

# NIPT-screeningstest



**azdelta**

Uw ziekenhuis.

# Inhoud

|  |    |
|--|----|
| 1. Hoe werkt de NIPT-test?               | 4  |
| 2. Standaard opsporing NIPT              | 5  |
| 3. NIPT betrouwbaar?                     | 7  |
| 4. Bepaling van het geslacht             | 8  |
| 5. Afwijkingen X- en Y-chromosoom        | 8  |
| 6. Nevenbevindingen van genomewijde NIPT | 12 |
| 7. Wat detecteert NIPT niet?             | 12 |
| 8. Bewust kiezen                         | 14 |
| 9. Nipt in de praktijk                   | 14 |
| 10. Na de NIPT-screening                 | 15 |
| 11. Privacy en databeveiliging           | 17 |
| 12. Video                                | 18 |

## Beste toekomstige ouder

Als zwangere vrouw is het heel belangrijk u goed te laten opvolgen door uw gynaecoloog. Op regelmatige tijdstippen controleert de gynaecoloog uw gezondheid en die van het kind waarbij ook bloed- en urine onderzoek wordt gedaan. U kunt uw kindje ook laten onderzoeken voor een aantal aangeboren afwijkingen. Dit heet **prenatale screening**.

De basis voor het prenatale onderzoek blijft de echografie. Die wordt standaard aangeboden om de groei van de baby op te volgen en eventuele lichamelijke afwijkingen op te sporen. Niet alle aandoeningen zijn echter echografisch zichtbaar. Daarom wordt aanvullend onderzoek aangeboden door middel van de **Niet-Invasieve Prenatale Test (NIPT)**.

De NIPT wordt sinds juli 2017 in België terugbetaald voor de screening op **Downsyndroom (trisomie 21)** vanaf de twaalfde zwangerschapsweek. Daarnaast screent de NIPT ook voor het **syndroom van Edwards (trisomie 18)** en het **syndroom van Patau (trisomie 13)**. Indien gewenst door de ouders, kan het geslacht van de baby worden bepaald en kan worden gescreend op afwijkingen van de geslachtschromosomen. Uw gynaecoloog zal u vragen of u een NIP- test wil laten uitvoeren. Deze brochure is bedoeld om u te helpen bij deze keuze.

Dienst laboratoriumgeneeskunde

# 1

## Hoe werkt de NIPT-test?

De NIPT wordt uitgevoerd op een buisje bloed afgenomen bij de zwangere vrouw. Het bloed van elke mens bevat kleine stukjes DNA. Bij de zwangere vrouw is ongeveer 5% van dit circulerend DNA afkomstig van de placenta (moederkoek). Dit DNA van de placenta is bijna altijd hetzelfde als het DNA van het kind en wordt daarom ook wel **foetaal DNA** genoemd. Uw NIP-test zal worden uitgevoerd met de **VeriSeq™ NIPT**. Deze test maakt gebruik van een genomwijde (**‘whole genome’**) **analyse** van het circulerend DNA.

De term ‘genomwijde’ analyse zorgt voor veel verwarring. Veel mensen denken dat bij een dergelijke ‘genomwijde’ test hun volledige DNA-code en die van het kind nauwkeurig worden gemeten. Dat is niet zo. Wat de test wel doet is op willekeurige plekken verspreid over alle chromosomen kleine stukjes van die code lezen. Wanneer het ongeboren kind een extra kopie heeft van **chromosoom 21** (Downsyndroom of trisomie 21), zullen dus meer DNA-stukjes van chromosoom 21 worden gelezen dan van de andere chromosomen, waardoor de NIPT positief wordt. Op analoge wijze kan de test ook de toename of afname van andere chromosomen onderzoeken waaronder **13, 18 en de geslachtschromosomen (X,Y)**. Omdat de genomwijde NIPT naar alle chromosomen kijkt, worden soms ook afwijkingen van de andere chromosomen gezien. Dit noemen we **nevenbevindingen**. Daarover verder meer.



## 2 Standaard opsporing NIPT

Een NIPT omvat standaard een screening op Down-, Edwards- en Patausyndroom.

### Downsyndroom

Een kind met Downsyndroom heeft in elke cel geen twee maar drie exemplaren van chromosoom 21 (trisomie 21). Er is steeds een verstandelijke beperking. De ernst van die beperking verschilt erg tussen patiënten en is niet te voorspellen met de NIP-test. Daarnaast hebben Downpatiënten niet zelden ook problemen met het hart, darmen en luchtwegen, en hebben ze doorgaans een kortere levensverwachting.

Hoe ouders een kind met Downsyndroom ervaren, varieert echter sterk. Heel veel ouders van kinderen met Down zijn erg gelukkig met hun kind. De keuze om al of niet te opteren voor screening of voor een zwangerschapsonderbreking bij een afwijkend resultaat, is dan ook individueel. Screening op trisomie 21 is de belangrijkste reden dat NIPT in België terugbetaald wordt voor alle zwangere vrouwen. Trisomie 21 is de minst zeldzame van de chromosoomafwijkingen, en komt voor bij ongeveer 1 op 1000 zwangerschappen.

Meer informatie en getuigenissen van patiënten vindt u op de sites van de Vlaamse en Nederlandse patiëntenverenigingen ([www.downsyndroom.eu/de-vereniging](http://www.downsyndroom.eu/de-vereniging) en [www.downsyndroom.nl](http://www.downsyndroom.nl)).

### Edwardssyndroom

Het Edwardssyndroom is een heel ernstige aandoening veroorzaakt door een extra exemplaar van chromosoom 18 (trisomie 18). De meeste kinderen met trisomie 18 overlijden tijdens de zwangerschap of kort na de geboorte. Ze tonen afwijkingen in de hersenen, hart en andere organen die vaak met de echo waarneembaar zijn. Het syndroom komt voor bij ongeveer 1 op 10000 zwangerschappen.

### Patausyndroom

Net als het Edwardssyndroom, is het Patausyndroom zeer zeldzaam (1 op 10000) en ernstig. De meeste kinderen overlijden tijdens de zwangerschap of kort na de geboorte. Het wordt veroorzaakt door een extra exemplaar van chromosoom 13.

# 3

## NIPT betrouwbaar?

NIPT is een screeningstest, geen diagnostische test.

Een screeningstest is ontwikkeld om zo gevoelig mogelijk een bepaalde aandoening op te sporen. De VeriSeq™ NIPT-screening heeft een gevoeligheid van minimaal 99% voor het opsporen van trisomie 21. Dat betekent dat de test op 100 zwangerschappen van een kind met Downsyndroom, er 99 correct opspoort. Voor trisomie 18 en 13 is de gevoeligheid 90% en 100%. Een normaal NIPT-resultaat sluit dus niet uit dat het kind toch een trisomie 13, 18 of 21 heeft, maar de kans op een dergelijk **vals negatief resultaat** is heel klein.

Omgekeerd betekent **een afwijkend NIPT-resultaat niet automatisch dat het kind een chromosoomafwijking heeft**. Bij een afwijkende NIPT wordt altijd een vervolgonderzoek met **vruchtwaterpunctie** voorgesteld. Hierbij wordt vruchtwater afgenomen en de hierin aanwezige foetale cellen worden onderzocht op trisomie 13, 18, 21. Een vruchtwaterpunctie is niet zonder risico: ongeveer 2 van de 1000 vrouwen krijgen een miskraam door het onderzoek. U hebt het recht om deze vruchtwaterpunctie te weigeren. Een vruchtwaterpunctie kan worden uitgevoerd vanaf de vijftiende zwangerschapsweek.

De vruchtwaterpunctie geeft wel 100% zekerheid, en wordt daarom een **diagnostische test** genoemd. Op 100 gevallen met een **afwijkende NIPT voor trisomie 21** wordt **2% niet bevestigd door de vruchtwaterpunctie**, en bleek de NIPT dus **vals positief**. Voor trisomie 18 en 13 gaat het om respectievelijk 14% en 27% vals positieve VeriSeq™NIP-tests.

# 4

## Bepaling van het geslacht

De VeriSeq™ NIPT meet ook fragmenten van het **X- en het Y-chromosoom** in het bloed. Deze chromosomen bepalen het geslacht van het kind: meisjes hebben twee X-chromosomen (XX) en jongens één X- en één Y-chromosoom (XY).

De moeder zelf heeft (meestal) twee X-chromosomen.

Moeders met een mannelijke baby zullen dus fragmenten van het Y-chromosoom in het bloed hebben, en zo kan het geslacht van de baby in meer dan 97% van de gevallen correct bepaald worden. **S**

**Standaard wordt het geslacht van de baby niet meegedeeld. Enkel wanneer u dit op de geïnformeerde toestemming aankruist**, zal het laboratorium het geslacht rapporteren.

# 5

## Afwijkingen X- en Y-chromosoom

Uniek voor de VeriSeq™ NIPT is dat de test ook een Europees keurmerk (CE-IVD) draagt voor de screening op **afwijkingen van de geslachtschromosomen** bij het ongeboren kind. Bij deze afwijkingen heeft het kind te weinig of teveel exemplaren van het X- of van het Y-chromosoom.

Het gaat concreet om het **syndroom van Turner** bij meisjes en het **syndroom van Klinefelter** bij jongens. De gevoeligheid van VeriSeq™ NIPT voor de opsporing van deze aandoeningen is niet bekend. Wel weet men dat bij een VeriSeq™ NIPT-screening suggestief voor Turner en Klinefelter, de diagnose in 80% tot 100% van de gevallen wordt bevestigd door de vruchtwaterpunctie.



**Standaard worden afwijkingen van de geslachtschromosomen niet meegedeeld. Enkel wanneer u dit op de geïnformeerde toestemming aankruist,** zal het laboratorium deze afwijkingen rapporteren. Om u te helpen een geïnformeerde keuze te maken, zetten we de belangrijkste afwijkingen van de geslachtschromosomen en hun invloed op de levenskwaliteit van het kind op een rijtje.

### Het syndroom van Klinefelter

Dit is een aandoening waarbij **mannelijke baby's één of meerdere extra exemplaren hebben van het X-chromosoom**. Deze jongetjes hebben in plaats van de normale 46 chromosomen waarvan één X- en één Y-chromosoom (46,XY), dus twee (47,XXY) of zelfs drie (48,XXXY) X-chromosomen. Deze afwijking komt voor bij **1 op 850** mannelijke geboorten. Het komt dus meer voor dan trisomie 21. Bij de pasgeborene zijn de afwijkingen echter zo beperkt dat het vaak miskend wordt. Vroeger werd er ook niet op gescreend. Met de nieuwe generaties NIP-tests kan dat wel.

Momenteel wordt de diagnose van het Klinefeltersyndroom pas laattijdig gesteld: vaak pas bij de puberteit of bij volwassen mannen die geconfronteerd worden met verminderde vruchtbaarheid.

Jongens met Klinefelter ontwikkelen soms een groter dan normale gestalte en hebben problemen bij de hormonale ontwikkeling met vertraagde puberteit, verminderd seksueel verlangen en soms onvruchtbaarheid door een tekort aan testosteron. Het gevoel van 'anders' te zijn kan voor deze kinderen een bron zijn van stress en geeft soms sociale problemen of leermoeilijkheden ondanks een normale intelligentie.

Een **voordeel** van screening is dat de ouders vroeger gespecialiseerde medische hulp kunnen zoeken, zoals ondersteunende hormoonbehandeling bij de puberteit of extra hulp als het kind problemen zou ondervinden op school of in de sociale interactie.

Een **nadeel** van de screening is dat die ook voor ongerustheid zorgt bij de aanstaande ouders. Bij moeders die tijdens de zwangerschap een positieve screening van Klinefelter vernamen, waren de meningen verdeeld: de helft was blij zich te kunnen voorbereiden maar evenveel moeders hadden spijt omdat ze een minder gelukkige zwangerschap hadden beleefd.

Meer informatie en getuigenissen van patiënten vindt u op de sites van de Belgische en Nederlandse patiëntenverenigingen ([www.klinefelter.be](http://www.klinefelter.be) en [www.klinefelter.nl](http://www.klinefelter.nl)).

## Het syndroom van Turner

Dit is een aandoening waarbij meisjes **één X-chromosoom minder** hebben dan normaal. Deze meisjes hebben dus slechts 45 chromosomen met één X-chromosoom (45,X0) in plaats van de normale situatie met 46 chromosomen en twee X-chromosomen. Turnersyndroom komt voor bij ongeveer **1 op 2000** vrouwelijke geboorten. Net als bij het Klinefeltersyndroom, betreft het doorgaans een vrij milde afwijking met normale intelligentie waarvan de diagnose vaak niet of pas laat in de ontwikkeling wordt gesteld. Soms is de aandoening ernstiger en wordt ze vastgesteld door de gynaecoloog bij de prenatale echo.

Meisjes met het Turnersyndroom vertonen uiterlijke kenmerken zoals een kleinere gestalte, milde vormafwijkingen van de ogen, oren en halsstreek, een bredere borstkas en (vooral op babyleeftijd) gezwollen handen en voeten.

Ze hebben ook meer kans op hart- en nierafwijkingen. Daarnaast hebben ze vaak ook problemen met de schildklier maar vooral problemen met de eierstokken: meisjes met het Turnersyndroom maken hierdoor onvoldoende vrouwelijke hormonen (oestrogenen) aan. Hierdoor hebben ze minder borstontwikkeling, blijft de menstruatie uit en zijn ze bijna steeds onvruchtbaar. Een vroege behandeling (meestal te starten op jonge kleuterleeftijd) met groeihormoon zorgt voor een betere eindlengte. Vaak moeten er op tienerleeftijd ook hormonen toegediend worden om in puberteit te gaan. De prenatale screening via NIPT biedt het **voordeel** dat de diagnose vroeg wordt gesteld zodat tijdig kan worden gestart met groeihormoonbehandeling. Anderzijds wordt de diagnose ook zonder NIPT vaak gesteld, omdat het meisje in de eerste levensjaren een te trage groei vertoont. Het **nadeel** van de screening is opnieuw de ongerustheid bij de aanstaande ouders en het gevoel een minder gelukkige zwangerschap te hebben beleefd.

Meer informatie en getuigenissen van patiënten vindt u op de sites van de Belgische en Nederlandse patiëntenverenigingen ([www.turnerkontakt.be](http://www.turnerkontakt.be) en [www.turnercontact.nl](http://www.turnercontact.nl)).

## Het Triple X-syndroom

Triple X-syndroom is een vaak voorkomende afwijking (1 op 1000) die niet echt een ziekte kan genoemd worden. Het betreft meisjes met **één extra X-chromosoom** (47,XXX). Meisjes met een extra X-chromosoom ontwikkelen vaak een grotere gestalte, hebben soms moeite met leren en praten en hebben soms een iets tragere ontwikkeling van de motoriek. In de meeste gevallen is dit zo mild dat het nooit of enkel toevallig wordt ontdekt.

## 6 Nevenbevindingen van genoomwijde NIPT

Omdat de VeriSeq™ NIPT het DNA van alle chromosomen meet, kunnen er **afwijkingen opgemerkt worden van andere chromosomen dan 13, 18, 21, X en Y**. Aangezien NIPT niet ontwikkeld werd voor opsporing van deze zeldzame afwijkingen, spreken we van ‘nevenbevindingen’. De betekenis hiervan voor het kindje is vaak onduidelijk. Soms zullen ze een miskraam veroorzaken vroeg in de zwangerschap. Soms kunnen ze wijzen op een probleem dat enkel optreedt in de moederkoek maar niet in de baby.

Heel zeldzaam kunnen nevenbevindingen ook wijzen op een probleem bij de moeder: zo wordt bij ongeveer 1 op 5000 NIP-testen toevallig **kanker bij de moeder** ontdekt. Als er bij NIPT een nevenbevinding wordt opgepikt die belangrijk is voor de zwangerschap, het kind of uzelf, dan zal uw gynaecoloog dit medelen en verdere zorg inplannen.

## 7 Wat detecteert NIPT niet?

De NIPT-technologie is ontwikkeld om heel grote afwijkingen van het DNA op te sporen, zoals een extra kopie van een volledig chromosoom. Heel wat erfelijke ziekten, zoals mucoviscidose of hemofilie, worden echter veroorzaakt door heel kleine foutjes in bepaalde genen. Dergelijke kleine foutjes kunnen niet door NIPT worden opgespoord.

Als u weet of vermoedt dat er bepaalde genetische ziekten voorkomen in uw familie, is het aangewezen dit te melden aan uw gynaecoloog.

Die kan u doorverwijzen voor een gesprek met een **genetische consulent** die kan beslissen of er meer gespecialiseerde testen nodig zijn, zoals de **prenatale dragerschap screening (carrier screening)**. Bij deze laatste test wordt het DNA van de moeder en de vader diepgaander geanalyseerd voor een groot aantal ernstige erfelijke ziekten.



## 8

## Bewust kiezen

U kiest zelf of u een NIPT wil laten uitvoeren. Ook als u niet kiest voor NIPT, zal uw arts u de mogelijkheid geven voor een vruchtwaterpunctie bij afwijkende echoresultaten. Bij de keuze voor NIPT kunt u nadenken over volgende vragen.

- Wat als mijn NIPT afwijkend is: wil ik dan wel een vruchtwaterpunctie?
- Als het vervolgonderzoek aantoont dat mijn kind het syndroom van Down heeft, hoe ga ik daar mee om? Overweeg ik dan een beëindiging van de zwangerschap of wil ik de zwangerschap toch laten doorgaan?
- Als de baby mogelijk het syndroom van Turner of Klinefelter heeft: zal ik niet ongelukkig of ongerust worden door dit vooraf te weten?

## 9

## Nipt in de praktijk

### Wanneer in de zwangerschap?

NIPT mag worden uitgevoerd **vanaf de twaalfde week** van de zwangerschap, te rekenen vanaf de eerste dag van de laatste maandstonden.

### Prijs onderzoek

De NIPT wordt vanaf juli 2017 terugbetaald door uw ziekenfonds. De test kost 260 euro. Hebt u een verhoogde tegemoetkoming, dan krijgt u dit bedrag volledig terugbetaald. Anderen betalen maximaal 8,68 euro. Een NIPT afgenomen voor de twaalfde week wordt niet terugbetaald.

## De geïnformeerde toestemming

Als u kiest voor een NIPT zal uw gynaecoloog het **aanvraagformulier** invullen. Op de achterzijde daarvan moet u als patiënt de **geïnformeerde toestemming** ondertekenen: hiermee verklaart u dat u voldoende bent ingelicht over de mogelijkheden en beperkingen van de NIP-test, en geeft u actief aan of u het geslacht van de baby wenst te vernemen en/of wenst ingelicht te worden over afwijkingen in de geslachtschromosomen.

## Bloedafname

De bloedafname zal gebeuren in het bloedafnamecentrum van uw ziekenhuis of bij uw arts. Er wordt gebruik gemaakt van een speciale afnametube (STRECK buis, 10 mL) waarin het foetaal DNA optimaal kan worden bewaard. U hoeft niet nuchter te zijn maar u vermijdt best fysieke inspanningen in het uur voorafgaand aan de bloedafname.

## Wanneer resultaat?

Het resultaat is **binnen de week na bloedafname** bekend, tenzij er extra analyses nodig zijn.

# 10 Na de NIPT-screening

Concreet geeft de NIPT drie mogelijke resultaten

## Bij 99 op de 100 vrouwen NORMAAL resultaat

De kans is zeer klein dat uw kind toch een trisomie 13, 18 of 21 heeft. Een vervolgonderzoek is dus niet nodig. Een normaal resultaat ontvangt u thuis met de post.

## Bij minder dan 1 op 100 vrouwen ONDUIDELIJK resultaat.

Dit wordt meestal veroorzaakt door een **te lage foetale fractie**, en zien we vaker bij:

- vrouwen met fors overgewicht voor de zwangerschap (>100 kg of BMI >30)
- sportieve inspanning in het uur voorafgaand aan de bloedafname (bv. 20 min fietsen).
- vrouwen met aandoeningen van het immuunsysteem zoals lupus (SLE) of psoriasis
- sommige medicatie, zoals heparineproducten
- stoornissen van de placenta

Indien de eerste NIPT-analyse een onduidelijk resultaat geeft, zal u door het lab worden gecontacteerd voor **een nieuwe bloedafname en een gratis herhaling van de NIPT**. Indien ook de tweede NIPT mislukt, wordt samen met uw gynaecoloog besproken welke verdere opties er mogelijk zijn.

## Bij minder dan 1 op 100 vrouwen AFWIJKEND.

In dit geval zal u door uw gynaecoloog worden gecontacteerd en wordt altijd een vruchtwaterpunctie voorgesteld. Het afwijkend NIPT-resultaat kan immers veroorzaakt worden door afwijkingen bij:

- **de baby**: een NIPT-resultaat suggestief voor trisomie 13, 18 en 21 wordt bij respectievelijk 72%, 86% en 98% bevestigd door analyse van foetale cellen uit het vruchtwater.
- **de placenta**: de trisomie treedt enkel op in de placenta, maar het kindje is gezond.
- **de moeder**: in heel zeldzame gevallen kan dit wijzen op een kanker bij de moeder.



Een afwijkend NIPT-resultaat brengt heel wat nieuwe vragen en onzekerheden met zich mee. Uw gynaecoloog bespreekt met u de verdere opties, waaronder **zwangerschapsonderbreking** in geval van trisomie 13, 18 of 21, **psychologische ondersteuning** en een gesprek met een **genetische consulent** die verdere uitleg geeft over de aard van de aandoening en de mogelijke impact op de levenskwaliteit van het kind en de ouders. Hiervoor werken wij samen met de dienst medische genetica van het UZ Gent. Het gesprek kan plaatsvinden in één van de ziekenhuizen van het AZ Delta netwerk of in UZ Gent (Prof. Dr. Bruce Poppe).

## 11 Privacy en databeveiliging

Het laboratorium dat uw NIPT uitvoert, werkt volgens de Europese GDPR-regels (General Data Protection Regulation) voor het beheer en de beveiliging van uw persoonlijke gegevens. Uw DNA-gegevens worden veilig bewaard en niet gedeeld met derden.

Uw DNA-gegevens en het restmateriaal van de bloedafname kunnen wel geanonimiseerd worden gebruikt voor wetenschappelijke doeleinden en testoptimalisatie door AZ Delta en wetenschappelijke partners. Net als alle andere labs die NIPT uitvoeren in België, houden ook wij de NIPT-resultaten geanonimiseerd bij in een databank om de kwaliteit van de test (aantal vals positieve, vals negatieve resultaten en nevenbevindingen) op te volgen conform de wettelijke bewaartermijnen voor medische gegevens. Momenteel is de bioinformatische analyse van genoomwijde DNA-analyses al geoptimaliseerd voor trisomie 13, 18, 21 en de geslachtschromosomen.

Internationaal wordt veel onderzoek gedaan om deze gegevens ook te gebruiken om andere, meer zeldzame afwijkingen betrouwbaar te detecteren (bv. microdeletiesyndromen als 22q11 Velocardiofaciaal syndroom).

Daarom vragen wij uw toestemming om u na de geboorte te contacteren, mocht latere heranalyse van de NIPT-gegevens aantonen dat uw kind of uzelf drager bent van dergelijke afwijking. We zullen enkel met u contact opnemen als de gevonden afwijking medisch belangrijk is voor moeder of kind en alleen als het medisch-ethisch comité van AZ Delta dit goedkeurt.

## 12 Video

Bekijk de NIPT-video via deze QR-code.



# Notities

A series of 20 horizontal dotted lines for taking notes.

# Contact

Hebt u vragen of opmerkingen na het lezen van deze brochure, dan kan u uiteraard steeds bij uw gynaecoloog terecht of u kan contact opnemen met de dienst Laboratoriumgeneeskunde.

## **Secr. laboratoriumgeneeskunde**

**t** 051 23 71 96

**e** [nipt@azdelta.be](mailto:nipt@azdelta.be)

[www.azdelta.be](http://www.azdelta.be)

*Bron: info dienst laboratoriumgeneeskunde,  
27 augustus 2018*