

Addendum

Invasieve prenatale diagnostiek na tweemaal mislukte NIPT vanwege lage foetale fractie

Aanbeveling

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

Achtergrond

Sinds 1 april 2017 is de Niet-Invasieve Prenatale Test (NIPT) als eerste screeningstest beschikbaar voor alle zwangeren naast de combinatietest (CT) in onderzoeksverband (TRIDENT-2). De NIPT is een meer betrouwbare screeningstest dan de CT voor het syndroom van Down, Edwards en Patau. Het maakt gebruik van vrij foetaal DNA in het moederlijke bloed. De CT is een combinatie van 2 placentahormonen in het bloed van moeder (b-HCG en PAPP-A) en een nekplooiemeting bij de foetus (echo). Het lukt eigenlijk altijd een uitslag (kansberekening) te krijgen bij de CT. Op basis van de studie TRIDENT-1 (NIPT voor hoog-risico zwangeren), die loopt sinds 1 april 2014, weten we dat NIPT bij minder dan 1/100 geen uitslag geeft (Oepkes et al., 2016). Bij de NIPT in TRIDENT-2 gaat het om veel grotere aantallen en lukt het bij 2/100 vrouwen niet om een uitslag te krijgen (failure rate), meestal door een te lage foetale fractie, maar soms ook door technisch falen of kapotte bloedbuizen. Bij een tweede bloedafname lukt het in 2/3 van de gevallen alsnog om een uitslag te krijgen.

Risico op aneuploidie bij tweemaal mislukte NIPT vanwege lage foetale fractie

Echter, als de NIPT niet lukt dan heeft de zwangere geen informatie over haar risico op een kind met het syndroom van Down, Edward of Patau. Er is literatuur beschikbaar over de associatie tussen failure rate en aneuploidie. Zie hieronder een paragraaf uit het rapport van de Gezondheidsraad Prenatale Screening (2016):

“De kans op een niet-interpreteerbare uitslag (*test failure rate*) varieert bij studies die zijn meegenomen in de meta-analyses van Gil en Taylor-Phillips tussen 0 en 12,7 procent (Gil et al., 2015; Taylor-Phillips et al., 2016). Wanneer de test in deze gevallen opnieuw wordt gedaan mislukt de test in ongeveer 14 procent van de gevallen weer. Er bestaat een associatie tussen aneuploidieën (met uitzondering van trisomie 21) en een lagere foetale fractie, waardoor de kans op *test failure* bij deze zwangerschappen aanzienlijk toeneemt (Rava et al., 2014; Taylor-Phillips et al., 2016; Yaron 2016). Hierdoor kan bias ontstaan, wanneer alleen de gevallen waarbij een uitslag verkregen wordt, worden

meegenomen in de berekening van de testeigenschappen. Taylor-Phillips e.a. berekenen dat wanneer *test failures* worden meegenomen in de analyse de sensitiviteit van de test afneemt met 1,7 procent voor trisomie 21, 1,6 procent voor trisomie 18 en 7,1 procent voor trisomie 13, en de specificiteit met 2 procent afneemt voor alle trisomieën (Taylor-Phillips et al., 2016).

Norton e.a. geven interessante informatie over *test failure* (Norton et al., 2015). Van het cohort van 16.329 zwangere vrouwen die voldeden aan de criteria voor deelname aan NEXT werd 3,0 procent (n=488), alsnog geëxcludeerd omdat NIPT geen bruikbaar resultaat gaf. 1,2 procent had een foetale fractie van minder dan de *cut-off* van 4 procent, bij 0,5 procent kon de foetale fractie niet gemeten worden, en bij 1,3 procent mislukte de assay. Binnen de groep vrouwen die geen bruikbaar resultaat had, was in 13 gevallen, 2,7 procent, sprake van een chromosoomafwijking bij de foetus (3 trisomie 21, 1 trisomie 18, 2 trisomie 13, 4 triploidie, 1 trisomie 16 mosaïcisme, een deletie 11p en een chromosoom met een abnormale structuur). Binnen de groep van 192 vrouwen met een foetale fractie van <4 procent was er in 9 gevallen, 4,7 procent, sprake van een chromosoomafwijking.

De kans op een afwijking was in deze groep dus veel hoger dan de prevalentie van 0,4 procent in het hele cohort.

De zes trisomieën in de groep zwangere vrouwen die geen resultaat had uit NIPT zijn met de combinatietest wel gedetecteerd (risicoschattingen tussen 1:26 en 1:2)."

Conclusie

Vanwege het hogere risico op aneuploidie bij het mislukken van de NIPT vanwege lage foetale fractie en het ontbreken van de mogelijkheid om dan alsnog een CT uit te voeren (vanwege de al te ver gevorderde zwangerschapsduur) is i.o.m. de werkgroep Prenatale Diagnostiek en Foetale Therapie (WPDT) overlegd om het mislukken van de NIPT o.b.v. te lage foetale fractie, aan te wijzen als indicatie voor invasieve diagnostiek (vruchtwaterpunctie). Zwangeren kunnen voor counseling verwezen worden naar een centrum voor prenatale diagnostiek.

© 2017 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Dit addendum is opgesteld door Caroline Bax, secretaris Otterlo werkgroep en namens NIPT Consortium

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht <http://www.nvog.nl>

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijn(modules), modelprotocollen, leidraden etc., alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).

Referenties

Gezondheidsraad. Prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/19.

https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/a1605_nipt.pdf

Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(3): 249-66.

Oepkes D, Page-Christiaens LC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EM, Schuring-Blom GH, Coumans AB, Faas BH, Galjaard RH, Go AT, Henneman L, Macville MV, Pajkrt E, Suijkerbuijk RF, Huijsdens-vanAmsterdam K, Van Opstal D, Verweij EJ, Weiss MM, Siermans EA for the Dutch NIPT Consortium. Trial by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing. Part I - Clinical Impact. *Prenat Diagn* 2016;36:1083-1090

Achtergronddocument NIPT van het rapport Gezondheidsraad Prenatale Screening.

https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/a1605_nipt.pdf

Rava RP, Srinivasan A, Sehnert AJ, Bianchi DW. Circulating fetal cell-free DNA fractions differ in autosomal aneuploidies and monosomy X. *Clin Chem* 2014; 60(1): 243-250.

Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J e.a. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6(1): e010002

Yaron Y. The implications of non-invasive prenatal testing failures: a review of an under-discussed phenomenon. *Prenat Diagn* 2016