

# Protocol nevenbevindingen bij de niet-invasieve prenatale test (NIPT)

Opgesteld door de onafhankelijke werkgroep nevenbevindingen NIPT, in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, naar aanleiding van het advies van de Gezondheidsraad over nevenbevindingen bij de NIPT (2020/12)

Auteurs (leden van de werkgroep nevenbevindingen NIPT)	Centra voor Prenatale Diagnostiek: Mireille Bekker Ethicus: Noor Giesbertz KNOV: Neeltje Crombag NIPT screeningslaboratoria: Servi Stevens NVOG: Caroline Bax Platform Regionale Centra: Mijntje Pieters RIVM GZB referentiefunctie NIPT: Wendy Rodenburg VKGL: Erik Sistermans en Diane Van Opstal VKGN: Katelijne Bouman en Robert-Jan Galjaard VSOP: Daphne Stemkens (gestopt per 1 nov 23)
Versie en datum	1.2, 14-06-2024
Datum goedkeuring door de werkgroep nevenbevindingen NIPT	23-02-2023 Aanpassing beoordeling maternale SA's (5.4): 19-1-2024
Datum goedkeuring door de Werkgroep Kwaliteit NIPT	14-06-2024 Aanpassing par. 5.4 betreft lokaal en landelijk bespreken en registreren van maternale SA's
Gewenste revisiedatum	nvt ivm implementatie NIPT 2025

## 1. Introductie

Prenatale screening wordt aangeboden in Nederland aan alle zwangere vrouwen en hun partners ([www.pns.nl](http://www.pns.nl)). Prenatale screening voor downsyndroom (trisomie 21), edwardsyndroom (trisomie 18) en patausyndroom (trisomie 13) is gebaseerd op analyse van celvrij DNA (cfDNA) uit de placenta in het bloed van de zwangere. Deze test wordt de Niet-Invasieve Prenatale Test genoemd de NIPT, en is de beste niet-invasieve methode om down-, edwards- en patausyndroom op de sporen. De NIPT gebaseerd op shallow whole genome sequencing kan naast een trisomie van de chromosomen 13, 18 en 21 ook andere chromosoomafwijkingen vinden. Deze chromosoomafwijkingen worden nevenbevindingen genoemd.

De NIPT analyse wordt uitgevoerd met behulp van algoritmen die relatieve hoeveelheden van chromosomen of chromosoomdelen in het moederlijk plasma meten. Voor rapportage moet een nevenbevinding aan bepaalde criteria voldoen (zie paragraaf 5).

Prenatale screening gericht op structurele aangeboren afwijkingen anders dan chromosomale afwijkingen wordt verricht middels structureel echoscopisch onderzoek. Echoscopisch onderzoek ligt buiten de scope van deze richtlijn.

## 2. Toepassingsgebied voor de NIPT

### 2.1 Trisomie 21, 18, 13

De NIPT is de beste niet-invasieve screening test om down-, edwards- en patausyndroom bij de foetus op te sporen, met de laagste kans op een fout negatief of fout positief resultaat. De kans op een fout negatieve testuitslag, dat wil zeggen een *normale* NIPT test uitslag terwijl de foetus *toch* down-, edwards- of patausyndroom heeft, is in de Nederlandse bevolking per syndroom kleiner dan 1:10.000 (van der Meij et al, 2019).

De kans op een fout positieve NIPT uitslag, dat wil zeggen een *afwijkende* NIPT test uitslag terwijl de foetus *geen* afwijking heeft, is 4% voor trisomie 21, 2% voor trisomie 18, en 47% voor trisomie 13 (van der Meij et al, 2019).

Een afwijkende NIPT uitslag met een aanwijzing voor down-, edwards- en patausyndroom wordt gezien in 0.46% van de testen (van der Meij et al, 2019).

### 2.2 Nevenbevindingen

Een afwijkende NIPT uitslag anders dan trisomie 21, 18 en 13 (nevenbevinding) werd binnen de TRIDENT-2 studie gevonden in 0.36% van de testen waar zwangeren kozen voor analyse van nevenbevindingen (van Prooyen Schuurman et al, 2022). Een nevenbevinding werd daarmee binnen de TRIDENT-2 studie ongeveer even vaak gevonden als de doelaandoeningen down-, edwards- en patausyndroom samen.

Een NIPT nevenbevinding kan een aanwijzing zijn voor een (waarschijnlijk) 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 beperking. Wanneer de (mozaïek) chromosoomafwijking niet in de foetus en alleen in de placenta aanwezig is (confined placental mosaicism, CPM) bestaat een verhoogde kans op disfunctioneren van de placenta met als gevolg foetale groeiproblemen en/of obstetrische complicaties. Daarnaast kan een nevenbevinding een aanwijzing zijn voor een verworven of aangeboren bevinding bij de moeder.

NIPT nevenbevindingen worden op basis van de aard van de chromosoomafwijking onderverdeeld in drie typen nevenbevindingen (getallen op basis van TRIDENT rapportage nevenbevindingen, uit van Prooyen Schuurman et al, 2022):

1. Structurele chromosoomafwijkingen (Structural chromosomal Abberations, SA's) vormden 47% van de gerapporteerde nevenbevindingen;

2. Volledige (mozaïek) trisomieën anders dan trisomie 13, 18 en 21 (Rare Autosomal Trisomies, RAT's) vormden 49% van de gerapporteerde nevenbevindingen;
3. Complex afwijkende profielen (complex abnormal profiles, CAP's) verdacht voor een maternale verworven aandoening (veroorzaakt door bijv. een myoom, vitamine B12 deficiëntie, of een maligniteit) vormden 4,5% van gerapporteerde nevenbevindingen.

Met de NIPT is geen onderscheid te maken tussen een chromosoomafwijking die beperkt aanwezig is in de placenta (CPM) en een chromosoomafwijking die ook in de foetus aanwezig is. Soms is duidelijk zichtbaar in de NIPT analyse dat het om een maternale nevenbevinding gaat, maar in de meeste gevallen is dit niet duidelijk. De oorsprong van een nevenbevinding kan alleen met diagnostisch vervolgonderzoek worden vastgesteld, en bleek in de TRIDENT studie in 22% van de gevallen foetaal, 53% (vermoedelijk) placentair en 25% maternaal (van Prooyen Schuurman et al, 2022).

In de TRIDENT studie was de kans dat een SA (in mozaïek) in de foetus werd bevestigd met vervolgonderzoek 34%. Van deze foetale bevindingen bleek 81% na invasieve diagnostiek pathogeen te zijn, en in de andere 19% was de afwijking benigne of een variant of uncertain significance (VUS). In 39% van de gevallen werd de SA bevestigd in de moeder. De gevonden maternale SA's waren vrijwel altijd geassocieerd met een mild of geen ziektebeeld. Een aantal maternale SA's was mogelijk geassocieerd met een (voorstadium van een) maligniteit; in geen van deze vrouwen werd een maligniteit gevonden. De kans dat een RAT nevenbevinding (in mozaïek) in de foetus bevestigd werd met vervolgonderzoek was 8%. Van deze foetale bevindingen bleek 60% na invasieve diagnostiek pathogeen te zijn, en in de andere 40% was de afwijking benigne of een variant of uncertain significance (VUS) (van Prooyen Schuurman et al, 2022).

Zowel een SA als een RAT kunnen een (vermoedelijk) placentaire oorsprong hebben. Bij zwangeren met een (vermoedelijke) CPM was er een significant verhoogde kans op een obstetrische complicaties, zoals pre-eclampsie en foetale groeivertraging, vergeleken met de gemiddelde obstetrische populatie (van Prooyen Schuurman et al, 2022).

Bij zwangeren met een NIPT uitslag verdacht voor een maligniteit (CAP), werd in 70% van de gevallen een maligniteit gevonden (Heesterbeek et al, 2022).

### 3. Inbedding van de NIPT in de prenatale zorg

Zwangere vrouwen worden gecounseld door de counselor, dit is meestal de verloskundig zorgverlener. Een counselor heeft hiervoor een vergunning bij één van de Regionale Centra voor Prenatale Screening. In 2020 liet 51% van de zwangere vrouwen in Nederland een NIPT verrichten, en hiervan koos 67% voor een NIPT met nevenbevindingen. Regionaal zijn er grote verschillen in deelname, variërend van 38%-65%, en ook de keuze voor nevenbevindingen varieert regionaal van 59%-75% ([Professionalsmonitor 2020 screeningsprogramma down-, edwards- en patausyndroom en het SEO](#)).

Indien een zwangere kiest voor de NIPT wordt het onderzoek aangevraagd in Peridos.

Het onderzoek in cfDNA wordt verricht in de daartoe gecontracteerde NIPT Screeningslaboratoria te Amsterdam - locatie VUmc, te Maastricht - locatie MUMC+, en te Rotterdam - locatie Erasmus MC. Indien er een aanwijzing voor down-, edwards- en patausyndroom wordt gevonden, dan rapporteert het laboratorium deze uitslag aan de aanvrager, die deze uitslag met de zwangere vrouw bespreekt. De zwangere wordt verwezen naar een Centrum voor Prenatale Diagnostiek. In dat centrum wordt uitleg gegeven over de mogelijke diagnostische testen en over de voor- en nadelen. Hierna kan de zwangere een weloverwogen keuze maken om al dan niet te kiezen voor prenatale diagnostiek. Indien er een aanwijzing is voor een nevenbevinding, dan rapporteert het laboratorium aan de regionale klinisch geneticus. Deze neemt contact op met de counselor en de zwangere en bespreekt kort de uitslag en nodigt de zwangere uit voor een counselingsgesprek.

Deze richtlijn behandelt alle stappen in de prenatale screening en aansluiting op en vervolg in de zorg. Waar relevant wordt verwezen naar bestaande aansluitende richtlijnen en/of protocollen.

#### 4. Counselingsgesprek

Inhoudelijke aandachtspunten voor de counselor tijdens de pre-test counseling over nevenbevindingen bij de NIPT:

- Er is voor de zwangere een keuze tussen een NIPT gericht op down-, edwards- en patausyndroom (zonder nevenbevindingen genoemd) en een NIPT gericht op alle chromosomen met uitzondering van de geslachtchromosomen (met nevenbevindingen genoemd).
- Ook indien een zwangere kiest voor een NIPT alleen gericht op down-, edwards- en patausyndroom (zonder nevenbevindingen), is er een zeer kleine kans dat zij alsnog teruggekoppeld krijgt dat er aanwijzingen zijn gevonden voor andere afwijkingen op de chromosomen 21, 18 en 13.
- Wanneer een zwangere kiest voor terugkoppeling van nevenbevindingen, krijgt zij naast een uitslag over afwijkingen op de chromosomen 21, 18 en 13 ook een uitslag over eventuele afwijkingen op andere chromosomen.
- De kans dat een nevenbevinding wordt gevonden bij de NIPT is ongeveer even klein als de kans op een aanwijzing voor downsyndroom. De uitslagen met aanwijzingen voor down-, edwards- en patausyndroom worden vaker bevestigd in de foetus, dan uitslagen met aanwijzingen voor een nevenbevinding.
- NIPT kan ook aanwijzing geven voor een aandoening bij de zwangere, zoals een maligniteit. Ook myomen kunnen een afwijkende NIPT veroorzaken.
- Nevenbevindingen die een aanwijzing kunnen zijn voor een maligniteit worden vooralsnog altijd teruggekoppeld.
- Met de huidige NIPT techniek worden alleen afwijkingen gevonden met mogelijk ernstige gevolgen voor de gezondheid van het kind (indien de afwijking bevestigd wordt in het kind) of die een verhoogde kans geven op zwangerschapscomplicaties.
- Als er geen nevenbevinding wordt teruggekoppeld, is de kans dat het kind een ernstige chromosoomafwijking heeft niet geheel uitgesloten.
- Indien de NIPT aanwijzingen laat zien voor een andere chromosoomafwijking dan down-, edwards- of patausyndroom (nevenbevinding), dan wordt de zwangere direct gebeld door de klinisch geneticus, die eerst overleg gehad heeft met de counselor.
- Om zeker te weten of een nevenbevinding aanwezig is in de foetus, is altijd invasief vervolgonderzoek nodig (vlokkentest of vruchtwaterpunctie). Aanvullend kan een GUO worden geadviseerd. Een zwangere kan hiervoor kiezen na een gesprek met de klinisch geneticus die uitleg geeft over de voor- en nadelen van de mogelijke testen. De zwangere kan voor begeleiding bij het maken van een keuze om te bepalen wat ze met de uitslag doet ook terecht bij een gynaecoloog.
- Van elke 1.000 zwangeren die kiezen voor de NIPT, krijgen ongeveer 4 vrouwen te horen dat er een nevenbevinding is. Na vervolgonderzoek is een indeling in de volgende drie groepen nevenbevindingen mogelijk:
  - o chromosoomafwijkingen bij de foetus (22%),
  - o chromosoomafwijkingen in de placenta (53%),
  - o of een aandoening bij de moeder (25%).

Bovenstaande percentages zijn gebaseerd op gegevens uit de TRIDENT studies (van Prooyen Schuurman et al, 2022). Het aandeel nevenbevindingen dat bij de moeder wordt teruggevonden zal met het huidige protocol lager liggen; en daarmee zal het percentage nevenbevindingen bij de foetus en in de placenta relatief toenemen.

- Indien er sprake blijkt te zijn van een bewezen dan wel verdenking op een CPM dan is de kans ca 53% op zwangerschapscomplicaties<sup>a</sup>, waaronder groeirestrictie (geboortegewicht <p10) (27%) en pre-eclampsie of HELLP (11%). In die situatie worden extra zwangerschapscontroles, groeiecho's en counseling over Ascal en calcium geadviseerd. In samenspraak met de zwangere wordt een aangepast zorgpad ingezet.
- Het geslacht wordt niet onderzocht met de NIPT en afwijkingen van de geslachtschromosomen zijn derhalve niet detecteerbaar (bv. het syndroom van Turner).
- In ruim 99% (9915/10.000) van de zwangerschappen geeft de NIPT een normale uitslag. Een chromosoomafwijking of andere genetische aandoening bij de foetus is hiermee niet uitgesloten. Per 10.000 zwangerschappen vindt de NIPT:
  - o 33 kinderen met downsyndroom
  - o 8 kinderen met edwardsyndroom
  - o 4 kinderen met patau syndroom
  - o 5 kinderen met ernstige aangeboren afwijkingen/ verstandelijke beperking obv een andere chromosoomafwijking
  - o 4 kinderen met een andere chromosoomafwijking in de placenta leidend tot groeivertraging
  - o 2 moeder met een andere chromosoomafwijking in de placenta leidend tot pre-eclampsie
  - o 1 chromosoomafwijking bij de moeder door een moederlijke maligniteit

## 5. Criteria voor de Laboratoria

Alleen nevenbevindingen die technisch valide zijn<sup>b</sup>, die zeker of zeer waarschijnlijk ziekte veroorzaken en die – indien bevestigd met vervolgonderzoek – leiden tot ernstige gezondheidsproblemen bij het kind of de zwangere dienen gerapporteerd te worden. Dit is conform het advies van de Gezondheidsraad (2020/12).

Het merendeel van de nevenbevindingen bij de NIPT betreft unieke genetische afwijkingen, waardoor het indelen van de (groepen) nevenbevindingen in wel of niet rapporteren voor het gros onmogelijk is. Daarom zijn criteria gedefinieerd wanneer een bevinding aan de voorwaarden van de Gezondheidsraad voldoet, en er is een proces vastgesteld hoe nevenbevindingen moeten worden beoordeeld. Dit is weergegeven in een beslisboom (paragraaf 5.1), die de Laboratoriumspecialist Klinische Genetica (LSKG) dient te volgen bij het beoordelen van nevenbevindingen bij de NIPT. Waar mogelijk zijn lijsten opgesteld van specifieke nevenbevindingen die wel of niet gerapporteerd dienen te worden; hier wordt in de beslisboom naar verwezen.

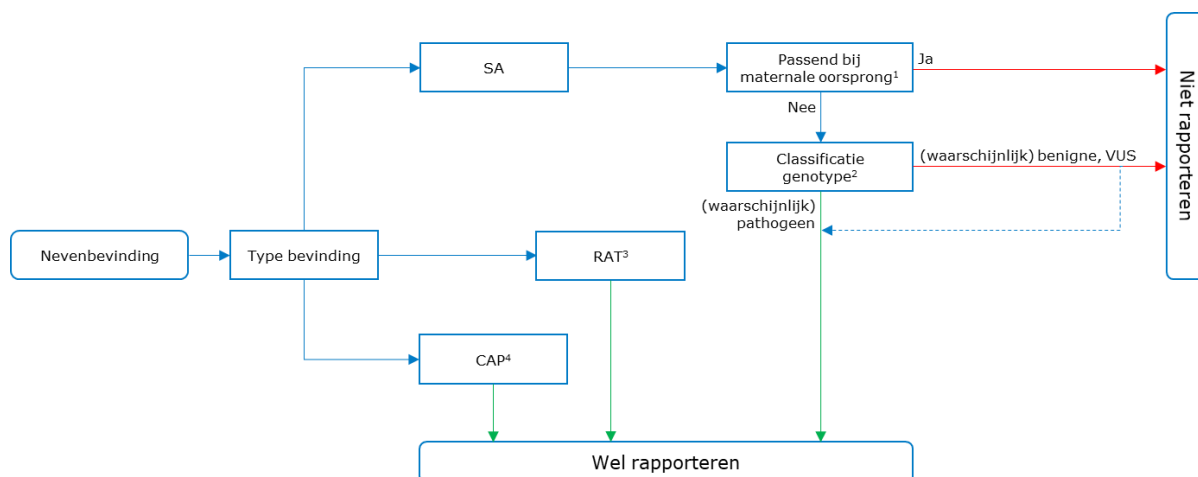
Voor alle gerapporteerde nevenbevindingen dient een verwijzing plaats te vinden naar de klinisch geneticus voor een counselingsgesprek.

---

<sup>a</sup> In 53% van de gevallen was er sprake van tenminste één van de volgende complicaties: 5-min Apgar score <7, navelstrengbloed arterieel pH <7.05, opname NICU, intra-uteriene vruchtdood, neonatale dood, grote congenitale structurele afwijkingen, (spontane) vroeggeboorte (<37 weken), spoedkeizersnede, geboortegewicht <p10, postpartum bloedverlies >1000 mL, zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, HELLP, Diabetes Gravidarum (van Prooyen Schuurman et al, 2022).

<sup>b</sup> Bevindingen die niet technisch valide zijn, waaronder artefacten, worden niet gezien als een nevenbevinding, en niet beoordeeld volgens de beslisboom. Technisch niet-valide bevindingen worden dus nooit gerapporteerd.

## 5.1 Beslisboom



Afkortingen: SA, structural chromosome aberration; RAT, rare autosomal trisomy; CAP, complex abnormal profile, VUS, variant of unknown significance.

<sup>1</sup>SA's die duidelijk een maternale oorsprong hebben worden niet geïnterpreteerd en gerapporteerd, omdat ervaring uit de TRIDENT studie leert dat de overgrote meerderheid van deze bevindingen ofwel geen (duidelijke) klinische relevantie hebben, ofwel tot een mild ziektebeeld leiden en er dus geen grote gezondheidswinst te verwachten is en dit type bevindingen bovendien niet tot het doel van prenatale screening behoren.

Voorbeelden van bevindingen die niet (meer) worden geïnterpreteerd en gerapporteerd:

- Aanwijzingen voor Hereditary Neuropathy with Pressure Palsies (HNPP, del17p12) en aanwijzingen voor Charcot-Marie-Tooth (CMT, dup17p12), omdat kennis over deze aandoeningen geen preventieve opties of behandelingsopties bieden.
- Aanwijzingen voor een susceptibility locus (d.i. een risicofactor voor ontwikkelingsproblemen gekenmerkt door een variabele expressie en incomplete penetrantie en die voorkomt in zowel patiënten als individuen zonder ontwikkelingsproblematiek (bijvoorbeeld beschreven in Rosenfeld et al., 2021 en Girirajan et al., 2012).
- del(10)(q25) (Mbp position ~113-135) o.b.v. een klinisch onschuldige maternale Fra10B (Huijsdens-Van Amsterdam et al., 2018).
- Loss op 5q (Mbp position ~80-150) en 20q (Mbp position ~30-50), mits duidelijk maternaal, omdat er momenteel geen aanwijzingen zijn dat deze afwijkingen een aanwijzing zijn voor een actuele hematologische maligniteit (Heesterbeek et al, 2022). Indien de oorsprong (maternaal of foetaal) onduidelijk is wordt een loss op 5q of 20q wel gerapporteerd, omdat deze tot een ernstig ziektebeeld bij het kind kunnen leiden.

<sup>2</sup>Van SA's die mogelijk foetaal zijn, wordt het genotype geclassificeerd als benigne, waarschijnlijk benigne, variant van onbekende betekenis, waarschijnlijk pathoogeen, of pathoogeen. Ten behoeve van de classificatie wordt de nevenbevinding primair beoordeeld op basis van de grootte van de afwijking. NB: De huidige algoritmen hebben een beperkte resolutie voor de detectie van foetale SA's, waardoor alleen grote chromosoomafwijkingen worden opgespoord (~7-10Mb of groter). Mocht er door de combinatie van een hoge foetale fractie en veel data een kleinere afwijking gevonden worden, dan wordt deze niet gerapporteerd tenzij (waarschijnlijk) pathoogeen op basis van de overige criteria:

- Geninhoud;
- Type CNV (loss of gain);
- Het voorkomen van de CNV in patiënten databases;
- Het voorkomen van de CNV in controle populaties (databases);

- Informatie over de CNV in de literatuur (boeken en literatuur in Pubmed) en vakinhoudelijke kennis van de LSKG, waarbij de interpretatie grotendeels gebaseerd zal zijn op gepubliceerde richtlijnen voor CNV classificatie waar NIPT data dat toelaten (zie bijvoorbeeld de Leeuw N et al., Hum Mutat 2012, Silva M et al., Eur J Hum Genet, 2019, onderdeel “Micoarray-based techniques” en Riggs et al., 2020);

Alleen nevenbevindingen die geclassificeerd worden als (waarschijnlijk) pathogeen worden gerapporteerd. Een SA van onbekende betekenis (VUS, variant of unknown significance) waarbij de LSKG een gegrond vermoeden heeft dat deze mogelijk kan samengaan met een andere SA, die potentieel wel pathogeen is in de foetus, wordt ook gerapporteerd (blauwe stippellijn in de beslisboom) EN altijd in het lokaal multidisciplinair overleg (MDO) nevenbevindingen besproken.

<sup>3</sup>RAT's worden altijd teruggekoppeld, zie voor toelichting paragraaf 5.2.

<sup>4</sup>Conform het advies van de Gezondheidsraad (2020/12) wordt ieder CAP gerapporteerd, omdat deze een aanwijzing kan zijn voor een maligniteit bij de zwangere.

## 5.2 RAT's

RAT's kunnen verschillende gevolgen hebben voor de foetus en de moeder:

1. De kans op ernstige gezondheidsproblemen bij het kind in het geval de RAT in zowel de placenta als de foetus aanwezig is. Eventueel kan ook een afgeleide van de RAT (bijvoorbeeld een marker chromosoom of uniparenterale disomie (UPD)) aanwezig zijn in de foetus. In totaal is er ongeveer 7,6% kans dat een RAT of afgeleide daarvan in het kind aanwezig is; 60% van deze foetale bevindingen blijkt na invasieve diagnostiek pathogeen te zijn (mozaïek RAT of UPD van een imprinted chromosoom) (van Prooyen Schuurman et al, 2022).
2. De kans op ernstige gezondheidsproblemen bij het kind in het geval de RAT wordt overgeërfd van de moeder die zelf draagster is van een mozaïek RAT (maternale origine), en dit nog niet weet. Dit zal veelal eindigen in een miskraam.
3. De significant verhoogde kans op obstetrische complicaties zoals pre-eclampsie (8,5%), HELLP (2,1%) en groeivertraging (13,6% onder de p 2,3; 13% tussen p 2,3 en p 10) in het geval de RAT alleen aanwezig is in de placenta en niet in de foetus (confined placental mosaicism, CPM) (van Prooyen Schuurman et al, 2022).

### *Reproductieve keuzes*

Het rapporteren van RAT's die leiden tot 1. kunnen van invloed zijn op de reproductieve keuzes in de huidige zwangerschap. Uit (inter)nationale studies blijkt dat zeker 11 RAT's teruggevonden worden in de foetus (T2, T4, T6, T7, T8, T9, T12, T14, T15, T16, T22). De frequentie waarmee de RAT in de foetus wordt bevestigd hangt af van het betrokken chromosoom (zie Bijlage 1). Van elke RAT is bekend dat als deze in de foetus wordt teruggevonden, dit kan leiden tot ernstige gezondheidsproblemen bij het kind. Het fenotype is echter variabel (net als bij T13, T18 en T21) en zal bij een mozaïek mede afhankelijk zijn van de mozaïekgraad in het kind en de verdeling van de afwijkende cellen over de verschillende weefsels. De mate van zekerheid die te geven is over het te verwachten fenotype voor het kind, kan dus verschillen tussen de specifieke bevindingen: over een pathogene UPD is bijvoorbeeld meer zekerheid te geven dan bij een laaggradig mozaïek.

Het rapporteren van RAT's die leiden tot 2. kunnen met name van invloed zijn op de reproductieve keuzes in toekomstige zwangerschappen.

### *Gezondheidswinst*

Van 3. kan worden beargumenteerd dat rapportage leidt tot betere zwangerschapsuitkomsten en daarmee gezondheidswinst voor zwangere en/of kind (zie Bijlage 1). Bij interpretatie van de NIPT is niet vast te stellen wat de origine van de RAT is (placentair, foetaal, maternaal, of een combinatie), dit kan alleen worden vastgesteld met behulp van vervolgonderzoek. Daarnaast is voor de gehele groep



RAT's op basis van de TRIDENT studies een significant verhoogde kans op obstetrische complicaties beschreven. Dit risico verschilt per chromosoom (zie Bijlage 1) (van Prooyen Schuurman et al, 2022). Gegeven bovenstaande dient de inhoud van de post-test counseling en vervolgdagnostiek daar waar mogelijk afgestemd te worden op de gevonden RAT (zie paragraaf 6).

#### *Terugkoppelen alle RAT's*

De huidige beschikbare data over RAT's is veelal te beperkt om per chromosoom vast te stellen wat de variabiliteit is van het fenotype, zowel voor wat betreft het foetale fenotype als de obstetrische complicaties in het geval van een CPM. Hierdoor is het op basis van de huidige beschikbare data niet mogelijk om per chromosoom een gefundeerde afweging te maken of de voordelen van het melden opwegen tegen de nadelen. Het is nodig dat in de toekomst voldoende data beschikbaar komt over de PPV en variabiliteit van het foetale fenotype en de obstetrische complicaties voor iedere individuele RAT, en dan moet worden heroverwogen of sommigen wel en andere niet moeten worden gerapporteerd. Hoeveel data nodig is voor deze afweging verschilt per chromosoom, en is van allerlei factoren afhankelijk.

In het geval van een RAT wordt in de uitslagbrief naar de klinisch geneticus en counselor altijd vermeld: *“Gezien de oorsprong van het onderzochte DNA, namelijk de placenta, en vanwege de aard van de chromosoomafwijking, is er mogelijk sprake van een placentamozaïek.”*

#### *5.3 Beoordeling foetaal fenotype*

De beoordeling van de ernst van het te verwachten foetale fenotype wordt niet meegenomen in de besluitvorming voor het al dan niet melden van een nevenbevinding. Hiervoor zijn twee redenen:

1. In de praktijk maakt het op dit moment geen verschil wanneer een ernst criterium opgenomen wordt in de besluitvorming voor het wel of niet terugkoppelen van de SA's (zie bijlage 2, beoordeling SA's). Ervaring uit de TRIDENT studies leert dat alleen SA's worden gevonden met een te verwachten ernstig klinisch beeld, omdat de beperkte resolutie van de NIPT alleen grote foetale chromosoomafwijkingen kan detecteren.
2. Er was uitvoerige discussie in de werkgroep hoe het ernst criterium vorm te geven. De werkgroep onderschrijft op dit moment niet om een harde grens te formuleren binnen het protocol. Het opnemen van een grens voor het ernst criterium in het protocol impliceert dat er een objectief oordeel te geven is over wat een ernstige aandoening is. De werkgroep is van mening dat het ook aan de zwangere en haar partner zelf is om een oordeel te geven over de ernst van de gevolgen van een chromosoomafwijking. Het achterhouden van een chromosoomafwijking met een milder fenotype, die voor een zwangere mogelijk wel belangrijk is voor haar reproductieve autonomie, wordt door de werkgroep niet ondersteund. Ook de Gezondheidsraad schrijft in haar advies (2020/12) dat het mede afhankelijk is van de beleefde ernst of kennis over een afwijking de reproductieve handelingsopties vergroot.

Zie voor een uitgebreide toelichting Bijlage 2.

#### *5.4 Lokaal multidisciplinair overleg*

In een ad-hoc lokaal MDO worden alle nevenbevindingen besproken die volgens de beslisboom moeten worden gerapporteerd, de nevenbevindingen waar de LSKG over twijfelt en nevenbevindingen die niet volgens de beslisboom kunnen worden geclassificeerd (bijvoorbeeld een monosomie). Het lokale MDO bestaat uit minimaal een LSKG en een klinisch geneticus; indien nodig sluiten een of meerdere medisch specialisten aan (bijvoorbeeld een perinatoloog of oncoloog). Indien gewenst wordt de casus voorgelegd aan de Werkgroep Prenatale Genetica van de VKGN. De verdere vormgeving van het MDO wordt lokaal bepaald.



Indien de LSKG bij uitzondering een maternale SA herkent die én (mogelijk) pathogeen is én geassocieerd is met een ernstig fenotype indien aanwezig in de foetus, dan wordt deze besproken in het lokale MDO. Het besluit van het lokale MDO over wel of niet rapporteren, inclusief motivatie, zal besproken worden met de 2 andere NIPT-laboratoria via de projectleiders of hun vervangers. Op deze manier is landelijke afstemming over het wel of niet melden van deze uitzonderlijke nevenbevindingen gewaarborgd. Alle besproken pathogene maternale SA's worden (door het NIPT-laboratorium waar bevinding is gedaan) lokaal geregistreerd in een landelijk uniform format zoals beschreven in paragraaf 5.5. Het besluit om een maternale SA wel of niet te rapporteren is opgenomen in deze registratie en kan door het lokale MDO worden overgenomen. Verder zal de opbouw van deze lijst gaandeweg houvast gaan bieden voor besluiten over wel of niet rapporteren van andere maternale SA's.

#### *5.5 Registratie van nevenbevindingen*

De laboratoria registreren de nevenbevindingen lokaal in een landelijk uniform format in excel (bijlage 3). Het betreft alleen de uitslagen van de NIPT. De registratie van follow up diagnostiek en zwangerschapsuitkomst wordt elders binnen het screeningsprogramma down- edwards- en patausyndroom georganiseerd.

Alle nevenbevindingen die worden geïdentificeerd worden geregistreerd, inclusief de nevenbevindingen die na bespreking in MDO niet gerapporteerd worden. Ook SA's van chromosoom 13, 18 en 21 worden geregistreerd. Calls die technisch worden afgekeurd worden niet geregistreerd en gerapporteerd.

De registratie wordt gebruikt voor evaluatie en verbetering van het protocol en/of de beslisboom en voor toekomstige koppeling aan de follow up diagnostiek en/of zwangerschapsuitkomst. Daarnaast dient de registratie voor algemene evaluatie en verbetering van het prenatale screeningsprogramma.

#### *5.6 Geslachtschromosomale bevindingen*

Geslachtschromosomale bevindingen die kunnen worden gedetecteerd met de NIPT zijn in dit protocol buiten beschouwing gelaten. De werkgroep is van mening dat de vraag of de geslachtschromosomen moeten worden geanalyseerd en geslachtschromosomale nevenbevindingen moeten worden gerapporteerd niet door deze werkgroep kan worden beantwoord om de volgende redenen:

- Omdat de werkgroep geen grens heeft bepaald voor het ernst criterium, (zie paragraaf 5.3 en Bijlage 2) kan de werkgroep geslachtschromosomale bevindingen niet beoordelen op ernst, en kan daarmee niet aan de voorwaarde van de GR voldoen. Er is geen ervaring in Nederland met het analyseren van de geslachtschromosomen middels de NIPT, omdat in de TRIDENT studie alleen de autosomen werden onderzocht. Er is dus ook geen ervaring met de interpretatie, rapportage en vervolgonderzoek van geslachtschromosomale numerieke en structurele afwijkingen.
- Deze werkgroep geen klinische experts bevat op het gebied van pre- en postnatale zorg bij geslachtschromosomale aandoeningen, en deze expertise is wel nodig om de vraagstukken te beantwoorden.
- Indien onderzoek naar geslachtschromosomale afwijkingen zou plaatsvinden, dan wordt ook het geslacht van het kind bekend bij het laboratorium. De verwachting is dat dit tot ongewenste situaties zal leiden als ouders het geslacht bij het laboratorium willen opvragen en het laboratorium het geslacht moet vrijgeven omdat ouders toegang hebben tot hun dossier. Om hiermee om te kunnen gaan is analyse van de geslachtschromosomen en

rapportage van geslachtschromosomale bevindingen alleen praktisch haalbaar als ook het geslacht mag worden gerapporteerd. Hierover zal eerst een politiek besluit nodig zijn.

Vanwege bovenstaande adviseert de werkgroep de Gezondheidsraad om een advies te vragen over het al dan niet rapporteren van geslachtschromosomale nevenbevindingen bij de NIPT.

## 6. Gesprek bij het Centrum voor Prenatale Diagnostiek

### 6.1 Telefonisch contact

De klinisch geneticus neemt zo snel mogelijk telefonisch contact op met de aanvrager en daarna met de zwangere en bespreekt kort de mogelijkheden voor vervolgdagnostiek. De zwangere wordt uitgenodigd voor een counselingsgesprek door de klinisch geneticus, en krijgt zo snel mogelijk, maar uiterlijk binnen 3 werkdagen, een afspraak op het spreekuur bij de klinisch geneticus.

### 6.2 Poliklinisch contact

#### 6.2.1 Structurele chromosoomafwijkingen (SA's)

*Voorafgaand aan post-test counseling:*

- De LSKG en klinisch geneticus maken vooraf een inschatting over het te verwachten foetale fenotype, en maken vooraf een inschatting over de mogelijkheid van een maternale of paternale CNV.

*Tijdens post-test counseling:*

- Bespreken nevenbevinding;
- Een globale inschatting van de kans dat de afwijking wel/niet bevestigd wordt in het kind;
- Mogelijkheid van CPM bespreken;
- Vruchtwaterpunctie of vlokkentest, en een GUO-2, op indicatie aanbieden (zie voor aanbevelingen protocol *Vervolgonderzoek bij aanwijzingen voor Trisomie 21, 18 en 13 en nevenbevindingen bij NIPT*);
- Genetisch onderzoek van de zwangere en de biologische vader op indicatie aanbieden;
- Indicatie voor groeiecho's bespreken, zie voor indicaties het landelijke protocol *Vervolgonderzoek bij aanwijzingen voor Trisomie 21, 18 en 13 en nevenbevindingen bij NIPT*.

#### 6.2.2 Trisomieën anders dan trisomie 21, 18 en 13 (RAT)

*Voorafgaand aan post-test counseling:*

- De LSKG en klinisch geneticus maken vooraf een inschatting over het te verwachten foetale fenotype, en over de kans op CPM en zwangerschapscomplicaties (zie Bijlage 1, tabel 1).

*Tijdens post-test counseling:*

- Bespreken nevenbevinding;
- Een globale inschatting van de kans dat de afwijking wel/niet bevestigd wordt in het kind;
- Mogelijkheid van CPM bespreken (kans op CPM en zwangerschapscomplicaties, zie Bijlage 1, tabel 1);
- Vlokkentest of vruchtwaterpunctie, en een GUO-2, aanbieden, inclusief onderzoek naar mogelijke UPD 6, 7, 11, 14, 15 en 20 indien het één van deze chromosomen betreft, en samen met de zwangere afwegen of de kans dat de nevenbevinding in de foetus aanwezig is opweegt tegen de risico's van invasieve diagnostiek (zie voor aanbevelingen protocol *Vervolgonderzoek bij aanwijzingen voor Trisomie 21, 18 en 13 en nevenbevindingen bij NIPT*);
- Cytogenetisch onderzoek van de zwangere op indicatie;
- Aanvullende counseling adviseren bij een gynaecoloog-perinatoloog.

### 6.2.3. Algemeen

- Voor uitgebreide adviezen over follow-up bij nevenbevindingen NIPT wordt verwezen naar het protocol [Vervolgonderzoek bij aanwijzingen voor Trisomie 21, 18 en 13 en nevenbevindingen bij NIPT.](#)
- Voor adviezen over follow-up bij verdenking op een maligniteit na NIPT wordt verwezen naar het protocol [Beleid bij nevenbevinding NIPT \(niet-invasieve prenatale test\) verdacht voor onderliggende maternale verworven afwijkingen.](#)
- De klinisch geneticus bespreekt met de zwangere of er behoefte is aan begeleiding door een psycholoog, maatschappelijk werker of gelijkwaardig.
- Altijd een GUO aanbieden, zie voor indicaties het protocol [Vervolgonderzoek bij aanwijzingen voor Trisomie 21, 18 en 13 en nevenbevindingen bij NIPT.](#)
- In het geval van (een vermoeden op) CPM vindt de verloskundige zorg plaats binnen een aangepast zorgpad (shared care 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> lijn), in samenspraak met de zwangere.

## 7. Eigenaarschap, borging en revisie protocol

Tweemaal per jaar komt een landelijke werkgroep nevenbevinden NIPT samen. Het doel van de werkgroep is om kennis te delen, uniformiteit te borgen, en nieuwe wetenschappelijke inzichten te delen, om vervolgens met die kennis het landelijk protocol, indien nodig, te herzien. Om dit te bereiken zullen onder meer casuïstiek, ervaringen van patiënten en zorgprofessionals, wetenschappelijke ontwikkelingen en medisch-ethische vraagstukken worden besproken. De werkgroep valt onder de programmacommissie prenatale screening van het RIVM-CvB en bestaat uit (afgevaardigden namens):

- Centra voor Prenatale Diagnostiek
- Ethicus
- KNOV
- NIPT Screeningslaboratorium: één afgevaardigde per laboratorium, waarvan minimaal één afgevaardigde tevens een vertegenwoordiger van de VKGL is
- NVOG
- Platform Regionale Centra
- RIVM GZB referentiefunctie NIPT
- VKGN (twee afgevaardigden)
- VSOP
- Een expert op het gebied van genetica en screening
- Een epidemioloog

Daarnaast bevat de commissie een secretaris en een voorzitter van het RIVM Centrum voor Bevolkingsonderzoek. De samenstelling kan in de loop van de tijd wijzigen, bijvoorbeeld bij nieuwe inzichten of als er voor een bepaald aspect onvoldoende kennis of ervaring is binnen de werkgroep. Het RIVM-CvB is verantwoordelijk voor de borging van het protocol binnen het screeningsprogramma, en voor regie t.b.v. de doorontwikkeling en revisie van het protocol.

## Referenties

De Leeuw, et al. *Diagnostic Interpretation of Array Data Using Public Databases and Internet Sources*. Human Mutation (2012) 33(6):930-940.

Rosenfeld et al. *Proximal microdeletions and microduplications of 1q21.1 contribute to variable abnormal phenotypes*. European Journal of Human Genetics (2012) 20(7):754-61.

Girirajan et al., *Phenotypic Heterogeneity of Genomic Disorders and Rare Copy-Number Variants*. The New England Journal of Medicine (2012) 367:1321-1331

Heesterbeek, et al. *Noninvasive Prenatal Test results indicative of maternal malignancies: a nationwide genetic and clinical follow-up study*. (2022) Apr 8;JCO2102260.

Huijsdens-Van Amsterdam, et al. *Mosaic maternal 10qter deletions are associated with FRA10B expansions and may cause false-positive noninvasive prenatal screening results*. Genetics in Medicine (2018) 20:1472–1476.

Miller, et al. *ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*. Genetics in Medicine (2021) 23(8):1381-1390.

[Professionalsmonitor 2020 screeningsprogramma down-, edwards- en patausyndroom en het SEO](#)

Riggs, et al. *Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)*. Genetics in Medicine (2020) 22(2):245-257.

Van der Meij, et al. *TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands*. American Journal of Human Genetics (2010) 105(6):1091-1101.

Van Prooyen Schuurman, et al. *Clinical impact of additional findings detected by genome-wide non-invasive prenatal testing: Follow-up results of the TRIDENT-2 study*. (2022) American Journal of Human Genetics (2022) 109(6):1140-1152.

## Bijlage 1. Rapporteren van RAT's

### Overzicht RAT's

Een RAT die je opspoor met NIPT is aanwezig in het celvrije DNA in het bloedplasma en kan een maternale dan wel placentaire oorsprong hebben. Omdat het bij RAT's meestal om mozaïcisme gaat, is het onderscheid placentair/maternaal meestal niet eenduidig, daarvoor is vervolgonderzoek nodig. Daarnaast kan een RAT van placentaire oorsprong beperkt aanwezig zijn in de placenta (confined placental mosaicism, CPM), maar ook (mozaïek) aanwezig zijn in de foetus (true fetal mosaicism, TFM); om dit onderscheid te maken is vervolgonderzoek nodig.

In de tabel 1 wordt per RAT weergegeven wat de kans is dat deze met vervolgonderzoek wordt bevestigd in de foetus of zwangere, en wat de kans is op een (vermoedelijke) CPM. Ook worden gegevens over mogelijke obstetrische complicaties weergegeven. NB: deze informatie is bedoeld ter achtergrondinformatie, en kan gezien de soms kleine aantallen (door beperkte data) niet zonder goede inhoudelijke kennis en expertise worden gebruikt voor (pre-test) counseling. Zo is de positief voorspellende waarde (PVW) door de beperkte data niet altijd even betrouwbaar.

Tabel 1. Aantallen RAT en diagnostiek bevestiging in TRIDENT en internationaal.

Chr	RAT (n) TRIDENT <sup>1</sup>	TFM (n) TRIDENT <sup>1</sup>	TFM PVW (%) internationaal <sup>2</sup> (TFM/RAT)	CPM <sup>3</sup> (n) TRIDENT	Obstetrische complicaties <sup>4</sup> (%)TRIDENT incl DG [zonder DG]	Maternaal (n) TRIDENT
T1	0	-		-	-	-
T2	1	0	36.4 (4/11)	1		0
T3	8	0	- (0/13)	8		0
T4	1	0		1		0
T5	3	0		3		0
T6*	1	0		1		0
T7*	60	0	1.2 (2/163)	60	Incl DG 22/59 (37%) Excl DG 22/59 (37%)	0
T8	29	1 1 UPD8	6.4 (3/47)	25	Incl DG 6/23 (26%) Excl DG 5/23 (22%)	2
T9	6	2 UPD9	38.9 (7/18)	4		0
T10	2	0		2		0
T11*	3	0		3		0
T12	3	1 UPD12	25.0 (2/8)	3		0
T14*	7	1	5.5 (1/18)	6		0
T15*	7	1 UPD15	34.5 (10/29)	6		0
T16	28	4 2 UPD16	16.9 (11/65)	22	Incl DG 16/19 (84%) Excl DG 16/19 (84%)	0
T17	1	0		1		0
T19 <sup>5</sup>	-	-		-	-	-
T20*	19	0	- (0/40)	19	Incl DG 8/18 (44%) Incl DG 6/18 (33%)	0
T22	10	2	40.0 (16/40)	8		0

\*Imprinted chromosomes, UPD is klinisch relevant (zie Kearny et al (2011) en Eggerman et al (2015)).

<sup>1</sup>van Prooyen Schuurman et al (2022). TRIDENT studie n= 110.739.

<sup>2</sup>Lannoo L et al (2022). Review meest voorkomende RATs gedetecteerd met NIPT (minst voorkomende niet geïncludeerd in review, grijs)

<sup>3</sup>Betreft bevestigde en vermoedelijke CPM.

<sup>4</sup>Er zijn alleen gegevens weergegeven van chromosomen waarvan voldoende data beschikbaar is. De data is gebaseerd op CPM cases waarbij er sprake was van een levend geboren kind (CPM cases waarbij een zwangerschapsafbreking of miskraam heeft plaatsgevonden zijn buiten beschouwing gelaten). Onder obstetrische complicaties wordt verstaan: pre-eclampsie, HELLP, zwangerschapshypertensie, groeivertraging, vroeggeboorte (spontaan en iatrogen<sup>c</sup>), aangeboren afwijkingen en Diabetes Gravidarum (DG). Omdat er in de internationale literatuur aanwijzingen zijn dat DG vaker voorkomt bij een CPM, maar dat in de eerste 2 jaar van de TRIDENT-2 studie niet werd teruggevonden (van Prooyen Schuurman et al, 2022) zijn de getallen met en zonder DG weergegeven. Op dit moment is er onvoldoende internationale data beschikbaar over obstetrische complicaties bij RAT's.

<sup>5</sup>T19 is technisch niet valide.

Indien de foetus is aangedaan met de RAT (of afgeleide: marker/UPD6, 7, 11, 14, 15, 20) kan dit leiden tot ernstige gezondheidsproblemen bij het kind. De ernst van het fenotype is afhankelijk van de mozaïekgraad en de distributie van de afwijkende cellen over de verschillende organen/ orgaansystemen. Dit is prenataal niet te onderzoeken, omdat daarvoor verschillende weefsels van het kind onderzocht moeten worden. Van Prooyen Schuurman et al. (2022) beschrijft dat in de TRIDENT studie 7.6% van alle RAT's leidde tot een chromosoomafwijking in de foetus (een mozaïek RAT of UPD) en dat in 60% van die gevallen de afwijking pathogeen was (mozaïek RAT of UPD van een imprinted chromosoom) en in de andere 40% was de afwijking benigne of een variant of uncertain significance (VUS) (in alle gevallen een UPD van een niet-imprinted chromosoom).

### **Confined placental mosaicism (CPM)**

In het geval de RAT een placentaire oorsprong heeft en alleen aanwezig is in de placenta (CPM) betekent dit dat een deel van de placenta genetisch afwijkend is, en dus de betreffende trisomie bevat, en een deel van de placenta chromosomaal normaal aangelegd is.

Uit een studie door van Prooyen Schuurman et al. (2022) valt op dat er van de 189 bewezen dan wel verdenkingen op een CPM in 8,5% pre-eclampsie en 2,1% HELLP voorkwam. Ook was 13,6% van de foetus groeivertraagd onder de p 2,3 (kleiner dan de kleinste 2,3 baby's van de 100), en 13% was groeivertraagd tussen p 2,3 en p 10 (dan ligt de groei tussen de 2,3 en 10e baby).

In de algemene populatie (gegevens uit Perined 2020) komt in 0,5% van de zwangerschappen pre-eclampsie voor, 2,5% van de kinderen is kleiner dan p 2,3 en 7,4% ligt tussen p 2,3 en p 10. Het risico om pre-eclampsie te krijgen is dus bij een verdenking op CPM 18,5 maal hoger dan in de algemene populatie, en op een ernstige groeivertraging (<p2,3) 5,5 maal zo hoog, en op een mildere groeivertraging 1,8 maal zo hoog. Zie voor een overzicht Tabel 2.

---

<sup>c</sup> Bij alle iatrogene vroeggeboortes was er ook sprake van een andere obstetrische complicatie, te weten: laag geboortegewicht en/of pre-eclampsie of HELLP.

Tabel 2. Percentage zwangerschapscomplicaties bij zwangeren met een CPM en zwangeren in de algemene populatie.

	zwangeren met CPM (van Prooyen Schuurman et al. 2022)	zwangeren algemene populatie (Perined 2020)
pre-eclampsie	8,5%	0,5%
HELLP	2,1%	geen gegevens in Perined
zwangerschapshypertensie	5,3%	5,4%
groeivertraging < p 2,3	13,6%	2,5%
groeivertraging > p 2,3 < p 10	13%	7,4%
vroeggeboorte	4,5%	3,4%
Diabetes Gravidarum	4,2%	4,2%

Tijdens de TRIDENT studie is een protocol opgesteld over vervolgonderzoek bij afwijkende NIPT, waarin is opgenomen dat een GUO verricht dient te worden (ook een hogere kans op congenitale afwijkingen: 11,6%, waarvan 4,2 % ernstig en 7,4 % milder) en dat er groei echo's à 4 weken verricht dienen te worden vanaf 26 weken zwangerschap. (Protocol vervolgonderzoek bij afwijkende NIPT, versie 1, <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/06/Protocol-vervolgonderzoek-bij-afwijkende-NIPT-versie-1-dd-06062018-DEF.pdf>; NB: dit protocol wordt herzien)

In de obstetrische (inter)nationale richtlijnen geldt voor zwangerschappen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een placentasyndroom zoals pre-eclampsie, HELLP en foetale groeivertraging dat Ascal gestart dient te worden voor een zwangerschapsduur van 16 weken (zie: [NVOG-richtlijn FGR 2017](#) (pagina 51-53, tabel op pagina 81), en [NVOG-module-Acetylsalicylzuur-okt-2019.pdf](#)). Uit onderzoek is bekend dat dit het risico op het ontwikkelen van eerder genoemde complicaties reduceert. Daarnaast geldt het advies van strikte monitoring van de bloeddruk en het verrichten van groeiecho's. Factoren die gezien worden als verhoogd risico op het ontwikkelen van een placentasyndroom zijn onder andere hoge leeftijd zwangere, pre-eclampsie/HELLP/foetale groeirestrictie in de voorgeschiedenis, maternale co-morbiditeit zoals ernstige hart en nieraandoeningen en een CPM. Er is niet onderzocht of het gebruik van Ascal en/of het verrichten van groeiecho's bij een (vermoeden op) CPM daadwerkelijk gezondheidswinst opleveren voor de zwangere en/of kind, maar de verwachting is dat dit wel het geval is, omdat uit de wetenschappelijk literatuur over het placentasyndroom (waar CPM een mogelijke oorzaak van is) bekend is dat deze interventies gezondheidswinst opleveren.

### Beschikbare data

De huidige beschikbare data over RAT's uit de TRIDENT studies is te beperkt om per chromosoom vast te stellen wat de variabiliteit is van het fenotype, zowel voor wat betreft het foetale fenotype als de obstetrische complicaties in het geval van een CPM. Er is weinig internationale literatuur beschikbaar waarin de klinische follow-up van met NIPT opgespoorde RAT's beschreven is. Daarnaast is de beperkte literatuur niet altijd toepasbaar op de Nederlandse populatie en/of op de Nederlandse situatie. Daardoor is de variabiliteit van het fenotype per chromosoom, met name wat de obstetrische complicaties bij CPM betreft, ook op basis van internationale literatuur niet vast te stellen. Concluderend is het op basis van de huidige beschikbare data niet mogelijk om een gefundeerde afweging te maken per chromosoom of de voordelen van het melden van een RAT opwegen tegen de nadelen.



## Conclusie

De werkgroep is van mening dat het rapporteren van RAT's ervoor zorgt dat de aanstaande ouder(s) kunnen overwegen of invasieve diagnostiek gewenst is om zeker te weten of de foetus wel of niet aangedaan is en dat rapporteren dus de reproductieve keuzes bevordert. Daarnaast zorgt het rapporteren van RAT's ervoor dat de aanstaande ouder(s) kan (kunnen) worden voorgelicht over de risico's op obstetrische complicaties indien de RAT een CPM betreft en over de mogelijkheid om, verwezen te worden voor een geavanceerd ultrageluid onderzoek (GUO), om de foetale groei te controleren en extra waakzaam te zijn op signalen van pre-eclampsie. Mogelijk helpt het slikken van ascal ter preventie van deze complicaties, maar daar is verder onderzoek voor nodig. Hoewel beargumenteerd kan worden dat er op dit moment geen direct bewijs is voor een betere zwangerschapswaarschuwing wanneer RAT's worden teruggekoppeld, is er wel voldoende indirect bewijs, omdat uit de wetenschappelijk literatuur over het placentasyndroom (waar CPM een mogelijke oorzaak van is) bekend is dat deze interventies gezondheidswinst opleveren.

## Referenties

Eggerman et al. *Trends in molecular medicine*. (2015) Vol 21 77-87.

Lannoo L et al. *Rare autosomal trisomies detected by non-invasive prenatal testing: an overview of current knowledge*. *Eur J Hum Genet*. (2022) Vol 12 1323-1330

Kearny et al. *Diagnostic implications of excessive homozygosity detected by SNP-based microarrays: consanguinity, uniparental disomy, and recessive single-gene mutations*. *Clin Lab Med* (2011) 31(4): 595-613.

Perined 2020

Van Prooyen Schuurman, et al. *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

### Structurele afwijkingen bij de foetus: beoordelingskader ernst

#### Achtergrond

De Gezondheidsraad adviseert alleen bevindingen van de NIPT met gevolgen voor de foetus terug te koppelen die een *ernstige aandoening* betreffen.<sup>d</sup> Dit volgt uit zorgen die er zijn dat het bespreken van milde(re) structurele chromosoomafwijkingen (SAs) bij de foetus met de zwangere en haar partner niet passen bij het doel van de prenatale screening: de reproductieve autonomie bevorderen door zinvolle reproductieve handelingsopties te bieden aan toekomstige ouders.

Een beoordelingskader “ernst” wordt echter door de Gezondheidsraad niet omschreven. Het opstellen van een beoordelingskader voor de ernst is niet eenvoudig. Een definitie van een ernstige aandoening is immers geen objectief gegeven.<sup>e</sup> In de werkgroep is ook discussie gevoerd of het niet aan de zwangere en haar partner zelf zou moeten zijn om te bepalen wat een ernstige aandoening is, waarvoor ze een zwangerschap willen beëindigen. In de abortuswet wordt immers ook geen ernst van een aandoening geëist voordat tot abortus kan worden overgegaan.

(<https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/abortus>).

In het licht van de NIPT is door de werkgroep verkend wat een mogelijk beoordelingskader zou kunnen zijn.

#### Beoordelingskader ernst

In het licht van de NIPT kan *ernstig* worden opgevat als een klinisch beeld vergelijkbaar is met de ernst van trisomie 21 (T21), trisomie 18 (T18) of trisomie 13 (T13). Hiervoor zijn twee redenen:

1. Het ligt in lijn met het doel van de oorspronkelijke NIPT gericht op deze chromosoomafwijkingen, waarvoor een vergunning verkregen is.
2. Het is belangrijk dat de zwangere en haar partner een geïnformeerde keuze maken over het al dan niet uitbreiden van de NIPT met chromosoomafwijkingen anders dan T21, T18 en T13. Hiervoor is het belangrijk dat zij goed geïnformeerd zijn over de mogelijke uitkomsten. Zwangeren en hun partners nemen het besluit om de NIPT wel of niet te laten verrichten op basis van het beeld dat ze hebben van T21, T18 en T13. Wanneer besproken wordt dat ze de testuitslagen kunnen uitbreiden naar andere ernstige chromosoomafwijkingen is het aannemelijk dat ze dit in vergelijking zien met T21, T18 en T13.

Bij het beoordelen of een SA een vergelijkbare ernst heeft met het klinisch beeld passend bij T21, T18 of T13 kan gebruik gemaakt worden van de volgende kenmerken:<sup>f</sup>

- Levensverwachting
- Cognitieve ontwikkeling
- Congenitale afwijkingen en te verwachten behandelingen
- Te verwachten zelfstandig functioneren

---

<sup>d</sup> Gezondheidsraad 2020: nevenbevindingen bij de niet-invasieve prenatale test (NIPT) Nr. 2020/12, Den Haag

<sup>e</sup> Arjunan et al. Evaluation and classification of severity for 176 genes on an expanded carrier screening panel. *Prenatal Diagnosis* 2020, 40, 1246-1257; Wertz DC et al. Serious genetic disorders: can or should they be defined? *Am J Med Genet.* 2002,108:29–35.; Kleiderman E et al. The serious factor in expanded prenatal genetic testing. *American Journal of Bioethics* 2022, 22, 23-25.

<sup>f</sup> Lazarin GA et al. Systematic classification of disease severity for evaluation of expanded carrier screening panels 2014 *PLoS ONE* 9(12): e114391; Tamminga et al. Changing to NIPT as a first-tier screening test and future perspectives: opinions of health professionals. *Prenat Diagn* 2015, 35(13):1316-23; Korngiebel et al. Generating a taxonomy for genetic conditions relevant to reproductive planning 2016 *Am J Med Genet Part A* 170A:565-573; Wilfond et al. It’s complicated: criteria for policy decisions for the clinical integration of genome-scale sequencing for reproductive decision making 2015 *Molecular Genetics & Genomic Medicine.* 2015;3(4):239-42.

- Psychiatrische stoornissen
- Leeftijd van openbaring

### **Beoordeling SAs**

Wanneer het bovengenoemde beoordelingskader gebruikt wordt voor het beoordelen van de NIPT uitslagen uit TRIDENT 1 en 2 die duiden op een SA bij de foetus, blijkt dat er in de praktijk geen SAs gevonden zijn die buiten bovenstaand beoordelingskader voor ernst vallen. Met de huidige techniek zullen er dus geen NIPT uitslagen gerapporteerd worden, die niet aan dat ernst criterium voldoen. Doordat de grenzen van een duplicatie of deletie met de NIPT niet precies zijn vast te stellen, kan het voorkomen dat na aanvullend onderzoek bij de foetus de deletie of duplicatie groter of kleiner is dan voorzien. Dit is inherent aan de NIPT.

### **Praktische uitwerking protocol**

De werkgroep heeft besloten om het criterium ernst daarom niet apart uit te werken in het protocol. Hiervoor zijn twee redenen:

1. In de praktijk maakt het op dit moment geen verschil wanneer een ernst criterium opgenomen wordt in de besluitvorming voor het wel of niet terugkoppelen van de SAs. Ervaring uit de TRIDENT studies leert dat alleen SA's worden gevonden met een te verwachten ernstig klinisch beeld, omdat de beperkte resolutie van de NIPT alleen grote foetale chromosoomafwijkingen kan detecteren.
2. Er was uitvoerige discussie in de werkgroep hoe het ernst criterium vorm te geven. De werkgroep onderschrijft op dit moment niet om een harde grens te formuleren binnen het protocol. Het opnemen van een grens voor het ernst criterium in het protocol impliceert dat er een objectief oordeel te geven is over wat een ernstige aandoening is. Hoewel de werkgroep bovenstaand beoordelingskader vanwege de eerder genoemde redenen heeft gebruikt voor de gedachtevorming over het terugkoppelen van SAs, wil dat niet zeggen dat dit het enige en juiste beoordelingskader is. Er wordt bijvoorbeeld heel verschillend gedacht over of T21 een ernstige aandoening is.<sup>§</sup> De werkgroep is van mening dat het ook aan de zwangere en haar partner zelf is om een oordeel te geven over de ernst van de gevolgen van een chromosoomafwijking. Het achterhouden van chromosoomafwijkingen met een milder fenotype, die voor een zwangere mogelijk wel belangrijk is voor haar reproductieve autonomie, wordt door de werkgroep niet ondersteund. Ook de Gezondheidsraad schrijft in haar advies (2020/12) dat het mede afhankelijk is van de beleefde ernst of kennis over een afwijking de reproductieve handelingsopties vergroot.

---

<sup>§</sup> Van der Meij et al. Routinization of prenatal screening with the non-invasive prenatal test: pregnant women's perspectives. Eur J Hum Genet. 2021. doi: 10.1038/s41431-021-00940-8. Online ahead of print.

## Bijlage 3. Registratie van nevenbevindingen

### Landelijke items excel format

<b>Identificatie gegevens</b>
NIPT LAB A, M, R
Peridoscode
Achternaam (2 ltrs)
Nummer van sample waarop uitslag is gemaakt
LAB onderzoeksnummer
<b>Test gegevens</b>
Testkeuze (W,T)
Aantal foetussen
VT (ja/nee)
Monochoriaal (ja/nee)
Ontvangst datum
Uitslag datum
TAT (dgn)
Uitslagcode
Rework gedaan
Hertest (ja/nee)
doorverwijzing PND centrum
Gerapporteerde chr afw
nevenbevinding
Gerapporteerd (ja/nee)

<b>Technische gegevens</b>
VS2 resultaat
VS2 start base
VS2 end base
VS2 region size (Mb)
VS2 start cytoband
VS2 end cytoband
VS2 region mosaic ratio
VS2 llr monosomy
vs2 region mosaic llr monosomy
VS2 region llr trisomy
VS2 region mosaic llr trisomy
VS2 region t-stat
VS2 fetal fraction (%)
WC mapped reads without duplicates
WC chr
WC windowed aneuploidy test (%bins)
WC chr-wide aneuploidy (Z-score)
WC windowed bin test (Z-score)
WC windowed bin test size (Mbp)
WC windowed bin test detailed significant bin start
WC windowed bin test detailed significant bin end
<b>Opmerkingen algemeen</b> (Vrij veld)