

NIET-INVASIEVE PRENATALE TEST OF NIPT

EERSTETRIMESTERSCREENING VOOR
CHROMOSOMALE AFWIJKINGEN

INHOUD

01	Niet-invasieve prenatale test	4
02	Hoe en wanneer?	4
03	Voor- en nadelen	6
04	Wat onderzoekt de NIPT?	6
05	Wanneer resultaat?	10
06	Jouw NIPT-resultaat	10
07	Toestemming (informed consent)	14
08	Kostprijs	15

01 NIET-INVASIEVE PRENATALE TEST

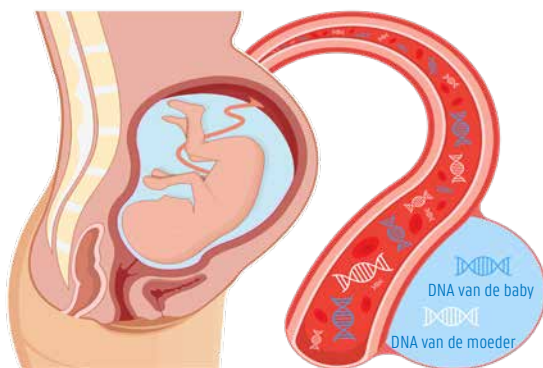
Elke zwangerschap is kostbaar en vereist nauwkeurige prenatale zorg. Als onderdeel hiervan krijg je rond jouw 12de zwangerschapsweek de mogelijkheid om een niet-invasieve prenatale test of NIPT te laten uitvoeren. Deze genetische screeningstest is hoofdzakelijk bedoeld om het risico op trisomie 13 (syndroom van Patau), trisomie 18 (syndroom van Edwards) of trisomie 21 (syndroom van Down) bij jouw baby in te schatten. Je hebt uiteraard de keuze of je de NIPT laat uitvoeren.

Bij de eerste zwangerschapsconsultatie krijg je uitleg over de test. Er wordt dan een eerstetrimester-echografie met nekplooiemeting gedaan en een zo nauwkeurig mogelijk nazicht van je baby, ook als je ervoor kiest geen NIPT te laten doen.

Omdat de NIPT een uitgebreide genetische screeningstest is, vragen we je ter voorbereiding deze brochure grondig door te nemen. Tijdens de raadpleging krijg je uiteraard ook de kans om vragen te stellen.

02 HOE EN WANNEER?

De NIPT of niet-invasieve prenatale test is een bloedonderzoek waarbij het DNA (erfelijk materiaal) van de baby, dat in het bloed van de moeder circuleert, onderzocht kan worden. Vanaf enkele weken na het begin van de zwangerschap vinden we namelijk DNA van de moederkoek (placenta) terug in het bloed van de moeder. Dat noemen we **celvrij DNA of cfDNA**. Die hoeveelheid DNA van de placenta noemen we de **foetale fractie**. Vanaf de 12de zwangerschapsweek is de hoeveelheid meestal voldoende hoog om met de NIPT betrouwbare resultaten te bekomen.



DNA van de baby circuleert in de bloedsomloop van de moeder

Wat eerst: NIPT en/of echografie?

Een NIPT is een screeningstest voor het opsporen van een chromosomale afwijking bij je baby in een normale zwangerschap. Het is daarom ten sterkste aanbevolen om de eerstetrimester-echografie vóór de NIPT te laten uitvoeren. Bij iedere zwangerschap wordt zo'n eerstetrimester-echografie gedaan. De baby wordt zo gedetailleerd mogelijk structureel nagekeken. Bepaalde ernstige lichamelijke afwijkingen kunnen op dit moment al ontdekt worden. Uit die echografie kan een vermoeden komen van een erfelijke of een niet-erfelijke aandoening. Als er echografische afwijkingen vastgesteld worden, betekent dat echter niet noodzakelijk dat je baby een genetische aandoening heeft. Omgekeerd kan je kindje een genetische aandoening hebben, zonder dat dat zichtbaar is op de echografie.

Bij echografische afwijkingen worden genetisch advies en een gerichte opvolging van de zwangerschap aangeraden. Uitgebreidere diagnostische technieken, in plaats van of aanvullend aan de NIPT, moeten dan overwogen worden.



03 VOOR- EN NADELEN

Voordelen

De NIPT is een niet-invasieve test waarvoor enkel een bloedstaal van de moeder nodig is. Er is dus geen risico op een miskraam. Bij de zogenaamde invasieve prenatale testen, de vruchtwaterpunctie en de vlokkentest, is er namelijk een klein risico (0,1 - 0,5%) op een miskraam.

Deze test heeft een gevoeligheid van bijna 99% voor de detectie van trisomie 21. Dit wil zeggen dat 99 van de 100 kinderen met het syndroom van Down kunnen opgespoord worden met deze test. Ook voor de twee andere veel voorkomende chromosomale afwijkingen, trisomie 18 en trisomie 13, is deze test heel betrouwbaar.

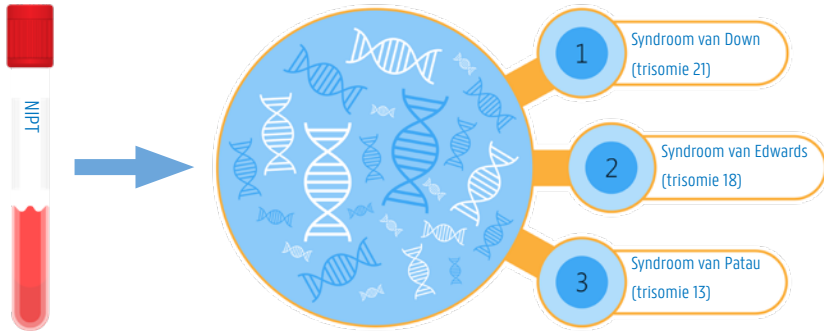
Nadelen

- ▲ De NIPT is een screeningstest en geen diagnostische test. Een afwijkend NIPT-resultaat moet steeds bevestigd worden door een invasieve test, met name een vruchtwaterpunctie.
- ▲ De volgende aandoeningen worden niet opgespoord met de NIPT:
 - Kleine chromosomale afwijkingen (microdeleties of microduplicaties)
 - Monogene afwijkingen (aandoeningen veroorzaakt door veranderingen in één gen, zoals mucoviscidose of fragile X)
 - Mozaïcisme van trisomie 21, 18 of 13 (slechts een deel van de cellen vertoont een trisomie)
- ▲ De NIPT is niet geschikt:
 - als er echografische afwijkingen worden waargenomen bij de baby (inclusief een nekplooi van meer dan 3,5 mm).
 - als de moeder minder dan 3 maanden geleden een bloedtransfusie, transplantatie, immunotherapie of stamceltherapie onderging.
 - om een gekende familiale genetische afwijking na ta gaan bij je baby.
In deze gevallen kan een invasieve procedure (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) aangewezen zijn.

04 WAT ONDERZOEKT DE NIPT?

Ons DNA is de drager van onze erfelijke eigenschappen en zit vervat in **chromosomen** in de kleine bouwsteentjes van het lichaam, de cellen. Iedere cel bevat 46 chromosomen, verdeeld in 23 paren. De paren 1 t.e.m. 22 zijn bij een man en een vrouw identiek en noemen we de autosomen. Het 23ste paar zijn de geslachtschromosomen en bepalen dus het geslacht. Een vrouw heeft twee X-chromosomen, een man heeft één X-chromosoom en één Y-chromosoom. Van ieder chromosomenpaar is er een chromosoom afkomstig van de moeder en het andere chromosoom van de vader.

Bij de NIPT-analyse worden **alle chromosomen nagekeken**. Daarbij worden in zeldzame gevallen ook andere afwijkingen gevonden, bijvoorbeeld een trisomie van een ander chromosoom dan 13, 18 of 21, of een afwijking die belangrijk kan zijn voor de gezondheid van de moeder en/of de baby. Het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek raadt aan om afwijkingen die van klinisch belang zijn voor moeder of kind mee te delen aan de zwangere vrouw zodat de nodige klinische opvolging aangeboden kan worden (advies nr. 66).



Bloedstaal van de moeder wordt geanalyseerd

Trisomie 21

Een baby met trisomie 21 of het **syndroom van Down** heeft drie exemplaren van het chromosoom 21 in plaats van twee exemplaren.

De voornaamste kenmerken van een trisomie 21 zijn de typische gelaatskenmerken en een lichte tot ernstige verstandelijke beperking. Vaak is er een aangeboren hartafwijking, maar ook andere orgaanafwijkingen kunnen voorkomen. In sommige gevallen kan het syndroom van Down al via de echo-grafie vermoed worden.

Het risico op een zwangerschap met trisomie 21 stijgt met de leeftijd van de moeder en neemt vooral toe vanaf 36 jaar.

Trisomie 13 en 18

Trisomie 13 (syndroom van Patau) en **18 (syndroom van Edwards)** zijn zeldzamer. Beide leiden tot zeer ernstige aangeboren aandoeningen, zoals hersen- en andere orgaanafwijkingen, spina bifida (open rug), klompvoetjes, gespleten lip en/of verhemelte, groeivertraging..., waarbij de baby vaak overlijdt tijdens de zwangerschap of relatief kort na de geboorte.

Toch zijn trisomie 18 (syndroom van Edwards) en trisomie 13 (syndroom van Patau) samen met trisomie 21 potentieel levensvatbare chromosomale afwijkingen. Daarom wordt het risico op deze aandoeningen bepaald met de NIPT.

Geslacht

Sommige koppels vinden het fijn om via de NIPT het geslacht van hun baby te ontdekken. We geven graag mee dat dit een mogelijkheid is, maar niet het doel van de NIPT. Omdat ook de bepaling van het geslacht bij de NIPT niet 100% betrouwbaar is, raden we altijd aan om het geslacht echografisch te laten bevestigen door je gynaecoloog. Belangrijk om te weten is dat je de **keuze** hebt of je op de hoogte wilt gebracht worden van het geslacht van jouw baby via het toestemmingsformulier.

Geslachtschromosomale afwijkingen

Er zijn verschillende geslachtschromosomale afwijkingen die we met de NIPT kunnen vaststellen. De meeste vormen geen belangrijk gezondheidsprobleem, waardoor het niet zinvol is om ze bij een screeningstest zoals de NIPT te rapporteren.

Twee afwijkingen aan de geslachtschromosomen hebben echter wel een weerslag op de lichamelijke en psychische ontwikkeling van je kind, met name het **syndroom van Turner** en het **syndroom van Klinefelter**. Om die reden bieden we in het UZ Gent de mogelijkheid om deze twee syndromen op te sporen met de NIPT.

Belangrijk om te weten is dat je de **keuze** hebt of je op de hoogte wil gebracht worden van deze groep van aandoeningen via het toestemmingsformulier. Je kan de NIPT ook laten uitvoeren zonder deze twee aandoeningen.

Syndroom van Turner

Het syndroom van Turner komt voor bij ongeveer 1 op de 2000 pasgeboren meisjes. Het wordt ook 'monosomie X' genoemd. Bij meisjes/vrouwen met het syndroom van Turner zijn er 45 chromosomen in plaats van 46, één X-chromosoom ontbreekt. Dat syndroom kan in sommige gevallen tijdens de zwangerschap echografisch waarneembare afwijkingen veroorzaken bij je baby. Als we dergelijke afwijking zien op de eerstetrimester-echografie, wordt meestal direct overgegaan tot een invasieve diagnostische test.

Meisjes met het syndroom van Turner zien er doorgaans volledig normaal uit bij de geboorte, maar zullen tijdens de ontwikkeling een **vertraagde groei** vertonen. Ze hebben een **hoger risico** op:

- ▲ Aangeboren afwijkingen zoals hartafwijking, nierafwijking en lymfoedeem
- ▲ Oorontstekingen met risico op gehoorverlies
- ▲ Groeistoornis met afwijkende lengtegroei
- ▲ Uitblijven van spontane puberteit (borstontwikkeling en menstruatie) en fertiliteitsproblemen (onvruchtbaarheid) door rudimentair aangelegde eierstokken en tekort aan vrouwelijk hormoon
- ▲ Schildklierproblemen en andere hormonale, hart- en bloedvatproblemen op volwassen leeftijd

De **verstandelijke ontwikkeling** is over het algemeen normaal. Wel is er een verhoogd risico op ontwikkelingsproblematiek (leerproblemen, motorische vaardigheden) of psychosociale problemen. Het is belangrijk te benadrukken dat de kenmerken verschillen van persoon tot persoon en niet altijd alle kenmerken (even sterk) aanwezig zijn.

Als we een verhoogd risico waarnemen, echografisch of via de NIPT, raden we niet standaard een vruchtwaterpunctie aan. Het UZ Gent biedt **multidisciplinaire begeleiding** aan via het Centrum voor medische genetica en de dienst Endocrinologie (Turnerkliniek, www.uzgent.be/turnerkliniek) zodat je een gerichte persoonlijke opvolging krijgt.

Syndroom van Klinefelter

Het syndroom van Klinefelter komt voor bij ongeveer 1 op 500 jongens. Jongens/mannen met dit syndroom hebben één extra X-chromosoom. Daarom is de aandoening ook bekend als 'XXY'. Dit syndroom is goed gekend en is vaak een toevallige vondst.

Jongens met deze chromosoomafwijking hebben een **hoger risico** op:

- ▲ een grotere gestalte ten gevolge van een langere beenlengte
- ▲ uitblijven van of minder uitgesproken puberteit en vruchtbaarheidsproblemen met meestal onvruchtbaarheid door veranderingen van de testes die het mannelijke hormoon (testosteron) produceren en zaadcellen aanmaken
- ▲ schildklierproblemen, diabetes, botontkalking

De **verstandelijke ontwikkeling** is over het algemeen normaal. Er is een hoger risico op ontwikkelingsproblemen (vertraagde taalontwikkeling en/of leerproblemen) en psychosociale problemen. Er zijn aanwijzingen dat vroege interventie een gunstige invloed heeft op de psychomotorische ontwikkeling.

Als met de NIPT een verhoogd risico wordt waargenomen op een XXY-karyotype, wordt ook hier een multidisciplinaire begeleiding aangeboden via het Centrum voor medische genetica.

05 WANNEER RESULTAAT?

Het resultaat van de NIPT is bekend **7 à 10 werkdagen** na de bloedafname, afhankelijk van het tijdstip waarop het laboratorium het staal ontvangt. Een normaal resultaat delen we persoonlijk aan jou mee (per post en/of via www.cozo.be). Bij een afwijkend testresultaat of als de test faalt, neemt je arts of vroedvrouw contact op met jou.

06 JOUW NIPT-RESULTAAT

Er zijn verschillende resultaten mogelijk.

Laag risico

Met de test zijn geen aanwijzingen gevonden voor een teveel of tekort aan chromosomen. Omdat de NIPT slechts een screeningstest is, kan een normaal resultaat een chromosoomafwijking bij de baby niet voor 100% uitsluiten, maar de betrouwbaarheid van de NIPT voor trisomie 21, 18 of 13 is wel zeer hoog.

Verhoogd risico voor trisomie 13, 18 of 21

Dit is een sterke aanwijzing dat de baby de gedetecteerde afwijking draagt, maar geen zekerheid.

Er is een grootschalige studie uitgevoerd door de Belgische genetische centra naar de voorspellende waarde van de NIPT (dit is de kans dat de baby daadwerkelijk de waargenomen chromosomale afwijking heeft). Voor de NIPT-resultaten met een verhoogd risico op een trisomie 21 werd in 92% van de gevallen de afwijking ook bij de baby waargenomen. Voor trisomie 18 was dit het geval in 85% van de situaties, en voor trisomie 13 werd de afwijking in 44% van de gevallen bevestigd. Voor andere labo's kunnen andere cijfers gelden.

Ter bevestiging van een afwijkend resultaat is een diagnostische test (een vruchtwaterpunctie) aangewezen. Bij een vruchtwaterpunctie onderzoeken we namelijk rechtstreeks het DNA van de baby in de plaats van dat van de placenta. Dit onderzoek is dan ook strikt noodzakelijk als je overweegt om de zwangerschap af te breken.

Verhoogd risico voor monosomie X of XXY

Als de NIPT een verhoogd risico geeft op een ontbrekend X-chromosoom bij een meisje of een extra X-chromosoom bij een jongetje, zal je gynaecoloog je hiervan persoonlijk inlichten en verdere opvolging bespreken.

De nauwkeurigheid en de voorspellende waarde van de test voor de bepaling van geslachtschromosomale afwijkingen is nog niet gekend. Algemeen wordt aangenomen dat de voorspellende waarde hoger is voor XXY dan voor monosomie X.

Verhoogd risico voor andere chromosoomafwijking

Behalve trisomie 13, 18 en 21, kunnen met de NIPT soms andere afwijkingen gedetecteerd worden. Het Belgisch comité voor bio-ethiek stelt dat het nalatig zou zijn om ze niet mee te delen als de waargenomen afwijkingen belangrijk zijn voor de gezondheid van de baby en/of moeder. Jouw gynaecoloog zal jou hiervan dan persoonlijk inlichten en de nodige opvolging bespreken.

De NIPT kan echter niet alle chromosomale afwijkingen opsporen. Dat is afhankelijk van de grootte en aard van de afwijking. Als er een afwijking gedetecteerd wordt, zal je behandelende arts de betekenis van deze bevinding met jou bespreken en eventuele vervolgonderzoeken vastleggen. Meestal gaan dergelijke chromosomale afwijkingen gepaard met verstandelijke beperkingen en/of aangeboren orgaanafwijkingen.

Afwijkingen bij de moeder

Ook het DNA van de moeder wordt geanalyseerd tijdens de NIPT. Daardoor kunnen ook bij haar uitzonderlijk afwijkingen worden vastgesteld. Als een dergelijke bevinding belangrijk is voor de moeder en/of baby, dan wordt die aan jou meegedeeld. Mogelijk is dan een vruchtwaterpunctie nodig om na te gaan of de baby de afwijking ook draagt.

NIPT en kanker

In uiterst zeldzame gevallen kan de NIPT kanker bij de moeder opsporen. Kankercellen scheiden namelijk ook DNA af in de bloedbaan van de moeder. Als de kankercellen grote chromosoomafwijkingen vertonen, dan zijn die in het NIPT-patroon zichtbaar. Deze bevindingen worden gerapporteerd, zodat een snelle opvolging mogelijk is. Niet alle kankers kunnen echter met de NIPT worden vastgesteld. Als er een sterk vermoeden is van een kanker, word je hiervan op de hoogte gebracht.

De NIPT is niet duidelijk of niet gelukt

Dit komt voor bij ongeveer 3 à 5% van de testen. De NIPT is gebaseerd op een statistische risico-berekening en deze berekening kan onduidelijk zijn, bijvoorbeeld wanneer er onvoldoende foetaal DNA in jouw bloed aanwezig is (foetale fractie) of door een technisch falen. Een nieuwe bloedafname wordt aangeraden, en de NIPT-analyse wordt kosteloos opnieuw uitgevoerd. Bij onvoldoende foetaal DNA wordt gevraagd om twee weken te laten tussen beide bloedafnames, om te vermijden dat er opnieuw te weinig foetaal DNA aanwezig is in het bloedstaal.

In sommige gevallen is een herhaling niet zinvol. In dat geval wordt met jou de optie van een invasieve test besproken.

Foutieve resultaten?

Vals-positief

Een resultaat is vals-positief wanneer na een afwijkende NIPT de chromosoomafwijking niet teruggevonden wordt in het vruchtwater of bij de baby.

Er zijn een aantal mogelijke redenen:

- Placentair mozaïcisme:** Met de NIPT wordt DNA geanalyseerd van de placenta (moederkoek). Dat is meestal identiek aan het DNA van de baby maar in zeldzame gevallen kan dit ook verschillend zijn, door een fout tijdens de groei van het embryo tijdens de eerste dagen van de zwangerschap. De fout zit dan enkel in de cellen die de placenta vormen en niet in de cellen van de baby. Dat heet placentair mozaïcisme en kan zorgen voor een vals-positief NIPT-resultaat. Om deze reden is het altijd aangeraden om bij een verhoogd risico een invasieve test via een vruchtwaterpunctie te doen. In zeldzame gevallen kan een placentair mozaïcisme zorgen voor een verhoogd risico op een vroeggeboorte of een variabele groeiachterstand in de baarmoeder.



Zowel de placenta als de baby hebben de aandoening



Enkel de placenta heeft de aandoening, maar de baby niet

- ▲ Als de **moeder zelf drager** is van een afwijking op chromosoom 13, 18 of 21, geeft dat mogelijk een verstoord NIPT-resultaat voor dat specifieke chromosoom.
- ▲ De aanwezigheid van een **vanishing twin** die drager was van de chromosomale afwijking kan een vals-positief NIPT-resultaat geven. Het lijkt dan alsof de overlevende baby deze afwijking heeft.

In deze gevallen zal een vruchtwaterpunctie uitwijzen dat het een vals-positief resultaat betrof, waardoor er geen gevolgen zijn voor de zwangerschap. In bepaalde gevallen, namelijk bij vermoeden van een placentair mozaïcisme, kan het aangewezen zijn om na de geboorte de placenta te onderzoeken.

Vals-negatief

Ondanks de hoge betrouwbaarheid van de NIPT is er toch ook een zeer kleine kans op een vals-negatief resultaat. Dit wil zeggen dat de NIPT geen verhoogd risico aangaf op een trisomie 13, 18 of 21, maar het wel bij de baby aanwezig blijkt te zijn.

Er zijn een aantal mogelijke redenen:

- ▲ **Foetaal mozaïcisme:** Dat lijkt op een placentair mozaïcisme (zie eerder), maar de afwijking is dan enkel aanwezig in de baby en niet de placenta. Deze situatie is echter **uiterst zeldzaam**.



Zowel de placenta als de baby hebben de aandoening



De placenta heeft de aandoening niet, terwijl de baby de aandoening wel heeft

- ▲ **Een te lage foetale fractie:** Dit betekent dat er te weinig genetisch materiaal van de placenta aanwezig is in het bloed van de moeder, om dit betrouwbaar te analyseren. Om deze reden wordt dan ook een minimale foetale fractie gehanteerd bij de analyse van de NIPT.

Een vals-negatief resultaat kan ontdekt worden als er echografische afwijkingen opduiken later in de zwangerschap, waardoor alsnog een vruchtwaterpunctie wordt uitgevoerd, of door een genetische test na de geboorte.

Resultaten bij een tweeling

Eeneiige tweeling

Een eeneiige tweeling is meestal genetisch identiek. Het resultaat van de NIPT is dus zeer waarschijnlijk van toepassing op beiden.

Twee-eiige tweeling

Alhoewel het mogelijk is dat van de ene baby meer DNA in het bloed van de moeder aanwezig is dan van de andere, heeft een recente grootschalige studie in de Belgische genetische centra aangetoond dat de kans om een afwijking te missen bij een twee-eiige tweeling niet groter is dan bij een eeneiige tweeling of bij een eenling. We kunnen dus ook bij twee-eiige tweelingen op betrouwbare wijze een NIPT uitvoeren.

Vanishing twin

Een vanishing twin is een lid van een tweeling dat vroeg in de zwangerschap sterft. Weken tot zelfs maanden daarna kan het DNA in de bloedbaan van de moeder blijven circuleren. Als de NIPT aangeeft dat er een chromosomale afwijking is, kan via de NIPT niet worden vastgesteld of die afkomstig is van de vanishing twin of het overlevende lid van de tweeling. In dat geval is een vruchtwaterpunctie aangewezen.

Screening naar geslachtschromosoomafwijkingen bij tweelingen

Het is belangrijk om te vermelden dat een afwijking van de geslachtschromosomen niet vastgesteld kan worden bij een twee-eiige tweelingzwangerschap of wanneer er sprake is van een vanishing twin. Bij een eeneiige tweeling is dit daarentegen wel mogelijk.

07 TOESTEMMING (INFORMED CONSENT)

We kunnen de NIPT niet uitvoeren zonder jouw schriftelijke toestemming. Dit toestemmingsformulier wordt met jou overlopen tijdens de consultatie. Op dit formulier duid je jouw keuze aan rond het rapporteren van het geslacht en afwijkingen van de geslachtschromosomen.

Met deze brochure willen wij jou zo goed mogelijk informeren, zodat je de voor jou best geschikte keuze kan maken. Jouw behandelende gynaecoloog of vroedvrouw overloopt met jou het toestemmingsformulier en helpt jou graag bij vragen.



08 KOSTPRIJS

De NIPT wordt terugbetaald door het ziekenfonds vanaf de 12de zwangerschapsweek. Het remgeld (het bedrag dat je zelf betaalt) bedraagt 8,68 euro. De terugbetaling door het Riziv is voorzien voor elke zwangere vrouw, eenmaal per zwangerschap ongeacht haar leeftijd of familiegeschiedenis.

De kosten van de consultatie bij de gynaecoloog en de echografie zijn hier niet in opgenomen.

Ik heb geen Belgische verzekering

Als je niet aangesloten bent bij een Belgische verzekering, wordt er geen terugbetaling voorzien door het ziekenfonds. Dan is de totale prijs van het genetisch onderzoek ongeveer €260, en van de consultatie ongeveer €30.

Vrouwenkliniek | Verloskunde - Centrum voor prenatale diagnostiek

Ingang 50, route 710

T +32 (0)9 332 57 15

E pnd.vroedvrouwen@uzgent.be

www.uzgent.be/verloskunde

Centrum voor medische genetica

Ingang 81, route 805

T +32 (0)9 332 24 77

E info.cmgg@uzgent.be

www.uzgent.be/medischegenetica

Deze brochure werd enkel ontwikkeld voor gebruik binnen het UZ Gent. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het UZ Gent.

Universitair Ziekenhuis Gent

C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent

T +32 (0)9 332 21 11 | E info@uzgent.be

www.uzgent.be

Volg ons op

