

Testeigenschappen NIPT bij (dichoriale) tweeling- zwangerschappen

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2019/19A, Den Haag, 18 november 2019

Achtergronddocument bij:

WBO: NIPT bij meerlingzwangerschappen
2019/19, Den Haag, 18 november 2019

Gezondheidsraad



inhoud

**Testeigenschappen NIPT bij (dichoriale)
tweelingzwangerschappen** **3**

Literatuur **5**



testeigenschappen NIPT bij (dichoriale) tweelingzwangerschappen

In dit achtergronddocument zijn de resultaten samengevat van de 11 studies die onderzoek hebben gedaan naar de testeigenschappen van de NIPT bij tweelingen (monochorialen en dichorialen samen).¹⁻¹¹ Deze studies zijn door de commissie beoordeeld als relevant en valide. Bij vijf van deze studies was het mogelijk om de resultaten voor de subgroep van dichoriale tweelingen (tweelingen met ieder een eigen placenta en vruchtzak, voor het overgrote deel twee-eiige tweelingen) weer te geven.^{2,6-8,11}

In tabel 1 zijn de algemene kenmerken van de studies beschreven. In de tabel is de type test weergegeven die is gebruikt in de studie: *chromosome-selective sequencing* (beperkt tot de chromosomen 21, 13 en 18) of *whole genome sequencing* (alle chromosomen worden onderzocht). Op één studie na, wordt in alle studies gebruik gemaakt van de *whole genome sequencing* techniek. Ook is de mediane zwangerschapsduur bij afname van de NIPT weergegeven. Bij de meerderheid van de studies ligt de mediaan in het tweede trimester van de zwangerschap. Het aandeel dichoriale tweelingen in de studiepogulaties wordt in 9 van de 11 onderzoeken beschreven en ligt tussen 78% en 100%. Verder is weergegeven welk percentage van de totale studiepogulatie is gebruikt in de analyse. Dit varieert tussen 85,5% en 100%. In de laatste kolom is het percentage

zwangeren weergegeven waarbij de NIPT is mislukt. Het percentage testfalen ligt tussen 0% en 3%. Bij het onderzoek van Galeva was het percentage testfalen met 10,5% duidelijk hoger.^{4,12} In tabel 2 zijn de resultaten weergegeven van de tweelingen (monochorialen en dichorialen samen) en in tabel 3 van de subgroep dichoriale tweelingen. Van iedere studie is per uitslagcategorie het aantal zwangere vrouwen weergegeven. De uitslagcategorieën zijn: terecht-positief (TP), fout-positief (FP), fout-negatief (FN), terecht-negatief (TN).

Tabel 1. Algemene kenmerken van de studies

| 1e auteur en jaar publicatie | Methode | Mediane duur zwangerschap bij afname NIPT | Aandeel dichoriale tweelingen | Deel van populatie gebruikt in analyse | Mislukte eerste NIPT |
|------------------------------|---------|---|-------------------------------|--|----------------------|
| | | (weken) | (%) | (%) | (%) |
| Canick, 2012 | WGS | 15,2 | ? | 100 | 0 |
| Du, 2017 | WGS | 17,1 | 100 | 100 | 0 |
| Fosler, 2017 | WGS | 16,6 ^a | ? | 100 | 0 |
| Gil, 2019 | CSS | 12,1 | 85,7 | 88,9 | 10,5 ^{d,e} |
| Huang, 2014 | WGS | 19 | 80,4 | 100 | 0 |
| Lau, 2013 | WGS | 13,3 | 100 | 100 | 0 |
| Le Conte, 2018 | WGS | 16,3 ^b | 100 | 85,5 | 2,7 |
| Takeda, 2018 | WGS | 13,7 ^a | 100 | 100 | 0 |
| Tan, 2016 | WGS | 12,0 | 96,3 | 90,3 | 0,9 |
| Yang, 2018 | WGS | 14-27 ^c | 78,0 | 86,3 | 0 |
| Yu, 2019 | WGS | 18 ^b | 100 | 99,7 | ? |

WGS: whole genome sequencing; CSS: chromosome-selective sequencing; ?: niet vermeld; ^agemiddelde; ^btotale populatie (zowel monochoriale tweelingen als dichoriale tweelingen); ^cbij 81% is NIPT afgenomen tussen de 14-27 weken; ^d10,5% voor tweelingen (zowel monochoriale als dichoriale tweelingen) en 11,3% voor dichoriale tweelingen ^ein een aparte publicatie zijn de resultaten over testfalen gepubliceerd (Galeva, 2019¹²)



Tabel 2. Testeigenschappen NIPT bij tweelingzwangerschappen

| 1e auteur en jaar publicatie | N | T21 TP | T21 FP | T21 FN | T21 TN | T13 TP | T13 FP | T13 FN | T13 TN | T18 TP | T18 FP | T18 FN | T18 TN |
|------------------------------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Canick, 2012 | 25 | 7 | 0 | 0 | 18 | 1 | 0 | 0 | 24 | 0 | 0 | 0 | 25 |
| Du, 2017 | 53 | 1 | 0 | 0 | 52 | 0 | 1 | 0 | 52 | 0 | 0 | 0 | 53 |
| Fosler, 2017 | 115 | 3 | 0 | 0 | 112 | 0 | 0 | 0 | 115 | 1 | 0 | 0 | 114 |
| Gil, 2019 | 997 | 16 | 1 | 1 | 979 | 1 | 4 | 1 | 991 | 9 | 1 | 1 | 986 |
| Huang, 2014 | 189 | 9 | 0 | 0 | 180 | - | - | - | - | 1 | 0 | 1 | 187 |
| Lau, 2013 | 10 | 1 | 0 | 0 | 9 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Le Conte, 2018 | 331 | 3 | 0 | 0 | 328 | 0 | 1 | 0 | 330 | 1 | 0 | 0 | 330 |
| Takeda, 2018 | 38 | 0 | 1 | 0 | 37 | 0 | 0 | 0 | 38 | 1 | 0 | 0 | 37 |
| Tan, 2016 | 510 | 4 | 0 | 0 | 506 | 0 | 0 | 0 | 510 | 0 | 0 | 0 | 510 |
| Yang, 2018 | 373 | 4 | 0 | 0 | 369 | 0 | 0 | 0 | 373 | 1 | 0 | 0 | 372 |
| Yu, 2019 | 849 | 16 | 0 | 0 | 833 | 0 | 0 | 0 | 849 | 3 | 0 | 0 | 846 |
| | 3490 | 64 | 2 | 1 | 3423 | 2 | 6 | 1 | 3282 | 17 | 1 | 2 | 3460 |

N: totaal aantal zwangere vrouwen; T21: trisomie 21; T13: trisomie 13; T18: trisomie 18;
 TP: terecht-positief; FP: fout-positief; FN: fout-negatief; TN: terecht-negatief; -: niet onderzocht

Tabel 3. Testeigenschappen NIPT bij dichoriale tweelingzwangerschappen

| 1e auteur en jaar publicatie | N | T21 TP | T21 FP | T21 FN | T21 TN | T13 TP | T13 FP | T13 FN | T13 TN | T18 TP | T18 FP | T18 FN | T18 TN |
|------------------------------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Du, 2017 | 53 | 1 | 0 | 0 | 52 | 0 | 1 | 0 | 52 | 0 | 0 | 0 | 53 |
| Lau, 2013 | 10 | 1 | 0 | 0 | 9 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Le Conte, 2018 | 331 | 3 | 0 | 0 | 328 | 0 | 1 | 0 | 330 | 1 | 0 | 0 | 330 |
| Takeda, 2018 | 38 | 0 | 1 | 0 | 37 | 0 | 0 | 0 | 38 | 1 | 0 | 0 | 37 |
| Yu, 2019 | 849 | 16 | 0 | 0 | 833 | 0 | 0 | 0 | 849 | 3 | 0 | 0 | 846 |
| | 1281 | 21 | 1 | 0 | 1259 | 0 | 2 | 0 | 1269 | 5 | 0 | 0 | 1266 |

N: totaal aantal zwangere vrouwen; T21: trisomie 21; T13: trisomie 13; T18: trisomie 18;
 TP: terecht-positief; FP: fout-positief; FN: fout-negatief; TN: terecht-negatief; -: niet onderzocht



literatuur

- ¹ Canick JA, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Ehrich M, van den Boom D, e.a. *DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations*. Prenatal diagnosis 2012; 32(8): 730-4.
- ² Du E, Feng C, Cao Y, Yao Y, Lu J, Zhang Y. *Massively Parallel Sequencing (MPS) of Cell-Free Fetal DNA (cffDNA) for Trisomies 21, 18, and 13 in Twin Pregnancies*. Twin research and human genetics 2017; 20(3): 242-9.
- ³ Fosler L, Winters P, Jones KW, Curnow KJ, Sehnert AJ, Bhatt S, e.a. *Aneuploidy screening by non-invasive prenatal testing in twin pregnancy*. Ultrasound in obstetrics & gynecology 2017; 49(4): 470-7.
- ⁴ Gil MM, Galeva S, Jani J, Konstantinidou L, Akolekar R, Plana MN, e.a. *Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis*. Ultrasound in obstetrics & gynecology 2019; 53(6): 734-42.
- ⁵ Huang X, Zheng J, Chen M, Zhao Y, Zhang C, Liu L, e.a. *Noninvasive prenatal testing of trisomies 21 and 18 by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in twin pregnancies*. Prenatal diagnosis 2014; 34(4): 335-40.
- ⁶ Lau TK, Jiang F, Chan MK, Zhang H, Lo PS, Wang W. *Non-invasive prenatal screening of fetal Down syndrome by maternal plasma DNA sequencing in twin pregnancies*. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine 2013; 26(4): 434-7.
- ⁷ Le Conte G, Letourneau A, Jani J, Kleinfinger P, Lohmann L, Costa JM, e.a. *Cell-free fetal DNA analysis in maternal plasma as screening test for trisomies 21, 18 and 13 in twin pregnancy*. Ultrasound in obstetrics & gynecology 2018; 52(3): 318-24.
- ⁸ Takeda E, Suzumori N, Kumagai K, Inuzuka S, Oseto K, Ohigashi Y, e.a. *Performance and outcomes of noninvasive prenatal testing for twin pregnancies in Japan*. The journal of obstetrics and gynaecology research 2018; 44(10): 1909-14.
- ⁹ Tan Y, Gao Y, Lin G, Fu M, Li X, Yin X, e.a. *Noninvasive prenatal testing (NIPT) in twin pregnancies with treatment of assisted reproductive techniques (ART) in a single center*. Prenatal diagnosis 2016; 36(7): 672-9.
- ¹⁰ Yang J, Qi Y, Hou Y, Guo F, Peng H, Wang D, e.a. *Performance of non-invasive prenatal testing for trisomies 21 and 18 in twin pregnancies*. Molecular cytogenetics 2018; 11: 47.
- ¹¹ Yu W, Lv Y, Yin S, Liu H, Li X, Liang B, e.a. *Screening of fetal chromosomal aneuploidy diseases using noninvasive prenatal testing in twin pregnancies*. Expert review of molecular diagnostics 2019; 19(2): 189-96.
- ¹² Galeva S, Gil MM, Konstantinidou L, Akolekar R, Nicolaides KH. *First-trimester screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in singleton and twin pregnancies: factors affecting test failure*. Ultrasound in obstetrics & gynecology 2019; 53(6): 804-9.



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. Testeigenschappen NIPT bij (dichoriale) tweelingzwangerschappen.

Achtergronddocument bij het advies WBO: NIPT bij meerlingzwangerschappen

Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/19A.

Auteursrecht voorbehouden

