

WBO: NIPT bij meerlingzwanger- schappen

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

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3	04 Overeenstemming met regels medisch handelen	20
01 Inleiding	5	05 Bijzondere omstandigheden	22
1.1 Achtergrond	6	06 Belang van de volksgezondheid	24
1.2 Beschrijving amendement	7	07 Advies aan de staatssecretaris van VWS	26
1.3 Getoetste WBO-criteria	8	Literatuur	28
02 wetenschappelijke deugdelijkheid	10		
2.1 Testeigenschappen NIPT	11		
2.2 Testfalen NIPT	13		
2.3 Wetenschappelijk onderzoek	14		
03 Nut-risicoverhouding	16		
3.1 Wetenschappelijk nut	17		
3.2 Individueel nut	17		
3.3 Individueel risico	18		



samenvatting

Amsterdam UMC, locatie Vrije Universiteit Medisch Centrum, heeft namens het NIPT-consortium een vergunning aangevraagd voor het aanbieden van de niet-invasieve prenatale test (NIPT) aan vrouwen die zwanger zijn van een meerling. Het gaat om een aanvulling op twee lopende studies (TRIDENT 1 en 2) naar de invoering van de NIPT in de prenatale screening op de trisomieën 21, 13 en 18, de syndromen van Down, Patau en Edwards. De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad heeft de aanvraag getoetst aan de vereisten van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO).

In de aanvraag gaat het om verschillende typen meerlingen: dichoriale tweelingen (tweelingen met ieder een eigen placenta en vruchtzak, voor het overgrote deel twee-eiige tweelingen), meerlingen met drie of meer foetussen en *vanishing twins* (tweelingen waarbij er maar één vruchtzak een embryo met hartactiviteit bevat). Bij al deze

meerlingen kan het gecompliceerd zijn om het DNA van de foetussen in het bloed van de moeder te detecteren. Vrouwen zwanger van dergelijke meerlingen waren tot nu toe uitgesloten van deelname aan de NIPT.

De commissie oordeelt positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van de aanvraag en over de nut-risicoverhouding voor de deelnemers aan het onderzoek. Ook is er wetenschappelijk nut: er komen meer gegevens beschikbaar over de testkwaliteiten van de NIPT bij bovengenoemde typen meerlingen. Zeker nu de verwachting is dat de combinatietest op termijn uit het screeningsprogramma zal verdwijnen, is dit van belang. Vooralsnog zijn de wetenschappelijke gegevens bij meerlingzwangerschappen beperkt en is er dus enige onzekerheid over de testkwaliteiten van de NIPT bij deze groepen. De commissie is op basis van de gepubliceerde data van oordeel dat de testeigenschappen van

de NIPT bij dichoriale tweelingzwangerschappen voldoende gunstig zijn. De commissie beveelt aan de testeigenschappen van de NIPT bij alle typen meerlingen te monitoren en te registreren. Dit geldt ook voor het optreden van testfalen (de NIPT geeft geen uitslag). Verder moeten deelnemers goed geïnformeerd worden over de voordelen, de nadelen en de onzekerheden van de NIPT en is bijscholing van de counselors vereist zodat zij deze zwangere vrouwen goed kunnen counselen.

De commissie adviseert de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:

- Voor dichoriale tweelingen en meerlingen met drie of meer foetussen wordt de NIPT als eerste test aangeboden (TRIDENT 2) en wordt niet de keuze gegeven om eerst te starten met de combinatietest en pas bij een afwijkende uitslag over te gaan op de NIPT als vervolgtest (TRIDENT 1). Dit omdat de eventuele vervolgbehandeling na een



afwijkende uitslag (weghalen van de foetus met een trisomie) bij voorkeur zo vroeg mogelijk in de zwangerschap plaatsvindt.

- De testeigenschappen van de NIPT worden gemonitord bij alle doelgroepen, dus bij de dichoriale tweelingen, meerlingen met drie of meer foetussen en *vanishing twin* zwangerschappen. Daarbij wordt van al deze zwangerschappen de uitslag van de NIPT en de definitieve aan- of afwezigheid van een trisomie bij de foetussen geregistreerd.
- Oorzaken van testfalen worden specifiek geregistreerd en hierbij worden ook kenmerken van de zwangere vrouw en de zwangerschap geregistreerd.
- Het huidige voorlichtingsmateriaal voor de deelnemers en de proefpersoneninformatie worden aangepast. Het materiaal bevat informatie over de onzekerheden van de testeigenschappen, over de kans op het mislukken van de test en over de gevolgen die dat voor hen kan hebben zodat de zwangere vrouw een geïnformeerde keuze kan maken.
- De counselors worden geschoold in het counselen van zwangere vrouwen bij een meerlingzwangerschap.



01 inleiding



Amsterdam UMC, locatie Vrije Universiteit Medisch Centrum, heeft namens het NIPT-consortium een vergunning aangevraagd voor het aanbieden van de niet-invasieve prenatale test (NIPT) aan zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar en aan vrouwen die zwanger zijn van een meerling. In het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vroeg de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad op 6 mei 2019 om advies over de vergunningaanvraag. De aanvraag betreft amendementen op lopende onderzoeken: TRIDENT 1 en 2 (*Trial by Dutch laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing*).^{1,2} Op 26 augustus heeft de raad al geadviseerd over NIPT bij zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar.³ Dit advies gaat over NIPT bij meerlingzwangerschappen. De Commissie Bevolkingsonderzoek heeft de vergunningaanvraag beoordeeld en getoetst aan de WBO-criteria. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies op 18 november aangeboden aan de staatssecretaris van VWS.

De [adviesaanvraag](#) van de staatssecretaris en de [aanbiedingsbrief](#) aan de staatssecretaris staan op www.gezondheidsraad.nl. De samenstelling van de commissie is te vinden achter in dit advies.

1.1 Achtergrond

Als zwangere vrouwen^a dat willen kunnen zij hun ongeboren kind laten testen op de syndromen van Down (trisomie 21), Patau (trisomie 13) en Edwards (trisomie 18) met de combinatietest (de standaardtest) of de NIPT (in het kader van wetenschappelijk onderzoek). Bij prenatale screening met de combinatietest wordt aan de hand van de leeftijd van de zwangere vrouw, een echo-onderzoek en enkele bloedwaarden berekend hoe groot haar kans is op een kind met een trisomie. Is deze kans verhoogd, dan kan met een invasieve vervolgtest (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) met zekerheid worden vastgesteld of er sprake is van een trisomie. Een nadeel van deze invasieve tests is dat er een kans bestaat op een miskraam.^{4,5}

In 2014 is de landelijke (wetenschappelijke) implementatiestudie TRIDENT 1 gestart, die het mogelijk maakt dat zwangere vrouwen na een afwijkende combinatietest of met een verhoogd a-prioririsico op een kind met een trisomie, kunnen kiezen voor een NIPT als tweede test, in plaats van direct een invasief vervolgonderzoek.¹ Bij de NIPT wordt het bloed van de zwangere vrouw in het laboratorium onderzocht om te zien of het ongeboren kind mogelijk trisomie 21, 13 of 18 heeft. Dit gebeurt op basis

^a De beslissingen rondom prenatale screening zal de zwangere vrouw vaak samen met haar partner nemen. Voor de leesbaarheid richt dit advies zich alleen tot de zwangere vrouw.



van DNA van de foetus dat aanwezig is in het bloed van de zwangere vrouw (zie kader).

Op 1 april 2017 is vervolgens de (wetenschappelijke) implementatiestudie TRIDENT 2 van start gegaan.² Dit is een proefbevolkingsonderzoek waarbinnen zwangere vrouwen met een gemiddelde kans op een kind met een trisomie kunnen kiezen tussen de combinatie-test (rond twaalf weken) of de NIPT (vanaf 11 weken) als eerste screeningstest. Dit proefbevolkingsonderzoek beoogt de invoering van de NIPT als eerste screeningstest te onderzoeken. Ook bij de NIPT is bij een afwijkende uitslag een invasief vervolgonderzoek nodig om met zekerheid vast te stellen of sprake is van een trisomie bij de foetus.

Prenatale screening met NIPT

In het bloed van de zwangere vrouw is niet alleen het DNA van de zwangere zelf aanwezig, maar ook het DNA van haar ongeboren kind. Dit DNA is afkomstig van cellen van de placenta (moederkoek) en wordt ook wel celvrij foetaal DNA genoemd. Bij de NIPT wordt dit DNA in het laboratorium onderzocht waarbij wordt gekeken naar het aantal exemplaren van de chromosomen 21, 13 en 18. Bij een trisomie zijn er drie in plaats van twee exemplaren van het betreffende chromosoom aanwezig.

Het deel van het totale DNA in het bloed van de zwangere vrouw dat afkomstig is van de foetus (of eigenlijk de placenta) wordt aangeduid met de term foetale fractie. Wanneer deze foetale fractie te laag is, kan de NIPT geen uitslag geven en faalt de test. De foetale fractie neemt gedurende de zwangerschap toe. Na 11 weken zwangerschap is er doorgaans voldoende DNA van de foetus aanwezig in het bloed van de zwangere vrouw voor de uitvoering van de NIPT.

Sinds de start van de TRIDENT 2 wordt in Nederland de combinatie-test steeds minder vaak uitgevoerd. In de periode van 1 april 2017 tot en met eind 2017 koos 39,2% van alle zwangere vrouwen voor de NIPT en daalde het percentage zwangere vrouwen dat koos voor de combinatie-test naar 4,3%.⁶ Door deze afname is het moeilijk om de kwaliteit en de betrouwbaarheid van de combinatie-test te borgen. De verwachting is dan ook dat de combinatie-test op termijn verdwijnt uit het prenatale screeningsprogramma. De NIPT zou dan de enige beschikbare screeningstest zijn. Er zijn immers geen andere valide niet-invasieve screeningstesten beschikbaar en invasieve testen worden niet geschikt geacht als eerste screeningstest.

1.2 Beschrijving amendement

Het amendement betreft de toevoeging aan de TRIDENT-studies van vrouwen die zwanger zijn van een dichoriale tweeling, een meerling met drie of meer foetussen of een *vanishing twin* (zie kader). Deze doelgroepen zullen voor de leesbaarheid gezamenlijk worden aangeduid als meerlingzwangerschap. De TRIDENT-studies staan al open voor vrouwen zwanger van een monochoriale tweeling. Deze tweelingen zijn ontstaan uit één bevruchte eicel waardoor het DNA van de foetussen identiek is.^a Net als bij een eenlingzwangerschap, hoeft de NIPT daarom ook bij een monochoriale tweeling slechts rekening te houden met één foetaal DNA-patroon.

^a In zeer zeldzame gevallen is het DNA van de foetussen van een eeneiige tweeling niet identiek.



Meerlingzwangerschap

Een meerlingzwangerschap betekent dat een vrouw zwanger is van meer dan één kind. In 2018 zijn in Nederland 2.545 meerlingen geboren.⁷ Dit betreft 1,5% van alle zwangerschappen. Bij de termijnecho die rond 10 tot 12 weken zwangerschap wordt gemaakt, wordt onder andere beoordeeld of de vrouw zwanger is van een eenling of een meerling. Als blijkt dat de vrouw zwanger is van een meerling wordt zij doorverwezen naar een gynaecoloog in het ziekenhuis waar zij gedurende haar hele zwangerschap onder controle blijft.

Dichoriale tweeling

In 2018 zijn er in Nederland 2.497 tweelingen geboren en hiermee is de tweelingzwangerschap het meest voorkomende type meerlingzwangerschap.⁷ Als op de termijnecho een tweelingzwangerschap wordt gezien, dan wordt vervolgens gekeken of de tweeling monochoriaal (in 20% van de gevallen) of dichoriaal (80%) is.⁸ Bij een monochoriale tweeling hebben de foetussen één gezamenlijke placenta.⁸⁻¹⁰ Bij een dichoriale tweelingzwangerschap hebben de foetussen een eigen placenta en een eigen vruchtzak. Van de dichoriale tweelingen is 90% twee-eiig.⁸ Omdat er bij een twee-eiige tweeling twee eicellen zijn bevrucht, is bij dit type zwangerschap het DNA van de foetussen niet identiek.

Meerling met drie of meer foetussen

Een meerling met drie of meer foetussen is heel zeldzaam. In 2018 zijn er in Nederland 48 van deze meerlingen geboren.⁷ Binnen deze groep zijn er verschillende subtypen. Zo kan een drieling ontstaan uit één bevruchte eicel (eeneiige drieling) waardoor de foetussen identiek DNA hebben. Ook kan de drieling uit drie bevruchte eicellen (drie-eiige drieling) ontstaan waardoor de foetussen allen een ander DNA patroon hebben. Maar ook een drieling uit twee bevruchte eicellen is een mogelijkheid, waarbij één eicel zich opsplijst in een eeneiige tweeling.

Vanishing twin

Een Nederlands onderzoek schat dat 0,23% - 0,6% van alle zwangerschappen een *vanishing twin* zwangerschap is.¹¹ Dit is een tweelingzwangerschap in aanleg waarbij er op de echo één vitaal embryo (embryo met hartactiviteit) wordt gezien en daarnaast een tweede vruchtzak die of leeg is of waarin een niet-vitaal embryo (embryo zonder hartactiviteit) te zien is. Ook van de placenta van het niet-vitale embryo kan nog (lang) DNA aanwezig zijn in het bloed van de moeder.^{12,13}

De onderzoekers willen met het amendement:

1. Eventuele knelpunten bij de uitvoering van het proefbevolkingsonderzoek bij deze doelgroepen in kaart brengen;
2. Onderzoeken wat de testeigenschappen zijn van de NIPT bij meerlingzwangerschappen;
3. Onderzoeken in hoeverre vrouwen die zwanger zijn van een meerling kiezen voor de NIPT.

1.3 Getoetste WBO-criteria

Bij deze vergunningsaanvraag is sprake van een bevolkingsonderzoek, zoals bedoeld in de WBO (zie kader Reikwijdte WBO):

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



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 (artikel 3), aan het onderzoek met minderjarigen en meerderjarigen die niet wilsbekwaam zijn (artikel 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

wetenschappelijke deugdelijkheid



De commissie oordeelt positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van het onderzoek waarvoor een vergunning wordt gevraagd. Hiermee is voldaan aan het eerste vereiste dat de WBO aan een vergunningplichtig bevolkingsonderzoek verbindt. De commissie is wel van oordeel dat de testeigenschappen van de NIPT gemonitord moeten worden. Ook moet worden geregistreerd hoe vaak de NIPT geen uitslag geeft en wat hiervan de mogelijke oorzaak is.

2.1 Testeigenschappen NIPT

De commissie bespreekt in dit advies vier testeigenschappen: de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde. In dit hoofdstuk richt de commissie zich op de sensitiviteit (in hoeverre spoort de test daadwerkelijk de foetussen met een trisomie op) en de specificiteit (in hoeverre is bij foetussen zonder een trisomie de testuitslag inderdaad niet afwijkend) van de NIPT. In het hoofdstuk over de nut-risicoverhouding worden de positief en negatief voorspellende waarde van de NIPT beoordeeld.

Dichoriale tweeling

De testeigenschappen van de NIPT bij dichoriale tweelingzwangerschappen zijn onderzocht in vijf studies.¹⁴⁻¹⁸ Deze worden hier samengevat en in [het achtergronddocument](#) bij dit advies uitgebreider weergegeven. Na samenvoeging van deze individuele studies wordt er voor trisomie 21 een (nagenoeg) perfecte sensitiviteit en specificiteit gevonden

(zie tabel 1). Aangezien er in de studies geen of slechts enkele foetussen met een trisomie 13 of 18 zijn gevonden (klein aantal cases) is de commissie van oordeel dat op basis van deze studies geen betrouwbare schatting kan worden gegeven van de testeigenschappen van de NIPT voor deze trisomieën.

Tabel 1. Testeigenschappen NIPT bij dichoriale tweelingzwangerschappen

Type trisomie	Terecht positief	Fout positief	Fout negatief	Terecht negatief	Sensitiviteit % (95% BI)	Specificiteit % (95% BI)
Trisomie 21 [n = 1281]	21	1	0	1259	100 (80,8-100)	99,9 (99,5-100)

n = totaal aantal zwangere vrouwen na samenvoeging van de individuele studies;
BI = betrouwbaarheidsinterval

Naar de waarde van de NIPT bij de totale groep tweelingen (zowel monochoriale als dichoriale tweelingen) is meer onderzoek verricht.¹⁴⁻²⁴ Deze onderzoeken zijn niet volledig vergelijkbaar met de Nederlandse situatie. Binnen de TRIDENT 2 studie wordt de NIPT aangeboden in het eerste trimester van de zwangerschap. Op één onderzoek²¹ na, is bij alle onderzoeken de NIPT (bij een deel van de populatie) uitgevoerd in het tweede of het derde trimester. Daarnaast is geen van deze studies uitgevoerd in een populatie die (volledig) bestaat uit zwangere vrouwen met een gemiddeld risico op een trisomie zoals in TRIDENT 2. Na samenvoeging van deze individuele studies wordt er voor de trisomieën 21, 13 en 18 een sensitiviteit gevonden van respectievelijk 98,5%, 66,7% en 89,5% (zie tabel 2). De specificiteit was voor de drie trisomieën (nagenoeg) perfect. In deze studies bestond de meerderheid van de studiepopulatie uit dichor-



riale tweelingen: 78% tot 100%. Bij twee studies was het aandeel dichoriale tweelingen niet vermeld.^{19,20}

Tabel 2. Testeigenschappen NIPT bij tweelingzwangerschappen

Type trisomie	Terecht positief	Fout positief	Fout negatief	Terecht negatief	Sensitiviteit % (95% BI)	Specificiteit % (95% BI)
Trisomie 21 [n = 3.490]	64	2	1	3.423	98,5 (90,6-99,9)	99,9 (99,8-100)
Trisomie 13 [n = 3.291]	2	6	1	3.282	66,7 (12,5-98,2)	99,8 (99,6-99,9)
Trisomie 18 [n = 3.480]	17	1	2	3.460	89,5 (65,5-98,2)	100 (99,8-100)

n = totaal aantal zwangere vrouwen na samenvoeging van de individuele studies;
BI = betrouwbaarheidsinterval

De testeigenschappen van de combinatie-test in het Nederlandse prenatale screeningsprogramma zijn weergegeven in tabel 3.^{2,25} De testeigenschappen van de combinatie-test bij eenlingzwangerschappen (tabel 3) zijn dus minder goed dan de testeigenschappen van de NIPT bij tweelingzwangerschappen (tabel 2). De verwachting is dat de testeigenschappen van de combinatie-test bij tweelingzwangerschappen gelijk of minder goed zijn dan bij eenlingzwangerschappen. Dit blijkt onder meer uit de sensitiviteit van de combinatie-test voor trisomie 21 bij beide groepen (85,0% voor eenlingzwangerschappen versus 50% voor tweelingzwangerschappen).

Tabel 3. Testeigenschappen combinatie-test in de Nederlandse setting

Type trisomie	Sensitiviteit bij eenlingzwangerschap %	Sensitiviteit bij tweelingzwangerschap %	Specificiteit bij eenlingzwangerschap %	Specificiteit bij tweelingzwangerschap %
Trisomie 21	85,0	50	96,6	-
Trisomie 13	65,0	-	99,1	-
Trisomie 18	77,0	-	99,1	-

- = niet bekend

Onder de aanname dat eerdergenoemde getallen betrouwbaar zijn, is de commissie van oordeel dat bij dichoriale tweelingzwangerschappen, de testeigenschappen van de NIPT voldoende gunstig zijn.

Meerlingen met drie of meer foetussen

Er zijn in de literatuur slechts enkele *case series* beschreven naar de waarde van de NIPT bij meerlingen met drie of meer foetussen.^{12,19} De commissie is van oordeel dat op basis van deze studies geen goede schatting kan worden gemaakt van de testeigenschappen van de NIPT bij deze doelgroep.

De testeigenschappen zullen naar verwachting afhangen van de samenstelling van de meerling: bij een eeneiige drieling zullen er waarschijnlijk geen (of weinig) beperkingen van de testeigenschappen zijn, maar bij een twee-eiige of een drie-eiige drieling wel. Tweelingonderzoek laat zien dat er bij dit type zwangerschap over het algemeen per foetus minder DNA aanwezig is in het bloed van de moeder in vergelijking met een eenling-



zwangerschap.^{19,26-28} Ook kan van de ene foetus meer DNA in het bloed van de zwangere aanwezig zijn dan van de andere foetus.^{29,30} Als een drieling twee-eiig of drie-eiig is, is het DNA van de drie foetussen niet identiek. Mocht de foetus met de laagste foetale fractie een trisomie hebben en de andere foetussen niet, dan kan met de NIPT de afwijking worden gemist.

De commissie is van oordeel dat ondanks de onzekerheid over de testeigenschappen, de NIPT kan worden aangeboden aan deze doelgroep. Hierbij speelt mee dat door de afname van het aantal uitgevoerde combinatietesten, de borging van de kwaliteit van deze test moeilijk is en de combinatietest naar verwachting op termijn uit het prenatale screeningsprogramma verdwijnt. De commissie vindt het van belang dat de testeigenschappen van de NIPT worden geregistreerd en gemonitord (zie paragraaf 2.3) en dat zwangere vrouwen goed geïnformeerd worden, ook over de onzekerheden rond de testeigenschappen van de NIPT (zie hoofdstuk 4).

Vanishing twin

Ook voor de *vanishing twin* zwangerschap kan de commissie geen goede schatting geven van de testeigenschappen van de NIPT, omdat in de literatuur hierover slechts enkele *case series* zijn beschreven.^{12,17,31,32} Het is aannemelijk dat bij dit type zwangerschap de NIPT minder goede testeigenschappen heeft in vergelijking met een eenling- of een tweelingzwangerschap. Dit komt doordat ook van de placenta van het niet-vitale embryo nog (lang) DNA aanwezig kan zijn in het bloed van de moeder.^{12,13}

Het is aannemelijk dat er bij het niet-vitale embryo vaker een trisomie voorkomt dan bij het vitale embryo, omdat een embryo met trisomie 13 of 18 een hogere kans heeft op overlijden.³³ Hierdoor is er bij een *vanishing twin* zwangerschap waarschijnlijk een grotere kans op een fout-positieve uitslag.³⁴ Het is niet duidelijk hoe lang er van de placenta van het niet-vitale embryo DNA aanwezig is in het bloed van de moeder. Ook is niet duidelijk in hoeverre het voor de testeigenschappen van de NIPT uitmaakt of het niet-vitale embryo is verdwenen of niet.

De commissie is van oordeel dat ondanks de onzekerheid over de testeigenschappen, de NIPT kan worden aangeboden aan deze doelgroep onder de voorwaarde dat:

1. de terecht-positieven, fout-positieven, terecht-negatieven en fout-negatieven worden geregistreerd en gemonitord (zie paragraaf 2.3);
2. de zwangere goed wordt voorgelicht over de onzekerheden van de test zodat zij een geïnformeerde keuze kan maken over de NIPT (zie hoofdstuk 4).

2.2 Testfalen NIPT

Bij de NIPT is er een kans dat de zwangere vrouw geen uitslag ontvangt. Dit kan worden veroorzaakt door onvoldoende DNA van de foetus in het bloedmonster van de moeder. Er zijn aanwijzingen dat hierbij kenmerken van de zwangere of haar zwangerschap zoals BMI, etniciteit, zwangerschapsduur en IVF-zwangerschap mogelijk een rol spelen.³⁵ Een andere



reden is het niet opvolgen van het bloedafname- of transportprotocol. Bij testfalen kan de test over het algemeen worden overgedaan. Soms lukt het ook de tweede keer niet om een uitslag te krijgen. Als de NIPT twee keer mislukt door te weinig foetaal DNA in het bloedmonster (te lage foetale fractie), dan is er een verhoogde kans op een trisomie bij het kind.³⁶ De zwangere vrouw wordt in dat geval doorverwezen voor invasief vervolgonderzoek.³⁶

Bij de tweelingonderzoeken ligt het percentage testfalen tussen de 0 en 3%.^{14-20,22-24} Daarnaast is er één onderzoek met een percentage testfalen van 10,5%.^{21,35} De resultaten van dit onderzoek wijken mogelijk af, omdat bij dit onderzoek de NIPT, net als in Nederland, wordt uitgevoerd in het eerste trimester. De kans op testfalen is in het eerste trimester groter dan later in de zwangerschap. Een andere mogelijke verklaring is dat bij dit onderzoek een chromosoomspecifieke test is gebruikt (beperkt tot de chromosomen 21, 13 en 18, *targeted approach*), terwijl de andere onderzoeken en binnen de TRIDENT-studies gebruik wordt gemaakt van de zogenaamde *whole genome approach* (alle chromosomen worden onderzocht). Er zijn aanwijzingen dat de kans op testfalen bij de *whole genome approach* iets lager is dan bij de *targeted approach*.² Het onderzoek van Galeva laat overigens ook een hoog percentage testfalen zien bij eenlingzwangerschappen, namelijk 3,4%. Binnen de TRIDENT-studies is het percentage testfalen bij eenlingzwangerschappen 2%.^{25,37}

De beschreven onderzoeken zijn uitgevoerd bij tweelingzwangerschappen (zowel monochoriale als dichoriale tweelingen). De commissie is van oordeel dat er bij de drie doelgroepen nog veel onzekerheid is over de mate waarin testfalen optreedt en waardoor dat falen ontstaat. De commissie benadrukt daarom het belang van een goede registratie van testfalen alsmede van de mogelijke oorzaak voor het falen (zie paragraaf 2.3).

2.3 Wetenschappelijk onderzoek

Voor de onderzoeksvragen, de opzet en de uitvoering van het onderzoek verwijzen de onderzoekers naar de eerdere onderzoeksvoorstellen van TRIDENT 1 en TRIDENT 2. Met deze studies wil de aanvrager een antwoord krijgen op de volgende onderzoeksvragen:

1. Wat zijn de eventuele knelpunten bij de uitvoering van het proefbevolkingsonderzoek bij deze nieuwe doelgroepen?
2. Wat zijn de testeigenschappen van de NIPT bij de nieuwe doelgroepen?
3. In hoeverre kiezen deze doelgroepen voor de NIPT?

De TRIDENT-studies zijn wetenschappelijke implementatieonderzoeken. Een implementatieonderzoek richt zich op aspecten rond de invoering van de NIPT die (nog) nader onderzoek vereisen voordat de test definitief kan worden opgenomen in het landelijke programma voor prenatale screening. Aangezien er nog weinig wetenschappelijk onderzoek is verricht



naar de waarde van de NIPT bij meerlingzwangerschappen, wordt vraag 2 gezien als een wetenschappelijke vraag in een groter implementatieonderzoek. Gezien de onzekerheid over de testeigenschappen benadrukt de commissie het belang van goede monitoring van de testeigenschappen. Hierbij is het een voorwaarde dat van alle zwangerschappen de uitslag van de NIPT en de definitieve aan- of afwezigheid van een trisomie bij de foetussen wordt geregistreerd. Daarnaast beveelt de commissie aan om testfalen te registreren inclusief de mogelijke oorzaak van het falen. Ook adviseert de commissie om kenmerken van de zwangere vrouw en de zwangerschap die mogelijk invloed kunnen hebben op het testfalen te registreren. Het is belangrijk dat voor de start van het onderzoek dit registratiesysteem volledig is uitgewerkt.



03 nut- risicoverhouding



Een tweede vereiste waaraan een bevolkingsonderzoek volgens de WBO moet voldoen is dat het te verwachten nut moet opwegen tegen de mogelijke risico's voor de deelnemers. De commissie is van oordeel dat de nut-risicoverhouding van het voorgestelde onderzoek gunstig is. Hoewel er een kans is op testfalen zijn de verwachte testeigenschappen goed. Wel is de commissie van mening dat voor dichoriale tweelingen en meerlingen met drie of meer foetussen de NIPT alleen als eerste test kan worden aangeboden (TRIDENT 2) en niet de keuze moet worden gegeven om eerst te starten met de combinatietest en pas bij een afwijkende uitslag over te gaan op de NIPT als vervolgtest (TRIDENT 1). Dit omdat de eventuele vervolgbehandeling (weghalen van de foetus met een trisomie) bij voorkeur zo vroeg mogelijk in de zwangerschap wordt uitgevoerd, omdat het risico op het verlies van de andere (gezonde) foetus dan het laagst is.

3.1 Wetenschappelijk nut

Zoals beschreven in het vorige hoofdstuk is er nog weinig wetenschappelijk onderzoek verricht naar de waarde van de NIPT bij meerlingzwangerschappen. Het toevoegen van deze doelgroepen biedt de mogelijkheid om meer wetenschappelijk inzicht te krijgen in de testeigenschappen en het testfalen van de NIPT bij deze groepen.

3.2 Individueel nut

Voor de zwangere vrouw hebben de positief en negatief voorspellende waarde van de NIPT meer betekenis dan de eerder beschreven sensitiviteit en specificiteit. De positief voorspellende waarde (PVW) geeft namelijk de kans aan dat bij een afwijkende testuitslag, de foetus daadwerkelijk een trisomie heeft. De negatief voorspellende waarde (NVW) betreft de kans dat bij een niet-afwijkende testuitslag, de foetus daadwerkelijk geen trisomie heeft.

Bij dichoriale tweelingen is voor trisomie 21 de gemiddelde PVW 95,5% en de NVW is 100% (zie tabel 4).

Tabel 4. Testeigenschappen NIPT bij dichoriale tweelingzwangerschappen

Type trisomie	Positief voorspellende waarde % (95% BI)	Negatief voorspellende waarde % (95% BI)
Trisomie 21 [n = 1281]	95,5 (75,1-99,8)	100 (99,6-100)

n = totaal aantal zwangere vrouwen na samenvoeging van de individuele studies;
BI = betrouwbaarheidsinterval

Bij de totale groep tweelingen (zowel monochoriale als dichoriale tweelingen) is de gemiddelde PVW voor de trisomieën 21, 13 en 18 respectievelijk 97,0%, 25,0% en 94,4% (zie tabel 5). Voor trisomie 13 is de schatting heel onzeker. De NVW is voor de drie trisomieën (nagenoeg) perfect.

Tabel 5. Testeigenschappen NIPT bij tweelingzwangerschappen

Type trisomie	Positief voorspellende waarde % (95% BI)	Negatief voorspellende waarde % (95% BI)
Trisomie 21 [n = 3490]	97,0 (88,5-99,5)	100 (99,8-100)
Trisomie 13 [n = 3291]	25,0 (4,5-64,4)	100 (99,8-100)
Trisomie 18 [n = 3480]	94,4 (70,6-99,7)	99,9 (99,8-100)

n = totaal aantal zwangere vrouwen na samenvoeging van de individuele studies;
BI = betrouwbaarheidsinterval



In tabel 6 zijn de PVW en NVW van de combinatietest bij eenlingzwangerschappen in het Nederlandse prenatale screeningsprogramma weergegeven.^{2,25} Ook voor de combinatietest zijn de NVW voor de trisomieën 21, 13 en 18 nagenoeg perfect. De PVW zijn daarentegen voor alle trisomieën lager dan de PVW van de NIPT bij tweelingzwangerschappen.

Tabel 6. Testeigenschappen combinatietest bij eenlingzwangerschappen in de Nederlandse setting

Type trisomie	Positief voorspellende waarde %	Negatief voorspellende waarde %
Trisomie 21	5,2	100
Trisomie 13	1,4	100
Trisomie 18	4,1	100

Bij een hogere PVW:

- hoeven minder zwangere vrouwen invasief vervolgonderzoek te ondergaan waarbij een risico op een miskraam bestaat;
- worden minder zwangere vrouwen onterecht ongerust gemaakt;
- krijgen meer zwangere vrouwen sneller zekerheid over de afwezigheid van een trisomie bij het ongebooren kind.

Dit komt omdat minder vrouwen vervolgonderzoek hoeven te ondergaan vanwege wat later blijkt een fout-positieve uitslag.

De commissie oordeelt dat met uitzondering van de PVW bij trisomie 13, de testeigenschappen van de NIPT bij tweelingzwangerschappen goed zijn en dat dus de NIPT ook voor individuen nuttig is. Voor de overige

meerlingen kan geen PVW en NVW worden gegeven, wegens gebrek aan gegevens.

3.3 Individueel risico

Het belangrijkste nadeel van deelname aan de TRIDENT-studies is de kans op testfalen. De zwangere vrouw kan er dan voor kiezen om de test over te doen. Door het testfalen duurt het langer voordat de zwangere vrouw zekerheid krijgt over de aanwezigheid van een trisomie bij de foetus. Ook zal hierdoor de eventuele vervolgbehandeling na een afwijkende uitslag (weghalen van de foetus met een trisomie) later worden uitgevoerd. De uitslag van de NIPT is binnen tien werkdagen bekend.³⁸ Bij de screening op een trisomie bestaat de kans dat er een invasief vervolgonderzoek nodig is met een bijbehorend risico op een miskraam. De commissie adviseert om bij de doelgroepen dichoriale tweeling en meerlingen met drie of meer foetussen de NIPT als eerste test aan te bieden (TRIDENT 2) en niet de keuze te geven om eerst te starten met de combinatietest en pas bij een afwijkende uitslag over te gaan op de NIPT als vervolgtest (TRIDENT 1). Dit omdat de eventuele vervolgbehandeling bij voorkeur zo vroeg mogelijk in de zwangerschap wordt uitgevoerd.

Testfalen

Een nadeel van de NIPT is dat de test kan mislukken. Het is nog onduidelijk hoe groot de kans is dat bij deze doelgroepen de test mislukt. Bij de meerderheid van de tweelingonderzoeken lag het percentage testfalen



tussen de 0 en 3% en daarnaast liet één onderzoek een percentage test-falen zien van 10,5%.^{14-24,35}

Invasief vervolgonderzoek en miskraamrisico

De kans bestaat dat de NIPT een afwijkende uitslag laat zien. In dat geval is er altijd invasief vervolgonderzoek (een vruchtwaterpunctie of vlokken-test) nodig om met zekerheid vast te stellen dat er sprake is van een trisomie. Bij een vruchtwaterpunctie wordt met behulp van vruchtwater onderzocht of de foetus trisomie 21, 13 of 18 heeft. Bij een vlokken-test gebeurt dit met placentaweefsel. Bij beide testen is er een risico op een miskraam. Op basis van beperkt onderzoek bij tweelingzwangerschappen (waarbij ook aannames zijn gedaan) wordt geschat dat het risico op een miskraam veroorzaakt door invasief vervolgonderzoek 1% bedraagt (1 op de 100 ingrepen).⁵ Dit is een risico dat niet direct aan de NIPT is verbonden, maar dat samenhangt met de keuze voor screening op trisomie in het algemeen.

Eventuele vervolgbehandeling

Indien uit het invasief vervolgonderzoek blijkt dat één van de foetussen een trisomie heeft, kunnen ouders besluiten tot het weghalen van de foetus met een trisomie. Deze behandeling vindt bij voorkeur zo vroeg mogelijk in de zwangerschap plaats, omdat het risico op het verlies van de andere (gezonde) foetus dan het laagst is.^{8,39} Om die reden adviseert de commissie om bij de doelgroepen dichoriale tweeling en meerlingen met drie of meer foetussen de NIPT als eerste test aan te bieden (TRIDENT 2) en niet de keuze te geven om eerst te starten met de combinatietest en pas bij een afwijkende uitslag over te gaan op de NIPT als vervolgtest (TRIDENT 1). Bij de *vanishing twin* zwangerschap speelt dit probleem niet, omdat er bij dit type zwangerschap maar één vitale foetus is.



04 overeenstemming met regels medisch handelen



Een derde vereiste waaraan een bevolkingsonderzoek volgens de WBO moet voldoen is dat het bevolkingsonderzoek in lijn is met de wettelijke regels voor medisch handelen, zoals het Besluit bevolkingsonderzoek, de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en relevante privacywetgeving zoals de Algemene verordening gegevensbescherming (AVG). Om aan dit vereiste te voldoen is volgens de commissie nodig dat de counselors bijscholing krijgen om de zwangere vrouwen goed te kunnen counselen en dat de informatievoorziening voor de zwangere vrouwen wordt aangepast.

Met het toevoegen van meerlingzwangerschappen aan de TRIDENT-studies wordt het counselen complexer. Het is van belang dat de counselors worden (bij)geschoold over de (nog onzekere) testeigenschappen van de NIPT bij deze doelgroepen en de (nog onzekere) kans op het falen van de test.

Een geïnformeerde keuze over prenatale screening en deelname aan wetenschappelijk onderzoek met de NIPT vraagt om adequate, waarde-vrije informatie en om voldoende bedenktijd. Voor de zwangere vrouw moet er informatie zijn over de onzekerheid rond de waarde van de NIPT bij meerlingzwangerschappen, over de kans op het mislukken van de test en over de gevolgen die dat voor hen kan hebben. De commissie is van oordeel dat het voorlichtingsmateriaal en de informatie over de NIPT voor de start van het onderzoek moeten zijn aangepast.



05 bijzondere omstandigheden



Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt een vergunning slechts verleend als 'bijzondere omstandigheden' daartoe aanleiding geven. Volgens de commissie zijn er voldoende bijzondere omstandigheden die het rechtvaardigen om de NIPT ook aan te bieden bij een meerlingzwangerschap. Het toevoegen van deze doelgroepen aan TRIDENT 1 (*vanishing twin*) en TRIDENT 2 (dichoriale tweeling, meerling met drie of meer foetussen en *vanishing twin*) biedt de mogelijkheid om meer wetenschappelijk inzicht te krijgen over de testeigenschappen en het testfalen van de NIPT bij deze groepen.



06 belang van de volksgezondheid



Voor een bevolkingsonderzoek dat ook een wetenschappelijk onderzoek is, geldt dat een vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk bevolkingsonderzoek niet vordert. De commissie is van oordeel dat er geen aanwijzingen zijn dat de uitvoering van dit amendement het belang van de volksgezondheid schaadt of zou kunnen schaden.



07 advies aan de staatssecretaris van VWS



De commissie oordeelt positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van de aanvraag en over de nut-risicoverhouding voor de deelnemers aan het onderzoek. De commissie adviseert de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:

- Voor dichoriale tweelingen en meerlingen met drie of meer foetussen wordt de NIPT als eerste test aangeboden (TRIDENT 2) en wordt niet de keuze gegeven om eerst te starten met de combinatietest en pas bij een afwijkende uitslag over te gaan op de NIPT als vervolgtest (TRIDENT 1). Dit omdat de eventuele vervolgbehandeling na een afwijkende uitslag (weghalen van de foetus met een trisomie) bij voorkeur zo vroeg mogelijk in de zwangerschap plaatsvindt.
- De testeigenschappen van de NIPT worden gemonitord bij alle doelgroepen, dus bij de dichoriale tweelingen, meerlingen met drie of meer foetussen en *vanishing twin* zwangerschappen. Daarbij wordt van al deze zwangerschappen de uitslag van de NIPT en de definitieve aan- of afwezigheid van een trisomie bij de foetussen geregistreerd.
- Oorzaken van testfalen worden specifiek geregistreerd en hierbij worden ook kenmerken van de zwangere vrouw en de zwangerschap geregistreerd.
- Het huidige voorlichtingsmateriaal voor de deelnemers en de proefpersoneninformatie worden aangepast. Het materiaal bevat informatie over de onzekerheden van de testeigenschappen, over de kans op het mislukken van de test en over de gevolgen die dat voor hen kan hebben zodat de zwangere vrouw een geïnformeerde keuze kan maken.
- De counselors worden geschoold in het counselen van zwangere vrouwen bij een meerlingzwangerschap.



literatuur



- ¹ Gezondheidsraad. *Wet op het bevolkingsonderzoek: niet-invasieve prenatale test bij verhoogd risico op trisomie*. Den Haag, 2013; publicatienr. 2013/35.
- ² Gezondheidsraad. *Wet op het bevolkingsonderzoek: NIPT als eerste test voor de syndromen van Down, Patau en Edwards*. Den Haag, 2016; publicatienr. 2016/10.
- ³ Gezondheidsraad. *WBO: NIPT voor zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar*. Den Haag, 2019; publicatie nr. 2019/17.
- ⁴ 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 in obstetrics & gynecology* 2015; 45(1): 16-26.
- ⁵ Agarwal K, Alfirevic Z. *Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review*. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2012; 40(2): 128-34.
- ⁶ Liefers J, Cruijsberg J, Atsma F. Scientific Center for Quality of Healthcare. *Monitor 2017 Prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom en het Structureel Echoscopisch Onderzoek*. Nijmegen, 2017.
- ⁷ StatLine. CBS. *Geboorte; kerncijfers* <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37422ned/table?dl=29EBA>. Geraadpleegd: 30 oktober 2019.
- ⁸ Nederlandse vereniging voor obstetrie & gynaecologie. *Meerlingzwangerschap*. Utrecht, 2011. Nederlandse vereniging voor obstetrie & gynaecologie.
- ⁹ Lee YM, Cleary-Goldman J, Thaker HM, Simpson LL. *Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity*. *American journal of obstetrics and gynecology* 2006; 195(3): 863-7.
- ¹⁰ Dias T, Arcangeli T, Bhide A, Napolitano R, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B. *First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy*. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2011; 38(5): 530-2.
- ¹¹ Thurik FF, Ait Soussan A, Bossers B, Woortmeijer H, Veldhuisen B, Page-Christiaens GC, e.a. *Analysis of false-positive results of fetal RHD typing in a national screening program reveals vanishing twins as potential cause for discrepancy*. *Prenatal diagnosis* 2015; 35(8): 754-60.
- ¹² Gromminger S, Yagmur E, Erkan S, Nagy S, Schock U, Bonnet J, e.a. *Fetal Aneuploidy Detection by Cell-Free DNA Sequencing for Multiple Pregnancies and Quality Issues with Vanishing Twins*. *Journal of clinical medicine* 2014; 3(3): 679-92.
- ¹³ Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A, Kirkizlar E, Stosic M, Hall MP, e.a. *Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test*. *American journal of obstetrics and gynecology* 2015; 212(1): 79.e1-9.



- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ 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.
- ²¹ 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.
- ²² 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.
- ²³ 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.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ RIVM. *Draaiboek Prenatale screening down-, edwards- en patausyndroom en structureel echoscopisch onderzoek*. Bilthoven, 2018.
- ²⁶ Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, Ordonez E, Cirigliano V, Dierickx H, e.a. *Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA*



- analysis of maternal blood in twin pregnancies.* Ultrasound in obstetrics & gynecology 2015; 45(1): 61-6.
- ²⁷ Sarno L, Revello R, Hanson E, Akolekar R, Nicolaides KH. *Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy.* Ultrasound in obstetrics & gynecology 2016; 47(6): 705-11.
- ²⁸ del Mar Gil M, Quezada MS, Bregant B, Syngelaki A, Nicolaides KH. *Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies.* Fetal diagnosis and therapy 2014; 35(3): 204-11.
- ²⁹ Qu JZ, Leung TY, Jiang P, Liao GJ, Cheng YK, Sun H, e.a. *Noninvasive prenatal determination of twin zygoty by maternal plasma DNA analysis.* Clinical chemistry 2013; 59(2): 427-35.
- ³⁰ Leung TY, Qu JZ, Liao GJ, Jiang P, Cheng YK, Chan KC, e.a. *Noninvasive twin zygoty assessment and aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing.* Prenatal diagnosis 2013; 33(7): 675-81.
- ³¹ Hartwig TS, Ambye L, Werge L, Weiergang MK, Norgaard P, Sorensen S, e.a. *Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) in pregnancies with trisomy 21, 18 and 13 performed in a public setting - factors of importance for correct interpretation of results.* European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2018; 226: 35-9.
- ³² Lau TK, Cheung SW, Lo PS, Pursley AN, Chan MK, Jiang F, e.a. *Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center.* Ultrasound in obstetrics & gynecology 2014; 43(3): 254-64.
- ³³ Morris JK, Savva GM. *The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18.* Am J Med Genet A 2008; 146A(7): 827-32.
- ³⁴ Futch T, Spinosa J, Bhatt S, de Feo E, Rava RP, Sehnert AJ. *Initial clinical laboratory experience in noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy from maternal plasma DNA samples.* Prenatal diagnosis 2013; 33(6): 569-74.
- ³⁵ 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.
- ³⁶ Nederlandse vereniging voor obstetrie & gynaecologie. *Addendum Invasieve prenatale diagnostiek na tweemaal mislukte NIPT vanwege lage foetale fractie.* <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2019/02/Addendum-indicatie-invasieve-diagnostiek-na-mislukte-NIPT-2017.pdf>. Geraadpleegd: 30 oktober 2019.
- ³⁷ Oepkes D, Page-Christiaens GC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EM, e.a. *Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact.* Prenatal diagnosis 2016; 36(12): 1083-90.



- ³⁸ RIVM. *Wat u moet weten over de NIPT*. <https://onderzoekvanmijnongeborenkind.nl/wat-u-moet-weten-over-de-nipt>. Geraadpleegd: 30 oktober 2019.
- ³⁹ Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, e.a. *ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy*. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2016; 47(2): 247-63.



Commissie en geraadpleegde deskundigen

Samenstelling Commissie Bevolkingsonderzoek voor advies WBO: NIPT bij meerlingzwangerschappen:

- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinische epidemiologie en internist, LUMC, Leiden, *vicevoorzitter tot 1 september 2019; voorzitter sinds 1 september 2019*
- prof. dr. J. Gussekloo, hoogleraar huisartsgeneeskunde, LUMC, Leiden, *voorzitter tot 1 september 2019; vicevoorzitter sinds 1 september 2019*
- dr. E.M.M. Adang, hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. H.H.J. Das, hoogleraar communicatie & beïnvloeding, Radboud Universiteit, Nijmegen (lid sinds 4 september 2019)
- prof. dr. W.J. Dondorp, hoogleraar humanisme & ethiek van reproductieve genetica, Maastricht University, Maastricht
- dr. mr. Y. Drewes, arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
- dr. P.J.M. Elders, hoofddocent afdeling huisartsgeneeskunde en ouderenzorg, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam
- prof. dr. C.H. van Gils, hoogleraar klinische epidemiologie van kanker, UMC Utrecht, Utrecht
- dr. A. Krom, ethicus, Ethiek Instituut, Universiteit Utrecht (lid sinds 16 september 2019)
- prof. dr. B.J.C. Middelkoop, hoogleraar public health, LUMC, Leiden
- mr. dr. M.C. Ploem, gezondheidsjurist, Amsterdam UMC, locatie AMC, 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, locatie VUmc, Amsterdam

Waarnemers

- mr. M.G. Kleefkens, VWS, Den Haag
- drs. A.J.J. Lock, RIVM, Bilthoven
- R. van Tol, VWS, Den Haag

Secretarissen

- dr. M.J. Emaus, Gezondheidsraad, Den Haag
- mr. dr. R.E. van Hellemond, Gezondheidsraad, Den Haag

Incidenteel geraadpleegde deskundigen

- dr. S. Galjaard, gynaecoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics and public health genomics, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam
- prof. dr. I.M. van Langen, /hoogleraar klinische genetica, UMCG, Groningen



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: NIPT bij meerlingzwangerschappen.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/19.

Auteursrecht voorbehouden

