar advies.

De commissie heeft een hoorzitting gehouden waarin verschillende deskundigen die betrokken zijn bij het uitvoeren van NIPT binnen TRIDENT-2 of deskundig zijn op het terrein van screening en het omgaan met nevenbevindingen hun zienswijze en ervaringen kenbaar konden maken. Het verslag van de hoorzitting zal gepubliceerd worden op www.gezondheidsraad.nl.

Reikwijdte WBO

De WBO definieert bevolkingsonderzoek als ‘geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.’

(artikel 1, onder c WBO)

De WBO wijst de volgende bevolkingsonderzoeken aan als vergunningplichtig:

- bevolkingsonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling (röntgenstralen);
- bevolkingsonderzoek naar kanker;
- bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen preventie of behandeling mogelijk is.

(artikel 2, eerste lid WBO)

Reikwijdte Besluit bevolkingsonderzoek

Het Besluit bevolkingsonderzoek stelt bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is aanvullende eisen aan de informatieverstrekking (art.3), onderzoek met wilsonbekwamen (art. 2), en de vergunningaanvraag (artikel 4 en 5 Besluit bevolkingsonderzoek).



WBO-criteria vergunning

Een vergunning wordt geweigerd indien:

- het bevolkingsonderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is;
- het bevolkingsonderzoek niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen;
- het te verwachten nut van het bevolkingsonderzoek niet opweegt tegen de risico's daarvan voor de gezondheid van de te onderzoeken personen.

(artikel 7, eerste lid WBO)

Bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is kan een vergunning worden geweigerd indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert.

(artikel 7, tweede lid WBO).

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt een vergunning slechts verleend indien bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven.

(artikel 7, derde lid WBO)



02 over de vergunningaanvraag

2.1 Prenatale screening

Bij elke zwangerschap bestaat er een kans dat ouders een kind krijgen met een aangeboren afwijking. Dit zijn vaak erfelijke afwijkingen waarvan een deel chromosomaal is. Prenatale screening op aangeboren afwijkingen heeft tot doel de zwangere vrouwen die dat wensen tijdig te informeren over de eventuele aanwezigheid van één of meer aangeboren afwijkingen en op die manier reproductieve handelingsopties aan te bieden.¹ Dat betekent dat zij de mogelijkheid krijgen om een geïnformeerde keuze te maken om de zwangerschap uit te dragen of te beëindigen. Aanstaaende ouders kunnen momenteel laten testen op de mogelijke aanwezigheid in hun ongeboren kind van een aantal (ernstige) afwijkingen, zie tabel 1.

Tabel 1 Aanbod van prenatale screening

Screening	Wanneer	Waarop	Aangeboden in het kader van wetenschappelijk onderzoek
NIPT	Vanaf 10 ^{de} week	Trisomie 21, 18 en 13	Tot 1 april 2023
13 wekenecho	Vanaf week 12+3 t/m 14+3	Lichamelijke afwijkingen	Ja
20 wekenecho	Vanaf week 18 tot 21	Lichamelijke afwijkingen	Nee

2.2 NIPT

Tijdens de zwangerschap kan er gescreend worden op drie chromosomale afwijkingen: trisomie 21, 18 en 13. Deze aangeboren afwijkingen kunnen worden opgespoord met behulp van de NIPT. Dit gebeurt nu nog in het kader van het wetenschappelijk onderzoek TRIDENT-2. De NIPT kan nu vanaf 11 weken en na 1 april 2023 vanaf 10 weken zwangerschap worden uitgevoerd.

Gemiddeld zijn er zo'n 174.000 zwangere vrouwen per jaar in Nederland. In 2022 waren dat er 168.00 en in 2020 179.188. In 2020 stemden 92% van de zwangere vrouwen in met een counselingsgesprek (166.347/179.188) waarvan er uiteindelijk 91.658 (51,2%) kozen voor de NIPT.⁵ Deelname aan de NIPT neemt toe per leeftijdscategorie, zie tabel 2.

NIPT als test voor chromosoomafwijkingen is gebaseerd op *massive parallel sequencing* (ook wel *next generation sequencing*). Met deze test wordt celvrij DNA (cfDNA) onderzocht dat afkomstig is van de placenta. Dit placentair cfDNA, dat circuleert in het bloed van de zwangere vrouw, kan worden geanalyseerd op mogelijke chromosoomafwijkingen bij de foetus.

Het cfDNA wordt onderzocht met *whole genome sequencing*, dat wil zeggen dat de *sequencing* wordt uitgevoerd op fragmenten van het



gehele genoom. Hierna wordt de verkregen data geanalyseerd op mogelijke afwijkingen.

Tabel 2 NIPT-deelname* per leeftijdscategorie in 2020^{5,6}

Leeftijd	Percentage deelnemers per leeftijdsgroep
20-24 jaar	23,0%
30-34 jaar	45,1%
35-39 jaar	59,3%

* Informatie uit de vergunningaanvraag.

2.3 Scope prenatale screening met NIPT

De NIPT is gevalideerd voor het testen op de mogelijke aanwezigheid van trisomie 21, 18 en 13. De vergunning voor de TRIDENT-studies is afgegeven voor screening op deze drie trisomieën. Ook de vergunningaanvraag voor het opnemen van NIPT in het reguliere screeningsprogramma behelst primair de screening op deze drie trisomieën. Bij een trisomie zijn er niet twee, maar drie chromosomen aanwezig in het genoom. Dat zorgt voor afwijkingen bij het kind. De ernst van de afwijkingen verschilt per kind.

Trisomie 21 (downsyndroom)

Kinderen met trisomie 21 hebben een verstandelijke beperking, die kan variëren van licht tot zeer ernstig. Ze ontwikkelen zich trager en beperkter dan kinderen zonder trisomie 21. Ook hebben mensen met het downsyndroom een verhoogde kans op een aantal lichamelijke afwijkingen en

gezondheidsproblemen zoals problemen met ademen, horen, zien en praten. Daarnaast hebben ze meer kans op infecties. Ongeveer de helft van de kinderen met trisomie 21 wordt geboren met een hartafwijking.⁷ In Nederland worden er per jaar ongeveer 250 kinderen met het downsyndroom geboren.⁸ De kans op een kind met trisomie 21 neemt toe met de leeftijd van de zwangere vrouw.

Trisomie 18 (edwardssyndroom)

Het edwardssyndroom (trisomie 18) komt veel minder vaak voor dan het downsyndroom. De meeste kinderen met trisomie 18 overlijden tijdens de zwangerschap of tijdens of direct na de geboorte. 5 tot 10% van de in Nederland levend geboren kinderen met het edwardssyndroom worden ouder dan 1 jaar. Kinderen met trisomie 18 hebben ernstige lichamelijke en verstandelijke beperkingen en zijn vrijwel allemaal te klein bij de geboorte. Van elke 10.000 kinderen die levend worden geboren, hebben ongeveer 4 kinderen het edwardssyndroom (0,04%).⁹ De kans op een kind met trisomie 18 neemt toe met de leeftijd van de zwangere vrouw.

Trisomie 13 (patausyndroom)

Het patausyndroom (trisomie 13) komt net als het edwardssyndroom minder vaak voor dan het downsyndroom. Van de levend geboren kinderen met het patausyndroom bereikt 6 tot 12% de eerste verjaardag.¹⁰ Kinderen met trisomie 13 hebben ernstige lichamelijke en verstandelijke beperkingen en zijn vrijwel allemaal te klein bij de geboorte. Van elke



10.000 kinderen die levend worden geboren, heeft 1 kind het patausyndroom (0,01%). De kans op een kind met trisomie 13 neemt toe met de leeftijd van de zwangere vrouw.

2.4 Opzet NIPT-programma

In de vergunningaanvraag wordt voorgesteld de NIPT in het reguliere screeningsprogramma op een vergelijkbare manier aan te bieden als nu binnen TRIDENT-2. Hieronder volgt een beschrijving van het prenatale screeningsprogramma met NIPT waarvoor een vergunning wordt gevraagd.

Informatievoorziening en counseling vooraf

De verloskundig zorgverlener vraagt tijdens het eerste consult of de zwangere vrouw geïnformeerd wil worden over de mogelijkheid van prenatale screening op trisomie 21, 18 en 13 met de NIPT (het zogenoemde aankarten). Als de zwangere vrouw aangeeft daarover niet geïnformeerd te willen worden, dan stopt daar de informatie over dit aanbod van screening. Dit wordt aangetekend in het dossier van de zwangere vrouw. Er volgt dan geen counselingsgesprek.

Wanneer de zwangere vrouw aangeeft geïnformeerd te willen worden over prenatale screening, vindt een counselingsgesprek plaats met een gekwalificeerde counselor, meestal de verloskundige. Tijdens het counselingsgesprek verschaft de counselor de zwangere vrouw de

informatie en ondersteuning die nodig is om een geïnformeerde beslissing te kunnen nemen over het wel of niet deelnemen aan de prenatale screening met NIPT.

Met of zonder analysefilter

Bij de NIPT wordt DNA-materiaal van de placenta onderzocht met *whole genome sequencing*, waarbij in theorie verschillende afwijkingen van alle chromosomen geïdentificeerd kunnen worden. Er bestaat dus een kans dat met de NIPT ook andere chromosoomafwijkingen aan het licht komen dan trisomie 21, 13 en 18. Omdat in TRIDENT-2 de screening alleen gericht is op trisomie 21, 13 en 18, worden alle andere bevindingen in de studie aangeduid als nevenbevindingen. Ook in de vergunningaanvraag worden alle andere bevindingen dan trisomie 21, 18 en 13 nevenbevindingen genoemd.

Tijdens de counseling wordt aan de zwangere vrouwen gevraagd of ze geïnformeerd willen worden over nevenbevindingen. De uitvoering van de NIPT wordt daarop afgestemd. Bij de keuze voor een NIPT zonder de kans op informatie over nevenbevindingen wordt een analysefilter gebruikt. Door het filter zijn alleen afwijkingen zichtbaar op chromosoom 21, 18 en 13. De andere chromosomen worden door het filter afgeschermd. Dit is de zogenoemde *targeted approach*. Bij de keuze voor een NIPT met de kans op informatie over eventuele nevenbevindingen wordt tijdens de analyse geen filter gebruikt en is het NIPT-resultaat van



alle autosomen zichtbaar. Dit wordt ook wel genoombrede NIPT (*whole genome approach*) genoemd.

De geslachtschromosomen worden niet zichtbaar gemaakt. Het geslacht en ook afwijkingen van de geslachtchromosomen worden met de NIPT dus niet geanalyseerd.

Uitslag

Bij een NIPT-uitslag die wijst op trisomie 21, 18 of 13 wordt de zwangere vrouw gebeld door de counselor. De counselor verwijst de zwangere vrouw als zij dat wil naar een Centrum voor Prenatale Diagnostiek waar zij wordt geïnformeerd over de mogelijkheden tot vervolgonderzoek.

Dat vervolgonderzoek, dat plaatsvindt in het Centrum voor Prenatale Diagnostiek, bestaat meestal uit invasieve diagnostiek met een vlokken-test of een vruchtwaterpunctie en/of een echo.

Als er sprake is van een nevenbevinding dan wordt de zwangere vrouw hierover geïnformeerd door de klinisch geneticus. De klinisch geneticus informeert de zwangere vrouw vervolgens over de mogelijke betekenis van de nevenbevinding en de mogelijkheden voor vervolgonderzoek.

Wanneer bij vervolgonderzoek blijkt dat er inderdaad sprake is van trisomie 21, 18 of 13, of een andere afwijking in het geval van een nevenbevinding, dan heeft de zwangere vrouw twee opties: de zwangerschap continueren of beëindigen.



03 wetenschappelijke deugdelijkheid

Een eerste vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek wetenschappelijk deugdelijk moet zijn. Hierbij gaat het om de vraag of de test betrouwbaar en precies genoeg is. De commissie is positief over de testeigenschappen van de NIPT.

3.1 Beoordeelde testeigenschappen

De commissie bespreekt in dit advies vier testeigenschappen: de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en de negatief voorspellende waarde. De sensitiviteit wordt ook wel de gevoeligheid genoemd en betreft de mate waarin de test daadwerkelijk de foetussen met trisomie opspoot. De specificiteit gaat over de vraag in hoeverre bij foetussen zonder trisomie de testuitslag inderdaad negatief is.

De positief voorspellende waarde (PVW) van een test betreft de kans dat er bij een positieve uitslag daadwerkelijk sprake is van trisomie 21, 18 of 13. Bij de PVW speelt niet alleen de sensitiviteit van de test een rol, maar ook hoe vaak een afwijking voorkomt. Een lagere prevalentie resulteert in een lagere PVW. De negatief voorspellende waarde (NVW) is kans dat de foetus inderdaad geen trisomie 21, 13 of 18 heeft bij een negatieve uitslag.

3.2 Resultaten TRIDENT-2

Bovengenoemde testeigenschappen voor de NIPT zijn in de Nederlandse populatie onderzocht in TRIDENT-2. Tijdens TRIDENT-2 kregen in de periode april 2017 en april 2019 149.318 zwangere vrouwen een NIPT-uitslag. TRIDENT-2 had in die periode een deelnamegraad van 43%.¹¹

De resultaten van TRIDENT-2 laten in de algemene populatie goede testkarakteristieken zien van de NIPT. Met algemene populatie wordt hier bedoeld: zwangere vrouwen die vooraf geen verhoogd risico hebben op het krijgen van een kind met trisomie 21, 18 of 13.^{12,13}

De sensitiviteit van de NIPT is hoog. Dat geldt ook voor de specificiteit, zie tabel 3.^{12,13}

Tabel 3 Testkarakteristieken van de NIPT in TRIDENT-2 ^{5,11-13}

Eigenschap	Aantallen	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13
Zwangeren in 2017	173.244			
NIPT 2017/18	73.239	239	49	55
NIPT met filter	16.421 (22%)			
NIPT zonder filter	56.818 (78%)			
Invasieve test na een positieve testuitslag	294	223	48	23
Sensitiviteit		98% (95-99)	91% (79-97)	100% (87-100)
Specificiteit		99,9%	99,8%	99,9%
PVW		96% (93-98)	98% (87-100)	53% (43-63)
NVW		100%	100%	100%



De PVW van de NIPT is ook hoog. Dat betekent dat de kans heel groot is dat zwangere vrouwen met een positieve NIPT-uitslag bij vervolgonderzoek bevestigd krijgen dat er inderdaad sprake is van een trisomie 21 en 18 bij de foetus. Voor trisomie 13 is die kans 53%. Uitgesplitst naar leeftijdsgroep zou de PVW voor jongere vrouwen nog steeds hoog zijn, maar lager dan voor vrouwen uit hogere leeftijdsgroepen, omdat trisomie 21, 18 en 13 vaker voorkomen bij foetussen van oudere vrouwen.

De negatief voorspellende waarde voor de hele groep zwangere vrouwen is nagenoeg 100%. Daarom is bij een negatieve uitslag geen vervolgonderzoek nodig. De kans dat na een negatieve NIPT-uitslag alsnog blijkt dat de foetus trisomie 21, 13 of 18 heeft, is nagenoeg 0.



04 nut-risicoverhouding

Een bevolkingsonderzoek moet volgens de WBO een gunstige nut-risicoverhouding hebben. Dat betekent dat het te verwachten nut moet opwegen tegen de mogelijke risico's voor de zwangere vrouwen. Volgens de commissie weegt het individuele nut van de NIPT voor het opsporen van trisomie 21, 18, 13 en foetale structurele chromosoomafwijkingen (SA's) voldoende op tegen de individuele belasting en de risico's voor de zwangere vrouw en de foetus. Belangrijke voorwaarde voor een gunstige nut-risicoverhouding is dat bevindingen die zeldzame autosomale trisomieën (RAT's) betreffen niet worden gerapporteerd en dat nevenbevindingen die complex afwijkende profielen (CAP's) betreffen, net als in TRIDENT-2, altijd worden gerapporteerd.

4.1 Nut

4.1.1 Algemeen

Met prenatale screening met de NIPT worden zwangere vrouwen die dat wensen tijdig geïnformeerd over de eventuele aanwezigheid van trisomie 21, 18 of 13 bij de foetus. Op die manier krijgen zij reproductieve handelingsopties aangeboden. Dit betekent dat zij de mogelijkheid krijgen om een geïnformeerde keuze te maken om de zwangerschap te beëindigen of uit te dragen en zich voor te bereiden op het mogelijke overlijden van de foetus in de baarmoeder of op de komst van een kind met trisomie 21, 18 of 13.

4.1.2 Vergeleken met combinatietest

In TRIDENT-2 zijn de NIPT en de combinatietest met elkaar vergeleken. De NIPT bleek beter te presteren dan de combinatietest voor prenatale screening op trisomie 21, 18 en 13.^{12,13} De combinatietest wordt sinds oktober 2021 niet meer aangeboden aan zwangere vrouwen, omdat de deelname aan deze test inmiddels te laag was om de kwaliteit nog te garanderen.¹³ Door de goede testkarakteristieken van de NIPT zal er in vergelijking met de combinatietest veel minder vaak invasieve vervolgdagnostiek nodig zijn. Zowel bij een vlokcentest als bij een vruchtwaterpunctie bestaat er een gering risico op complicaties, waarvan de ernstigste een iatrogene miskraam is.² Een iatrogene miskraam is een miskraam die door medisch handelen is veroorzaakt.

De NIPT brengt ten opzichte van de combinatietest minder foutpositieve testuitslagen met zich mee. Hierdoor worden minder vrouwen ten onrechte ongerust gemaakt door een afwijkende (positieve) testuitslag die na vervolgonderzoek niet blijkt te kloppen.^{12,13}

De NIPT kan ook eerder in de zwangerschap plaatsvinden dan de combinatietest, waardoor zwangere vrouwen sneller duidelijkheid kunnen verkrijgen. Zwangere vrouwen hebben daardoor meer tijd voor de keuze over het al dan niet ondergaan van vervolgonderzoek en – in het geval van bevestiging van een afwijkende NIPT-uitslag – over het al dan niet uitdragen van de zwangerschap.



4.2 Risico's

4.2.1 Onzekerheid na afwijkende uitslag

Een positieve uitslag van de NIPT – het risico op het krijgen van een kind met trisomie 21, 18 of 13 is verhoogd - kan leiden tot een periode van onzekerheid en spanning bij zwangere vrouwen. Dit heeft een nadelige invloed op de zwangerschapsbeleving.^{13,14,25} Zekerheid over de aanwezigheid van trisomie 21, 18 en 13 kan bij de NIPT net als bij de combinatie-test pas worden verkregen na een vlokcentest of vruchtwaterpunctie. Soms is de zwangerschap nog niet ver genoeg gevorderd om direct vervolgdagnostiek te doen. Ook zijn er soms redenen om te kiezen voor vruchtwaterpunctie in plaats van de vlokcentest. Deze test kan pas worden uitgevoerd vanaf 15 weken zwangerschap. Dit brengt een langere periode van onzekerheid en spanning met zich mee voor zwangere vrouwen.

4.2.2 Kans op testfalen

Het deel van het DNA in het maternale bloed is afkomstig van de placenta en wordt foetale fractie genoemd. De foetale fractie omvat het hele genoom van de foetus. De omvang van de foetale fractie verschilt tussen zwangere vrouwen en neemt toe gedurende de zwangerschap. Wanneer de foetale fractie te laag is, is er een kleine kans dat de test mislukt (falende test) of een fout-negatieve uitslag geven (de uitslag is niet afwijkend, maar de foetus heeft wel een chromosomale afwijking). Bij testfalen kan de test in de meeste gevallen worden overgedaan en

wordt er voor de tweede keer wel een testuitslag verkregen, die in de meeste gevallen correct is.

De NIPT werd in TRIDENT-2 vanaf 11 weken zwangerschap aangeboden, wanneer de foetale fractie meestal hoog genoeg is. In het eerste jaar van TRIDENT-2 mislukte de test bij 1% van de zwangere vrouwen (766/73.239) door een te lage foetale fractie of vanwege een technische oorzaak.^{12,13} Aan 0,5% van de zwangere vrouwen (361/73.239) kon van de test geen NIPT-uitslag worden gegeven omdat er iets mis was gegaan bij de afname van het bloed of het transport van het bloedmonster.^{12,13} Bij 86% van de zwangere vrouwen (880/1.127) met een mislukte NIPT kon er na herhaling van de test wel een uitslag worden gegeven.

4.2.3 Routinisering

Met routinisering van de NIPT wordt bedoeld dat het aanbod wordt gepresenteerd als een gewoon onderdeel van de zwangerschapszorg, waardoor deelname als vanzelfsprekend wordt gezien. Zorgen over deze routinisering zijn onder andere ontstaan door de goede test-eigenschappen en de veiligheid van de NIPT en de eenvoud van de test. Dat kan als gevolg hebben dat zwangere vrouwen zich onvoldoende realiseren dat de NIPT mogelijk ingrijpende en moeilijke vervolgbeslissingen met zich mee kan brengen. Ook om die reden is een goede counseling van belang.



Binnen TRIDENT-2 is onderzoek gedaan naar de routinisering van de NIPT.^{13,16,18} Daaruit blijkt dat 75,5% van de zwangere vrouwen die ook meedeed aan het kwalitatieve onderzoek een geïnformeerde keuze maakte over de deelname aan screening op trisomie 21, 18 en 13 met de NIPT. De voornaamste redenen om te kiezen voor de NIPT waren het krijgen van geruststelling dat het kind geen syndroom heeft (26%) en zoveel mogelijk informatie willen krijgen over de gezondheid van het kind (23%).^{13,18} De meerderheid van de zwangere vrouwen ervaarde geen druk van hun omgeving (88%) of van de verloskundig zorgverlener (97%) om deel te nemen aan de screening.^{13,17} Ruim de helft van de zwangere vrouwen nam niet deel aan de prenatale screening met NIPT. Hiermee lijkt er geen sprake te zijn van verdergaande routinisering ten opzichte van de combinatietest en de invasieve genetische testen.

4.2.4 Discriminatie

Binnen de samenleving is er ook kritiek op het reguliere landelijke aanbod van prenatale screening. Een dergelijk programma zou uitdrukken dat mensen met een (ernstige) aangeboren afwijking als trisomie 21, 18 en 13 niet of minder welkom zijn in de samenleving. De Gezondheidsraad heeft steeds en herhaaldelijk betoogd dat deze kritiek onterecht is zolang de screening niet wordt aangeboden met als doel het aantal geboorten van kinderen met aangeboren afwijkingen te verminderen.¹ Uit de wijze van aanbieden van de screening moet duidelijk blijken dat het doel van de screening is zwangere vrouwen handelingsopties te bieden. Dit kan

bijvoorbeeld blijken uit hoe de screening wordt gepresenteerd (als keuze waarover moet worden nagedacht en niet als een routinetest), hoe de uitslag aan zwangere vrouwen wordt gerapporteerd, en de verrichte inspanningen om deelnemers in staat te stellen een eigen en weloverwogen keuze te maken.¹ Dit laatste veronderstelt ook dat goede zorg voor mensen met aangeboren afwijkingen en verstandelijke beperkingen gewaarborgd is.

In dit kader wil de commissie opnieuw onder de aandacht brengen dat de Gezondheidsraad er in het advies *Prenatale screening* uit 2016 voor gepleit heeft om te spreken van ‘screening op chromosomale afwijkingen’. Dat dekt het doel van de screening beter. Door het gebruik van de termen downsyndroom, edwardssyndroom en patausyndroom in de titel en het doel van de screening, kan onbedoeld de indruk worden gewekt dat kinderen met deze aandoeningen minder welkom zijn.¹

4.3 Nevenbevindingen

De commissie vindt het de verantwoordelijkheid van de aanbieder om te bepalen hoe een screeningsprogramma wordt uitgevoerd, en hierbij te kiezen voor die screeningsmethode met een zo gunstig mogelijke nut-risicoverhouding. Binnen TRIDENT-2 kunnen zwangere vrouwen nu kiezen voor een analysefilter dat andere afwijkingen dan op chromosoom 21, 18 en 13 afschermt. Deze keuze maakt de beslissing over deelname aan de NIPT en de counseling nog complexer en ingewikkelder dan hij al



is. Bovendien leidt de keuze tot verschillen in de uitvoering die zoveel mogelijk vermeden moeten worden in reguliere screeningsprogramma's, zoals de Gezondheidsraad in eerdere adviezen heeft gesteld.¹⁹

Het uitgangspunt is een uniforme uitvoering die op een voor iedereen toegankelijke en begrijpelijke manier gecommuniceerd kan worden. Dat de Gezondheidsraad in 2017 adviseerde om de NIPT met *en* zonder analysefilter aan te bieden, kwam doordat het TRIDENT-2-onderzoek deels gericht was op het verkrijgen van inzicht in het effect van analysefilters.¹⁹ De raad verbond hier wel de voorwaarde aan dat ook onderzoek gedaan werd naar de mate waarin nevenbevindingen voorkomen en de gevolgen hiervan voor de zwangere vrouwen.¹⁹

De Gezondheidsraad heeft zich altijd op het standpunt gesteld dat bij gelijkwaardige screeningsalternatieven er gekozen moet worden voor de test met de minste kans op nevenbevindingen.^{19,20} Omdat de prenatale screening met NIPT op dit moment alleen gericht is op trisomie 21, 18 en 13, worden binnen TRIDENT-2 alle andere bevindingen aangeduid als nevenbevinding. In 2020 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om bij opname van de NIPT in het landelijke prenatale screeningsprogramma een genoombrede techniek te gebruiken, omdat deze techniek het mogelijk maakt om de prenatale screening in de toekomst ook te richten op andere ernstige chromosomale aandoeningen.⁴ Ook kennis over andere ernstige structurele genetische chromosoomafwijkingen bij de

foetus kan vrouwen immers reproductieve handelingsopties bieden en valt daarmee binnen het doel van prenatale screening.

Op basis van de in 2020 beschikbare data van TRIDENT-2 was er geen algemene uitspraak mogelijk over de verhouding tussen de voor- en nadelen van het rapporteren van bevindingen anders dan trisomie 21, 18 en 13.⁴ Hieronder gaat de commissie in op de recente resultaten van TRIDENT-2 die, zoals de Gezondheidsraad in 2020 adviseerde, gebruikt kunnen worden om de uitvoering van het screeningsprogramma met de NIPT en het hierbij behorende protocol voor het rapporteren van nevenbevindingen verder vorm te geven.

4.3.1 Nevenbevindingen in TRIDENT-2

In TRIDENT-2 (april 2017-april 2019) koos 74% van de zwangere vrouwen (110.739/149.318) voor de NIPT zonder analysefilter en voor het rapporteren van nevenbevindingen. Van hen kreeg 0,36% te horen dat er een nevenbevinding was gevonden (402/110.739).^{11,16} Dat is net iets minder, maar valt binnen dezelfde ordegrrootte, dan het aantal zwangere vrouwen dat te horen kreeg dat er (zeer) waarschijnlijk sprake was van een trisomie 21, 18 of 13 bij de foetus (730/149.318; 0,49%).¹¹

Bevinding in foetus, placenta of zwangere vrouw

Een bevinding bij de NIPT anders dan trisomie 21, 18 en 13 kan een aanwijzing zijn voor een pathogene chromosoomafwijking. Indien deze



pathogene chromosoomafwijking in de foetus aanwezig is, is er meestal sprake van een ernstig gezondheidsprobleem zoals (een) aangeboren afwijking(en) en/of een verstandelijke handicap. Wanneer de chromosoomafwijking alleen in de placenta aanwezig is, bestaat een verhoogde kans op disfunctioneren van de placenta met als mogelijk gevolg foetale groei problemen en/of zwangerschapscomplicaties, zoals pre-eclampsie. Daarnaast kan een bevinding bij de NIPT een aanwijzing zijn voor een verworven of aangeboren aandoening bij de zwangere vrouw.

Met de NIPT is vaak geen onderscheid te maken tussen een chromosoomafwijking die alleen aanwezig is in de placenta, een chromosoomafwijking die ook in de foetus aanwezig is of een afwijking die duidt op een aandoening bij de zwangere. Om dit vast te stellen is bijna altijd een vruchtwaterpunctie of een vlokentest nodig. In TRIDENT-2 bleek na vervolgonderzoek bij een nevenbevinding, dat in 22% van de gevallen de afwijking bij de foetus aanwezig was, bij 53% in de placenta en bij 25% ging het om een aandoening bij de zwangere.¹¹

Drie typen bevindingen: structurele chromosoomafwijkingen, RAT's en CAP's

NIPT-bevindingen kunnen op basis van de aard van de chromosoomafwijking worden onderverdeeld in drie typen:¹¹ structurele chromosoom-

afwijkingen, zeldzame autosomale trisomieën (*rare autosomal trisomies*, hierna: RAT's) en complex afwijkende profielen (CAP's).⁴

Structurele chromosoomafwijkingen

In TRIDENT-2 was 47% van de bevindingen anders dan trisomie 21, 18 en 13 een structurele chromosoomafwijking (188/402). Structurele chromosoomafwijkingen betreffen deleties en duplicaties van delen van chromosomen. Van de 188 structurele chromosoomafwijkingen werd 34% na vervolgdagnostiek ook bij de foetus gevonden (64/188).¹¹ Daarvan waren er 52 pathogeen (52/64). In al die gevallen werd de bevinding geassocieerd met een chromosomale afwijking die in ernst op zijn minst vergelijkbaar is met trisomie 21, 18 en 13.

RAT

Bij 49% van de gevonden bevindingen in TRIDENT-2 die anders waren dan trisomie 21, 18 en 13 was sprake van RAT's (196/402).¹¹ RAT's zijn trisomieën op andere chromosomen dan 21, 18 en 13. Deze zeldzame trisomieën zijn alleen als zogeheten mozaïek of als uniparentale disomie (UPD) verenigbaar met het leven. Bij mozaïeken is niet de hele foetus aangedaan en soms alleen (een deel van) de placenta. Bij een UPD is de trisomie niet in alle weefsels van de foetus aanwezig, waardoor niet te voorspellen is wat de afwijkingen bij het kind zullen zijn.



Bij 7,6% van de (15/196) gevonden RAT's bleek er een aanwijzing te zijn voor een aangeboren afwijking bij de foetus. Bij negen foetussen bleek het om een pathogene afwijking te gaan.¹¹ Bij 91,3% van de RAT's bleek dit niet zo te zijn (179/196).¹¹

Een chromosoomafwijking uitsluitend in de placenta heet een *confined placental mosaicism* (CPM). Van een bepaald CPM-type is vastgesteld dat ze kunnen leiden tot het disfunctioneren van de placenta. Dat kan weer leiden tot slechtere zwangerschapsuitkomsten of zwangerschapscomplicaties, zoals pre-eclampsie groeiachterstand en een laag geboortegewicht of een anderszins nadelige klinische uitkomst. De kans op één of meer van deze complicaties is gemiddeld 53%.^{4,28} Met de NIPT is niet vast te stellen om welke type CPM het gaat. Om dit vast te stellen is altijd vervolgdagnostiek noodzakelijk. Bij een CPM-type dat kan wijzen op het disfunctioneren van de placenta zijn extra zwangerschapscontroles, groei-echo's en counseling over de bloedverdunner Ascal[®] en calcium voor het verlagen van het risico op pre-eclampsie geadviseerd.^{4,28} Er zijn echter geen sterke aanwijzingen dat deze handelingsopties de zwangerschapsuitkomst verbeteren. Het is bijvoorbeeld onduidelijk of Ascal[®] het risico op pre-eclampsie vermindert bij zwangere vrouwen met een hoog risico op het ontwikkelen van pre-eclampsie, maar zonder pre-eclampsie in de voorgeschiedenis.²²

CAP

Bij 4% van de bevindingen die in TRIDENT-2 werden gerapporteerd en die geen trisomie 21, 18 en 13 betroffen was sprake van CAP's (18/402). CAP's kunnen wijzen op (al dan niet kwaadaardige) aandoeningen bij zwangere vrouwen, bijvoorbeeld een myoom, een vitamine B12-tekort, of een vorm van kanker.^{11,23}

Tabel 4 PVW van de NIPT in TRIDENT-2 voor structurele chromosoomafwijkingen, RAT's en CAP's vergeleken met trisomie 21, 18 en 13¹¹

Type bevinding	Absolute aantallen per 100.000 zwangerschappen	PVW op basis van resultaten TRIDENT-2
T21	337	96%
T18	79	98%
T13	73	53%
Structurele chromosoomafwijking	170	44%
RAT	177	8%
CAP	16	

4.3.2 Voorwaarden rapporteren nevenbevindingen

In het advies uit 2020 heeft de Gezondheidsraad voorwaarden geformuleerd voor het rapporteren van nevenbevindingen bij de NIPT, mede op basis van eerdere adviezen over kansbepalende testen voor zwangere vrouwen. Het moet gaan om een ernstige afwijking en de afwijkende bevinding moet zeker of zeer waarschijnlijk ziekte veroorzaken die – indien bevestigd met vervolgonderzoek – kan leiden tot ernstige gezondheidsproblemen bij het kind en informatie over de bevinding moet zinvolle (reproductieve) handelingsopties bieden aan zwangere



vrouwen.^{1,4,19,24} Deze strikte voorwaarden voor het rapporteren van nevenbevindingen zijn van belang omdat een bij afwijkende NIPT-uitslag vaak een vruchtwaterpunctie of vlokentest nodig is, waarbij een klein risico bestaat op een miskraam. Ook kunnen zwangere vrouwen door een afwijkende NIPT-uitslag voor kortere of langere tijd in onzekerheid verkeren.^{12,13,14,16} Uit onderzoek blijkt dat (de uitslag met betrekking tot) nevenbevindingen een grote psychologische impact heeft op zwangere vrouwen.^{12,13,14,16,25} In een enkel geval kan er pas duidelijkheid worden gegeven over een nevenbevinding na de geboorte van het kind. Zwangere vrouwen ervaren meer stress en ongerustheid bij NIPT-uitslagen die kunnen wijzen op (ernstige) nevenbevindingen.^{12,13,14,16,25} Bij 58% van de zwangere vrouwen met een dergelijke uitslag had dit een negatieve invloed op de zwangerschapsbeleving en 28% gaf aan dat hierdoor de binding met het kind moeilijker was.¹³

Protocol Nevenbevindingen

Vooruitlopend op de opname van de NIPT binnen het reguliere prenatale screeningsprogramma is er door de werkgroep Nevenbevindingen NIPT een protocol opgesteld voor het rapporteren van andere bevindingen dan trisomie 21, 18 en 13 – mede op basis van het Gezondheidsraadadvies uit 2020.²⁶ Volgens dit protocol worden alle bevindingen die wijzen op een structurele chromosoomafwijking bij de foetus altijd gerapporteerd aan de zwangere vrouw. Structurele chromosoomafwijkingen die duidelijk een maternale oorsprong hebben worden niet gerapporteerd omdat uit de

TRIDENT-studies blijkt dat deze bevindingen geen (duidelijke) klinische relevantie hebben, of tot een mild ziektebeeld leiden, waarvoor geen preventie of behandeling mogelijk of aangewezen is. RAT's en de CAP's worden volgens het protocol altijd teruggekoppeld.²⁶

4.3.3 Rapporteren andere bevindingen dan trisomie 21, 18 en 13

Altijd rapporteren: NIPT-uitslagen die wijzen op een foetale structurele chromosoomafwijking

De NIPT is op dit moment alleen gericht op trisomie 21, 18 en 13. Dit is vanuit historisch perspectief te verklaren: de NIPT werd wetenschappelijk onderzocht als alternatief voor de combinatietest. De combinatietest en de daarvoor gebruikte triplettest konden geen andere (ernstige) chromosomale afwijkingen opsporen. Op voorhand zijn er volgens de commissie geen fundamentele ethische en juridische bezwaren om met NIPT ook te screenen op ernstige chromosomale afwijkingen die zwangere vrouwen reproductieve handelingsopties bieden. Dit vraagt echter wel om een zorgvuldige afweging.

De commissie is van mening dat structurele chromosoomafwijkingen voldoen aan de voorwaarden zoals geformuleerd in het Gezondheidsraadadvies uit 2020. Structurele chromosoomafwijkingen die terug worden gevonden bij de foetus worden geassocieerd met ernstige afwijkingen. Kennis over een structurele chromosoomafwijking bij de



foetus biedt zwangere vrouwen reproductieve handelingsopties, net als bij trisomie 21, 18 en 13. De commissie gaat er daarom vanuit dat zwangere vrouwen die willen weten of de foetus mogelijk trisomie 21, 18 of 13 heeft, ook willen weten of de foetus mogelijk een andere structurele chromosoomafwijking heeft met ten minste even ernstige gevolgen als trisomie 21, 18 en 13.¹³ De PVW van de NIPT voor de foetale structurele chromosoomafwijkingen is bijna gelijk aan die voor trisomie 13, zie tabel 4. Daarmee acht de commissie de nut-risicoverhouding voor de screening op structurele chromosoomafwijkingen gezien de ernst van de afwijkingen bij de foetus even gunstig als bij trisomie 13 en dus gunstig genoeg om standaard te rapporteren aan de zwangere vrouwen, zoals dat ook gebeurt met trisomie 21, 18 en 13.

Niet rapporten: NIPT-uitslagen die wijzen op een RAT

Op basis van de recente resultaten uit TRIDENT-2 is de commissie van oordeel dat het rapporteren van RAT's niet voldoet aan de voorwaarden zoals eerder geformuleerd door de Gezondheidsraad. Bijna de helft (49%) van alle gevonden nevenbevindingen bij de NIPT is een RAT (196/402). Een gering aantal hiervan kan na een vruchtwaterpunctie en vlokentest worden bevestigd in de foetus (9/196). Het merendeel van de RAT's blijkt een CPM. Uit TRIDENT-2 bleek dat zwangere vrouwen die een RAT kregen gerapporteerd, die achteraf een CPM bleek te zijn, vaker spijt en negatieve ervaringen hadden met de prenatale screening met de NIPT dan andere vrouwen met een positieve NIPT-uitslag.^{13,14} Ook blijken

counselors het counselen over de mogelijke nevenbevindingen een (grote) uitdaging te vinden.²⁷ Kennis over CPM's biedt (zeer) weinig handelingsopties aan zwangere vrouwen. Ook is er wetenschappelijk nog onvoldoende bekend over in hoeverre kennis over een CPM daadwerkelijk van meerwaarde is voor betere zwangerschapsuitkomsten. De commissie is daarom van oordeel dat de voordelen van het rapporteren van RAT's niet opwegen tegen de nadelen.

Altijd rapporteren: CAP's

De commissie is van oordeel dat complex afwijkende profielen, net als nu in TRIDENT-2, altijd moeten worden gerapporteerd aan de zwangere vrouw omdat deze afwijkingen kunnen wijzen op mogelijk behandelbare kwaadaardige aandoeningen bij de zwangere vrouw, zoals bepaalde vormen van kanker.²³ Het rapporteren van deze nevenbevindingen levert potentieel gezondheidsvoordeel op voor de zwangere vrouwen, omdat het verdere gezondheidsschade kan voorkomen.²³

Geen geslachtsbepalingen

Het is verboden om zonder vergunning uit DNA-materiaal het geslacht te bepalen van de foetus (art. 1 Regeling aanwijzing bijzondere verrichtingen). In TRIDENT-2 worden de geslachtschromosomen niet zichtbaar gemaakt. Het geslacht wordt met de NIPT dus niet geanalyseerd. De commissie adviseert dit in het screeningsprogramma



te handhaven om geslachtselectie op niet-medische gronden te ontmoedigen.



05 overeenstemming wettelijke regels medisch handelen

Een derde vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek moet overeenstemmen met de wettelijke regels voor medisch handelen, zoals de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en relevante privacywetgeving, zoals de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG). Het in de WGBO opgenomen recht betekent dat de aanbieder het recht op informatie (artikel 7:448 Burgerlijk Wetboek, BW), het toestemmingsvereiste (artikel 7:450 BW) en het recht op 'niet-weten' (artikel 7:449 BW) moet borgen. Dit vraagt om aanpassing van de informatie, counseling en de toestemming voor de verwerking van (bijzondere) persoonsgegevens.

5.1 Aankaarten

In het advies Prenatale screening uit 2016 heeft de Gezondheidsraad aanbevolen om te stoppen met het zogenoemde 'louter aankaarten', omdat dit op gespannen voet staat met het recht op informatie van zwangere vrouwen.¹ Bij het aankaarten wordt vrouwen enkel gevraagd of zij informatie over prenatale screening willen ontvangen. Als zij dat willen vindt er een counselingsgesprek plaats. Als prenatale screening alleen wordt 'aangekaart' en zwangere vrouwen niet worden geïnformeerd over het aanbod van prenatale screening, bestaat het risico dat zwangere

vrouwen op basis van onvolledige of incorrecte informatie een keuze maken om niet deel te nemen aan het screeningsprogramma.¹

De Gezondheidsraad heeft zich in dat advies uit 2016 op het standpunt gesteld dat zwangere vrouwen recht hebben op informatie over prenatale screening om een geïnformeerde keuze te kunnen maken om daar wel of niet gebruik van te maken. Bij de screening op trisomie 21, 18 en 13 wordt eerst gevraagd of zwangere vrouwen informatie willen ontvangen over prenatale screening. Pas als zij daarmee instemmen, wordt begonnen met informeren en counselen. Weliswaar hebben zwangere vrouwen het recht verschoond te blijven van (gezondheids)informatie waarop zij niet zitten te wachten (het recht op niet-weten), maar zij hebben ook het recht om tijdig over relevante informatie te beschikken over hun zwangerschap.¹ Om een aanbod van screening te kunnen accepteren of weigeren is informatie van essentieel belang. Bovendien zijn zwangere vrouwen vervolgens vrij in hun keuze om deel te nemen aan de prenatale screening. Dit wordt ook tijdens de counseling expliciet vermeld. Hiermee is het recht van zwangere vrouwen op niet-weten volgens de commissie voldoende geborgd.¹

5.2 Registeren Periodos

Het elektronische uitwisselingssysteem Periodos wordt gebruikt door de zorgverlener voor het registeren dat er is gecounseld, het aanvragen van de NIPT en het ontvangen van de uitslagen. De commissie is van oordeel dat op grond van de privacywetgeving hiervoor toestemming van



zwangere vrouwen is vereist. Binnen het screeningsprogramma wordt uitgegaan van veronderstelde toestemming voor de verwerking en uitwisseling van bijzondere persoonsgegevens. Het is belangrijk dat de counselor tijdens de counseling expliciet met de zwangere vrouw bespreekt dat gegevens van haar over de counseling en de prenatale screeningsonderzoeken worden verwerkt in Peridos, zodat zij de mogelijkheid heeft om daar bezwaar tegen te maken.



06 bijzondere omstandigheden

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt vergunning slechts verleend als 'bijzondere omstandigheden' daartoe aanleiding geven. Volgens de commissie zijn er voldoende bijzondere omstandigheden die het rechtvaardigen om de NIPT op te nemen in het reguliere programma voor prenatale screening. De NIPT biedt zwangere vrouwen na een goede counseling een geïnformeerde keuze die leidt tot beter doordachte 'reproductieve handelingsopties': mogelijkheden om zelf te beslissen over het wel of niet uitdragen van de zwangerschap bij vastgestelde (ernstige) afwijkingen bij de foetus.



07 advies

In dit advies heeft de Commissie Bevolkingsonderzoek in het kader van de WBO een vergunningaanvraag beoordeeld van de Regionale Centra voor Prenatale Screening. Het betreft een aanvraag voor de invoering van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma per 1 april 2023. Volgens de commissie voldoet de vergunningaanvraag aan de criteria.

De commissie adviseert de minister van VWS om de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:

- Zwangere vrouwen die voor de NIPT kiezen tijdens de counseling krijgen geen keuze voorgelegd over het wel of niet toepassen van een analysefilter. De NIPT wordt standaard uitgevoerd zonder analysefilter.
- De mogelijke aanwezigheid van trisomie 21, 18, 13 en structurele chromosoomafwijkingen bij de foetus worden standaard gerapporteerd aan de zwangere vrouw, omdat het hier (ernstige) klinisch relevante afwijkingen betreft. De nut-risicoverhouding voor de screening op deze afwijkingen is gunstig. Zwangere vrouwen wordt met het informeren over deze afwijkingen reproductieve handelingsopties geboden. Hierdoor gaan structurele chromosoomafwijkingen deel uitmaken van de prenatale screening met NIPT waardoor deze bevindingen niet (meer) als nevenbevindingen worden geclassificeerd.
- Nevenbevindingen die CAP's betreffen worden altijd gerapporteerd, omdat die kunnen wijzen op een maligne aandoening bij de zwangere vrouwen.

- Nevenbevindingen die RAT's betreffen worden niet gerapporteerd aan de zwangere vrouw en de verloskundige, omdat die informatie in veruit de meeste gevallen geen zinvolle handelingsopties biedt aan de zwangere vrouw.
- De informatievoorziening en counseling worden aangepast op bovenstaande punten.
- Er wordt tijdens de counseling besproken dat gegevens van de zwangere vrouw over de counseling en de prenatale screeningsonderzoeken worden verwerkt in Peridos.²¹

De commissie beveelt aan de screening voortaan aan te duiden als 'screening op ernstige chromosomale afwijkingen'. Ook adviseert de commissie om de prestaties en uitvoering van het programma, waaronder de counseling, goed te monitoren en periodiek te evalueren. Hiervoor is het essentieel om alle gerapporteerde NIPT-uitslagen en de resultaten van eventueel vervolgonderzoek te registreren.



literatuur

- ¹ Gezondheidsraad. *Prenatale screening* Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatie nr 2016/19.
- ² Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. *Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 16-26.
- ³ *Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Tweede Kamer der Staten-Generaal op 14 april 2022 over Structurele implementatie NIPT*. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid en Welzijn.
- ⁴ Gezondheidsraad. *Nevenbevindingen bij de niet-invasieve prenatale test (NIPT)*. Gezondheidsraad, 2020; publicatie nr. 2020/12.
- ⁵ Scientific Center for Quality of Healthcare. *Professionalsmonitor 2020 Prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom en het Structureel Echoscopisch Onderzoek*. Nijmegen: Atsma, F, Liefers, J, 2021.
- ⁶ Van der Meij KRM, de Groot-van Mooren M, Carbo EWS, Pieters MJ, Rodenburg W, Sistermans EA, et al. *Uptake of fetal aneuploidy screening after the introduction of the non-invasive prenatal test: A national population-based register study*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100(7): 1265-1272.
- ⁷ De Groot-van der Mooren MD, Scheerman BC, Rammeloo LAJ, van Wieringen H, van Wermeskerken AM, van der Plas R, et al. *Neonatal mortality and morbidity in Down syndrome in the time of prenatal aneuploidy testing: a retrospective cohort study*. *Eur J Pediatr* 2023; 182(1): 319-328.
- ⁸ Erfelijkheid.nl. *Downsyndroom (trisomie 21)*. <https://www.erfelijkheid.nl/ziektes/downsyndroom-trisomie-21>. Geraadpleegd: 13 februari 2023.
- ⁹ Erfelijkheid.nl. *Trisomie 18*. <https://www.erfelijkheid.nl/ziektes/trisomie-18>. Geraadpleegd: 13 februari 2023.
- ¹⁰ Erfelijkheid.nl. *Trisomie 13*. <https://www.erfelijkheid.nl/ziektes/trisomie-13>. Geraadpleegd: 13 februari 2023.
- ¹¹ Van Prooyen Schuurman L, Sistermans EA, Van Opstal D, Henneman L, Bekker MN, Bax CJ, et al. RIVM-CvB (unpaid). *Clinical impact of additional findings detected by genome-wide non-invasive prenatal testing: Follow-up results of the TRIDENT-2 study*. *Am J Hum Genet* 2022; 109(6): 1140-1152.
- ¹² Van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE, Stevens SJC, Bax CJ, Bekker MN, 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.
- ¹³ NIPT-consortium. *TRIDENT-2 studie Proefimplementatie van de niet-invasieve prenatale test als eerste screeningstest voor de detectie van foetaal trisomie 21, 18 en 13*. ZonMw, 2017-2023.



- ¹⁴ Henneman L, Macville M, Van Opstal D, Van der Ven J, Sistermans K, et al. *Het dilemma van de keuze*. Prenatale screening 2019: 7-10.
- ¹⁵ Bakeren et al. *Psychological impact of additional findings detected by genome-wide Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT): TRIDENT-2 study*. In voorbereiding
- ¹⁶ Van der Meij KRM, van de Pol QYF, Bekker MN, Martin L, Gitsels-van der Wal J, van Vliet-Lachotzki EH, et al. *Experiences of pregnant women with genome-wide non-invasive prenatal testing in a national screening program*. European Journal of Human Genetics 2022; Dec 9. doi:10.1038/s41431-022-01248-x.
- ¹⁷ 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
- ¹⁸ Karuna R M van der Meij, Annabel Njio, Linda Martin, Janneke T Gitsels-van der Wal, Mireille N Bekker, Elsbeth H van Vliet-Lachotzki, et al. *Routinization of prenatal screening with the non-invasive prenatal test: pregnant women's perspectives*. European Journal of Human Genetics 2022; 30(6): 661-668.
- ¹⁹ Gezondheidsraad. *Wet op het bevolkingsonderzoek: NIPT als eerste test voor de syndromen van Down, Patau en Edwards*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatie nr. 2016/10.
- ²⁰ Gezondheidsraad. *Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatie nr. 2014/13.
- ²¹ Garcia E, Henneman L, Wal JTG-vd, Martin L, Koopmanschap I, Bekker MN, et al. *Non-invasive prenatal testing (NIPT) and pregnant women's views on good motherhood: a qualitative study*. European Journal of Human Genetics 2023; 30(6): 669-675.
- ²² Federatie Medisch Specialisten. *Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap*. 2012-2023.
- ²³ Heesterbeek CJ, Aukema SM, Galjaard R-JH, Boon EMJ, Srebniak MI, Bouman K, et al. *Noninvasive Prenatal Test Results Indicative of Maternal Malignancies: A Nationwide Genetic and Clinical Follow-Up Study*. Journal of Clinical Oncology 2022; 40(22): 2426-2435.
- ²⁴ Gezondheidsraad. *Next generation sequencing in diagnostiek*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatie nr. 2015/01.
- ²⁵ Kristalijn SA, White K, Eerbeek D, Kostenko E, Grati FR, Bilardo CM. *Patient experience with non-invasive prenatal testing (NIPT) as a primary screen for aneuploidy in the Netherlands*. BMC Pregnancy and Childbirth 2022; 22(1): 782.
- ²⁶ Werkgroep. *Protocol nevenbevindingen bij de niet-invasieve prenatale test (NIPT)*. Den Haag: Werkgroep Nevenbevindingen NIPT, 2022.
- ²⁷ Martin L, et al. *Landelijke vragenlijst onderzoek 2018* (in voorbereiding); bijdrage prof, dr. L. Henneman tijdens de hoorzitting.



Commissie en geraadpleegd deskundigen^a

Samenstelling Commissie Bevolkingsonderzoek voor het advies *WBO: De niet-invasieve*

prenatale test (NIPT) als bevolkingsonderzoek

- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinisch epidemiologie en internist, LUMC, Leiden, *voorzitter*
- dr. E.M.M. Adang, hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. M.J.M. Broeders, hoogleraar personalized cancer screening, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. H.H.J. Das, hoogleraar communicatie & beïnvloeding, Radboud Universiteit, Nijmegen
- dr. mr. Y. Drewes, arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
- prof. dr. P.J.M. Elders, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Amsterdam UMC
- dr. A. Krom, senior docent/onderzoeker, sectie Ethiek en Recht van de Gezondheidszorg, LUMC, Leiden
- prof. dr. I.M. van Langen, hoogleraar klinische genetica, UMCG, Groningen
- prof. dr. S.C. Linn, hoogleraar translationele oncologie, Universiteit Utrecht, internist-oncoloog Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
- prof. mr. dr. M.C. Ploem, universitair hoofddocent gezondheidsrecht, Amsterdam UMC, en bijzonder hoogleraar recht, zorgtechnologie en geneeskunde, Universiteit van Amsterdam
- dr. J.J. van Tol-Geerdink, onderzoeker gezamenlijke besluitvorming in oncologische zorg, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. J.W.R. Twisk, hoogleraar toegepaste biostatistiek, Amsterdam UMC

Geraadpleegd deskundigen^a

- drs. K. Bouman, klinisch geneticus, senior stafid klinische genetica UMC Groningen en Isala, lid werkgroep Protocol nevenbevindingen
- prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics en public health genomics, Amsterdam UMC
- prof. dr. W.J. Dondorp, emeritus, hoogleraar humanisme en ethiek van reproductieve genetica, Maastricht University
- dr. S. Galjaard, gynaecoloog-perinatoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. L. Henneman, hoogleraar patiëntenperspectief genetische testen, Amsterdam UMC
- prof. dr. J.J. Meij, hoofd afdeling Humane Genetica Amsterdam UMC
- prof. dr. E.A. Sistermans, hoogleraar humane genetica, Amsterdam UMC
- dr. G.J.M.W. van Thiel, universitair hoofddocent medische ethiek, UMC Utrecht

Waarnemers^a

- J. van Geffen, VWS, Den Haag
- mr. M.G. Kleefkens, VWS, Den Haag
- drs. R.H. Thöne, RIVM Centrum voor bevolkingsonderzoek, Bilthoven
- J. Wieringa, RIVM Centrum voor bevolkingsonderzoek, Bilthoven

Secretarissen

- mr. dr. R.E. van Hellemond, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. J. van der Berg, Gezondheidsraad, Den Haag

^a Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. WBO: De niet-invasieve prenatale test (NIPT) als bevolkingsonderzoek.

Den Haag: Gezondheidsraad 2023; publicatienr. 2023/03.

Auteursrecht voorbehouden

