
Samenvatting

Het VU medisch centrum (VUmc) heeft namens het landelijke NIPT-consortium een vergunningaanvraag ingediend voor het gebruik van de niet-invasieve prenatale test (NIPT) als eerste test in de prenatale screening op de syndromen van Down, Patau en Edwards (trisomie 21, 13 en 18). Het betreft een proefinvoering in de vorm van een wetenschappelijk onderzoek (TRIDENT-2). Voor dit onderzoek is een vergunning nodig op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek. De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad adviseert de minister van VWS over de vergunningverlening.

Het onderzoek

In de proef wil de aanvrager de invoering van NIPT als eerste screeningstest onderzoeken. In 2014 is al een proef gestart met NIPT voor vrouwen met een verhoogd risico op een foetus met trisomie 21, 13 en 18. Na een positieve combinatietest kunnen zij, in plaats van meteen een invasieve test (vlokkentest of vruchtwaterpunctie), eerst een NIPT doen (TRIDENT-1). Bij de start van die proef was nog onvoldoende bekend over de testeigenschappen van de NIPT bij vrouwen met een niet-verhoogd risico op een foetus met trisomie 21, 13 of 18. Inmiddels is daar meer onderzoek naar gedaan. Als de nieuwe proef van start gaat, kunnen vrouwen (en hun partners) die belangstelling hebben voor de screening kiezen tussen een combinatietest of een NIPT als eerste test. De motieven van vrouwen om al dan niet deel te nemen aan de screening en hun redenen

om te kiezen voor een combinatietest of een NIPT worden in de proef onderzocht (aan de hand van vragenlijsten en interviews).

Toets aan de wettelijke eisen

Om in aanmerking te komen voor een vergunning moet de proef voldoen aan de eisen van wetenschappelijke deugdelijkheid en de regels voor medisch handelen en moet het nut voor de deelnemers opwegen tegen de risico's.

Wetenschappelijke deugdelijkheid

De commissie is positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van NIPT als eerste screeningstest. De testeigenschappen zijn gunstig: NIPT mist weinig afwijkingen (de sensitiviteit bedraagt voor downsyndroom 94,5 procent, voor trisomie 13 en 18 respectievelijk 76,3 en 85,2 procent) en geeft zelden een afwijkende uitslag bij een foetus zonder één van de drie trisomieën (de specificiteit is voor downsyndroom 99,9 procent, voor trisomie 13 en 18 respectievelijk 99,9 en 99,8 procent).

Nut-risicoverhouding

De nut-risicoverhouding is gunstig. NIPT biedt belangrijke voordelen ten opzichte van de combinatietest. Omdat de test minder vaak een foutpositieve uitslag heeft, is er minder vaak invasief vervolgonderzoek nodig (vlokkentest of vruchtwaterpuncties) en daalt bij gevolg het (geringe) risico op miskramen door invasief onderzoek in verhouding tot het aantal gevonden afwijkingen. Ook worden minder vrouwen nodeloos ongerust gemaakt door een positieve uitslag die na vervolgonderzoek niet blijkt te kloppen. Verder kan de NIPT vanaf tien weken tot aan het eind van de zwangerschap plaatsvinden. Zwangeren kunnen ook gemiddeld sneller dan met een combinatietest zekerheid verkrijgen of de foetus trisomie 21, 13 of 18 heeft.

Bij NIPT wordt DNA-materiaal van de foetus dat circuleert in het bloed van de zwangere, en dat afkomstig is van de placenta, onderzocht op (aanwijzingen voor) afwijkingen van de foetus. Daarbij bestaat de kans op nevenbevindingen: andere bevindingen bij de foetus en de vrouw dan de chromosoomafwijkingen waarnaar werd gezocht. Een deel daarvan is vermijdbaar door gebruik te maken van een analysefilter. Een deel van de deelnemende centra gebruikt een dergelijk filter, andere centra doen dat niet, omdat ze vermoeden dat dit filter de kwaliteit van de test negatief beïnvloedt en leidt tot meer foutpositieve uitslagen. De com-

missie vindt dat in principe de uitvoering in heel Nederland gelijk moet zijn en dat gekozen moet worden voor de aanpak met de minste kans op nevenbevindingen. De invloed van het gebruik van analysefilters op de kwaliteit staat nog onvoldoende vast. Daarom vindt de commissie het voorlopig acceptabel dat beide benaderingen, de *targeted approach* en de *whole genome approach*, binnen het NIPT-consortium worden gebruikt, mits er onderzoek wordt gedaan naar de invloed van filters op de kwaliteit van NIPT en naar de mate waarin nevenbevindingen voorkomen en welke gevolgen deze hebben voor de deelnemers. Dit onderzoek is van belang voor de toekomstige inrichting van het programma van prenatale screening.

Regels voor medisch handelen

De voorlichting over de screening behoeft volgens de commissie verbetering: daarin moet duidelijk gemaakt worden wat de verschillen en de voor- en nadelen van de verschillende testopties zijn. Verder moeten deelnemers aan de screening vooraf worden geïnformeerd over de kans op nevenbevindingen en de mogelijke gevolgen daarvan voor de vrouw en de foetus. De vrouwen moeten nadrukkelijk de kans krijgen om vooraf te zeggen dat ze (neven)bevindingen niet willen weten ('recht op niet-weten'). De commissie vindt dat in beginsel alleen NIPT-uitslagen over trisomie 21, 13 of 18 en bevindingen die wijzen op ernstige gezondheidsrisico's voor de vrouw teruggekoppeld moeten worden, tenzij de vrouw heeft gezegd ook andere bevindingen te willen weten.

Advies

De commissie adviseert de minister de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:

- De aanvrager doet wetenschappelijk onderzoek naar het effect van analysefilters op de kwaliteit van NIPT, op het getalsmatig voorkomen van nevenbevindingen en de gevolgen hiervan voor de deelnemers. Een dergelijk onderzoek is internationaal en nationaal nog niet eerder uitgevoerd en kan in de toekomst van grote waarde zijn bij de (her)inrichting van het landelijk programma prenatale screening.
 - Er wordt een kwaliteitstandaard voor de hele screeningsketen opgesteld, zodat gewaarborgd is dat in alle deelnemende centra kan worden getoetst of een vooraf vastgestelde vereiste kwaliteit wordt gehaald.
 - De (schriftelijke) informatie aan zwangere vrouwen wordt aangepast, zodat de deelnemers over de voor- en nadelen van zowel de combinatietest als de
-

- NIPT worden voorgelicht en zij weten welke stappen na een eventuele positieve combinatietest of NIPT mogelijk zijn. Verder moeten de vrouwen voorafgaand aan de screening worden geïnformeerd over de kans op nevenbevindingen bij de foetus en de zwangere zelf.
- Het ‘recht op niet-weten’ van de vrouwen wordt gewaarborgd. De commissie vindt dat nevenbevindingen die wijzen op de mogelijke aanwezigheid van een afwijking van de foetus, alleen moeten worden meegedeeld als de vrouw van te voren expliciet heeft aangegeven ook over dergelijke uitkomsten te willen worden geïnformeerd. Indien de vrouw te kennen heeft gegeven niet te willen worden geïnformeerd over nevenbevindingen die kunnen wijzen op een behandelbare ziekte bij zichzelf wordt die wens gerespecteerd, tenzij de hulpverlener van oordeel is dat het mogelijke belang van de zwangere vrouw bij niet-weten niet opweegt tegen het nadeel daarvan voor haarzelf of anderen. Dit kan bijvoorbeeld aan de orde zijn bij mogelijke maternale kanker als nevenbevinding van NIPT.

De commissie beveelt verder aan om ervoor te zorgen dat vrouwen niet direct of indirect (via de prijs voor NIPT) meebetalen aan het wetenschappelijk onderzoek met de vragenlijsten en de interviews.