



**Kwaliteitsnorm
Niet-Invasieve Prenatale Test
(NIPT)**

Introductie

Prenatale screening heeft als doel de zwangere vrouw en haar partner, indien zij dit wensen, te informeren over de kans op een aangeboren aandoening bij het ongebooren kind. Zij kunnen zich in het geval van een ernstige aangeboren afwijking voorbereiden op de komst van het kind of kiezen voor het voortijdig beëindigen van de zwangerschap.

Achtergrond

De Niet-Invasieve Prenatale Test (NIPT) is een bloedtest waarbij DNA in het bloed van de zwangere wordt onderzocht op chromosoomafwijkingen. Het plasma van een zwangere bevat vrij circulerend DNA (cfDNA). Deze DNA-fragmenten zijn in overgrote meerderheid afkomstig van de zwangere zelf. Een klein deel (i.h.a. < 10%) is afkomstig van de placenta. Er is dus geen sprake van foetaal DNA in de moederlijke circulatie.

De bij de NIPT gebruikte analysetechniek heet 'massively parallel sequencing' (Heather, et al 2016). De NIPT kwantificeert de hoeveelheden van de celvrije DNA-fragmenten van verschillende chromosomen. Als bijvoorbeeld van chromosoom 21, 18 of 13 relatief veel DNA-fragmenten in het bloed van de zwangere aanwezig zijn, is dat een aanwijzing voor respectievelijk Down-, Edwards- of Patau'syndroom bij het kind. Het is goed zich te realiseren dat de NIPT ook andere, zowel placentaire als moederlijke chromosoomafwijkingen, aan het licht kan brengen.

Sinds april 2014 vindt de TRIDENT-1-studie, een acroniem voor 'Trial by Dutch laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing' plaats. Vrouwen die een verhoogde kans hebben op een kind met Down-, Edwards- of Patau'syndroom blijkend uit de combinatietest of uit een medische indicatie, kunnen als alternatief voor invasieve prenatale diagnostiek kiezen voor de NIPT. Als de uitslag van de NIPT afwijkend is, kunnen zij alsnog kiezen voor een invasieve prenatale test om zekerheid te krijgen. NIPT heeft als voordeel dat bij de hoogrisicozwangeren invasieve prenatale diagnostiek niet meer geïndiceerd is als de uitslag niet afwijkend is. Doel van de studie is nagaan hoe we in Nederland kunnen komen tot een zo goed mogelijke inrichting van het aanbod van NIPT, en tot de uitvoering daarvan in de dagelijkse praktijk. Daarnaast zijn de onderzoekers geïnteresseerd in de keuzes die de vrouwen (en hun partners) maken.

Met ingang van 1 april 2017 is de TRIDENT-2 studie gestart. In deze studie wordt onderzocht of de NIPT geschikt is als eerste screeningstest in een laagrisicopopulatie van Nederlandse zwangeren. Op enkele uitzonderingen na kunnen alle zwangeren die prenatale screening op Down-, Edwards- en Patau'syndroom wensen, nu kiezen tussen de combinatietest en de NIPT (zie exclusiecriteria).

Uitvoering

De NIPT kan enkel via Peridos (www.peridos.nl) aangevraagd worden door gecertificeerde counselors, zie [RIVM-site](#) voor kwaliteitseisen. Bloedafname kan alleen plaatsvinden in regionaal vastgestelde laboratoria (zie: www.meerovernipt.nl).

Logistiek aanvraag/ afname

De NIPT vindt plaats vanaf 10 weken (TRIDENT-1) en 11 weken (TRIDENT-2) zwangerschapsduur. De zwangerschapsduur moet zijn vastgesteld met een termijnecho. Verricht de termijnecho bij voorkeur tussen 10 en 11 weken en conform het [NVOG-protocol Datering van de Zwangerschap](#) (versie 2018). Indien bij de termijnecho de CRL (Crown Rump Length) kleiner was dan 33 mm, is een vitaliteitsbepaling binnen een week voorafgaand aan de bloedafname NIPT vereist.

Indien de zwangere bij een afwijkende uitslag overweegt de zwangerschap te beëindigen, moet bloed voor de NIPT bij voorkeur worden afgenomen vóór 18+6 weken zwangerschap. Deze termijn is gekozen vanwege de doorlooptijd van het vervolgonderzoek (amniocentese voor QF-PCR) en de

wettelijke termijn van 24 weken waarboven een zwangerschap in Nederland niet meer getermineerd mag worden. Vervolgonderzoek is nodig om zekerheid te krijgen bij een afwijkende uitslag en is een voorwaarde bij afbreking van de zwangerschap in een ziekenhuis. Als de zwangere alleen wil weten of haar kind Down-, Edwards- of Patau'syndroom heeft en niet overweegt om de zwangerschap om deze reden af te breken, kan de NIPT tot aan het einde van de zwangerschap worden uitgevoerd.

Keuze ja/nee nevenbevindingen

Het laboratorium kan ook andere chromosomen dan chromosoom 21, 18 en 13 analyseren. Afwijkingen die hierbij worden gevonden zijn 'nevenbevindingen'. De zwangere zal, als zij kiest voor de NIPT in het kader van de TRIDENT-2 studie, aangeven of zij de nevenbevindingen wil weten. Als zij geen nevenbevindingen wil weten, legt het laboratorium bij de analyse een filter op de andere chromosomen waardoor die in de analyse niet te zien zijn. Er wordt dan dus alleen gekeken naar chromosoom 21, 18 en 13. Als zij wel nevenbevindingen wil weten wordt naar alle chromosomen gekeken. Bij afname van de NIPT in het kader van de TRIDENT-1 studie worden nevenbevindingen altijd gerapporteerd. Het laboratorium onderzoekt geen geslachtschromosomen dus het geslacht van het kind kan niet gerapporteerd worden, zowel bij TRIDENT-1 als TRIDENT-2.

Exclusiecriteria NIPT

Via de website van het [RIVM](#) vindt u welke zwangeren niet in aanmerking komen voor de NIPT.

Test karakteristieken

Belangrijk voor een betrouwbare uitslag van NIPT is een voldoende hoge fractie placentair DNA, waarbij de meeste laboratoria een ondergrens van 4% aanhouden. De fractie cfDNA is vanaf 9 weken stabiel tot zo'n 22 weken, waarna het toeneemt. Deze cfDNA-fragmenten zijn afkomstig van de placenta en niet van de foetus zelf. Binnen enkele uren na de partus verdwijnt het placentaire celvrije DNA uit de maternale circulatie.

Mislukken van de NIPT

Ongeveer 2% van de testen mislukt, met name door een te laag percentage placentair DNA (lage foetale fractie) in het bloed van de zwangere. Bij zwangeren met overgewicht (obesitas) mislukt de test iets vaker en is deze iets minder betrouwbaar.

Op basis van de studie TRIDENT-1 (NIPT voor hoogrisicozwangeren), die loopt sinds 1 april 2014, weten we dat NIPT bij minder dan 1% geen uitslag geeft ([Oepkes et al., 2016](#)).

NIPT mislukt

Als de NIPT is mislukt, kunnen zwangeren ervoor kiezen om de test kosteloos nogmaals te laten doen. Bij tweederde van hen lukt de test dan alsnog. Een combinatie-test als alternatief kan wel, maar is vaak niet meer tijdig te plannen. De zwangere krijgt de kosten van een eventuele combinatie-test niet vergoed vanuit de basisverzekering. Als de NIPT een tweede keer mislukt vanwege een te lage foetale fractie, staat dit vermeld in de uitslagbrief. Er is dan een aanzienlijk verhoogde kans op een foetale chromosomafwijking (Gil et al., 2015/ Taylor-Phillips et al., 2016). Een te lage foetale fractie is een indicatie voor invasieve diagnostiek (in de praktijk meestal een vruchtwaterpunctie). Er is een indicatie voor verwijzing naar een Centrum voor Prenatale Diagnostiek voor verdere counseling. De zwangere kan afzien van verwijzing.

Meer informatie leest u terug via de NVOG-nota '[Invasieve prenatale diagnostiek](#)' en het [addendum 'Indicatie invasieve diagnostiek na mislukte NIPT'](#).

Betrouwbaarheid

De NIPT kan een accuratere voorspelling (positief voorspellende waarde) doen over de aan- of afwezigheid van de drie genoemde syndromen dan de combinatie-test en heeft een beter detectievermogen.

Met andere woorden, de NIPT ontdekt meer kinderen met Down-, Edwards- of Patau-syndroom en de uitslag klopt vaker. Omdat de NIPT, net als de combinatietest, een screenende test is, is diagnostisch onderzoek nodig om zekerheid te krijgen.

Een niet-afwijkende NIPT-uitslag geeft een vrij grote zekerheid op het niet aanwezig zijn van de onderzochte afwijkingen (negatief voorspellende waarde). De aandoening is dan bij minder dan 1 op 1.000 van de onderzochten toch aanwezig. Invasief vervolgonderzoek is niet geïndiceerd (berekening Henneman, VUmc, 2016; Gil et al 2014, Norton et al, 2015; Taylor- Phillips et al., 2016).

Uitslagen

- **niet-afwijkende uitslag van de NIPT**

De uitslag van een niet-afwijkende uitslag van de NIPT wordt conform de regionale-lokale afspraak door de counselor per e-mail of telefonisch gecommuniceerd met de zwangere. Indien de counselor niet haar verloskundige hulpverlener is, krijgt deze laatste ook bericht.

- **afwijkende uitslag van de NIPT**

De uitslag van een afwijkende NIPT wordt conform de regionale-lokale afspraak door de counselor aan de zwangere medegedeeld. Indien de counselor niet haar verloskundige hulpverlener is, krijgt deze laatste ook bericht.

Bij een afwijkende uitslag van de NIPT wordt de zwangere verwezen naar een Centrum voor Prenatale Diagnostiek voor posttest counseling. Zij krijgt daar informatie over vervolgonderzoek. De zwangere kan afzien van verwijzing.

De zwangere heeft de volgende keuzes:

- invasieve prenatale diagnostiek: een vlokentest of een vruchtwaterpunctie.
- afzien van invasieve prenatale diagnostiek.

Bij een afwijkende uitslag duidend op nevenbevindingen wordt de zwangere verwezen naar de klinisch geneticus al dan niet via een Centrum voor Prenatale Diagnostiek. De zwangere kan afzien van verwijzing.

In het kader van de TRIDENT-studies is een werkdocument opgesteld als leidraad met aanbevelingen voor [vervolgonderzoek bij aanwijzingen voor Trisomie 21, 18 en 13 en nevenbevindingen bij NIPT](#).

Kosten van de NIPT

De zwangere betaalt een eigen bijdrage voor de NIPT (TRIDENT-2 studie). De werkelijke kosten van de NIPT liggen aanzienlijk hoger. Het ministerie van VWS betaalt het verschil in het kader van de TRIDENT-2 studie. De zwangere dient de kosten voor de NIPT te betalen voorafgaand aan de bloedafname. Meer informatie op www.meerovernipt.nl en www.niptbetalen.nl.

Als de zwangere kiest voor de NIPT in het kader van de TRIDENT-1 studie (vervolgonderzoek na een verhoogde kans bij de combinatietest of op medische indicatie), dan kan zij de NIPT bij de eigen zorgverzekeraar declareren die de NIPT vergoedt na aftrek van het eigen risico. De meest recente informatie over kosten is te vinden op: www.rivm.nl/down-edwards-patau-seo/kosten.

Registratie en declaratie

Registratie en declaratie van TRIDENT-1 Studie: NIPT in het kader van TRIDENT-1 studie wordt geregistreerd en gedeclareerd met het bestaande overig zorgproduct 191133 - Niet invasieve prenatale test (NIPT). Omdat de hoogrisicozwangeren een medische indicatie hebben is de NIPT voor hen altijd verzekerde zorg. Het opsplitsen van dit overig zorgproduct is dus niet nodig.

Counseling bij prenatale screening wordt geregistreerd en gedeclareerd met het bestaande overig zorgproduct 037521.

Registratie en declaratie van TRIDENT-2 Studie: NIPT in het kader de TRIDENT-2 studie loopt buiten de Zorgverzekeringswet om; er mag geen overig zorgproduct voor geregistreerd te worden.

Doorgevoerde wijziging per 01-01-2018 met RZ18b: omschrijving van overig zorgproduct 191133 – “Niet invasieve prenatale test (NIPT)” is gewijzigd in “Niet invasieve prenatale test (NIPT) bij TRIDENT-1 studie voor hoogrisicozwangeren “. Benodigde wijziging voor DBC-productstructuur: Geen.

Opmerkingen:

- **Geen NT-meting bij de NIPT**

Een zwangere die kiest voor de NIPT (TRIDENT-2) krijgt niet ook nog een NT-meting (nekplooiemeting). De NIPT heeft een hogere sensitiviteit en specificiteit dan de combinatietest. Een NT-meting heeft dan voor de screening op het Down-, Edwards- en Patauysyndroom geen toegevoegde waarde meer. Daar is ook geen vergunning voor afgegeven.

- **NIPT bij echoscopische foetale structurele afwijkingen**

Bij echoscopisch gedetecteerde foetale afwijkingen, waaronder ook de verdikte ($\geq 3,5$ mm) NT, bestaat een indicatie voor nadere diagnostiek naar genetische afwijkingen. Naast een verhoogde kans op een trisomie is de kans op andere chromosomale afwijkingen sterk verhoogd. De huidige standaardzorg is het aanbieden van een invasieve test met QF-PCR voor *rapid aneuploidy detection*, gevolgd door microarray analyse als geen aneuploidie wordt gevonden. Er is momenteel geen rol voor de NIPT, aangezien de NIPT wordt toegepast in het kader van wetenschappelijk onderzoek met duidelijke exclusiecriteria.

Referenties

Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA; Genomics; Volume 107, Issue 1, January 2016, Pages 1-8

DIN 2.1, Nascholing Prenatale Screening voor counselors

Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/05WBO.

Gezondheidsraad. NIPT en de screening op aangeboren afwijkingen. Achtergronddocument bij Prenatale Screening, NR. A16/05, Den Haag, 22 december 2016

www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl
www.meerovernipt.nl

<https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/01/Addendum-indicatie-invasieve-diagnostiek-na-mislukte-NIPT-evw-1.pdf>

<https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/02/Nota-Invasieve-Prenatale-Diagnostiek-1.0-01-06-2017.pdf>

<https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/06/Protocol-vervolgonderzoek-bij-afwijkende-NIPT-versie-1-dd-06062018-DEF.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

Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, e.a. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015; 372(17): 1589-97.

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.

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

Colofon

© 2019 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Een kwaliteitsnorm is een afspraak waaraan zorg moet voldoen voor behoud en bevordering van kwaliteit, eenduidigheid van zorg en inzichtelijkheid, waarop beleid en uitvoeringspraktijk kan worden getoetst. Dit kan een losstaand document zijn of onderdeel zijn van een richtlijn, leidraad of standpunt.

Deze kwaliteitsnorm is ontwikkeld door dr. C.J. Bax, dr. I. Gaugler, dr. M.F.C.M. Knapen en dr. I.H. Linskens, namens de Otterlo werkgroep NVOG.

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad.

De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de NVOG. De belangenformulieren zijn besproken binnen de betreffende werkgroep en de NVOG die Kwaliteitsdocumenten, indien van toepassing. Geen van de belangen heeft tot een eventuele actie geleid.

Dagtekening: 23 juli 2019

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

<http://www.nvog.nl> E-mail: kwaliteit@nvog.nl

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders, protocollen, kwaliteitsnormen of richtlijnen etc., alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering 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: kwaliteit@nvog.nl).