

▶ NIPT: de niet-invasieve prenatale test voor het opsporen van trisomie bij de foetus

Uit een studie van 4.000 testen in België en Nederland blijkt dat NIPT (Niet-Invasieve Prenatale Test) een betrouwbare prenatale test is voor het opsporen van trisomie 21, 18 en 13 bij de foetus.

In het totaal werden er 70 trisomieën gedetecteerd. In deze reeks van 4.000 testen werden er geen fout-positieven gerapporteerd, terwijl er 3 fout-negatieve resultaten waren. Aangezien de traditionele screeningstesten (de screeningcombinatietest van het eerste trimester en de screening triple test van het tweede trimester) een veel lagere sensitiviteit en specificiteit hebben, zullen deze testen weldra vervangen worden door de NIPT.

De klassieke screeningstesten op Down-syndroom

De klassieke screeningstesten op Down-syndroom zijn de eerstetrimesterscreening (FTS) of combinatietest (CT) en de tweedetrimesterscreening of triple test. Beide testen berekenen een risico op trisomie 21 (syndroom van Down), trisomie 18 (syndroom van Edwards), en trisomie 13 (syndroom van Patau). Het FTS-risico is gebaseerd op de maternale leeftijd, de dikte van de foetale nekplooi en de waarde van PAPP-A en vrij-HCG in matернаal bloed, terwijl de triple test de risicoberekening baseert op de maternale leeftijd, en de maternale bloedwaarden voor AFP, oestriol en -HCG in matернаal bloed (1). Als FTS een verhoogd risico op trisomie aangeeft (> 1/300 in België en > 1/200 in Nederland) wordt verder invasief onderzoek met vlokkentest of vruchtwaterpunctie voorgesteld aan de zwangere vrouw. FTS wordt uitgevoerd bij ongeveer 70% van de zwangere vrouwen in België, maar heeft slechts een uptake van <30% in Nederland. De sensitiviteit en specificiteit van FTS zijn echter beperkt: ongeveer 25% van de trisomieën wordt gemist, terwijl de overgrote meerderheid (> 95%) van de positieve FTS-testen vals-positief is (**Tabel 1**). De combinatie van het hoge percentage vals-negatieven en vals-positieven met de

Tabel 1: Vergelijking van de klassieke screening (FTS/AC/CVS*) met NIPT.

	FTS	NIPT (GENDIA)	NIPT (Ariosa)
Vals-negatieven	25%	3%	1%
Vals-positieven	5%	0%	0,1%
PPR	5 / 95	80/0	-
Mislukking test	0%	1%	1%
Miskraam t.g.v. AC/CVS	1% v/d invasieve procedures	0%	0%

FTS: First Trimester Screening (eerste trimester screening-combi test)
AC: amniocentese (vruchtwaterpunctie)
CVS: chorion villi sampling (vlokkentest)

angst voor de vlokkentest en vruchtwaterpunctie en bijbehorend risico op miskraam (1%), waren voldoende reden voor een langdurige zoektocht naar een betere test.

NIPT (Niet-Invasieve Prenatale Test)

Alhoewel sinds de jaren 40 reeds bekend is dat het bloedplasma celvrij DNA bevat, werd pas in 1997 aangetoond door Dennis Lo dat het mogelijk was om genetische diagnostiek naar foetale afwijkingen te doen op foetaal celvrij DNA (*cell-free fetal DNA*, afgekort cffDNA) in moederlijk bloed (2). Het duurde dan nog tot 2012 om dankzij de ontwikkeling van zeer gevoelige sequentietechnologieën (*Next Generation Sequencing* - NGS) foetale trisomie

21, 18 en 13 te kunnen opsporen in matернаal bloed. De nieuwe test werd 'NIPT' genoemd, aangezien het een Niet-Invasieve Prenatale Test is die geen invasieve procedure zoals de vlokkentest of een vruchtwaterpunctie vereist, en daardoor geen enkel risico voor de zwangere vrouw of de foetus met zich meebrengt. Wereldwijd zijn er momenteel verscheidene commerciële bedrijven met een relatief grote expertise in NIPT: Ariosa, Sequenom, Natera, Verinata (allen in de USA), Life-Codexx (in Duitsland), en BGI (in China). Verder zijn er vele universitaire labs, ook in België en Nederland, die NIPT ontwikkelen, maar voorlopig een beperkte NIPT-expertise hebben. Momenteel is het Amerikaanse lab ARIOSA, dat > 200.000 NIPT-testen heeft uitgevoerd en vele NIPT-validatiestudies heeft gepubliceerd, de marktleider. Uit de Ariosa-data blijkt dat NIPT

zeer betrouwbaar is, met een zeer klein percentage vals-negatieve en vals-positieve resultaten (**Tabel 1**). Ariosa rapporteert een sensitiviteit van > 99% voor trisomie 21, 98% voor trisomie 18 en 90% voor trisomie 13, en een specificiteit van > 99,9% met een aantal vals-positieven < 1/1000 voor elk van de 3 trisomieën 21, 18 en 13 (3).

NIPT-resultaten van GENDIA

Sinds februari 2013 werden meer dan 4.000 NIPT-testen uitgevoerd door Ariosa op zwangere vrouwen uit België en Nederland over een tijdsspanne van 1 jaar.

In tabel 2 zijn de belangrijkste resultaten en karakteristieken van deze 4.000 NIPT-testen samengevat (**Tabel 2**). De *turnaround time* vanaf bloedafname tot het versturen van het resultaat was 11 dagen. In 68 stalen (1,7%) was de foetaal/maternale cfDNA te laag (< 4%) om NIPT te doen, en moest een tweede bloedafname gebeuren. Het totaal aantal zwangere vrouwen waar geen NIPT-resultaat kon bekomen worden was 34 (0,9%). In de 4.000 NIPT-stalen werden 70 trisomieën gedetecteerd: 61 maal trisomie 21, 7 maal trisomie 8 en 2 maal trisomie 13. Vals-positieve resultaten werden niet gerapporteerd: het afwijkende NIPT-resultaat werd bevestigd door een vlokentest, een vruchtwaterpunctie of een miskraam/abortusweefsel in 61 zwangerschappen, terwijl in de overige 9 zwangerschappen geen verder genetisch onderzoek gebeurde.

Er werden 3 vals-negatieve resultaten gemeld, maar het moet opgemerkt worden dat slechts een 1.600 van de 4.000 zwangere vrouwen bevallen zijn. Met 3 foute resultaten op 12.000 testen blijkt NIPT een erg betrouwbare test te zijn. In de literatuur wordt er soms op gewezen dat momenteel de meeste studieresultaten afkomstig zijn uit een hoogrisico groep, en dat de verhouding tussen reëel-positieven en vals-positieven (*positive predictive value* - PPV) in een lagere risicogroep ongunstiger zou kunnen zijn. Deze hypothese wordt soms gebruikt als argument om NIPT te beperken tot de hoogrisicogroep en in de laagrisicogroep FTS te continueren. Zelfs als men

Tabel 2: Resultaten van 4.000 NIPT-testen in België en Nederland.

Turnaround time	11 days
Totaal aantal trisomieën	70
Trisomie 21	61
Trisomie 18	7
Trisomie 13	2
Vals-negatieven	3 (2 x T18, 1 x T21)
Vals-positieven	0
Mislukte testen	0,9%

Tabel 3: Theoretische berekening van de kosten van de klassieke screening (FTS/AC/CVS*) in vergelijking met FTS/NIPT en met NIPT.

FTS + AC/CVS		
FTS	100.000	(10 mil. euro)*
AC/CVS	5.000	(5 mil. euro)**
Vals-neg	50	(75 mil. euro)***
Vals-pos (angst)	4.000	(?)****
Foetaal verlies 50		(?)****
FTS + DPNI		
FTS	100.000	(10 mil. euro)
NIPT	5.000	(2,5 mil. euro)*****
Vals-neg	50	(75 mil. euro)
Vals-pos (angst)	< 4.000	(?)
Foetaal verlies	0	(0 euro)
ALLEEN NIPT		
NIPT	100.000	(50 mil. euro)
Vals-neg	2	(3 mil. euro)
Vals-pos (angst)	100	(?)
Foetaal verlies 0		(0 euro)

* De kostprijs van de FTS (biochemie + NT-meting) wordt geraamd op 100 euro
 ** De kostprijs van AC/CVS met genetische analyse wordt geraamd op 1.000 euro
 *** De kostprijs van een valse-negatieve wordt geraamd op 1,5 miljoen euro

**** De kostprijs van de vals-positieven en foetaal verlies is moeilijk te ramen
 ***** De kostprijs van de NIPT wordt geraamd op 500 Euro

NIPT in de hele populatie zou uitvoeren (gemiddeld risico op Down van 1/500), zou de verhouding tussen reëel-positieven en vals-positieven (PPV) groter dan 90% zijn, terwijl deze 5% is voor de FTS.

Momenteel wordt in België en Nederland ook een studie naar de kosteneffectiviteit van NIPT uitgevoerd rond 3 mogelijke alternatieven: 1) de vroegere FTS met AC/CVS zonder NIPT in alle zwangerschappen, 2) FTS met NIPT in de plaats van AC/CVS in de zwangerschappen met verhoogd risico bij FTS, en 3) NIPT in alle zwangerschappen (**Tabel 3**). Het vervangen van de invasieve procedures AC/CVS (waarvan het risico op miskraam 1% is) zoals in alternatief 2, zal zeker het leven sparen van tientallen baby's per jaar. Het continueren van de

huidige FTS zal echter het aantal vals-negatieven (baby's die geboren worden met Down-syndroom desondanks FTS) niet terugdringen (**Tabel 3**). Het relaxeren van de threshold van FTS van 1/300 naar bv. 1/1000 zou het aantal vals-negatieve FTS-screenings testen inderdaad verminderen, maar steeds minder zwangere vrouwen opteren voor FTS (< 25% in deze studie). Het is dan ook waarschijnlijk dat FTS op korte termijn zal verdwijnen in de westerse wereld en vervangen worden door NIPT.

Referenties

- Nicolaides KH. First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Sem Perinatol* 2005;29:190-4.
- Dennis Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Vik Rai MRCOG, Sargent IL, Redman CWG et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *The Lancet* 1997;350:485-7.
- Fairbrother G, Johnson J, Musci TJ, Song K. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18 and 13, in a general screening population. *Prenat Diagn* 2013;33:580-3.
- Ohno M, Caughey A. The role of noninvasive prenatal testing as a diagnostic versus a screening tool-a cost-effectiveness analysis. *Prenat Diagn* 2013;33:630-5.