



NIPT scoort goed, maar is niet diagnostisch

De niet-invasieve prenatale test (NIPT) scoort hoge ogen bij het screenen op chromosoomafwijkingen zoals downsyndroom, maar een positieve uitslag moet nog met een invasieve test bevestigd worden. En er hangt een gepeperd prijskaartje aan.

Een prenatale test die de vlokentest of een vruchtwaterpunctie voor veel vrouwen kan voorkomen, dat is goed nieuws. De gynaecologen en de afdeling Klinische Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum hebben de handen ineengeslagen en een indrukwekkende lijst onderzoeken gepubliceerd over deze nieuwe test. De Leidse gynaecoloog Dick Oepkes zei bij zijn aantreden als hoogleeraar verloskunde zelfs dat puncties in de toekomst misschien overbodig worden

dankzij de DNA-test. 'We streven ernaar om deze veilige en naar verwachting zeer betrouwbare test zo snel mogelijk aan de Nederlandse zwangere te kunnen aanbieden. Het liefst al volgende week', juichte Oepkes in zijn rede in mei 2012. Een jaar later werd zijn optimisme getemperd. Minister Schippers van Volksgezondheid waarschuwde dat een vergunning vereist is op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek. Daarop zijn de onderzoekers gestopt met het includeren van vrouwen. De vergunningaanvraag is eind april 2013

ingediend. De Gezondheidsraad was toen toch al bezig met een rapport over de ethische en maatschappelijke gevolgen als NIPT zou worden geïntroduceerd. Eind dit jaar wordt het advies van de Gezondheidsraad verwacht, maar niet alle dokters wachten daarop. In augustus meldt actualiteitenprogramma Nieuwsuur dat vrouwen naar België en Duitsland worden doorverwezen om de test toch te kunnen doen, op eigen kosten. Cijfers van de leverancier van de test LifeCodexx laten zien dat er in Europa zesduizend testen zijn gedaan sinds de lancering vorig jaar.

Foetaal DNA in moederbloed

De Leidse onderzoekers mogen van hun afdeling communicatie niets meer over de test zeggen, ook niet als het alleen over de klinische waarde en de huidige stand van wetenschap gaat. Het juni-nummer van *Ultrasound in obstetrics and gynecology* zet de feiten echter mooi op een rijtje.

Het begon allemaal eind jaren negentig toen werd ontdekt dat zwangere vrouwen losse DNA-stukjes van hun foetus in de bloedsomloop hebben. Deze fragmenten van pakweg 150 baseparen zijn al na vier weken zwangerschap in het bloed van de moeder te vinden. Het hele foetale genoom is met de stukjes bij elkaar te puzzelen. Probleem is om de DNA-fragmenten van de baby te onderscheiden van het losse DNA van de moeder, dat ook rondzweeft in het bloed. Dat is gelukt, en de laatste jaren verschijnt steeds meer onderzoek naar testen naar chromosomale afwijkingen van de ongeboren baby. Zoals trisomie 21 dat leidt tot downsyndroom, maar ook het edwardssyndroom (trisomie 18), patauysyndroom (trisomie 13) en turnersyndroom (45,X).

Grofweg zijn er twee testmethoden in zwang. De methode met de prozaïsche naam *shotgun massively parallel sequencing* analyseert miljoenen DNA-fragmenten van moeder en foetus tegelijk. Hiervoor is wel een relatief veel foetaal DNA nodig en zeker 4 procent van het vrije DNA moet van het kind zijn.

De tweede methode – *targeted massively parallel sequencing* – opereert doelgericht. Alleen de verdachte chromosomen (21, 18

en 13) worden hierbij geanalyseerd. Deze test is goedkoper omdat minder DNA geanalyseerd hoeft te worden dan bij de shotgun-methode. De grootste commerciële aanbieder van deze test wil ook de leeftijd van de moeder en het aandeel foetaal DNA weten, om een nauwkeurige uitslag te kunnen geven. Onderzoekers werken overigens nog aan nieuwe methoden, die mogelijk goedkopere testen gaan opleveren.

De test is alleen commercieel beschikbaar

Detectiegraad

De ‘proof of principle’-studies naar NIPT laten mooie resultaten zien, maar de gouden standaard is een prospectief geblindeerd onderzoek. De auteurs in het tijdschrift *Ultrasound* bespreken zeven studies naar NIPT bij zwangere vrouwen die al een invasieve test hadden ondergaan. De vrouwen vielen in de hoogrisicogroep doordat ze een positieve screeningsuitslag hadden uit de combinatie-test, een hoge leeftijd of casussen in de familie. De zeven onderzoeken hebben een detectiegraad van 99,3 procent voor downsyndroom (95%-betrouwbaarheidsinterval 98,2-99,8%). Het ‘fout-positief’-risico is 0,2 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,1-0,3%). De eerste prospectieve gegevens bevestigen het beeld uit deze trials. NIPT scoort hiermee veruit hoger dan welke van de huidige screeningprotocollen op downsyndroom dan ook, dus inclusief de combinatie-test die vrouwen met een hoog risico in Nederland vergoed krijgen. Maar NIPT is niet zo goed als de vruchtwaterpunctie en de vlokcentest. De Amerikaanse onderzoekers noemen het in *Ultrasound* daarom ‘geen diagnostische test’ maar ‘een hele goede secundaire screeningtest’.

Vrouwen die volgens de screening met de combinatie-test een hoog risico hebben op een baby met downsyndroom zijn niet veroordeeld tot een invasieve test met extra risico op een miskraam van 0,5 tot 1 procent. Ze doen eerst een NIPT, en alleen als die positief is, volgt een invasieve test ter bevestiging. Op populatieniveau scheelt dat dus een aantal miskramen. Bij vrouwen met een laag risico is nog onvoldoende onderzoek gedaan, vinden de onderzoekers.

Plaats in de kliniek

Een nadeel van NIPT is dat de test wel eens mislukt. Soms is er bijvoorbeeld niet genoeg foetaal DNA gevonden, en dan is er geen uitslag. Van 13.260 onderzochte zwangeren, was er bij 6,1 procent geen uitslag. Verder werkt de test niet bij meerlingzwangerschappen. Stiekem is de grootste beperking misschien toch de hoge prijs. In België wordt NIPT commercieel aangeboden voor 690 euro, het bloed wordt voor analyse opgestuurd naar de Verenigde Staten. Ter vergelijking: de combinatie-test kost 150 euro en een vlokcentest 1100 euro. De prijs is zo hoog omdat de DNA-sequencing kostbaar is en omdat de test alleen commercieel beschikbaar is. Aan het Nijmeegse Radboud Universitair Medisch Centrum is de afdeling Klinische Genetica bezig met het ontwikkelen van NIPT voor de Nederlandse markt. De groep hoopt na goedkeuring van de Gezondheidsraad van start te kunnen gaan.

Aan de overkant van de oceaan zijn al verschillende richtlijnen opgesteld voor NIPT, zoals de richtlijn van de American College of Obstetricians and Gynecologists. Zij bepleiten alleen gebruik bij hoogrisicozwangerschappen. Ze hechten belang aan uitgebreide voorlichting voor en na de test, zoals over het feit dat bij een positieve uitslag bevestiging nodig is met een van de invasieve testen, die nog kleinere foutenmarges hebben. De praktijk is minder terughoudend. Een enquête onder 101 Amerikaanse dokters laat zien dat driekwart verwacht NIPT binnen een jaar te zullen toepassen bij een zwangere vrouw met een gemiddeld risico. ■