

Nevenbevindingen TRIDENT-2 in context

Nr. 2020/12A, Den Haag, 7 juli 2020

Achtergronddocument bij:

Nevenbevindingen bij de niet-invasieve prenatale test (NIPT)

2020/12, Den Haag, 7 juli 2020

Gezondheidsraad



inhoud

01	Inleiding	3
02	Getalsmatig voorkomen van nevenbevindingen	4
03	Klinische validiteit van de test	5
04	Klinische relevantie van de uitkomsten	7
4.1	Afwijkingen bij de foetus en in de placenta	7
4.2	Afwijkingen bij de moeder	9
	Literatuur	11



01 inleiding

Om de wenselijkheid van het terugkoppelen van nevenbevindingen te beoordelen, heeft de commissie de resultaten van TRIDENT-2, voor zover die op dit moment gepubliceerd zijn, geanalyseerd. Daarnaast heeft de commissie andere relevante wetenschappelijke literatuur geraadpleegd, zoals de publicaties over TRIDENT-1, waarin de NIPT werd aangeboden aan zwangere vrouwen met een verhoogd a-priori-risico op een trisomie op grond van de combinatietest.

Bij een genoombrede NIPT zonder filter kunnen afwijkingen aan alle chromosomen worden gevonden. Deze bevindingen worden ingedeeld in drie groepen. De eerste twee groepen, zeldzame autosomale trisomieën (*rare autosomal trisomies*, RATs) en structurele of subchromosomale afwijkingen (*structural aberrations*, SAs), hebben hoofdzakelijk betrekking op de foetus en/of de placenta. In sommige gevallen kan een SA bij de NIPT wijzen op een mogelijke tumor bij de moeder. De derde groep bestaat uit complexe abnormale profielen (CAPs). Een CAP als nevenbevinding bij de NIPT kan een aanwijzing zijn voor kanker bij de moeder.



02 getalsmatig voorkomen van nevenbevindingen

De studiepopulatie van TRIDENT-2 heeft een gemiddeld a-priori-risico op chromosoomafwijkingen. In het eerste jaar van de studie koos 42% van de zwangeren voor de NIPT als eerste screeningstest, waarvan de meerderheid terugkoppeling wenste van eventuele nevenbevindingen (78%).¹ In het open cohort van TRIDENT-2 (geen filter) werden 207 bevindingen anders dan trisomie 21, 18 en 13 gedaan bij in totaal 56.818 zwangeren, dat is 0,36%.¹ De kans op een positieve uitslag voor trisomie 21, 18 of 13 was in het open cohort 0,48% (277 bevindingen). Ter vergelijking: in TRIDENT-1, een studie onder zwangeren met een verhoogd a-priori-risico, was het percentage nevenbevindingen 1,6% (41 bevindingen bij 2.527 zwangeren).² In een Belgische studie werd met een genoombrede NIPT zonder filter bij 0,8% (28 bevindingen bij 3373 zwangeren met een gemiddeld a-priori-risico) een bevinding anders dan trisomie 21, 18 en 13 gedaan.³

Er zijn nog niet veel wetenschappelijke studies verricht naar bevindingen anders dan trisomie 21, 18 en 13 bij een genoombrede NIPT. De meeste studies die er zijn onderzoeken specifiek hoe vaak RATs voorkomen bij een genoombrede NIPT. De gerapporteerde reikwijdte

voor het getalsmatig voorkomen van RATs ligt tussen 0,13% en 0,62%.^{1,4-7} In TRIDENT-2 waren 101 van de 207 nevenbevindingen in het open cohort RATs (0,18% van het totaal).¹ Het lijkt erop dat de hogere percentages die in sommige andere studies gerapporteerd worden verband houden met een hoger a-priori-risico op een chromosoomafwijking in de testpopulatie. De RATs die het vaakst met de NIPT gevonden worden zijn trisomie 7, 9, 15, 16 en 22.^{1,2,8}

Data over hoe vaak SAs voorkomen zijn schaars. Voor de meeste individuele afwijkingen geldt dat die zo zeldzaam zijn dat de betrouwbaarheid ook niet goed te onderzoeken is. TRIDENT-2 rapporteert 95 SAs (0,17%).¹ Een andere studie meldt een percentage van 0,11%.⁷

CAPs zijn vermoedelijk zeer zeldzaam. TRIDENT-2 rapporteert 11 gevallen (0,02%).¹



03 klinische validiteit van de test

Om een positieve uitslag bij de NIPT te bevestigen is invasief genetisch onderzoek nodig (een vruchtwaterpunctie of vlokkentest). Bij dat onderzoek wordt bekeken of de afwijking terug te vinden is bij de foetus, of in de placenta (in het geval van RATs en SAs), of bij de moeder (in het geval van een CAP en sommige SAs). Als RATs en SAs niet worden teruggevonden bij de foetus, placenta of bij de moeder is er sprake van een daadwerkelijk fout-positieve uitslag. Bij sommige van de bevindingen is sprake van *confined placental mosaicism* (CPM), wat betekent dat de afwijking niet bij de foetus aanwezig is maar wel in de placenta. In deze gevallen is de uitslag van de NIPT weliswaar niet fout-positief, maar wel discordant. In TRIDENT-2 zijn deze discordante uitslagen gebruikt om de positief voorspellende waarde uit te rekenen. De positief voorspellende waarde is daardoor lager dan wanneer de discordante uitslagen als terecht-positieve uitslagen zouden zijn beschouwd.

Niet voor alle nevenbevindingen bij de NIPT is vervolgonderzoek verricht. In enkele gevallen was er *loss to follow-up*, werd de zwangerschap afgebroken of was er sprake van intra-uteriene vruchtdood. Van de 101 gevonden RATs is voor 97 gevallen een uitslag van vervolgonderzoek bekend, van 91 van de gevonden 95 SAs is dit bekend.

Tabel 1 Positief voorspellende waarden van de NIPT voor bevindingen anders dan trisomie 21, 18 en 13 (TRIDENT-2)

Type bevinding	Positief voorspellende waarde	Bevestigd positief* / totaal positief
Zeldzame autosomale trisomie (RATs)	6%	6/97
Structurele chromosoomafwijking (SAs)	32%	29/91
Complex abnormaal profiel, suggestief voor afwijking bij de moeder (CAPs)	64%	7/11
Alle bevindingen anders dan trisomie 21, 18 en 13	22%	42/188

* Alleen gevallen waarin de bevinding daadwerkelijk is aangetroffen bij de foetus

Ter vergelijking, de positief voorspellende waarde van de NIPT voor trisomie 21, 18 en 13 is respectievelijk 96%, 98% en 53%.¹ De negatief voorspellende waarde kan uit de resultaten van TRIDENT-2 niet berekend worden voor bevindingen anders dan trisomie 21, 18 en 13. Zwangere vrouwen met een niet-afwijkende uitslag voor nevenbevindingen zijn niet gevolgd. Hoe hoger de resolutie waarmee naar het genoom wordt gekeken, hoe kleiner de afwijkingen aan het DNA die opgespoord kunnen worden. Omdat de NIPT vooralsnog primair gericht is op het opsporen van trisomie 21, 18 en 13 en omdat die relatief makkelijk te detecteren zijn, volstaat een beperkte resolutie. Dat betekent dat veel (sub)chromosomale afwijkingen met de huidige NIPT niet gedetecteerd zullen worden.

Andere studies naar de betrouwbaarheid van de NIPT voor specifieke afwijkingen anders dan trisomie 21, 18 en 13 zijn schaars. Naar RATs is



het meeste onderzoek verricht. In een studie onder Belgische zwangeren door De Wergifosse et al. (2019) werden geen van de 6 RATs daadwerkelijk aangetroffen bij de foetus of de pasgeborene, wat neerkomt op een positief voorspellende waarde van 0%.³ Vier andere studies rapporteren afzonderlijk een positief voorspellende waarde van respectievelijk 0%⁵, 8%⁶ en 10%⁴. In de studie door De Wergifosse werden 2 van de 17 SAs bevestigd bij de foetus (één microduplicatie van 1q21.1q21.2 en één deletie van Xp21.1).³ In een derde geval werd een deletie in plaats van een duplicatie aangetroffen van de lange arm van chromosoom 8. Van de 14 SAs die in deze studie niet bij de foetus of na de geboorte bij het kind werden teruggevonden, bleken er 8 van maternale aard.³ Eén studie meldt zeer afwijkende resultaten, namelijk een positief voorspellende waarde van 59% voor RATs en 62% voor SAs.⁷ Een mogelijke verklaring voor de ongewoon hoge positief voorspellende waarde in deze studie is dat er sprake was van selectiebias: vooral zwangeren met een verhoogd a-priori-risico op chromosoomafwijkingen zijn geselecteerd voor deelname.⁹



04 klinische relevantie van de uitkomsten

4.1 Afwijkingen bij de foetus en in de placenta

4.1.1. Zeldzame autosomale trisomieën (RATs)

In TRIDENT-2 werden 6 van de 97 gevonden RATs bevestigd bij de foetus.¹ Het ging om trisomieën van de chromosomen 9, 12, 15, 22 en in twee gevallen om trisomie 16. Genetisch vervolgonderzoek op basis van een vruchtwaterpunctie toonde in drie gevallen een uniparentale disomie aan en in drie gevallen een mosaïcisme. Er is nog geen klinische follow-up gepubliceerd van deze zes gevallen.

In TRIDENT-1 werden vier RATs bij de foetus bevestigd als mosaïcisme, waarvan twee trisomie 9, één trisomie 15 en één trisomie 22.²

Twee kinderen werden levend geboren met meervoudige aangeboren afwijkingen (trisomie 9), één kind werd levend geboren zonder aangeboren afwijkingen (trisomie 15) en één zwangerschap werd afgebroken waarbij de foetus meervoudige aangeboren afwijkingen had (trisomie 22).

In eerdere onderzoeken is gerapporteerd dat RATs geassocieerd kunnen zijn met groeiachterstand van de foetus.^{6,8} Een review van tien studies rapporteert dat RATs in 40% van de gevallen geen invloed hebben op de

zwangerschapsuitkomst (een gezond kind) en in 27% van de gevallen leiden tot foetale dood. De onderzoekers merken hierbij op dat afwijkingen met een hoog risico op foetale dood geen indicatie voor screening vormen. In de review werd een zwakke associatie gevonden tussen RATs en andere complicaties tijdens de zwangerschap, zoals groeiproblemen en aangeboren afwijkingen.⁸

Voor RATs die alleen in de placenta worden teruggevonden (CPMs) geldt niet zonder meer dat die geen klinische gevolgen hebben. Er zijn drie typen CPM (I, II en III), waarvan alleen typen I en III met de NIPT detecteerbaar zijn. Van CPM type III is vastgesteld dat het kan leiden tot groeiachterstand, vroeggeboorte of een anderszins nadelige klinische uitkomst, bij CPM type I is dit niet het geval.¹⁰ Om de klinische betekenis van CPMs bij de NIPT in te schatten is het dus relevant om het aandeel CPM type I en type III te weten.

Er zijn nog geen TRIDENT-2-data gepubliceerd over hoeveel van de 97 RATs niet bij de foetus maar wel in de placenta werden aangetroffen, en dus ook niet over de typen CPM. Voor TRIDENT-1 zijn wel follow-up-data beschikbaar over CPMs. Deze moeten echter met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat het gaat om een hoog-risico-populatie die geselecteerd is op basis van de combinatietest. De combinatietest meet onder andere het PAPP-A-gehalte in het bloed van de zwangere vrouw. Een laag PAPP-A-gehalte kan duiden op een



slecht ontwikkelde placenta. Bij CPM type III is sprake van een slecht ontwikkelde placenta en bij CPM type I niet of veel minder. Het is dus mogelijk dat onder de zwangere vrouwen in TRIDENT-1 met een CPM, type III oververtegenwoordigd is vergeleken met TRIDENT-2. Dat betekent dat bij zwangere vrouwen met een CPM in TRIDENT-1 mogelijk vaker een ongunstige zwangerschapsuitkomst te verwachten is als gevolg van problemen met de placentafunctie dan bij de zwangere vrouwen met een CPM in TRIDENT-2. Dit staat nog los van het feit dat in de populatie van TRIDENT-1 verhoudingsgewijs meer afwijkingen zijn gevonden.

In TRIDENT-1 zijn 22 van de 40 nevenbevindingen die gerapporteerd zijn van placentaire aard.² Daarvan betroffen 13 een bevestigde of zeer waarschijnlijke CPM (0,5% van de totale populatie) en in 9 gevallen werd de CPM verondersteld maar niet bevestigd, omdat de CPM niet is teruggevonden bij follow-up of omdat er helemaal geen follow-up is verricht (0,36% van de totale populatie). Groei problemen en meervoudige aangeboren afwijkingen werden als klinisch relevante afwijkingen beschouwd. Bij 8 van de 22 CPMs bleek het uitsluitend om groei problemen te gaan en 5 van de 22 CPMs gingen gepaard met zowel groei problemen als meervoudige aangeboren afwijkingen.

Uit de TRIDENT-1-data kan soms herleid worden of het CPM type III betreft (het klinisch relevante type). In Nederland wordt bij de vervolgdagnostiek na een positieve NIPT-uitslag niet standaard onderzocht om welk type CPM het gaat.

Tabel 2 Resultaten voor 8 CPM-gevallen met enkel groei problemen (TRIDENT-1)

nr.	zekerheid CPM	CPM type	diagnostiek	klinische uitkomst
1	bevestigd ^a	type III	T16	geboortegewicht te laag voor zwangerschapstermijn ($p5-p10$)
2	bevestigd	type III	T16	intra-uteriene groeiachterstand
3	beredeneerd ^b (uniparentale disomie 16 in vruchtwater)	onbekend	T16	geboortegewicht te laag voor zwangerschapstermijn ($p5-p10$)
4	verondersteld ^c	onbekend	T16	geboortegewicht te laag voor zwangerschapstermijn ($p5$)
5	verondersteld	onbekend	T3	intra-uteriene groeiachterstand
6	verondersteld	onbekend	T7	intra-uteriene groeiachterstand
7	verondersteld	onbekend	T9	intra-uteriene groeiachterstand
8	bevestigd	type III	T22	geboortegewicht te laag voor zwangerschapstermijn ($<p10$)



Tabel 3 Resultaten voor 5 CPM-gevallen met zowel groei problemen als meervoudige aangeboren afwijkingen (TRIDENT-1)

nr.	zekerheid CPM	CPM type	diagnostiek	klinische uitkomst
1	beredeneerd (uniparentale disomie 16 in vruchtwater)	onbekend	T16	silver-russellsyndroom op basis van hypomethylatie H19-regio chromosoom 11 en passend bij klinisch beeld <i>N.B. relatie tussen T16 en syndroom niet waarschijnlijk</i>
2	beredeneerd (uniparentale disomie 16 in navelstrengbloed)	onbekend	T16	meervoudige aangeboren afwijkingen + geboortegewicht te laag voor zwangerschapstermijn (p2.3-p5)
3	bevestigd	type III	T2	meervoudige aangeboren afwijkingen + intra-uteriene groeiachterstand
4	beredeneerd (uniparentale disomie 16 in vruchtwater)	onbekend	T16	meervoudige aangeboren afwijkingen + intra-uteriene groeiachterstand
5	verondersteld	onbekend	T7	meervoudige aangeboren afwijkingen + geboortegewicht te laag voor zwangerschapstermijn (p5-p10)

^a bevestigd = placenta onderzocht (vlokkentest) en afwijking teruggevonden.

^b beredeneerd = placenta niet onderzocht (vlokkentest); vruchtwater wel onderzocht en uniparentale disomie gevonden. Hierbij is het zeer waarschijnlijk dat er ooit sprake was van een trisomie, maar is de trisomie niet aangetoond.

^c verondersteld = placenta niet onderzocht (vlokkentest); vruchtwater of pasgeborene wel onderzocht en afwijking niet teruggevonden. Omdat van het betreffende chromosoom bekend is dat deze als CPM gevonden wordt, zijn dergelijke bevindingen in TRIDENT-1 als CPM geclassificeerd.

De conclusie van de TRIDENT-1-onderzoekers is dat de meeste RATs die tijdens de studie zijn gedetecteerd CPMs betreffen die klinisch relevant zijn voor het vervolg van de zwangerschap. De veronderstelde CPMs hadden ook geclassificeerd kunnen worden als ‘*unknown*’ omdat de afwijking niet wordt teruggevonden bij follow-up of omdat er geen follow-up gedaan is

(conform de criteria voor de groep ‘*unknown*’). Voor veronderstelde CPMs is geen vervolgdagnostiek verricht omdat bekend is dat deze als CPM voor kunnen komen. De onderzoekers interpreteren een te laag geboortegewicht voor de zwangerschapstermijn (*small for gestational age*, SGA) als klinisch relevant. Om te kunnen beoordelen in hoeverre kennis over een CPM daadwerkelijk van meerwaarde is voor handelingsopties en/of betere zwangerschapsuitkomsten zijn meer data nodig.

4.1.2. Subchromosomale afwijkingen (SAs)

In TRIDENT-2 werden 29 van de 91 gevonden SAs bevestigd bij de foetus.¹ De gepubliceerde TRIDENT-2-data over de klinische follow-up van deze gevallen is onvolledig. In TRIDENT-1 werden 6 SAs bij de foetus bevestigd.² In één geval overleed de foetus in de baarmoeder, vier keer werd de zwangerschap afgebroken en één kind werd geboren met meervoudige aangeboren afwijkingen. Van de gevallen waarin de zwangerschap werd afgebroken was bij één foetus sprake van zichtbare afwijkingen aan het lichaam of het gezicht (dysmorfe kenmerken), had één foetus meervoudige aangeboren afwijkingen en werden bij één foetus geen aangeboren afwijkingen aangetroffen. In het vierde geval van zwangerschapsbreking werd geen autopsie verricht.



4.2 Afwijkingen bij de moeder

In TRIDENT-2 bleken 7 van de 11 zwangeren met een complex abnormaal profiel (CAP) inderdaad een kwaadaardige aandoening te hebben. Bij vijf zwangeren werd na uitgebreid vervolgonderzoek een hematologische maligniteit vastgesteld (drie Hodgkin lymfomen en twee non-Hodgkin lymfomen). Bij twee vrouwen was sprake van een solide tumor (één voorstadium borstkanker en één borstkanker). Voor TRIDENT-2 is niet bekend hoe vaak een SA bij de moeder werd aangetroffen en wat de klinische gevolgen daarvan waren.



literatuur

- ¹ van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE, Stevens SJC, Bax CJ, Bekker MN, et al. *TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands*. Am J Hum Genet 2019; 105(6): 1091-101.
- ² Van Opstal D, van Maarle MC, Lichtenbelt K, Weiss MM, Schuring-Blom H, Bhola SL, et al. *Origin and clinical relevance of chromosomal aberrations other than the common trisomies detected by genome-wide NIPS: results of the TRIDENT study*. Genet Med 2018; 20(5): 480-5.
- ³ de Wergifosse S, Bevilacqua E, Mezela I, El Haddad S, Gounongbe C, de Marchin J, et al. *Cell-free DNA analysis in maternal blood: comparing genome-wide versus targeted approach as a first-line screening test*. J Matern Fetal Neonatal Med 2019: 1-10.
- ⁴ Chatron N, Till M, Abel C, Bardel C, Ramond F, Sanlaville D, et al. *Detection of rare autosomal trisomies through non-invasive prenatal testing: benefits for pregnancy management*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2019; 53(1): 129-30.
- ⁵ He Y, Liu YH, Xie RG, Liu SA, Li DZ. *Rare autosomal trisomies on non-invasive prenatal testing: not as adverse as expected*. Ultrasound Obstet Gynecol 2019; 54(6): 838-9.
- ⁶ Pertile MD, Halks-Miller M, Flowers N, Barbacioru C, Kinnings SL, Vavrek D, et al. *Rare autosomal trisomies, revealed by maternal plasma DNA sequencing, suggest increased risk of feto-placental disease*. Sci Transl Med 2017; 9(405):
- ⁷ Fiorentino F, Bono S, Pizzuti F, Duca S, Polverari A, Faieta M, et al. *The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening*. Prenat Diagn 2017; 37(6): 593-601.
- ⁸ Benn P, Malvestiti F, Grimi B, Maggi F, Simoni G, Grati FR. *Rare autosomal trisomies: comparison of detection through cell-free DNA analysis and direct chromosome preparation of chorionic villus samples*. Ultrasound Obstet Gynecol 2019; 54(4): 458-67.
- ⁹ Grati FR, Benn P. *Comment on “The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening”*. Prenat Diagn 2017; 37(10): 1050-2.
- ¹⁰ Toutain J, Goutte-Gattat D, Horovitz J, Saura R. *Confined placental mosaicism revisited: Impact on pregnancy characteristics and outcome*. PLoS One 2018; 13(4): e0195905.



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. Nevenbevindingen TRIDENT-2 in context.

Achtergronddocument bij advies Nevenbevindingen bij de niet-invasieve prenatale test (NIPT).

Den Haag: Gezondheidsraad, 2020; publicatienr. 2020/12A.

Auteursrecht voorbehouden

