



PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8912

Implementatie van niet-invasieve prenatale genetische screening van trisomie 21 (Syndroom van Down) in de Belgische zorgpraktijk

In this scientific advisory report, the Superior Health Council of Belgium assesses the test performance of non-invasive prenatal genetic testing (NIPT) for Down Syndrome.

The aim is to provide policy makers, the medical sector, pregnant women and future parents with specific recommendations regarding the implementation and position of NIPT in the Belgian healthcare system.

7 mei 2014

SAMENVATTING

In de afgelopen decennia zijn een groot aantal prenatale tests beschikbaar geworden. Deze worden o.a. gebruikt voor screening van zwangerschappen al dan niet in het kader van een genetische raadpleging. Vooralnog worden verschillende soorten van invasieve prenatale screening uitgevoerd, waaronder de screening op foetale trisomie 21 op basis van de resultaten van een combinatietest (CT), namelijk een echografisch onderzoek in combinatie met onderzoek van maternale serummarkers. Invasieve afnamen (d.m.v. vlokentest of vruchtwaterpunctie) om een genetische aandoening bij de foetus te diagnosticeren zijn zeer doeltreffend, maar hebben een risico op miskraam (0,5 tot 1 %).

Er bestaat nu de mogelijkheid om foetaal vrij circulerend DNA (*cell-free fetal DNA*, cffDNA) uit het bloed van de moeder te isoleren en zo d.m.v. een genetische test trisomie (21, 18, 13) bij een foetus op een niet-invasieve wijze op te sporen. Belgische centra voor menselijke erfelijkheid zijn of zullen binnenkort in staat om deze test in hun eigen laboratorium uit te voeren.

De introductie van deze niet-invasieve prenatale testen (NIPT) moet een antwoord kunnen bieden op de tekorten in de huidige prenatale screening voor T21. De NIPT moet verhinderen dat een groot aantal vrouwen, bij wie de huidige CT screeningstest een fout-positief resultaat heeft opgeleverd, een vruchtwaterpunctie ondergaan. Idealiter zou de niet-invasieve procedure de prenatale screening moeten verbeteren en deze veiliger maken door het aantal invasieve testen te verminderen. Daarnaast moet de NIPT een verbetering brengen in het groot aantal T21 die d.m.v. de huidige CT screening worden gemist.

Het objectief van dit advies is de voordelen en nadelen van de invoering van de NIPT in de prenatale screening na te gaan en randvoorwaarden bij deze invoering aan te halen. Het advies bespreekt deze vraagstelling enkel in het kader van de opsporing van T21.

De niet-invasieve prenatale test biedt twee voordelen in vergelijking met de huidige technieken. Ten eerste vermindert deze het aantal invasieve diagnostische ingrepen. Dit zou leiden tot een hogere verhouding detectie trisomie 21/veroorzaakte miskramen. Ten tweede zou dankzij de introductie van NIPT het aantal vals-negatieve gevallen te wijten aan de wisselvallige sensitiviteit van de in ons land gehanteerde combinatietesten moeten dalen.

De NIPT kan worden opgenomen in de procedure van de prenatale screening voor T21 en dit voor alle zwangere vrouwen. Deze niet-invasieve en veilige methode moet, in geval van afwijkende bevindingen aan de hand van invasieve prenatale diagnostiek worden gevalideerd na genetische counseling aan de moeder en toekomstige ouders.

In vergelijking met het huidige prenatale screenen voor trisomie is de invoering van NIPT aangewezen. Er wordt voorkeur gegeven aan de invoering van NIPT als primaire test in de prenatale screening. In vergelijking met de huidige prenatale screeningsmethode wordt het aantal zwangere vrouwen, onnodig doorverwezen voor een invasieve test op basis van een fout-positieve CT, drastisch verminderd en daarnaast worden er bijna geen foetussen met T21 meer gemist. De invoering van NIPT als secundaire test is een andere optie, maar een tweede keuze. In deze procedure daalt het aantal invasieve testen drastisch maar wordt de toegevoegde waarde van de NIPT als secundaire test in navolging van de CT beperkt door de relatief minder goede testperformantie van de CT, waardoor er eventueel nog meer foetussen met T21 prenataal niet worden geïdentificeerd.

NIPT kan de huidige technieken voor zwangerschapsopvolging, zoals het echografisch onderzoek, niet vervangen gezien NIPT enkel peilt naar enkele chromosoomafwijkingen. Daarnaast zijn er nog heel wat andere (o.a. ook niet-genetische) afwijkingen die tijdens een prenatale opvolging o.a. door middel van echografische screening kunnen worden vastgesteld.

De introductie van de NIPT in het gezondheidssysteem zou best gebeuren gedurende een pilootfase om alle aspecten van de uitvoering grondig te kunnen evalueren.

Randvoorwaarden voor de introductie van NIPT in de prenatale screening in België hebben betrekking op het trapsgewijs verstrekken van informatie en genetisch advies, het opstellen van voorschriftprocedures en richtlijnen, het opleggen van kwaliteitsvereisten, het opzetten van een opvolgingssysteem, het ter beschikking zijn van de nodige expertise en capaciteit voor de uitvoering, het beschouwen van ethische en wettelijke aspecten.

Sleutelwoorden

Keywords	Mesh terms*	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichworte
(Non-invasive) prenatal diagnosis		(Niet-invasieve) prenatale diagnostiek	Diagnostic prénatal non invasif	
Non-invasive prenatal testing		Niet-invasieve prenatale test	Test prénatal non invasif	
		Invasieve prenatale test	Test prénatal invasif	
Trisomy 21		Trisomie 21	Trisomie 21	
Down Syndrome	Down syndrome	Syndroom van Down	Syndrome de Down	
Test performance		Testperformantie	Performance du test	
Quality criteria		Kwaliteitscriteria	Critères de qualité	
Delivery of Health Care	Delivery of Health Care			
Genetic Testing	Genetic Testing	Genetische test	Dépistage génétique	
Pregnant Women	Pregnant Women	Zwangere vrouwen	Femmes enceintes	

* MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.

INHOUDSTAFEL

1.	INLEIDING EN VRAAGSTELLING	6
2.	UITWERKING EN ARGUMENTATIE.....	8
2.1	Methodologie	8
2.2	Uitwerking.....	8
2.2.1	Wetenschappelijke literatuur.....	8
2.2.1.1	<i>Het Syndroom van Down</i>	8
2.2.1.2	<i>Prenatale T21 screening en diagnostiek</i>	9
2.2.1.2.1	<i>Prenatale chromosomale diagnose van T21</i>	10
2.2.1.2.2	<i>Echo- en serumscreening op T21 (de « combinatietest »)</i>	11
2.2.1.2.3	<i>Niet-invasieve prenatale diagnostiek (NIPD) / niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor foetale chromosomale aneuploidie</i>	12
•	NIPD of NIPT?	13
•	NIPT voor hoogrisicozwangenschappen of voor alle zwangerschappen?	14
•	Mislukkingen en contra-indicaties voor NIPT	15
2.2.2	Het kader voor de implementatie van NIPT voor prenatale T21-screening in België 16	
2.2.2.1	<i>De selectie van de parameters voor het uitvoeren van de NIPT en gevolgen van verschillende scenario's</i>	16
2.2.2.2	<i>Vergelijking tussen de voor- en nadelen van NIPT als vervolgtest of eerstelijnstest</i>	18
2.2.2.2.1	<i>NIPT als vervolgtest na CT</i>	18
2.2.2.2.2	<i>NIPT als eerstelijnstest</i>	18
2.2.2.2.3	<i>Conclusie</i>	18
2.2.2.3	<i>De randvoorwaarden voor de invoering van NIPT</i>	20
2.2.2.3.1	<i>Trapsgewijs verlenen van informatie en genetische counseling</i>	20
2.2.2.3.2	<i>De kwaliteitscriteria</i>	22
2.2.2.3.3	<i>Voorschriftprocedures, richtlijnen</i>	22
2.2.2.3.4	<i>Opvolgingssysteem van het screeningsproces en gezondheidsuitkomsten</i>	23
2.2.2.3.5	<i>Capaciteitsmanagement voor de uitvoering</i>	23
2.2.2.3.6	<i>Introductie in het gezondheidssysteem</i>	23
2.2.2.3.7	<i>Ethische en wettelijke aspecten</i>	24
3.	CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN.....	27
4.	REFERENTIES.....	30
5.	BIJLAGEN	37
6.	SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP	49
	Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)	50

AFKORTINGEN EN SYMBOLEN

BELAC	Belgische Accreditatie-instelling
BRCB	Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek
cffDNA	<i>cell-free fetal DNA</i> (celvrij foetaal DNA)
CGH	<i>comparative genomic hybridization</i>
CRL	<i>crown-rump length</i> (kruin-romp-lengte)
CT	<i>combined test</i> (combinatietest)
DNA	desoxyribonucleïnezuur
GGOLFB	<i>Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique</i>
hCG	<i>human chorionic gonadotrophine</i>
HGR	Hoge Gezondheidsraad
HON	<i>Health On the Net Foundation</i>
IVT	<i>invasive test</i> (invasieve test)
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
MLPA	<i>Multiple Ligand dependent Probe Amplification</i>
MoM	<i>multiple of the median</i>
MPS	<i>massively parallel sequencing</i>
NGS	<i>next generation sequencing</i>
NIPD	<i>non-invasive prenatal diagnosis</i> (niet-invasieve prenatale diagnostiek)
NIPT	<i>non-invasive prenatal testing</i> (niet-invasieve prenatale test)
NPV	<i>negative predictive value</i> (negatief voorspellende waarde)
NT	<i>nuchal translucency</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PPV	<i>positive predictive value</i> (positief voorspellende waarde)
PAPP-A	<i>pregnancy associated plasma protein A</i>
SE	sensitiviteit
SP	specificiteit
T21	trisomie 21
VVOG	Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
WIV	Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

In de afgelopen decennia zijn een groot aantal prenatale tests beschikbaar geworden. Deze worden voor onderzoek gebruikt, maar ook vooral voor screening van zwangerschappen al dan niet in het kader van een genetische raadpleging.

Vooralsnog worden verschillende soorten van invasieve prenatale screening uitgevoerd: geprogrammeerde cytogenetische en/of moleculaire prenatale screening bij zwangerschappen met een hoog risico van genetische aandoeningen, prenatale screening na het echografisch vaststellen van een foetale misvorming en tenslotte de meest voorkomende vorm van prenatale screening, namelijk screening op foetale trisomie 21 (T21 of Syndroom van Down) op basis van de resultaten van een combinatietest (CT), namelijk een echografisch onderzoek in combinatie met onderzoek van maternale serummarkers. Invasieve afnamen om een genetische aandoening te diagnosticeren bij de foetus zijn zeer doeltreffend, maar ze hebben het nadeel dat ze met een risico gepaard gaan. Dat risico is weliswaar uitzonderlijk voor de moeder, maar voor de foetus kan het vaker mis lopen. Het voornaamste risico is het miskraamrisico (0,5 tot 1 %), dat vaak foetussen betreft die geen chromosoomafwijkingen vertonen.

Tot voor kort moesten dus met behulp van een transabdominale punctie bij de moeder chorionvlokken worden afgenomen of moest vruchtwater worden opgezogen om het DNA van de foetus te onderzoeken naar genetische afwijkingen. De laatste jaren is het echter mogelijk geworden om het foetale geslacht en de foetale resusfactor te bepalen aan de hand van een bloedonderzoek bij de moeder (Lo *et al.* 1989; Lo *et al.* 1997).

Er bestaat nu eveneens de mogelijkheid om foetaal vrij circulerend DNA (*cell-free fetal DNA*, cffDNA) uit het bloed van de moeder te isoleren en zo d.m.v. een genetische test trisomie (21, 18, 13) bij een foetus op een niet-invasieve wijze op te sporen (zie paragraaf 3.2.4). Sinds oktober 2012 wordt deze screening op trisomie en meer specifiek op het Syndroom van Down (trisomie 21), (en aangevuld met een methode voor invasieve diagnostiek) aangeboden in de grootste centra in de Verenigde Staten en in andere landen zoals China. Aanvankelijk werd het onderzoek door één enkel bedrijf uitgevoerd. Sindsdien bieden andere bedrijven, waaronder een aantal in Europa en Azië, kits aan voor niet-invasieve prenatale screening. Op voorwaarde dat deze correct worden toegepast, is dit zeker van klinisch voordeel. Belgische centra voor menselijke erfelijkheid zijn of zullen binnenkort in staat zijn om deze test in hun eigen laboratorium uit te voeren.

Dit advies bespreekt deze problematiek enkel in het kader van de opsporing van T21, rekening houdend met:

- (1) het feit dat het de meest frequente vorm van trisomie is in vergelijking met de meer zeldzame vormen T13 en T18;
- (2) het feit dat in de huidige prenatale screening niet specifiek wordt gezocht naar T13, T18 en
- (3) de beschikbare informatie met betrekking tot de test performantieparameters.

De introductie van deze niet-invasieve prenatale testen (NIPT) moet een antwoord kunnen bieden op de tekorten in de huidige prenatale screening voor T21. De NIPT moet verhinderen dat een groot aantal vrouwen, bij wie de huidige CT screeningstest een fout-positief resultaat heeft opgeleverd, een vruchtwaterpunctie ondergaan. Momenteel worden er in België ongeveer 7.600 invasieve prenatale testen uitgevoerd waarvan naar schatting 76 % in het kader van de diagnostiek voor T21. Dat betekent dus dat dankzij de NIPT het aantal miskramen veroorzaakt door invasieve ingrepen zal dalen. Idealiter zou de niet-invasieve procedure de prenatale screening moeten verbeteren en deze veiliger maken door het aantal invasieve testen te verminderen.

Daarnaast moet de NIPT een verbetering brengen in het groot aantal T21 die d.m.v. de huidige CT screening worden gemist.

Het voordeel van niet-invasieve methodes (gewone bloedafname bij de moeder) is dat ze de gelegenheid bieden om een voor de foetus en de moeder vrij risicoloze genetische test uit te voeren. Dat betekent dus dat deze testen zouden kunnen worden toegepast om op grote schaal en op een betere manier de bevolking te screenen. Deze genetische test verschaft weliswaar op een veiligere manier informatie aan het artsencorps en de aanstaande moeders en ouders, maar verandert niets aan de vrijheid van keuze van deze laatsten wat betreft de opvolging van de zwangerschap. Wel draagt deze ertoe bij om het beginsel van geïnformeerde toestemming te versterken ten opzichte van de medische opties die beschikbaar zijn indien de foetus drager is van T21.

In overeenstemming met de aanbevelingen van de Europese Commissie over de gevolgen van genetische diagnostiek en bevolkingsonderzoekprogramma's, is het essentieel om op dit gebied te zorgen voor informatie en regelgeving (Mc Nally *et al.*, 2004).

De maatschappij, de wetgever, artsen en paramedici alsook de zwangere vrouwen en toekomstige ouders moeten zich dus voorbereiden op de praktische en ethische gevolgen van prenatale screening en diagnose van T21 en binnenkort ook op die van foetale genoomsequencing uitgevoerd op een maternaal bloedstaal.

Het doel van de prenatale screening op trisomie is om aan de zwangere vrouw en de toekomstige ouders opties te bieden door het geven van informatie.

De volgende vragen worden dus in dit rapport beantwoord:

1. Wat is de toegevoegde waarde van de introductie van NIPT in de prenatale screening voor T21:
 - a. met betrekking tot de reductie van het aantal invasieve prenatale testen;
 - b. met betrekking tot de reductie van het aantal vals-negatieve prenatale screening testen.

2. Wat zijn de nodige randvoorwaarden voor de introductie van NIPT in België:
 - a. informatie en counseling;
 - b. voorschriftprocedures en richtlijnen;
 - c. kwaliteitsvereisten met betrekking tot de verschillende procedures;
 - d. opvolgingssysteem van het screeningsproces en gezondheidsuitkomsten;
 - e. capaciteitsmanagement voor de uitvoering van de verschillende procedures;
 - f. ethische afwegingen;
 - g. introductie van NIPT in het gezondheidssysteem.

Gezondheidseconomische aspecten in verband met de introductie en het gebruik van de NIPT technologie in het kader van de prenatale screening worden besproken in een rapport van het KCE (Hulstaert *et al.* 2014). In ieder geval bestond er, in het kader van het Belgische *Health Research System*, coördinatie tussen de partnerinstellingen om hun advies synchroon uit te brengen, met respect voor de specificiteit van elkeen.

Om deze vragen te beantwoorden werd een *ad hoc* werkgroep opgericht voor de HGR met deskundigen in de volgende disciplines: medische en klinische genetica, gezondheidseconomie, moleculaire biologie, medische epidemiologie, bio-ethiek, algemene geneeskunde, verloskunde, gezondheidsvoorlichting, volksgezondheid, enz....

2. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

2.1 Methodologie

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitter van de werkgroep de nodige expertises bepaald. De experten van de werkgroep hebben een algemene en een *ad hoc* belangenverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld. In ieder geval bestond er, in het kader van het Belgische *Health Research System*, coördinatie tussen de 5 partnerinstellingen om hun advies synchroon uit te brengen, met respect voor de specificiteit van elkeen.

Dit advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur alsook op het oordeel van de deskundigen.

Er werd een overzicht gemaakt van de literatuur en de relevante studies vanaf 1 januari 1997 werden uitgekozen in de Pub-Med gegevensbank. Daarnaast werden publicatielijsten onderzocht om nog meer studies te vinden en werd nagegaan of door collega's en *reviewers* vermelde werkzaamheden ook in aanmerking konden komen. Er werd rekening gehouden met de studies die verwezen naar de diagnostische nauwkeurigheid van één of meerdere moleculaire technieken voor de NIPT op T21 en de sensitiviteit (SE) en specificiteit (SP) van deze test vermeldden. Studies over de NIPT voor andere aandoeningen werden uitgesloten.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

2.2 Uitwerking

2.2.1 *Wetenschappelijke literatuur*

2.2.1.1 Het Syndroom van Down

Mensen met het Syndroom van Down (Down, 1866) vertonen een hele reeks kenmerken veroorzaakt door de aanwezigheid van een derde, volledig of gedeeltelijk, exemplaar van chromosoom 21 in alle of de meeste cellen van hun lichaam (Down, 1866; Lejeune *et al.*, 1959).

De meest voorkomende morfologische kenmerken zijn, onder meer, een rond gelaat, naar boven en naar buiten georiënteerde oogspalten, een kleine neus met platte neusrug, een epicanthus, een kleine mond, kleine oren en een platte nek met een overmaat aan huid. M.b.t. de ledematen treft men aan: viervingerlij, kromme pink, spreidstand tussen de eerste en de tweede teen. Downpatiënten hebben gewoonlijk een klein gestalte.

De graad van verstandelijke beperking verschilt gewoonlijk van persoon tot persoon: deze kan mild (IQ tussen 50 en 70), matig (IQ tussen 35 en 50) en soms ernstig zijn (IQ tussen 20 tot 35). De belangrijkste aangetroffen afwijkingen omvatten hartmisvormingen (50 %), gastro-intestinale atresie (12 %), cataract (15 %) en de ziekte van Hirschsprung (<1 %). Verschillende medische problemen vragen om medische zorg en toezicht, zoals slechthorendheid (75 %), obstructieve slaapapneu (50 – 79 %), otitis media (50 – 70 %), oculaire refractie-aandoeningen (50 %). Afwijkingen van de schildklierfunctie zijn mogelijk (4 tot 18%) en 1 tot 13% van de patiënten lijden aan epilepsie.

Hematologisch toezicht is noodzakelijk in gevallen van anemie door ijzerdeficiëntie (10 %), een vroeg optredende transiënte myeloproliferatieve ziekte (10 %) en later leukemie (1 %). Glutenintolerantie komt voor in 5 % van de gevallen (Bull, 2011).

In ons land hebben sommige ziekenhuizen een specifieke multidisciplinaire consultatie opgericht voor kinderen met het Syndroom van Down om het medisch toezicht en de preventie van geassocieerde stoornissen te verzekeren.

De sociale omstandigheden van patiënten met trisomie 21 variëren afhankelijk van hun leeftijd en de voorzieningen in elk land. In Denemarken volgen 80 % van alle mensen met het Syndroom van Down 10 jaar het basisonderwijs. In slechts 1 % van de gevallen volgen personen met klassieke vrije trisomie 21 het secundair onderwijs en beoefenen deze een voltijdse job; de meerderheid krijgt echter steun van de overheid (Zhu *et al.*, 2014). In Italië is er op jonge leeftijd een goede integratie in het schoolsysteem, maar op volwassen leeftijd is nog veel vooruitgang nodig om voor deze mensen een voldoende levenskwaliteit te garanderen (Bertoli *et al.*, 2011). In België vindt de opvoeding van kinderen met trisomie het vaakst binnen de familiekring plaats en verloopt de schoolloopbaan soms in het reguliere onderwijs, maar het vaakst in het speciaal onderwijs. Op volwassen leeftijd zijn opvangvoorzieningen buiten de familie moeilijk te vinden en hun financiering is grotendeels afhankelijk van de gemeenschappen, gewesten en de privésector en/of liefdadigheid.

Op volwassen leeftijd treden vaker een vroegtijdig verouderingsproces en de ziekte van Alzheimer op (Wisniewski *et al.*, 1985). Het risico van galblaasstenen ligt 3,52 keer hoger dan in een controlepopulatie (Tyler *et al.*, 2004).

De levensverwachting van deze personen is in de afgelopen decennia aanzienlijk gestegen, voornamelijk dankzij de behandeling van hartmisvormingsproblemen. De mediane leeftijd bij overlijden is nu bijna 60 jaar (Zhu *et al.*, 2013; Englund *et al.*, 2013).

Er is vooralsnog geen etiologische behandeling voor T21 beschikbaar. Recent werden *in vitro* proeven uitgevoerd om het extra chromosoom te onderdrukken. Dit opent de weg naar het mogelijke ontstaan van een "chromosomale therapie" (Jiang *et al.*, 2013).

Dierlijke experimenten op muizen wijzen erop dat de prenatale behandeling van het Syndroom van Down haalbaar zou kunnen zijn (Guedj en Bianchi, 2013). Vroege prenatale diagnose zou het in ieder geval mogelijk kunnen maken om de hersenen te behandelen en de postnatale cognitieve vaardigheden van de betroffenen personen te verbeteren (Guedj *et al.*, 2014).

2.2.1.2 Prenatale T21 screening en diagnostiek

Prenatale screening en diagnostiek hebben tot doelstelling om zwangere vrouwen en toekomstige ouders verschillende beslissings- en handelingsopties te geven dankzij correcte informatie over trisomie, de verschillende opeenvolgende ingrepen en gerelateerde gezondheidsuitkomsten. Multifase counseling is daarom een wezenlijk onderdeel van de T21-screening en diagnostiek.

In de huidige Belgische context is het mogelijk om een invasieve prenatale diagnose te stellen naar aanleiding van de uitslag van een gecombineerde screeningstest (waarschijnlijkheidsalgoritme op basis van leeftijd, de combinatie van een reeks serologische testen en een echografisch onderzoek, zie bijlage 1). Er wordt zelden direct overgegaan naar invasieve prenatale diagnostiek.

2.2.1.2.1 Prenatale chromosomale diagnose van T21

T21 is de meest voorkomende chromosoomafwijking bij pasgeborenen. Het risico op foetale T21 stijgt met de leeftijd van de moeder (Tabel 1 naar Thompson en Thompson 2007).

Tabel 1 Incidentie van het Syndroom van Down in functie van de leeftijd van de moeder (volgens Thompson en Thompson, 2007).

Leeftijd van de moeder (jaar)	Bij de geboorte	Bij vruchtwaterpunctie (16 weken)	Bij vlokentest (9-11 weken)
15 - 19	1/1250	-	-
20 - 24	1/1400	-	-
25 - 29	1/1100	-	-
30	1/900	-	-
31	1/900	-	-
32	1/750	-	-
33	1/625	1/420	1/370
34	1/500	1/333	1/250
35	1/385	1/250	1/250
36	1/300	1/200	1/175
37	1/225	1/150	1/175
38	1/175	1/115	1/115
39	1/140	1/90	1/90
40	1/100	1/70	1/80
41	1/80	1/50	1/50
42	1/65	1/40	1/30
43	1/50	1/30	1/25
44	1/40	1/25	1/25
45 en meer	1/25	1/20	1/15

Het verschil tussen de incidentie van T21 bij de prenatale diagnostiek en bij de geboorte is te wijten aan de spontane mortaliteit van deze foetussen tijdens de zwangerschap.

De eerste prenatale chromosomale diagnose van T21 werd in 1968 gesteld (Valenti *et al.*, 1968). Al bijna 50 jaar lang is het opstellen van een standaard karyotype door microscopisch onderzoek van de chromosomen de invasieve techniek bij uitstek om een prenatale diagnose te stellen op basis van gekweekte vruchtwatercellen of van een vlokentest. Een algemeen aanvaard acceptatiecriterium voor invasieve prenatale diagnostiek is dat het risico van foetale afwijkingen minstens zo groot moet zijn als het risico van miskraam of andere complicaties verbonden met de ingreep. Het miskraamrisico te wijten aan de vlokentest en het risico ten gevolge van een vruchtwaterpunctie worden door verschillende onderzoekers anders beoordeeld. Het is duidelijk afhankelijk van de deskundigheid en ervaring van de persoon die de punctie uitvoert, alsook van de ligging van de foetus. Het risico wordt op ongeveer 1/300, 1/200 of zelfs 1 % geraamd (Tabor *et al.*, 1986; Evans en Andriole, 2008).

De conventionele chromosoomanalyse is zeer nauwkeurig. Het duurt echter vrij lang alvorens de uitkomst ervan beschikbaar is, namelijk 10 tot 15 dagen, omdat daarvoor amniotische cellen of villi moeten worden gekweekt. Om deze reden werden snellere methoden voor het opsporen van aneuploidie bij de voornaamste betrokken chromosomen ontwikkeld dankzij verschillende technieken, namelijk fluorescentie in situ hybridisatie, fluorescente kwantitatieve PCR (*polymerase chain reaction*) en MLPA (*multiple ligand dependent probe amplification*) (Shaffer en Bui, 2007; Cirigliano *et al.*, 2009; Boormans *et al.*, 2008). Deze technieken maken het mogelijk om binnen 48 tot 72 uur een snelle diagnose van T21 te stellen en worden meestal aangevuld met een conventioneel karyotype. Thans wordt invasieve prenatale diagnostiek door middel van

snelle en conventionele moleculaire chromosoomanalyses vaak vervangen door moleculaire karyotypes verkregen door DNA-*microarrays*. Deze *microarrays* laten toe om chromosomen te analyseren met een zeer hoge resolutie en om submicroscopische afwijkingen (duplicatie – deletie) op te sporen die onzichtbaar zijn met een microscoop, maar verantwoordelijk voor aangeboren misvormingen en ontwikkelingsstoornissen (Hillman *et al.*, 2011; Wapner *et al.*, 2012; Vetro *et al.*, 2012; Vanakker *et al.*, 2014).

2.2.1.2.2 Echo- en serumscreening op T21 (de « combinatietest »)

Het opsporen van een chromosoomafwijking bij het ongebooren kind is één van de voornaamste drijfveren voor prenataal diagnostisch onderzoek.

Op dit moment gebeurt dit via een invasieve ingreep zoals de vlokentest (rond 11 weken) of de vruchtwaterpunctie (rond 15 weken), wat een klein maar reëel miskraamrisico (0,5 tot 1%) inhoudt. Bij de meeste kinderen geboren met het Syndroom van Down zijn de moeders jonger dan 35 jaar, d.w.z. dat het gaat om moeders met een lager risico op een kind met T21. De verklaring hiervoor is dat veruit de meeste zwangere vrouwen jonger dan 35 zijn. Om deze reden kan aan deze vrouwen geen invasieve routine-diagnostiek worden aangeboden en worden vooralsnog verschillende niet-invasieve screeningstesten uitgevoerd.

Om dit risico voor de foetus te vermijden, heeft men niet-invasieve testen ontwikkeld zoals de maternale serumscreening in combinatie met de echografische nekpluimmeting (NT - *nuchal translucency*). Hiermee worden als het ware **indirecte** epifenomenen (en niet de chromosoomafwijkingen op zich) opgespoord, wat zich uit in een lagere sensitiviteit en specificiteit.

Chronologisch gezien wordt de eerste screening aangeboden tijdens het tweede trimester van de zwangerschap. Bij deze test worden 3 stoffen in het maternale serum gemeten, vandaar de gebruikelijke naam "tripeltest", namelijk alfa-foetoproteïne, β -hCG (*human chorionic gonadotropin*) en niet-geconjugeerd oestriol. Sinds onlangs voegen daar sommigen een vierde stof aan toe, namelijk inhibine A.

Momenteel wordt deze screening uitgevoerd vanaf het eerste trimester van de zwangerschap. Deze test kwantificeert diverse serummarkers uit het maternale bloed tussen 11 en 13 weken zwangerschap en houdt bij de calculatie van het risico rekening met de echoscopische meting van het subcutaan vochtlaagje in de nekregio van de foetus, ook NT genoemd (Sniijders *et al.*, 1998). De gemeten maternale serummarkers zijn *Pregnancy Associated Placental Protein A* (PAPP-A) en de vrije β -fractie van het hCG hormoon. Met deze **combinatiescreening** kunnen 85 tot 90 % van de foetussen met T21 worden opgespoord met een vals-positieve waarde van 5 % (Wald *et al.*, 2003; Malone *et al.*, 2005). Als de test **trapsgewijs** wordt uitgevoerd tijdens het eerste en het tweede trimester en dit in centra die werken met een kwaliteitssysteem, wordt de sensitiviteit voor trisomie 21 geschat op 95 %, met een vals-positieve waarde van 5 % (Reddy en Menuti, 2006).

De meeste vrouwen met een positieve screeningsuitslag voor trisomie 21 zullen dan een invasieve prenatale test ondergaan. In de meeste gevallen zal deze uitwijzen dat hun foetus normale chromosomen bezit. Bijgevolg blijken veel uitgevoerde invasieve diagnostieken uiteindelijk onnodig te zijn geweest.

In België is de uptake van de prenatale screening met de CT hoog (ongeveer 60 % van alle zwangerschappen in het eerste trimester en bijna 20 % in het tweede trimester). De uitslag van de prenatale screening wordt bepaald door een kansschatting voor T21 met een wiskundig

algoritme (zie bijlage 1) op basis van de uitkomst van de serummarkers, de echografische nekplooiemeting en de leeftijd van de moeder. De uitslag van de testreeks (CT) wordt als positief beschouwd als de kans op T21 boven een bepaalde grenswaarde ligt. In België is de gehanteerde grenswaarde 1/300 (0,0033) of 1/250 (0,0040). Deze verschillende grenswaarden hebben verschillende implicaties: een hogere grenswaarde (bv. 1/250 versus 1/300) verhoogt namelijk de specificiteit van de CT, maar verlaagt de sensitiviteit ervan. Dat betekent dat aan de ene kant minder zwangere vrouwen worden ingedeeld als vals-positieven (en dus geen invasieve test aangeboden krijgen), maar dat aan de andere kant ook minder foetussen met T21 met deze screeningsprocedures zullen worden herkend.

Testperformantie cijfers van de CT zijn voor België niet beschikbaar. Op basis van resultaten in Vlaanderen, die betrekking hebben op ongeveer 40 % van de combinatietesten, kan men aannemen dat de sensitiviteit van de CT schommelt tussen de 0,70 en 0,85 met een specificiteit van ongeveer 0,95. De screeningsperformantieparameters en vooral de sensitiviteit worden laag geacht (Chitayat *et al.*, 2011). Deze slechte performantie is te wijten aan het feit dat er voor de echografische NT-meting geen kwaliteitsborgingssysteem bestaat. In dit advies worden de geschatte SE- en SP-waarden voor verschillende afkappunten gebruikt, zoals deze zijn gerapporteerd door Hulstaert *et al.* (2014) (bv. voor het afkappunt 1/300 is de SE 0,7254 en de SP 0,9503), evenals betere testperformantieparameters (SE = 0,9100; SP = 0,9750) dankzij een betere kwaliteit van de echografische metingsgegevens (mondelinge communicatie De Catte).

2.2.1.2.3 Niet-invasieve prenatale diagnostiek (NIPD) / niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor foetale chromosomale aneuploidie

Voor de **directe** detectie van foetale chromosoomafwijkingen in het maternale serum heeft het onderzoek zich aanvankelijk geconcentreerd op de (moeilijke) identificatie van (zeldzame) foetale cellen in het bloed van de moeder. Na verschillende jaren intens onderzoek was men er enkel in geslaagd om in minder dan de helft van de zwangerschappen waarin de toekomstige baby een jongen was, mannelijke foetale cellen te detecteren in het bloed van de moeder (Bianchi *et al.*, 2002).

De ontdekking in 1997 van cffDNA in het maternaal serum opende nieuwe perspectieven (Lo *et al.*, 1997). Dit celvrij foetaal DNA is afkomstig van de trofoblast en kan vanaf 5 weken zwangerschap in het bloed van de moeder worden opgespoord. Het verdwijnt binnen een uur na de bevalling (in tegenstelling tot foetale cellen, die langer in het bloed van de moeder aanwezig blijven) (Lo *et al.*, 1998; Ingargiola *et al.*, 2003).

Men ontwikkelde technieken om op basis van celvrij foetaal DNA het geslacht van de foetus te bepalen in geval van geslachtsgebonden aandoeningen, alsook de foetale rhesus D bloedgroep te achterhalen bij rhesus-negatieve zwangeren en paternaal overgeërfde mutaties te detecteren voor bepaalde autosomaal dominante aandoeningen. Echter, de aanwezigheid van kleine hoeveelheden foetaal DNA in het bloed van de moeder, bestaande uit hoofdzakelijk maternaal DNA, bemoeilijkt de opsporing van foetale allelen die niet van de vader overgeërfd zijn. Het bloed van de moeder bevat immers maar een klein percentage foetaal DNA (ongeveer 10 % in het eerste trimester) in vergelijking met het totaal DNA dat van de moeder afkomstig is (Lo *et al.*, 1998). Dit impliceert dat gevoelige detectietechnieken nodig zijn om een trisomische foetus (foetus met 47 chromosomen) te onderscheiden van een normale foetus wanneer men enkel het DNA in het bloed van de moeder onderzoekt. Het extra chromosoom van de foetus zal kwantitatief gezien maar een klein effect hebben op het totaal DNA in het maternaal plasma.

Om het DNA van de foetus te kunnen onderscheiden van dat van de moeder, concentreerden de eerste testen zich op de allelische variatie tussen moeder en kind (Lo *et al.*, 2007b; Tong *et al.*,

2006; Dhallan *et al.*, 2007). Het nadeel van deze aanpak is dat ze afhankelijk is van de aanwezigheid van genetische polymorfismen op bepaalde *loci* in het genoom en derhalve maar toepasbaar is in welbepaalde populaties. De ontwikkeling van universele, polymorfisme-onafhankelijke testen (gebaseerd op digitale PCR) stootte echter op technische moeilijkheden die vooral te wijten waren aan het laag aandeel aan foetaal DNA in het bloed van de moeder (Fan en Quake, 2007; Lo *et al.*, 2007b). De ontwikkeling van een nieuwe (tweede) generatie sequentie (NGS) technologie leverde een oplossing voor deze beperkingen. Het voordeel van NGS in vergelijking met de eerstegeneratie sequentietechnologie is dat de techniek, na een stap van clonale amplificatie, simultaan miljoenen DNA-fragmenten kan sequencen (vandaar ook wel *massive parallel sequencing*, MPS, genoemd), vanaf zeer kleine hoeveelheden DNA en een minimum aan reagentia. Met NGS kan dus op een snelle manier en tegen een redelijke kostprijs miljoenen fragmenten (*reads*) gegenereerd en onderzocht worden zodat de bepaling van elke nucleotide in het genoom tot meer dan 100 keer (*coverage*) vermenigvuldigd kan worden. Dit was de ideale methode om op een kwantitatieve en accurate manier kleine verschillen in foetale DNA-concentratie in het bloed van de moeder te meten.

In 2008 werd NGS voor de eerste keer door twee onafhankelijke onderzoeksgroepen gebruikt voor NIPD/NIPT (Chiu *et al.*, 2008; Fan *et al.*, 2008). Het DNA in maternaal plasma werd gesequenced en de afkomst van de bekomen fragmenten (*reads*) werd bepaald (*mapped*) door vergelijking met het humane referentiegenoom. Nadien werden het (relatief) aantal fragmenten per chromosoom geteld. In geval van een trisomische foetus werden (statistisch significant) meer fragmenten van het extra chromosoom vastgesteld in vergelijking met een normale (diploïde) foetus. Omdat chromosoom 21 in een normaal individu minder dan 1,5 % van het gesequenced genoom vertegenwoordigt, moeten vele miljoenen DNA fragmenten geanalyseerd worden opdat statistisch significante kwantitatieve verschillen tussen foetussen zonder en foetussen met T21 zouden kunnen vastgesteld worden. Chiu *et al.* toonden aan dat wanneer het gemiddeld aantal uitgelezen fragmenten (*reads*) per staal 2,3 miljoen bedroeg, 100 % van de foetussen met T21 ontdekt werden. Wanneer het gemiddelde maar 0,3 miljoen bedroeg, zakte de detectiegraad echter naar 79 % (Chiu *et al.*, 2011). Op deze manier wordt echter veel DNA gesequenced terwijl eigenlijk alleen maar 1 chromosoom (*in casu* chromosoom 21) van belang is. Dit is noch tijd- noch kosteneffectief en daarom werden gerichte (*targeted*) analysemethoden ter vervanging van genomwijde (*whole genome approach*) analysemethoden ontwikkeld. Met deze *targeted approach* wordt dus niet het volledig genoom geanalyseerd maar alleen bepaalde chromosomen of chromosoomregio's (bv. chromosoom 18 en 21). Verschillende studies toonden aan dat op deze manier veel minder (5 tot 10-voudige reductie) uitgelezen fragmenten (*reads*) nodig zijn om een accurate diagnose van trisomie 18 of 21 te stellen (Sparks *et al.*, 2012; Ashoor *et al.*, 2012a; Norton *et al.*, 2012). Deze *targeted approach* biedt het voordeel dat ze sneller is, op eenvoudiger NGS-toestellen kan worden uitgevoerd en derhalve ook kosteneffectiever is (Boon en Faas, 2013).

- NIPD of NIPT?

De vraag of de niet-invasieve prenatale methode als screeningstest (NIPT) of als diagnostiek (NIPD) moet worden beschouwd, verdient te worden gesteld.

Onder een niet-invasieve prenatale **screeningstest** wordt de niet-invasieve beoordeling van de gezondheid van de foetus verstaan en in het bijzonder het onderzoek van celvrij foetaal DNA in het bloed van de moeder. Een screeningstest identificeert personen die mogelijks de aandoening hebben. Een positieve screeningstest vraagt een bevestiging door een diagnostische test. Een voorbeeld is de evaluatie van foetale aneuploidie, waarbij een positieve NIPT bevestiging vraagt door de invasieve test. Thans wordt deze term gebruikt voor de screening op foetale aneuploidie door analyse van celvrij foetaal DNA in maternaal plasma omdat deze test nog geen diagnostische nauwkeurigheid heeft bereikt. Het voornaamste criterium om celvrij foetaal DNA te

gebruiken als diagnostische test is dat het aantal vals-positieven lager of ten minste niet hoger zou moeten zijn dan bij de invasieve test.

Onder niet-invasieve **diagnostiek** van een foetale aandoening wordt de diagnostiek uitgevoerd bij een foetus zonder rechtstreekse toegang tot foetaal weefsel verstaan (vlokkentest of vruchtwaterpunctie). Bijgevolg gaat er geen miskraamrisico met deze ingreep gepaard. Deze term wordt nu overkoepelend gebruikt voor diagnostiek waarbij celvrij foetaal DNA in maternaal plasma wordt onderzocht. De uitkomst van een niet-invasieve diagnostische test (bv. foetale geslachtsbepaling) kan direct worden gebruikt voor klinische doeleinden en vergt meestal geen bevestiging door een invasieve test. De huidige test op foetale aneuploidie heeft nog niet dezelfde diagnostische nauwkeurigheid bereikt als de invasieve test.

Benn *et al.* (2013) hebben een aantal klinische reeksen bestudeerd waarin celvrij foetaal DNA in maternaal bloed wordt onderzocht en trekken daaruit de conclusie dat de NIPT een zeer effectieve screeningstest is, maar dat deze niet de plaats kan innemen van invasieve prenatale diagnostiek van T21 (Chiu *et al.*, 2011; Ehrich *et al.*, 2011; Palomaki *et al.*, 2011; Bianchi *et al.*, 2012; Ashoor *et al.*, 2012a; Sparks *et al.*, 2012; Norton *et al.*, 2012; Palomaki *et al.*, 2012; Lau *et al.*, 2012; Nicolaidis *et al.*, 2012).

- NIPT voor hoogrisicozwangerschappen of voor alle zwangerschappen?

De meeste bestaande studies hebben zich gericht op het onderzoek van celvrij foetaal DNA bij zwangerschappen met een hoog risico van aneuploidie. De detectiegraad voor trisomie 21 bleek 99,3 % te zijn, met een 95 % betrouwbaarheidsinterval (98,2 tot 99,8 %). Voor de fractie vals-positieve uitslagen bedraagt deze 0,16 % (95 % betrouwbaarheidsinterval) (0,08 tot 0,31 %). Deze detectiegraad is veel beter dan alle vroegere opsporingsprotocollen voor trisomie 21 met de combinatietest. Benn *et al.* (2013) oordelen dat het onderzoeken van celvrij foetaal DNA bij vrouwen met een hoge kans op trisomie 21, gevolgd door een bevestigende invasieve diagnostische test indien de uitslag van de NIPT positief blijkt, waarschijnlijk niet veel invloed zal hebben op de detectiegraad, maar dus wel het aantal vals-positieven drastisch zal verminderen (ongeveer 300 keer). In hun conclusie oordelen Mersy *et al.* (2013) dat NIPT de huidige risicobepaling van T21 aan de hand van serummarkers waarschijnlijk zal vervangen, maar dat omvangrijkere prospectieve studies bij een laagrisicopopulatie nodig zijn alvorens deze tests in het volksgezondheidssysteem worden opgenomen.

Er werden enkele studies uitgevoerd in een populatie van vrouwen zonder verhoogd risico van aneuploidie (Fairbrother *et al.*, 2013). Deze beperkte resultaten suggereren dat de detectiegraad 99 % bedraagt, terwijl het aantal vals-positieven ongeveer 0,2 % is. Meer recente studies tonen de haalbaarheid aan van prenatale screening van T21 met gebruik van NIPT in de algemene bevolking met betere testperformantie in vergelijking met de standaard screening (Bianchi *et al.*, 2014). Deze studie met 1.914 vrouwen met een laag risico van T21 toonde aan dat het aantal vals-positieven bij NIPT significant lager was dan dat bij de serummarkerscreening al dan niet gecombineerd met de nekplooiemeting (0,3 % versus 3,6 % voor T21). Bovendien was de positief voorspellende waarde voor T21 beter dan in geval van standaardscreening (45,5 % versus 4,2 %). De negatief voorspellende waarde was 100 % (met een betrouwbaarheidsinterval van 95 %; 99,8 tot 100 %) (Bianchi *et al.*, 2014).

Er zijn een aantal mislukkingen gemeld bij het onderzoek van foetaal DNA omdat er geen foetaal DNA kon worden geamplificeerd, bijvoorbeeld wanneer de foetale fractie (het aandeel van foetale DNA op het totale circulerende DNA) onvoldoende is. De foetale fractie is bij voorkeur 10 % of hoger en momenteel in ieder geval hoger dan 4 %. Hier moet een verband worden gelegd met de zwangerschapsduur en het gewicht van de moeder (Wang *et al.*, 2013; Ashoor *et al.*, 2012b; Haghiac *et al.*, 2012).

Er zijn thans weinig gegevens beschikbaar over de diagnostiek van T21 bij tweelingen. Er is verder onderzoek nodig om de zygositeit van tweelingen te beoordelen en er is een risico van een vals-positieve uitslag wanneer één van de tweelingen normaal is en de andere met een aneuploidie overlijdt (Canick *et al.*, 2012; Lau *et al.*, 2013; Futch *et al.*, 2013). Onlangs toonde een studie met 189 tweelingzwangerschappen aan dat T21 met NIPT accuraat kan worden opgespoord (Huang *et al.*, 2014).

Het is met NIPT niet mogelijk om foetussen te identificeren met mozaïcisme voor T21. Deze kan ook een vals-positieve uitslag geven bij een normale foetus indien de placentacellen trisomisch zijn (Pan *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2013).

Tenslotte is er een geval van discrepantie beschreven tussen een afwijkende NIPT en een normale foetus bij een moeder die aan kanker leed (Osborne *et al.*, 2013).

- Mislukkingen en contra-indicaties voor NIPT

Thans kan een onderscheid worden gemaakt tussen de maternale en foetale redenen waarom een NIPT niet aangewezen is.

Bij de moeder gaat het om de aanwezigheid van cellen die niet overeenstemmen met het oorspronkelijke maternale genoom. Dat kan het geval zijn indien bv.

- de moeder een stamceltherapie, immuuntherapie of orgaantransplantatie heeft gekregen;
- de moeder net vóór de test een bloedtransfusie kreeg;
- de moeder lijdt aan een kwaadaardige tumor waarvan de cellen met chromosomale herschikkingen de bloedsomloop zouden kunnen bereiken en daardoor het onderzoek zouden kunnen verstoren.

Bij de foetus:

- een tweeling- en/of een meerlingzwangerschap (Conick *et al.*, 2012; Lau *et al.*, 2013; Futch *et al.*, 2013; Huang *et al.*, 2014);
- dikte van de nekplooi groter dan 3,5 mm tijdens het eerste trimester van de zwangerschap;
- op de echografie zichtbare misvormingen van de foetus, ongeacht het stadium van de zwangerschap.

Deze laatste twee echografische tekenen wijzen immers op het potentieel bestaan van een andere chromosoomafwijking die genetische counseling en de mogelijke uitvoering van invasief diagnostisch onderzoek vereist.

Volgens de gegevens uit de literatuur mislukt de NIPT in 0,7 tot 6 % van de gevallen. De meest gemelde technische redenen hiervoor zijn een onvoldoende bloedafname, een te lange termijn tussen afname en ontvangst van het bloed op het laboratorium, een probleem met de extractie van het DNA of een probleem met de sequencing. Bij de zwangere vrouw is het noodzakelijk om een foetale DNA-fractie te verkrijgen bij voorkeur van 10 % of hoger met een huidige ondergrens van 4 %. Om deze reden mag het bloed niet te vroeg tijdens de zwangerschap bij de moeder worden afgenomen en ligt het optimale tijdstip hiervoor na 11 weken zwangerschap. Een andere factor die de fractie teruggevonden foetaal DNA beïnvloedt, is zwaarlijvigheid bij de moeder.

2.2.2 *Het kader voor de implementatie van NIPT voor prenatale T21-screening in België*

2.2.2.1 De selectie van de parameters voor het uitvoeren van de NIPT en gevolgen van verschillende scenario's

Gezien het gebrek aan waarneembare parameters ter beoordeling van de combinatietest in ons land, is het niet mogelijk om een vergelijking te maken met de introductie van NIPT. Hierdoor moest de Raad scenario's overwegen gebaseerd op verschillende theoretische veronderstellingen m.b.t. de parameters van de combinatietest. In dit advies worden de geschatte SE- en SP-waarden voor verschillende afkappunten voor de kans op T21 gebruikt, zoals deze zijn gerapporteerd door Hulstaert *et al.* (2014) (bv. voor het afkappunt 1/300 is de SE 0,7254 en de SP 0,9503), evenals waarden die men zou kunnen verwachten bij een echografische evaluatie van hoge kwaliteit (SE = 0,9100; SP = 0,9750). Wat de resultaten van de NIPT betreft, hebben de meeste betrekking op hoogrisicobevolkingsgroepen. Meer recente gegevens uit de literatuur verschaffen ons ook informatie over zwangere vrouwen uit de algemene bevolking. In beide gevallen zijn de SE's (tussen 0,9930 en 1) en SP's (0,9970 tot 0,9984) duidelijk hoger dan voor CT. In de hieronder beschreven scenario's is de gehanteerde SE en SP van de NIPT respectievelijk 0,993 en 0,997.

Bij wijze van simulatie van de introductie van NIPT in de prenatale screening en/of diagnostiek van T21 in België, worden hieronder enkele theoretische scenario's en hun impact op de gezondheidsuitkomsten geschetst.

Deze scenario's zijn in detail terug te vinden in bijlage 2; een vergelijkend overzicht van de scenario's 1 tot 6 is terug te vinden in tabel 2. Voor alle scenario's werden de volgende gegevens gebruikt:

- 100.000 zwangerschappen in Trim 1;
- prevalentie van T21 (Trim 1): 0,0024 (1/416);
- IVT abortiecijfer: 0,01.

Scenario 1 schetst de huidige praktijk met de combinatietest (grenswaarde 1/300; SE is 0,7254 en SP 0,9503); scenario 1B (zie bijlage 2) met een betere SE (0,9100) en SP (0,9750). Een eenvoudige sensitiviteitsverbetering heeft tot gevolg dat een groter aantal patiëntes invasieve testen (174 vs. 218) zullen ondergaan, welke allemaal terecht-positieven zullen zijn. De hogere SP vermindert het aantal vals-positieve uitslagen (4.958 vs. 2.494). In de beter presterende CT is het aantal invasieve testen kleiner (5.132 vs. 2.712) met een hogere detectie/miskraamverhouding (3,4:1 vs. 8,0:1).

In de scenario's 2, 3, 4 en 5 wordt de NIPT aangeboden als vervolgttest, dat wil zeggen na een positieve combinatietest met verschillende afkapwaarden (respectievelijk 1/300, 1/600 en 1/1200) voor de scenario's 2, 3 en 4); terwijl voor scenario 5 de kwaliteit van de test aanzienlijk beter is voor de afkapwaarde 1/300 (zie scenario 1B). De 1/300-drempel vervangen door een 1/1200-drempel verhoogt de SE en vermindert de SP zonder de intrinsieke kwaliteit van de test te beïnvloeden. De invoering van de NIPT als vervolgttest vermindert de totale SE en verhoogt de totale SP in vergelijking met de parameters van de eerstelijnstests.

- In scenario 2 worden niet méér foetussen met T21 opgespoord, gezien een verminderde SE zelfs minder, maar het aantal invasieve testen daalt drastisch.
- In scenario's 3 en 4 kan een groter aantal foetussen met T21 worden gedetecteerd in vergelijking met de huidige praktijk.
- In scenario 5, wordt de kwaliteit van de CT, de eerstelijnstest, verbeterd (zie scenario 1B). Er worden meer foetussen met T21 gedetecteerd en minder vrouwen worden ten

onrechte verwezen naar verder onderzoek, zoals NIPT. Het nettoresultaat van de combinatie CT en NIPT is het hoogste aantal foetussen met T21 dat wordt gedetecteerd en het kleiner aantal gemiste T21-gevallen. Onder deze omstandigheden is de detectie/miskraamverhouding hoog (108:1).

- In scenario 6 wordt de NIPT aangeboden als eerstelijnscreeningstest. In dit geval zijn er wat meer invasieve tests in vergelijking met scenario's 2, 3, 4 en 5, maar het aantal gedetecteerde foetussen met T21 ligt veruit hoger dan het geval is in de huidige praktijk (scenario 1A) en is beter in vergelijking met de andere scenario's 2 tot 5.

Tableau 2 Vergelijkende tabel met verschillende theoretische scenario's.

	SCEN1	SCEN 2	SCEN3	SCEN4	SCEN5	SCEN6
cut-off	1/300	1/300	1/600	1/1200	1/300	geen
SE CT	0,7254	0,7254	0,8099	0,8521	0,9100	n.v.t.
SP CT	0,9503	0,9503	0,9088	0,8449	0,9750	n.v.t.
SE NIPT	n.v.t.	0,9930	0,9930	0,9930	0,9930	0,9930
SP NIPT	n.v.t.	0,9984	0,9984	0,9984	0,9984	0,9984
PPV	0,0339	0,9558	0,9324	0,8904	0,9818	0,5980
Combinatietest						
aantal T21	174	174	194	205	218	-
aantal vals positieven	4.958	4.958	9.098	15.473	2.494	-
aantal vals negatieven	66	66	46	35	22	-
NIPT na positieve CT						
	-	5.132	9.292	15.677	2.712	100.000
aantal T21	-	173	193	203	216	238
aantal vals positieven	-	8	14	25	4	160
aantal vals negatieven	-	67	47	37	24	2
invasieve testen						
	5.132	181	207	228	220	398
aantal iatrogene abortussen	51	2	2	2	2	4
aantal vermijdbare abortussen	50	0	0	0	0	2
detectie/abortus ratio	3,4:1	86:1	96:1	102:1	108:1	60:1
verschil met SCEN 1						
aantal invasieve testen	-	- 4.951	- 4.925	- 4.904	-4.912	- 4.734
aantal T21	-	- 1	19	29	42	64

Trim 1: 100.000 zwangerschappen; prevalentie T21: $p = 0,0024$ (1/416); IVT abortus ratio: 0,01
 CT = combinatietest; NIPT = niet-invasieve prenatale test; SE = sensitiviteit; SP = specificiteit; PPV = *positive predictive value*; NPV = *negative predictive value*

Deze verschillende scenario's maken het dus mogelijk om de introductie van NIPT te valideren voor zwangere vrouwen en de verschillende procedures te bespreken.

NIPT kan zowel als vervolgstest na de CT of als eerstelijnstest zonder CT worden ingevoerd. Beide benaderingen resulteren in een aanzienlijke vermindering in het aantal uitgevoerde invasieve tests (op basis van een theoretische populatie van 100.000 zwangerschappen en een T21-incidentie = 0,0024). Afhankelijk van het gehanteerde scenario, zakt het aantal IVT van meer

dan 5.132 naar 181 tot 220 IVT wanneer NIPT wordt aangeboden als vervolgttest en naar 398 IVT wanneer NIPT de eerstelijnstest is.

De introductie van NIPT vermindert ook het aantal vals-negatieve uitslagen in functie van de verschillende scenario's. Dat cijfer daalt immers van 67 naar 24 vals-negatieve uitslagen wanneer NIPT als vervolgttest wordt gebruikt en naar 2 vals-negatieve uitslagen wanneer NIPT de eerstelijnstest is.

Scenario 5 toont duidelijk het belang van betere testperformantie van de CT aan.

2.2.2.2 Vergelijking tussen de voor- en nadelen van NIPT als vervolgttest of eerstelijnstest

2.2.2.2.1 NIPT als vervolgttest na CT

Voordelen:

- grotere daling in het aantal IVT's (hoewel het verschil niet aanzienlijk is);
- duidelijk grotere positief voorspellende waarde (tussen 0,89 en 0,98 in vergelijking met 0,60 voor NIPT als eerstelijnstest). Dit komt door het feit dat de NIPT enkel wordt uitgevoerd bij vrouwen met een positieve CT, hetgeen de netto specificiteit van de 2 opeenvolgende testen sterk doet toenemen;
- klein aantal NIPT's (tussen 2.700 en 16.000 testen al naar gelang het gebruikte scenario).

Nadelen:

- gebrek aan standaardisering van de CT (als eerste test) met een grotere verwachte variabiliteit m.b.t. de kwaliteit van de verkregen uitslagen. Deze beperking wordt opgelost indien men een betere standaardisatie en kwaliteit zou bekomen van de echografie (zie scenario 5);
- groter aantal vals-negatieve resultaten. Dit aantal neemt af naarmate de SE van de CT toeneemt, maar bereikt nooit hetzelfde niveau als bij een primaire NIPT test.

2.2.2.2.2 NIPT als eerstelijnstest

Voordelen:

- is niet afhankelijk van een voorafgaande test met wisselende en onbekende kwaliteit in België;
- aantal vals-negatieve uitslagen ligt dicht bij nul.

Nadelen:

- extreem hoog aantal NIPT's (dicht bij totale bevolking zwangere vrouwen);
- in vergelijking met het invoeren van NIPT als secundaire test, is de daling van het aantal invasieve testen iets minder;
- hoger aantal vals-positieve uitslagen, waardoor de positief voorspellende waarde iets lager ligt.

2.2.2.2.3 Conclusie

- De invoering van de NIPT in beide vormen, d.w.z. als vervolgttest of eerstelijnstest, verbetert in aanzienlijke mate de prenatale screening op T21. Dat leidt tot:
 - een aanzienlijke daling (meer dan 90 %) in het aantal IVT en
 - meer geïdentificeerde potentiële foetussen met T21 met een aanzienlijk hogere positief voorspellende waarde.

- Het gebruik van NIPT als enige diagnostische test voor T21 kan niet worden aanbevolen gezien het aantal vals-positieven met de gehanteerde SP-waarde in de scenario's.
- Het gebruik van NIPT als eerstelijnstest in prenatale screening
 - geeft een hoger aantal vals-positieve uitslagen met de SP-waarde die wordt gehanteerd in de scenario's. De verwijzing van deze vals-positieve gevallen voor IVT leidt tot een potentieel groter aantal vermijdbare miskramen onder deze zwangerschappen in vergelijking met scenario's waar NIPT wordt gebruikt als vervolgscreening. Het absolute verschil is echter zeer klein en klinisch irrelevant, zelfs in het gehanteerde conservatieve scenario met een hoog miskraamcijfer van 0,01;
 - leidt tot het laagste aantal gemiste foetussen met T21 na prenatale screening.
- Het gebruik van NIPT als vervolgtest na positieve CT leidt tot:
 - een aanzienlijke daling in het aantal uitgevoerde IVT's. De kunstmatige verandering in de CT-performantieparameters door het afkappunt voor verwijzing naar NIPT te wijzigen van 1/300 tot 1/1200 leidt tot een algemene stijging in de SE zonder groot verlies aan SP voor de gecombineerde aanpak (NIPT na huidige test). De T21-detectie/miskraamverhouding kan worden gebruikt om het optimale afkappunt te bepalen.
 - De toegevoegde waarde van de CT als test voorafgaand aan de NIPT blijft twijfelachtig gezien de huidige intrinsieke testperformantie van de CT. Om de CT als eerstelijnstest te behouden voor prenatale screening op T21 (CT gevolgd door NIPT (zie scenario 5) is het echter nodig om te zorgen voor een betere kwaliteit van de huidige CT en meer bepaald van de intrinsieke testperformantie van de echografie.

NIPT kan als eerstelijnstest worden ingevoerd voor prenatale T21-screening, gevolgd door een invasieve test in geval van een positieve uitslag. NIPT kan echter de huidige opvolging van zwangerschappen niet vervangen gezien NIPT enkel peilt naar enkele chromosoomafwijkingen en daarnaast er nog heel wat andere afwijkingen prenataal kunnen optreden die o.a. d.m.v. echografisch onderzoek kunnen worden vastgesteld. Gezien in de praktijk een echografisch onderzoek voor andere indicaties noodzakelijk is en de tijd nodig (1 à 2 weken) om de resultaten van de NIPT te evalueren, is het weinig waarschijnlijk dat NIPT zonder voorafgaand of simultaan echografisch onderzoek zal kunnen plaats vinden.

2.2.2.3 De randvoorwaarden voor de invoering van NIPT

2.2.2.3.1 *Trapsgewijs verlenen van informatie en genetische counseling*

Counseling aan vrouwen en toekomstige ouders is een procedure die plaatsvindt tijdens de verschillende stadia van de diagnostiek en alvorens wordt overgegaan naar het volgende stadium (Devers *et al.*, 2013). De informatieverlening die steeds moet gebeuren alvorens T21 kan worden opgespoord, kan worden verzekerd door het eerstelijns medisch en paramedisch personeel met behulp van informatieblaadjes en websites met het HON-kwaliteitslabel (*Health on the Net*)¹ voor wetenschappelijke informatie.

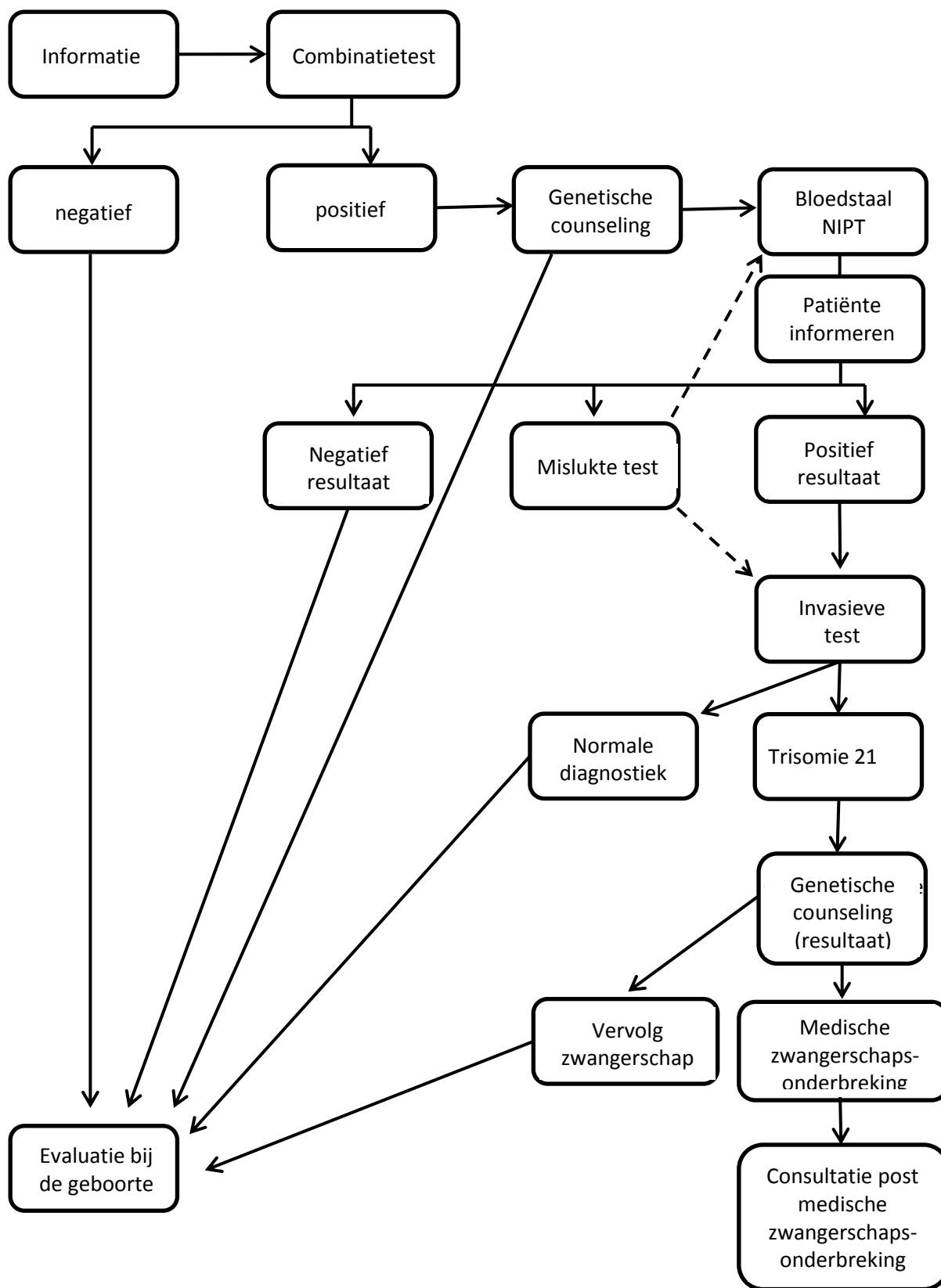
De inhoud van deze informatie moet duidelijk en nauwkeurig zijn om elke vorm van misverstand te voorkomen (Gregg *et al.*, 2013). De doelstellingen en beperkingen van de test, de redenen om over te stappen naar de verschillende fasen, de opties na elke test, de voor- en nadelen van elke ingreep, de contra-indicaties en mogelijke mislukkingen moeten duidelijk worden voorgesteld (Benn *et al.*, 2013). De informatie moet toelaten dat een zwangere vrouw en toekomstige ouders, goed geïnformeerd en zonder het gevoel van druk, een beslissing kunnen nemen met betrekking tot de verschillende opties voor en na elke stap tijdens het screeningsproces. Een voorbeeld hoe deze informatieverlening en counseling in cascade kan verlopen wordt gegeven in figuur 1.

In het kader van een zwangerschap met een gebruikelijke opvolging (CT in het 1^{ste} of 2^{de} trimester): indien volgens de resultaten van de CT de kans op T21 het afkappunt overschrijdt, wordt na informeren van de patiënte, de NIPT aangeboden en bloed afgenomen bij de moeder met haar toestemming.

- Indien de NIPT wijst op het Syndroom van Down, wordt na genetische counseling invasieve prenatale diagnostiek aangeboden en uitgevoerd, volgens het advies van de Raad, alvorens sprake kan zijn van een zwangerschapsafbreking.
- Indien de NIPT geen T21 detecteert, wordt de medische opvolging van de zwangerschap voortgezet op de gebruikelijke manier, eenmaal de informatie doorgegeven aan de zwangere vrouw en toekomstige ouders.

¹ <https://www.hon.ch/>

Figuur 1 Een voorbeeld van het trapsgewijs verlenen van informatie en genetische counseling (op basis van scenario's 2 tot 5).



2.2.2.3.2 De kwaliteitscriteria

Thans is in België geen systematische informatie beschikbaar over de parameters die worden gehanteerd voor het algoritme van de combinatietest (CT) op basis van serummarkers, de foetale echografie en de leeftijd van de moeder. Er is op dit gebied zeker zeer veel variabiliteit, gezien het gebrek aan standaardisering en kwaliteitscontrole m.b.t. de uitkomst van de echografie. Bij de combinatietest kan het afkappunt dat aanleiding geeft tot een invasieve procedure variëren van 1/250 tot 1/300. Bijvoorbeeld: voor een $p(T21 | \text{pos CT}) \geq 0,0033$ (1/300) zijn de SE en SP van de test bekend en geraamd op SE (0,85 - 0,95)/SP (0,93 - 0,97) (Health Council of the Netherlands, 2013). Daarentegen zou, naar schatting, de testperformantie in België veel lager liggen: SE (0,70 - 0,85)/SP (0,95). Bovendien leidt een vals-negatieve CT met een lage SE tot een grotere kans op trisomie 21 bij vrouwen met een negatieve testuitslag. Bijvoorbeeld: volgens een SE van respectievelijk 0,75 en van 0,85 en met een 1ste trimester prevalentie van T21 = 0,0024, is deze waarschijnlijkheid (negatief voorspellende waarde) 0,0076 in vergelijking met 0,0038 ($p(T21 | \text{neg CT}, SE:0,75; SP:0,95) = 0,00076$ (1/1587); $p(T21 | \text{neg CT}, SE:0,85; SP:0,95) = 0,00038$ (1/2632); zie bijlage 2, scenario's 1 en 4).

De algemene SE van opeenvolgende testen is altijd lager dan de SE van de eerste test. De introductie van de NIPT als vervolgttest mag de negatief voorspellende waarde niet ongunstig beïnvloeden. Dat betekent dat de testperformantie van NIPT zo moet zijn dat de $p(T21 | \text{neg CT} + (\text{NIPT} | \text{pos CT}))$ kleiner of gelijk aan 0,00076 is.

De kwaliteitscriteria hebben betrekking op het volledige proces, dus inclusief de informatie en genetische counseling.

De testperformantie van de CT in België is variabel en wordt verwacht laag te zijn. De toegevoegde waarde van de CT als test voorafgaand aan de NIPT blijft daarom twijfelachtig indien geen verbetering van de intrinsieke testperformantie van de CT en vooral de performantie van de echografische metingen optreedt. Om de CT als eerstelijnstest in de testreeks voor prenatale T21-screening (CT gevolgd door NIPT) te houden is het van essentieel belang dat maatregelen worden genomen om de algemene kwaliteit van de obstetrische echografie te verbeteren. Dat kan worden behaald dankzij continue opleiding en het opzetten van een accreditatieprogramma voor echoscopisten m.b.t. prenatale screening en door de terugbetaling van testen te beperken tot testen uitgevoerd in geaccrediteerde centra.

Gezien door de invoering van de NIPT het aantal te verwachten IVT's drastisch zal verminderen is het ook aangewezen om de nodige stappen te ondernemen om de kwaliteit van de IVT te garanderen en zo ook de iatrogene miskramen minimaal te houden. Dit kan door het opzetten van een accreditatieprogramma en het uitvoeren van de IVT in geaccrediteerde centra.

2.2.2.3.3 Voorschriftprocedures, richtlijnen

Gezien de NIPT niet los kan worden gezien van de andere aspecten en technieken toegepast in de prenatale opvolging, inclusief de echografie, is het volgens de Raad aangewezen dat de voorschrijver van de test de nodige competenties heeft en dat het voorschrijven van NIPT dus gebeurt door artsen werkzaam binnen erkende centra gynaecologie en obstetrie of in een erkend genetisch centrum.

Eenduidige procedures en richtlijnen moeten worden opgesteld door een gemengd comité bestaande uit het College van geneesheren voor het centrum voor menselijke erfelijkheid (K.B. 26.11.2012 (gepubliceerd in het Belgisch Staatsblad op 12.01.2012), de *Groupement des*

Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique (GGOLFB) en de Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (VVOG).

2.2.2.3.4 Opvolgingssysteem van het screeningsproces en gezondheidsuitkomsten

Momenteel is het moeilijk om een evaluatie van de mogelijke impact van de introductie van de NIPT te doen gezien systematische basisgegevens ontbreken. De invoering van nieuwe procedures moet gepaard gaan met het opzetten van een opvolgingssysteem dat toelaat om de testperformantie in België van de verschillende testen afzonderlijk op te volgen. Dit impliceert ook de opvolging van de gezondheidsuitkomsten van de prenatale screening.

2.2.2.3.5 Capaciteitsmanagement voor de uitvoering

Momenteel wordt een aantal stalen, waarmee het genoom van de patiënt kan worden onderzocht, naar het buitenland verzonden. Het verzenden van genomisch materiaal van een hele bevolking en generatie is niet aanvaardbaar omdat er geen enkele garantie bestaat met betrekking tot het gebruik van het maternale en foetale genoom in landen waarin noch dezelfde wetgeving, noch dezelfde ethische regels van toepassing zijn als bij ons. Systematisch niet-invasieve prenatale screening in ons land aanbieden is dus enkel mogelijk als deze ook hier kan worden uitgevoerd.

De NIPT is, gezien de beschikbaarheid van genetisch materiaal in bloedstalen en gezien het globale karakter van bevolkingsscreening, een genetische test die dient uitgevoerd te worden door de erkende Belgische centra voor menselijke erfelijkheid (KB 1987; MB 1988; MB 1989) en dit om te garanderen dat het genetisch materiaal van de Belgische bevolking op een deontologisch en ethisch correcte manier behandeld wordt. Bovendien zullen de betrokken laboratoria een BELAC-accreditatie (Belgische Accreditatie-instelling) moeten verwerven.

Om deze tests te ontwikkelen is nog enige tijd nodig, dewelke overigens van heel korte duur kan zijn, aangezien sommige centra reeds over de nodige capaciteit beschikken om deze aan te bieden en andere centra deze tegen eind 2014 op punt zullen hebben gezet. Het aantal analyses dat vervolgens kan worden uitgevoerd zal het in eerste instantie mogelijk maken om te beantwoorden aan de pilootfase waarin de resultaten van de NIPT en CT parallel zullen worden beoordeeld.

Er moet daarnaast ook voldoende aandacht gegeven worden aan de nodige opleiding en centralisatie in geaccrediteerde centra met betrekking tot de verschillende onderdelen van het proces (cf. paragraaf 2.2.2.3.2 'Kwaliteitscriteria'):

- informatie en counseling;
- echografisch onderzoek;
- invasieve test procedures.

2.2.2.3.6 Introductie in het gezondheidssysteem

De introductie van de NIPT gebeurt bij voorkeur na een pilootfase die zou moeten worden ingericht als gemeenschappelijk project van het College van geneesheren voor het centrum voor menselijke erfelijkheid, de GGOLFB en de VVOG.

In toepassing van artikel 8 van het KB (1999) betreffende de kwalitatieve toetsing van de medische activiteit in de ziekenhuizen, zal het College:

1. op basis van een consensus kwaliteitsindicatoren en evaluatiecriteria uitwerken m.b.t. een adequate medische praktijk inzake NIPT en de resultaten ervan;
2. een geautomatiseerd registratiemodel en standaardverslag aanwenden.

Deze pilootfase zou kunnen worden uitgevoerd in samenwerking met het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV).

De pilootfase moet resulteren in:

- Het beter definiëren van de richtlijnen zowel met betrekking tot informatie, adviesverlening als de klinische en laboratorium procedures.
- De *uptake* van het vernieuwde aanbod door de zwangere vrouwen:
 - Motivatie
 - Toegankelijkheid en gezondheidsongelijkheid
 - *Health literacy*
 - Impact op besluitvorming
- Het definiëren van de parameters voor de opvolging van de processen en kwaliteit en de voorbereiding van de continue opvolging.
- Het bepalen van de performantieparameters.
- Het bepalen van de rol van serologische testen na de invoering van de NIPT.

Ook de Nederlandse Gezondheidsraad raadt in zijn advies (2013) aan om tijdens de introductie van de pilootfase voor NIPT de gegevens te verzamelen.

2.2.2.3.7 *Ethische en wettelijke aspecten*

Wat is een genetische test?

Deze term dekt vaak verschillende begrippen en een nauwkeurige definitie is belangrijk om het wettelijke aspect van de domeinen die daaronder vallen te beschouwen, namelijk vertrouwelijkheid en privacy, gegevensbescherming, biobanken, verzekeringen arbeidswetten en expertisegeneeskunde. Om deze reden stellen sommigen voor dat er een onderscheid wordt gemaakt in klinisch genetische testen bv. klinisch onderzoek, laboratorium testen en genetische informatie, waaronder o.a. de interpretatie van de twee voornoemde testen valt (Varga *et al.*, 2012).

Het "Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde" (of Verdrag van Oviedo) is tot dusver geratificeerd door 28 landen, maar België heeft het niet ondertekend. Het aanvullend protocol over genetische tests om gezondheidsredenen (Raad van Europa, 2008) legt de normen vast met betrekking tot de kwaliteit van de genetische dienstverlening, voorafgaande informatie en toestemming, genetische counseling en bevolkingsonderzoek en gebruikt daarvoor de criteria "klinische validiteit" en "nut van de genetische tests". Dit is het eerste internationale instrument dat vanuit juridisch oogpunt genetische tests om gezondheidsredenen regelt (Lwoffl, 2009). De HGR adviseert dat België dit verdrag ook ondertekent.

De uitvoering van innovatieve medische technologieën kan ongekende juridische, sociale en ethische dilemma's opwekken. Dat is vooral van toepassing op prenatale diagnostiek. Het standpunt van de artsen en de zwangere vrouwen en toekomstige ouders kan soms verschillen (Williams *et al.*, 2005).

De ethische aspecten opgewekt door de prenatale diagnostiek hebben betrekking op:

- psychosociale problemen ten gevolge van een vals-positieve screeningsuitslag;
- kwesties i.v.m. het meedelen van de uitslag aan de familie;

- kwesties m.b.t. de ontdekking van onverwachte resultaten;
- ethische kwesties i.v.m. de geïnformeerde keuze en/of toestemming;
- de nodige informatie en counseling voor de patiënten en hun families;
- kwesties van privacy en vertrouwelijkheid;
- het recht op toegang tot de beschikbare testtechnologieën;
- billijkheidsoverwegingen bv. voor de toegang tot screeningsprogramma's;
- kwesties met betrekking tot de aanvaardbaarheid van een zwangerschapsafbreking en het sociale stigma geassocieerd met een lagere prevalentie van bepaalde aandoeningen (Potter *et al.*, 2009).

In 2013 heeft de Duitse ethische commissie uitspraak gedaan over de introductie van genetische testen in de klinische geneeskunde (Deutscher Ethikrat, 2013). In datzelfde jaar verleende de Nederlandse Gezondheidsraad en het Franse *Comité Consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé* een advies over genetische testen op de foetus aan de hand van bloed van de moeder.

Deze adviezen oordelen dat de doeltreffendheid van T21-screening bij hoogrisico-zwangerschappen bijzonder versterkt wordt door de implementatie van genomische testen op de foetus aan de hand van bloed van de moeder. Dat zou dan tot gevolg hebben dat de overgrote meerderheid van de invasieve diagnostische testen, die nodig zijn om de diagnose te bevestigen, kan worden vermeden. Het gaat immers om invasieve ingrepen met een risico voor de foetus en soms ook voor de moeder.

Volgens het Franse Comité kan deze test worden voorgesteld aan alle zwangere vrouwen als eerstelijnscreening, op voorwaarde dat de wetenschappelijke relevantie ervan wordt bevestigd. Het invoeren van deze test stoot echter op een aantal beperkingen, die weliswaar eerder van technische, organisationele en financiële aard zijn, dan ethische overwegingen. Vanuit een maatschappelijk oogpunt stelt zich echter de kwestie van de stigmatisering alsook de economische en sociale last van invaliditeit. Dat is ook wat McCabe en McCabe vrezen, die in 2011 de druk beschreven die wordt uitgeoefend door sommige verzekeringsmaatschappijen of die in sommige staten in de Verenigde Staten zou kunnen worden waargenomen om de reproductieve keuzes van de ouders te beperken, wat in feite neerkomt op eugenetica.

Daarom is het essentieel om zwangere vrouwen en toekomstige ouders goed te informeren en de ondersteuning en middelen te behouden voor degenen die de prenatale testen weigeren of beslissen om een zwangerschap met een foetus met een misvorming of het Syndroom van Down uit te dragen (Hui en Bianchi, 2013).

In het Nederlandse ethisch advies wordt bezorgdheid uitgedrukt i.v.m. de mogelijke nadelen die zouden kunnen voortvloeien uit "routine"-NIPT. Dat zou tot gevolg kunnen hebben dat zwangere vrouwen en hun partners niet beseffen dat de uitkomst van deze testen hen voor moeilijke keuzes zou kunnen stellen. De routinetest, indien de NIPT als eerstelijnstest wordt uitgevoerd, zou een zware druk op de zwangere vrouw kunnen leggen en een verantwoordelijkheid opleggen die voor de aanstaande ouders psychologisch moeilijk te verdragen is.

Een onvermijdelijke vraag betreft ook de toekomstige mogelijkheden van niet-invasieve screening van het foetale genoom, d.w.z. aan de hand van welke criteria wordt beslist of al dan niet gescreend wordt en door wie deze beslissing zal worden genomen. Het doel van niet-invasieve screening voorstellen als het verstrekken van duidelijke reproductieve keuzes lijkt daarom echt simplistisch.

Is er in de menselijke wereld een duidelijk onderscheid tussen wat normaal is en wat anders is? Wat zijn de normen die aanvaardbaar zullen worden geacht door de toekomstige ouders en de maatschappij?

De Belgische wetgeving voorziet in de Wet betreffende de rechten van de patiënt dat de patiënt (Belgisch Staatsblad 26.09.2002) tegenover de beroepsbeoefenaar recht heeft op alle hem betreffende informatie die nodig is om inzicht te krijgen in zijn gezondheidstoestand en de vermoedelijke evolutie hiervan (art. 7). Verder voorziet voornoemde wet in het recht van de patiënt om geïnformeerd, voorafgaandelijk en vrij toe te stemmen in iedere tussenkomst van de beroepsbeoefenaar (art. 8).

De Wet betreffende de zwangerschapsafbreking van 3 april 1990 (Belgisch Staatsblad 05.04.1990) bepaalt dat een zwangerschapsafbreking na 12 weken na de bevruchting geen misdrijf is indien vaststaat dat het kind dat zal geboren worden, zal lijden aan een uiterst zware kwaal die als ongeneeslijk wordt erkend op het ogenblik van de diagnose.

Al deze en andere vragen zullen in elk geval ook besproken worden in een volgend gedetailleerd advies van het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek (BRCB).

3. CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

Conclusie

Prenatale screening op foetale afwijkingen biedt de betrokkenen (zwangere vrouwen en koppels) informatie om een keuze te kunnen maken tussen het uitdragen of afbreken van een zwangerschap. In het eerste geval geeft het de betrokkenen de gelegenheid zich voor te bereiden op de geboorte van een ziek kind of een kind met beperkingen. In het tweede geval voorkomen zij dat een ziek kind of een kind met beperkingen geboren wordt.

De mogelijkheid om op niet-invasieve wijze chromosomale afwijkingen, zoals trisomie, prenataal vast te stellen moet toelaten om de huidige prenatale screening voor T21 te verbeteren.

De NIPT biedt twee voordelen in vergelijking met de huidige technieken.

- Ten eerste vermindert deze het aantal invasieve diagnostische ingrepen (de vlokcentest en de vruchtwaterpunctie zijn immers omslachtige procedures, met een miskraamrisico van 0,5 tot 1 %). Dit zou leiden tot een hogere verhouding van detectie van T21 t.o.v. veroorzaakte miskramen.
- Ten tweede zou dankzij de introductie van NIPT het aantal vals-negatieve gevallen te wijten aan de wisselvallige SE van de in ons land gehanteerde combinatietesten moeten dalen.

NIPT kan worden opgenomen als screeningstest in de procedure van de prenatale screening voor T21 en dit voor alle zwangere vrouwen. Deze niet-invasieve en veilige methode voor zowel de foetus als de zwangere vrouw kan vanaf het einde van het eerste trimester van de zwangerschap worden uitgevoerd en moet, in geval van afwijkende bevindingen, aan de hand van invasieve prenatale diagnostiek worden gevalideerd na genetische counseling aan de moeder en toekomstige ouders.

Aanbevelingen

Op basis van deze gegevens, heeft de HGR volgende aanbevelingen:

1. De introductie van de NIPT, hetzij als primaire test of als secundaire test (test in navolging en op basis van de resultaten van de combinatietest), omdat deze een belangrijke verbetering is in de prenatale screening voor T21. Het resulteert in een substantiële reductie van het aantal IVT's. Daarnaast resulteert het in een ongeveer gelijke vroegtijdige detectie van T21, bij constant houden van de cut-off, of in een betere vroegtijdige detectie van T21, bij het verbeteren van de kwaliteitsparameters van de CT (wanneer in het algoritme van de CT de cut-off wordt verlaagd zonder dat de intrinsieke kwaliteit van de CT verbetert). NIPT kan worden aangeboden aan alle zwangere vrouwen en beperking van NIPT tot hoog-risico zwangerschappen is niet aangewezen.
 - Het gebruik van de NIPT als primaire test voor prenatale screening op T21 resulteert in het kleinste aantal foetussen met T21 die door de screening worden gemist. Daartegenover staat dat het aantal IVT's en het aantal vals-positieve testresultaten waarbij een IVT aan de zwangere vrouw wordt aangeboden, hoger is dan bij NIPT als secundaire test maar nog steeds veel lager is dan in de huidige situatie, en het verschil met NIPT als secundaire test klinisch niet relevant is.
 - Het gebruik van de NIPT als secundaire test, die volgt op een positieve CT, resulteert in de grootste vermindering van het aantal IVT's. Daartegenover staat dat niet noodzakelijk

méer foetussen met T21 worden geïdentificeerd door de screening en het aantal zal steeds geringer zijn in vergelijking met de NIPT als primaire test.

2. De toegevoegde waarde van de NIPT als secundaire test, in navolging van de CT, wordt beperkt door de relatief minder goede testperformantie van de CT, en meer specifiek van de echografie. De Raad raadt dus aan om deze beperking ten dele op te heffen door het verbeteren van de kwaliteit van het echografisch onderzoek.
3. De NIPT kan als eerstelijnstest worden ingevoerd voor prenatale screening op trisomie 21, gevolgd door een invasieve test in geval van een positieve uitslag.

In vergelijking met het huidige prenatale screenen voor trisomie is de invoering van NIPT aangewezen. Er wordt voorkeur gegeven aan de invoering van NIPT als primaire test in de prenatale screening. In vergelijking met de huidige prenatale screeningsmethode wordt het aantal zwangere vrouwen, onnodig doorverwezen voor een invasieve test op basis van een fout-positieve CT, drastisch verminderd en daarnaast worden er bijna geen foetussen met T21 meer gemist. De invoering van NIPT als secundaire test is een andere optie, maar een tweede keuze. In deze procedure daalt het aantal invasieve testen drastisch maar wordt de toegevoegde waarde van de NIPT als secundaire test in navolging van de CT beperkt door de relatief minder goede testperformantie van de CT, waardoor er eventueel nog meer foetussen met T21 prenataal niet worden geïdentificeerd.

4. NIPT kan de huidige technieken voor zwangerschapsopvolging, zoals het echografisch onderzoek, niet vervangen gezien NIPT enkel peilt naar enkele chromosoomafwijkingen. Daarnaast zijn er nog heel wat andere (o.a. ook niet-genetische) afwijkingen die tijdens een prenatale opvolging o.a. door middel van echografische screening kunnen worden vastgesteld.
5. Progressieve introductie: de introductie van de NIPT gebeurt best in fasen. Een pilootfase om alle aspecten van de invoering van NIPT grondig te kunnen evalueren is aangewezen.
6. De praktische randvoorwaarden voor de introductie van NIPT zijn:
 - trapsgewijs verlenen van informatie en genetische counseling:
 - de aanstaande moeders en ouders moeten toegang hebben tot behoorlijke informatie waarin de verschillende screeningstechnieken, hun beperkingen en mogelijkheden, die eruit voortvloeien, worden beschreven;
 - de mogelijkheid om genetische counseling te krijgen;
 - het bestaan van gestandaardiseerde regels i.v.m. de indicaties voor deze testen, alsook het voorschrijven ervan en de protocollen die daarvoor worden gebruikt;
 - een kwaliteitsborging voor het uitvoeren van de verschillende processen: de counseling, de laboratoriumtesten, de foetale echografie, de software voor de risicoberekening, de invasieve ingrepen;
 - dankzij continue opleiding en het opzetten van een accreditatieprogramma voor echoscopisten m.b.t. prenatale screening en door de terugbetaling te beperken tot testen uitgevoerd in geaccrediteerde centra;
 - een continue opleiding van de gynaecologen en het opzetten van een accreditatieprogramma voor het uitvoeren van IVT 's en het uitvoeren van de IVT in geaccrediteerde centra;
 - accreditatie voor genetische laboratoria die de NIPT in erkende genetische centra uitvoeren;
 - het bijscholen van huisartsen en specialisten over deze nieuwe technologieën;

- het jaarlijks registreren van het aantal uitgevoerde NIPT's, de daarvoor gehanteerde criteria, de klinische basisgegevens van de moeder, de testresultaten, de uitslag van de invasieve diagnostiek en opvolging tijdens de zwangerschap alsook bij de geboorte;
- een opvolgingssysteem is nodig om de gevolgen van de introductie van NIPT op de testperformantie en de gezondheidsuitkomsten op te volgen.

7. De deontologische en ethische randvoorwaarden voor de introductie van NIPT zijn:

- een billijke toegang tot deze nieuwe test, ongeacht de economische en culturele omgeving;
- de mogelijkheid voor de aanstaande moeder en ouders om de prenatale test te weigeren of om een de zwangerschap al dan niet uit te dragen, ongeacht hun keuze en het resultaat van deze test betreffende T21;
 - hierbij te beschikken over voldoende steun zonder dat het zorgsysteem druk uitoefent in dit beslissingsproces;
 - tenslotte, het wettelijk kader van zwangerschapsonderbreking in België in acht genomen.

4. REFERENTIES

Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012a;206(4):322 e1-5.

Ashoor G, Poon L, Syngelaki A, Mosimann B, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: effect of maternal and fetal factors. *Fetal Diagn Ther* 2012b;31(4):237-43.

Belgisch Koninkrijk. Koninklijk besluit van 14 december 1987 houdende vaststelling van de normen waaraan de centra voor menselijke erfelijkheid moeten voldoen. BS van 25 december 1987.

Belgisch Koninkrijk. Ministerieel besluit van 14 december 1988 houdende aanduiding van de erkende centra voor menselijke erfelijkheid. BS van 04 februari 1989.

Belgisch Koninkrijk. Ministerieel besluit van 21 april 1989 tot wijziging van het ministerieel besluit van 14 december 1988 houdende aanduiding van de erkende centra voor menselijke erfelijkheid. BS van 14 juni 1989.

Belgisch Koninkrijk. Wet betreffende de zwangerschapsafbreking, tot wijziging van de artikelen 348, 350, 351 en 352 van het Strafwetboek en tot opheffing van artikel 353 van hetzelfde Wetboek - 3 april 1990 – BS van 05.04.1990.

Belgisch Koninkrijk. Koninklijk besluit van 15 februari 1999 betreffende de kwalitatieve toetsing van de medische activiteit in de ziekenhuizen. BS van 25 maart 1999.

Belgisch Koninkrijk. Wet betreffende de rechten van de patient – 22 Augustus 2002 – BS van 26.09.2002.

Belgisch Koninkrijk. Ministerieel besluit van 26 november 2012 tot benoeming van de leden van het College van geneesheren voor het centrum voor menselijke erfelijkheid. BS van 13 december 2012.

Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(1):15-33.

Benn P, Borell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, Gross S, Johnson J, Maymon R, Norton M, Odibo A, Schielen P, Spencer K, Huang T, Wright D, Yaron Y. Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn* 2013;33(7):622-9.

Bertoli M, Biasini G, Calignano MT, Celani G, De Grossi G, Digilio MC, et al. Needs and challenges of daily life for people with Down syndrome residing in the city of Rome, Italy. *J Intellect Disabil Res* 2011;55(8):801-20.

Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. *Nat Med* 2012;18(7):1041-51.

Bianchi DW, Simpson JL, Jackson LG, Elias S, Holzgreve W, Evans MI, et al. Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY I data. *National*

Institute of Child Health and Development Fetal Cell Isolation Study. *Prenat Diagn* 2002;22(7):609-15.

Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014;370(9):799-808.

Boon EM, Faas BH. Benefits and limitations of whole genome versus targeted approaches for noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies. *Prenat Diagn* 2013;33(6):563-8.

Boormans EM, Birnie E, Wildschut HI, Schuring-Blom HG, Oepkes D, van Oppen CA, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification versus karyotyping in prenatal diagnosis: the M.A.K.E. study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;8:18.

Bull MJ. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011;128(2):393-406.

Canick JA, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations. *Prenat Diagn* 2012 Aug;32(8):730-4.

Chitayat D, Langlois S, Wilson RD. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(7):736-50.

Chiu RW, Chan KC, Gao Y, Lau VY, Zheng W, Leung TY, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(51):20458-63.

Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ* 2011;342:c7401.

Cirigliano V, Voglino G, Ordonez E, Marongiu A, Paz Canadas M, Ejarque M, et al. Rapid prenatal diagnosis of common chromosome aneuploidies by QF-PCR, results of 9 years of clinical experience. *Prenat Diagn* 2009;29(1):40-9.

Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé (2013). Questions éthiques associées au développement des tests génétiques foetaux sur sang maternel. Avis n°120.

Conseil de l'Europe. Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomedecine; 1997.

Cuckle H, Benn P, Pergament E. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(3):320-1.

Devers PL, Cronister A, Ormond KE, Facio F, Brasington CK, Flodman P. Noninvasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2013;22(3):291-5.

Deutscher Ethikrat. Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die Klinische Anwendung 2013.

Dhallan R, Guo X, Emche S, Damewood M, Bayliss P, Cronin M, et al. A non-invasive test for prenatal diagnosis based on fetal DNA present in maternal blood: a preliminary study. *Lancet* 2007;369(9560):474-81.

Down JLH. Observations on an ethnic classification of idiots. In: *London Hospital Reports* 1866;3:259-62.

Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R, Lu V, McCullough R, McCarthy E, Nygren AO, Dean J, Tang L, Hutchison D, Lu T, Wang H, Angkachatchai V, Oeth P, Cantor CR, Bombard A, van den Boom D. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(3):205. Epub 2011 Feb 18.

Evans MI, Andriole S. Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(2):164-8.

Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Anneren G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population. *Am J Med Genet A* 2013;161A(4):642-9.

Fairbrother G, Johnson S, 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(6):580-3.

Fan HC, Quake SR. Detection of aneuploidy with digital polymerase chain reaction. *Anal Chem* 2007;79:7576-9.

Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(42):16266-71.

Futch T, Spinosa J, Bhatt S, de Feo E, Rava RP, Sehnert AJ. Initial clinical laboratory experience in noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy from maternal plasma DNA samples. *Prenat Diagn* 2013;33(6):569-74.

Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaides KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(1):34-40.

Gregg AR, Gross SJ, Best RG, Monaghan KG, Bajaj K, Skotko BG, et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genet Med* 2013;15(5):395-8.

Guedj F, Bianchi DW. Noninvasive prenatal testing creates an opportunity for antenatal treatment of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2013;33(6):614-8.

Guedj F, Bianchi DW, Delabar JM. Prenatal treatment of Down syndrome: a reality? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26(2):92-103.

Haghiac M, Vora NL, Basu S, Johnson KL, Presley L, Bianchi DW, et al. Increased death of adipose cells, a path to release cell-free DNA into systemic circulation of obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(11):2213-9.

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: noninvasive prenatal test for increased risk of trisomy. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2013; publication no. 2013/35.

Hillman SC, Pretlove S, Coomarasamy A, McMullan DJ, Davison EV, Maher ER, et al. Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(1):6-14.

Huang X, Zheng J, Chen M, Zhao Y, Zhang C, Liu L, et al. Noninvasive prenatal testing of trisomies 21 and 18 by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2013.

Hui L, Bianchi DW. Recent advances in the prenatal interrogation of the human fetal genome. *Trends Genet* 2013;29(2):84-91.

Ingargiola I, Vaerman JL, Debieve F, Palgen G, Verellen-Dumoulin C, Hubinont C. Free fetal DNA concentration in maternal plasma during normal labour at term. *Prenat Diagn* 2003;23(13):1077-82.

Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT), a rapid HTA. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports vol. D/2013/10.273/xx.

Jiang J, Jing Y, Cost GJ, Chiang JC, Kolpa HJ, Cotton AM, et al. Translating dosage compensation to trisomy 21. *Nature* 2013;500(7462):296-300.

Lau TK1, Chen F, Pan X, Pooh RK, Jiang F, Li Y, Jiang H, Li X, Chen S, Zhang X. Noninvasive prenatal diagnosis of common fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma DNA sequencing. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(8):1370-4. Epub 2012 Feb 24.

Lejeune J, Turpin R & Gautier M. Mongolism; a chromosomal disease (trisomy). *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 1959;143:256-65.

Lo YM, Patel P, Wainscoat JS, Sampietro M, Gillmer MD, Fleming KA. Prenatal sex determination by DNA amplification from maternal peripheral blood. *Lancet* 1989;2(8676):1363-5.

Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350(9076):485-7.

Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 1998;62(4):768-75.

Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet* 1999;64(1):218-24.

Lo YM, Tsui NB, Chiu RW, Lau TK, Leung TN, Heung MM, et al. Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection. *Nat Med* 2007a;13(2):218-23.

Lo YM, Lun FM, Chan KC, Tsui NB, Chong KC, Lau TK, et al. Digital PCR for the molecular detection of fetal chromosomal aneuploidy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007b;104(32):13116-21.

Lwoffl L. Council of Europe adopts protocol on genetic testing for health purposes. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(11):1374-7.

Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353:2001-11.

McCabe LL, McCabe ER. Down syndrome : coercion and eugenics. *Genet Med* 2011;13(8): 708-10.

McNally E, Cambon-Thomsen A, Brazell C, Cassiman JJ, Kent A, Lindpaintner K, Lobato de Faria P, Niese D, Abbing HR, Solbakk JH, Tack H, Tambuyzer E, Weihrauch TR, Wendel E. 25 Recommendations on the ethical, legal and social implications of genetic testing. European Commission; 2004.

Internet: http://ec.europa.eu/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_en.pdf.

Mersy E, Smits LJ, van Winden LA, de Die-Smulders CE, South-East Netherlands NIPT Consortium, Paulussen AD, Macville MV, Coumans AB, Frints SG. Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1999 and 2012. *Hum Reprod Update* 2013; 19(4):318-29.

Morain S, Greene MF, Mello MM. A new era in noninvasive prenatal testing. *N Engl J Med* 2013;369(6):499-501.

Nicolaidis KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5):374. Epub 2012 Sep 19.

Nicolaidis KH, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, Gil MM. First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(1):41-50.

Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(2):137 e1-8.

Osborne CM, Hardisty E, Deverse P, Kaiser-Rogers K, Hayden MA, Goodnight W and Vora NL. Discordant noninvasive prenatal testing results in a patient subsequently diagnosed with metastatic disease. *Prenat Diagn* 2013;33(6):609-11.

Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med* 2011;13(11):913-20.

Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 2012;14(3):296-305.

Pan M, Li FT, Li Y, Jiang FM, Li DZ, Lau TK, et al. Discordant results between fetal karyotyping and non-invasive prenatal testing by maternal plasma sequencing in a case of uniparental disomy 21 due to trisomic rescue. *Prenat Diagn* 2013;33(6):598-601.

Potter BK, Avar D, Entwistle V, Kennedy C, Chakraborty P, McGuire M, et al. Ethical, legal, and social issues in health technology assessment for prenatal/preconceptional and newborn screening: a workshop report. *Public Health Genomics* 2009;12(1):4-10.

Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relative aux tests génétiques à des fins médicales (2008).

Internet : <http://conventions.coe.int/Treaty/FR/Treaties/Html/203.htm>

Reddy UM, Mennuti MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):167-73.

Robberecht C, Fryns JP, Vermeesch JR. Piecing together the problems in diagnosing low-level chromosomal mosaicism. *Genome Med* 2010;2(7):47.

Sehnert AJ et al. Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem*.2011;57(7):1042-9

Shaffer LG, Bui TH. Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145C(1):87-98.

Snijders RJ, Noble P, Sebina N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352(9125):343–6.

Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(12):1180-5.

Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4):319 e1-9.

Srinivasan A, Bianchi DW, Huang H, Sehnert AJ, Rava RP. Noninvasive detection of fetal subchromosome abnormalities via deep sequencing of maternal plasma. *Am J Hum Genet* 2013;92(2):167-76.

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet*. 1986;1(8493):1287-93.

Thompson & Thompson. *Genetics in Medicine*. Nussbaum Mc Innes Willard 7th ed. Saunders Elsevier; 2007.

Tong YK, Ding C, Chiu RW, Gerovassili A, Chim SS, Leung TY, et al. Noninvasive prenatal detection of fetal trisomy 18 by epigenetic allelic ratio analysis in maternal plasma: Theoretical and empirical considerations. *Clin Chem* 2006;52(12):2194-202.

Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down's syndrome. *Lancet* 1968;2(7561):220.

Vanakker O, Vilain C, Janssens K, Van der Aa N, Smits G, Bandelier C, Blaumeiser B, Bulk S, Caberg JH, De Leener A, De Rademaeker M, de Ravel T, Desir J, Destree A, Dheedene A,

Gaillez S, Grisart B, Hellin AC, Janssens S, Keymolen K, Menten B, Pichon B, Ravoet M, Revencu N, Rombout S, Staessens C, Van Den Bogaert A, Van Den Bogaert K, Vermeesch JR, Kooy F, Sznajer Y, Devriendt K. Implementation of genomic arrays in prenatal diagnosis : The Belgian approach to meet the challenges. *Eur J Med Genet* 2014 (14).

Varga O, Soini S, Kääriäinen H, Cassiman JJ, Nippert I, Rogowski W, Nys H, Kristoffersson U, Schmidtke J, Sequeiros J. Definitions of genetic testing in European legal documents. *J Community Genet* 2012;3(2):125-41.

Verweij EJ, van den Oever JM, de Boer MA, Boon EM, Oepkes D. Diagnostic accuracy of noninvasive detection of fetal trisomy 21 in maternal blood: a systematic review. *Fetal Diagn Ther* 2012;31(2):81-6.

Verweij EJ, Jacobsson B, van Scheltema PA, de Boer MA, Hoffer MJ, Hollemon D, et al. European non-invasive trisomy evaluation (EU-NITE) study: a multicenter prospective cohort study for non-invasive fetal trisomy 21 testing. *Prenat Diagn* 2013;33(10):996-1001.

Vetro A, Bouman K, Hastings R, McMullan DJ, Vermeesch JR, Miller K, et al. The introduction of arrays in prenatal diagnosis: a special challenge. *Hum Mutat* 2012;33(6):923-9.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7(11):1-77.

Wang Y, Zhu J, Chen Y, Lu S, Chen B, Zhao X, et al. Two cases of placental T21 mosaicism: challenging the detection limits of non-invasive prenatal testing. *Prenat Diagn* 2013;33(12):1207-10.

Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012;367(23):2175-84.

Williams C, Sandall J, Lewando-Hundt G, Heyman B, Spencer K, Grellier R. Women as moral pioneers? Experiences of first trimester antenatal screening. *Soc Sci Med* 2005 (9):1983-92.

Wisniewski K, Dalton AJ, McLachlan C, Wen GY, Wisniewski HM. Alzheimer's disease in Down's syndrome: Clinicopathologic studies. *Neurology* 1985;35:957-61.

Zhu JL, Obel C, Hasle H, Rasmussen SA, Li J, Olsen J. Social conditions for people with Down syndrome: a register-based cohort study in Denmark. *Am J Med Genet A* 2014;164A(1):36-41.

5. BIJLAGEN

De volgende bijlagen worden ter informatie meegedeeld door de Raad. De informatie in deze bijlagen maken integraal deel uit van het advies en worden ondersteund door de Raad.

BIJLAGE 1: De combinatie test.

De screening naar foetale aneuploidie in het eerste trimester kan gebeuren aan de hand van verschillende methodes. Vandaag wordt vooral gebruik gemaakt van de combinatie test. De berekening maakt gebruik van een combinatie van maternale, foetale en foeto-placentaire parameters:

- de maternale leeftijd;
- de dikte van de nuchale translucentie (de "nekplooi");
- de dosage van β -hCG (*human chorionic gonadotrophine*) en PAPP-A (*pregnancy associated placental protein-A*) in het maternale serum.

Maternale leeftijd: volgens het SPE rapport 2012 bedraagt de gemiddelde leeftijd van de Vlaamse zwangere bij de eerste partus 28 jaar. **15 %** van de zwangeren zijn ouder dan 35 jaar bij de partus, en screening voor aneuploidie via maternale leeftijd impliceert een screen positieve groep van 15 % voor een detectieratio voor Down syndroom van ongeveer **30 %**. Elke screen postieve patiënte zou hiervoor een invasieve procedure moeten ondergaan (amniocentese of vlokkentest). Het maternale leeftijdsrisico voor Down syndroom ligt ongeveer 30 % hoger op 12 weken zwangerschapsduur dan aterm te wijten aan het hogere percentage spontane zwangerschapsverlies. Dit dient in rekening te worden gebracht bij de risicoberekening.

De nuchale translucentie (NT): de accumulatie van een excessieve hoeveelheid subcutaan vocht in het eerste trimester van de zwangerschap werd in de laatste 20 jaar geassocieerd aan een verhoogde kans op Down syndroom. Het optimale tijdstip voor het echografisch opmeten van de NT ligt tussen 11 en 14 weken. De meting zelf beantwoordt aan een aantal strikte criteria. De foetale NT neemt toe met de kruin-romp-lengte (*crown-rump length*, CRL), is dus zwangerschapsduur afhankelijk, en wordt uitgedrukt in MoM (*multiple of the median*). Het voorkomen van chromosomale afwijkingen neemt toe met de dikte van de NT en bedraagt 7 %, 20 %, 50 % en 75 % voor NT diktes tussen P90 en P99 (3,5 mm), 3,5 en 4,4 mm, 5,5 en 6,4 mm en meer dan 8,5 mm respectievelijk. De individuele NT-meting wordt vergeleken met de normale waarde voor de betreffende CRL en uitgedrukt als een *likelihood* ratio: de hoogte van de distributie van de NT meting in Down syndroom zwangerschappen ten opzichte van de NT distributie in normale zwangerschappen. De *likelihood* ratio van de NT wordt vermenigvuldigd met het leeftijdsrisico om een verfijnder risico te verkrijgen.

Het gebruik van de maternale leeftijd, in associatie met NT meting in het eerste trimester resulteert in een sensitiviteit van 75 à 80 % voor 5 % vals-positieven.

Bij een normaal karyotype, verhoogt het risico op ernstige of lethale afwijkingen met een factor 15, 40 en 80 bij een NT meting van respectievelijk 3 mm, meer dan 3,5 mm en meer dan 4,5 mm.

Maternaal serum β -hCG en PAPP-A: aangezien er geen significante associatie bestaat tussen het gehalte van deze hormonen in de maternale circulatie en de dikte van de foetale NT, kunnen deze factoren in combinatie gebruikt worden om een meer efficiënte screening uit te werken. Concentraties van beide hormonen zijn zwangerschapsduur afhankelijk en worden derhalve uitgedrukt in MoM. In zwangerschappen met T21 bedragen de gemiddelde maternale serum β -hCG en PAPP-A concentraties respectievelijk ongeveer 2 en 0,7 maal de MoM waarde van zwangerschappen zonder T21. De impact van deze parameters worden ook via een *likelihood* ratio uitgedrukt.

Op te merken valt dat bepaalde maternale condities de waarden van deze hormonen in het serum kunnen beïnvloeden: correctiefactoren worden gebruikt voor maternaal overgewicht, roken, tweelingzwangerschap, een voorgeschiedenis van Down syndroom en hormonale stimulatie/substitutie bij fertiliteitsbehandeling.

Afhankelijk van de termijn waarop de biochemische analyses worden uitgevoerd verandert de SE van de biochemische merkers. Bij gelijktijdig uitvoeren van de NT meting en de biochemie rond 12 weken zwangerschapsduur (*one stop clinic assessment of risk*, OSCAR) bedraagt de SE ongeveer 90 % voor 5 % vals positieve resultaten.

Wanneer de biochemische analyse tussen 9 - 10 weken zwangerschapsduur wordt uitgevoerd, en de NT rond 12 weken, stijgt de detectie ratio tot 92 – 93 % voor het zelfde aantal screen positieven.

In een groot aantal centra in België wordt deze vorm van aneuploidie screening toegepast. Men wordt screen positief beschouwd bij een risico drempel van > 1/300.

Het risico op T21 wordt als volgt bekomen:

$$R_{\text{Syndroom van Down}} = R_{\text{maternale leeftijd}} \times LHR_{\text{NT}} \times LHR_{\beta\text{-hCG}} \times LHR_{\text{PAPP-A}}$$

R= risico

LHR= *likelihood ratio*

Een meer uitgebreide vorm van de combinatietest laat toe om door middel van extra echografische parameters de detectie ratio te verhogen, de screen positieven te verlagen of beide.

Deze zeer gevoelige echografische parameters zijn de **afwezigheid of hypoplasie van het neusbotje**, de **verhoogde impedantie in de ductus venosus en tricuspid regurgitatie** welke in respectievelijk 60, 65 en 55 % van de foetussen met T21 en slechts in 2,5, 3 en 1,0 % van de foetussen zonder T21 voorkomen.

Incorporatie van deze parameters in de screening verhoogt de sensitiviteit tot 93 – 96 % voor een daling van de screen positieven tot 2,5 %. De evaluatie van elk van deze parameters vergt een extra training, waardoor hun gebruik slechts in een beperkt aantal echocentra accuraat wordt uitgevoerd.

De risicoberekening wordt uitgevoerd in hiervoor ontwikkelde software en vereist in sommige gevallen een accreditering voor zowel de echografische als de biochemische component.

Knelpunten bij de risicoberekening kunnen zijn:

- niet correcte echografische zwangerschapsduur bepaling;
- slechte CRL meting;
- niet correcte NT meting (slechte meting, onjuiste criteria);
- incorrect inschatten van neusbot, tricuspid regurgitatie;
- onvoldoende biochemische stalen.

Knelpunten bij het weglaten van het echografisch onderzoek:

- incorrecte zwangerschapsduur bepaling voor de biochemie;
- identificatie van hoog risico groep voor de ontwikkeling van structurele afwijkingen, syndromen en foetale sterfte.

Het opsporen van congenitale afwijkingen in een laag risico populatie heeft een lage SE en SP. Dit is vooral te wijten aan de grote verscheidenheid in congenitale malformaties en de lage prevalentie. Een *allround* gynaecoloog wordt tijdens zijn loopbaan maar met enkele van deze afwijkingen geconfronteerd, en dient derhalve zeer alert te zijn bij het echografisch onderzoek. Het identificeren en isoleren van een risicogroep waarin meer frequent afwijkingen worden gevonden, verhoogt de kans op detectie.

Het niet meer standaard uitvoeren van een eerste trimester echografische screening resulteert in een verminderde kans om andere ernstige en/of lethale afwijkingen op te sporen. In functie van de dikte van de NT en in afwezigheid van chromosomale afwijkingen neemt de kans op een ernstige congenitale afwijking snel toe: van 2,5 % bij een NT tussen P95 en P99, tot meer dan 45 % in de groep met een NT meer dan 6,5 mm. Een NT \geq P99 laat toe om met gericht echografisch onderzoek 30 % tot 36 % van de congenitale hartafwijkingen op te sporen.

Daarnaast is er een 10 % kans op een genetisch syndroom, waarvan het Noonan syndroom het vaakst voorkomt.

Dus een gestoorde NT meting is een indicatie voor een derdelijns echografische exploratie van de foetus.

Referenties

Bakker M, Pajkrt E, Bilardo CM. Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan: What next? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014;28(3):355-66.

Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn 2011;31(1):7-15.

Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening. Semin Fetal Neonatal Med 2013. Internet : <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2013.11.013>

Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaidis KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. Am J Obstet Gynecol 2005;192(4):1005-21.

BIJLAGE 2: Scenario's

- 100.000 zwangerschappen (1^{ste} Trim)
- Prevalentie T21 (Trim 1): 0,0024 (1/416)
- IVT abortiecijfer: 0,010

SCENARIO 1: cut-off voor een positieve test: p(T21): 1/300

type test	test performantieparameters			
	SE	SP	PPV	NPV
CT	0,7254	0,9503	0,0339	0,9993

testresultaat	diagnostiek			totaal
	T21 positief	T21 negatief		
CT	T21 positief	174	4.958	5.132
	T21 negatief	66	94.802	94.868
	totaal	240	99.760	100.000

parameter	
aantal invasieve testen	5.132
aantal T21	174
aantal iatrogene abortussen	51
aantal vermijdbare abortussen	50
detectie:abortus ratio	3,39
p (T21 negatieve combinatietest)	0,000695

CT = combinatietest; NIPT: niet-invasieve prenatale test; SE = sensitiviteit; SP = specificiteit; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value

SCENARIO 1A: cut-off voor een positieve test: p(T21): 1/300

type test	test performantieparameters			
	SE	SP	PPV	NPV
CT	0,8500	0,9503	0,0395	0,9996

testresultaat	diagnostiek			totaal
	T21 positief	T21 negatief		
CT	T21 positief	204	4.958	5.162
	T21 negatief	36	94.802	94.838
	totaal	240	99.760	100.000

parameter	
aantal invasieve testen	5.162
aantal T21	204
aantal iatrogene abortussen	52
aantal vermijdbare abortussen	50
detectie:abortus ratio	3,95
p (T21 negatieve combinatietest)	0,000380

SCENARIO 1B: cut-off voor een positieve test: p(T21): 1/300 - CT van hoge kwaliteit

type test	test performantieparameters			
	SE	SP	PPV	NPV
CT	0,91	0,975	0,0805	0,9998

testresultaat	diagnostiek			totaal
	T21 positief	T21 negatief		
CT	T21 positief	218	2.494	2.712
	T21 negatief	22	97.266	97.288
	totaal	240	99.760	100.000

parameter	
aantal invasieve testen	2.712
aantal T21	218
aantal iatrogene abortussen	27
aantal vermijdbare abortussen	25
detectie:abortus ratio	8,05
p (T21 negatieve combinatietest)	0,000222022

CT = combinatietest; NIPT: niet-invasieve prenatale test; SE = sensitiviteit; SP = specificiteit; PPV = *positive predictive value*; NPV = *negative predictive value*

SCENARIO 2: prenatale screening: CT (cut-off $\geq 1/300$) + NIPT

type test	test performantieparameters			
	SE	SP	PPV	NPV
CT	0,7254	0,9503	0,0339	0,9993
NIPT	0,993	0,9984	0,955801	0,955801
NIPT na positieve CT	0,720833	0,99992	0,955801	0,999329

testresultaat	diagnostiek			totaal
	T21 positief	T21 negatief		
CT	T21 positief	174	4.958	5.132
	T21 negatief	66	94.802	94.868
	totaal	240	99.760	100.000
NIPT	T21 positief	173	8	181
	T21 negatief	1	4.950	4.951
	totaal	174	4.958	5.132
NIPT na positieve CT	T21 positief	173	8	181
	T21 negatief	67	99.752	99.819
	totaal	240	99.760	100.000

parameter	SCEN1	SCEN2	verschil SCEN 2 - 1
aantal invasieve testen	5.132	181	-4.951
aantal T21	174	173	-1
aantal iatrogene abortussen	51	2	
aantal vermijdbare abortussen	50	0	
detectie:abortus ratio	3,39	86:1	
p (T21 negatieve combinatietest)	0,000695	0,000671215	

CT = combinatietest; NIPT: niet-invasieve prenatale test; SE = sensitiviteit; SP = specificiteit; PPV = *positive predictive value*; NPV = *negative predictive value*

SCENARIO 3: prenatale screening: CT (cut-off $\geq 1/600$) + NIPT

type test	test performantieparameters			
	SE	SP	PPV	NPV
CT	0,80989	0,9088	0,0209	0,9995
NIPT	0,993	0,9984	0,932367	0,99989
NIPT na positieve CT	0,804167	0,99986	0,932367	0,999529

testresultaat	diagnostiek			totaal
	T21 positief	T21 negatief		
CT	T21 positief	194	9.098	9.292
	T21 negatief	46	90.662	90.708
	totaal	240	99.760	100.000
NIPT	T21 positief	193	14	207
	T21 negatief	1	9.084	9.085
	totaal	194	9.098	9.292
NIPT na positieve CT	T21 positief	193	14	207
	T21 negatief	47	99.746	99.793
	totaal	240	99.760	100.000

parameter	SCEN1	SCEN3	verschil SCEN 3 - 1
aantal invasieve testen	5.132	207	-4.925
aantal T21	174	193	19
aantal iatrogene abortussen	51	2	
aantal vermijdbare abortussen	50	0	
detectie:abortus ratio	3,39	96:1	
p (T21 negatieve combinatietest)	0,000695	0,000470975	

CT = combinatietest; NIPT: niet-invasieve prenatale test; SE = sensitiviteit; SP = specificiteit; PPV = *positive predictive value*; NPV = *negative predictive value*

SCENARIO 4: prenatale screening: CT (cut-off $\geq 1/1200$) + NIPT

type test	test performantieparameters			
	SE	SP	PPV	NPV
CT	0,8521	0,8449	0,0130	0,9996
NIPT	0,993	0,9984	0,890351	0,999871
NIPT na positieve CT	0,845833	0,999749	0,890351	0,999629

testresultaat	diagnostiek			totaal
	T21 positief	T21 negatief		
CT	T21 positief	205	15.473	15.677
	T21 negatief	35	84.287	84.323
	totaal	240	99.760	100.000
NIPT	T21 positief	203	25	228
	T21 negatief	2	15.448	15.450
	totaal	205	15.473	15.677
NIPT na positieve CT	T21 positief	203	25	228
	T21 negatief	37	99.735	99.772
	totaal	240	99.760	100.000

parameter	SCEN1	SCEN4	verschil SCEN 4 - 1
aantal invasieve testen	5.132	228	-4.904
aantal T21	174	203	29
aantal iatrogene abortussen	51	2	
aantal vermijdbare abortussen	50	0	
detectie:abortus ratio	3,39	102:1	
p (T21 negatieve combinatietest)	0,000695	0,000370846	

CT = combinatietest; NIPT: niet-invasieve prenatale test; SE = sensitiviteit; SP = specificiteit; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value

SCENARIO 5: prenatale screening: CT van hoge kwaliteit (cut-off $\geq 1/300$) + NIPT

type test	test performantieparameters			
	SE	SP	PPV	NPV
CT	0,910	0,975	0,0804	0,9998
NIPT	0,993	0,9984	0,981818	0,981818
NIPT na positieve CT	0,9	0,99996	0,981818	0,999759

testresultaat	diagnostiek			totaal
	T21 positief	T21 negatief		
CT	T21 positief	218	2.494	2.712
	T21 negatief	22	97.266	97.288
	totaal	240	99.760	100.000
NIPT	T21 positief	216	4	220
	T21 negatief	2	2.490	2.492
	totaal	218	2.494	2.712
NIPT na positieve CT	T21 positief	216	4	220
	T21 negatief	24	99.756	99.780
	totaal	240	99.760	100.000

parameter	SCEN1	SCEN5	verschil SCEN 5 - 1
aantal invasieve testen	5.132	220	-4.912
aantal T21	174	216	42
aantal iatrogene abortussen	51	2	
aantal vermijdbare abortussen	50	0	
detectie:abortus ratio	3,39	108:1	
p (T21 negatieve combinatietest)	0,000695	0,000240529	

CT = combinatietest; NIPT: niet-invasieve prenatale test; SE = sensitiviteit; SP = specificiteit; PPV = *positive predictive value*; NPV = *negative predictive value*

SCENARIO 6: prenatale screening: Primaire NIPT

type test	test performantieparameters			
	SE	SP	PPV	NPV
NIPT	0,993	0,9984	0,59799	0,99998

testresultaat	diagnostiek			totaal
	T21 positief	T21 negatief		
NIPT	T21 positief	238	160	398
	T21 negatief	2	99.600	99.602
	totaal	240	99.760	100.000

parameter	SCEN1	SCEN6	verschil SCEN 6 - 1
aantal invasieve testen	5.132	398	-4.734
aantal T21	174	238	64
aantal iatrogene abortussen	51	4	
aantal vermijdbare abortussen	50	2	
detectie:abortus ratio	3,39	60:1	
p (T21 negatieve combinatietest)	0,000695	0,000020080	

CT = combinatietest; NIPT: niet-invasieve prenatale test; SE = sensitiviteit; SP = specificiteit; PPV = *positive predictive value*; NPV = *negative predictive value*

BIJLAGE 3 : GLOSSARIUM

DNA (desoxyribonucleïnezuur): Dit molecuule codeert de genen die verantwoordelijk zijn voor de structuur en functie van levende organismen en staat in voor de overdracht van genetische informatie van generatie naar generatie.

Celvrij foetaal DNA (*cell-free foetal-cff-DNA*, cffDNA): fragment vrij DNA van foetale en/of placentaire oorsprong aanwezig in het maternale plasma na centrifugeren bij hoge snelheid. Vrij DNA bevindt zich in microdeeltjes die het beschermen tegen afbraak. Op te merken valt dat het celvrij DNA (*cell-free DNA* – cfDNA) ook aanwezig is in het lichaamsvocht van vrouwen die niet zwanger zijn. Dit is uitgebreid onderzocht in de oncologie.

Vruchtwaterpunctie: opzuigen van vruchtwater met een echogeleide naald. Gewoonlijk wordt tussen 15 en 20 weken zwangerschap 10- 20 ml vruchtwater uit de baarmoeder gehaald. De amniocyten in het vruchtwater worden gekweekt en gebruikt om het karyotype van de foetus te bepalen.

Aneuploidie: alle gevallen waarin het aantal chromosomen geen exact meervoud is van dat van een normale gameet met één exemplaar van elk chromosomenpaar. Bij de mens is het haploïde aantal 23. De meest voorkomende vormen van aneuploidie bij de mens zijn trisomie (aanwezigheid van een extra chromosoom) en monosomie (ontbreken van één enkel chromosoom).

RNA (ribonucleïnezuur): nucleïnezuur gevormd vanaf een kopie van het DNA en dat ribose in de plaats van desoxyribose bevat. Men maakt een onderscheid tussen messenger RNA, transfer RNA en ribosomaal RNA.

Vlokkentest: invasieve ingreep gebruikt voor prenatale diagnostiek tijdens de 11e week van de zwangerschap. De chorionvilli worden transcervicaal of transabdominaal afgenomen onder geleide van een echografie.

CGH-array (*comparative genomic hybridization*, vergelijkende genomische hybridisatie) - **DNA-microarrays**: techniek voor de identificatie van minuscule afwijkingen in het aantal en de structuur van chromosomen (deleties - duplicaties). In de prenatale geneeskunde, wordt deze techniek vooralsnog enkel op een invasieve afname uitgevoerd.

Chromosoom: kleine staafvormige structuur in de celkern. De chromosoom bevat chromatine en draagt de genetische informatie (DNA).

Genetische counseling: het geven van informatie en hulpverlening aan mensen met een afwijking of familieleden met een verhoogd risico van een mogelijk genetische aandoening. Tijdens de consultatie wordt informatie gegeven over de gevolgen van de aandoening, de kans op het ontwikkelen of het doorgeven ervan en de manieren waarop de aandoening kan worden voorkomen, behandeld of verbeterd.

Cytogenetica: studie van de menselijke chromosomen en chromosoomafwijkingen. Dit gebeurt al vele jaren door microscopisch onderzoek van de chromosomen. Nu wordt het chromosoomonderzoek meestal aan de hand van moleculaire technieken (zie CGH-array) verricht.

Deletie: verloren gaan van een DNA-sequentie uit het chromosoom Deze sequentie kan variëren in grootte: het kan gaan om één enkele base of een groot stuk chromosoom.

Genetische screening: bevolkingsonderzoek om personen te identificeren die een bepaalde aandoening hebben of zouden kunnen ontwikkelen of doorgeven.

Genetische diagnose: identificeren van een ziekte of aandoening door chromosoom- of genonderzoek. Er moet een onderscheid worden gemaakt tussen genetische diagnostiek en klinische diagnostiek. In de klinische diagnostiek wordt een ziekte geïdentificeerd door onderzoek van de symptomen.

Duplicatie: extra DNA-sequentie in het chromosoom. Deze sequentie kan variëren in grootte: het kan gaan om één enkele base of een groot stuk chromosoom.

Gameet: geslachtscel met een haploïd aantal chromosomen, namelijk een eicel bij de vrouw en een zaadcel bij de man.

Genoom: volledige DNA-sequentie met het geheel van erfelijke informatie.

Haploïde: het aantal chromosomen in een normale gameet, namelijk 23 chromosomen bij de mens.

Hybridisatie: complementair samenvoegen van twee verschillende DNA-strengen of van een RNA-streng en een DNA-streng.

Microdeletie: submicroscopische chromosomale deletie die door moleculaire cytogenetica wordt waargenomen.

Microduplicatie: submicroscopische chromosomale duplicatie die door moleculaire cytogenetica wordt waargenomen.

Mozaïcisme: situatie waar er twee of meer cellijnen bestaan afkomstig van één en dezelfde zygoet maar verschillend vanuit genetisch oogpunt als gevolg van non-disjunctie of post-zygote mutatie.

Non-disjunctie: tijdens de celdeling loopt de normale splitsing van de chromosomen mis, met als gevolg een onevenwichtig aantal chromosomen (zoals het geval is bij trisomie 21).

Nucleotide: molecule bestaand uit een amine-base, een suiker met 5 koolstofatomen en een fosfaatgroep. Nucleïnezuur is een polymeer van een groot aantal nucleotiden.

PCR (*Polymerase Chain Reaction*, polymerasekettingreactie): met een specifieke techniek uitgevoerde DNA-amplificatie voor het onderzoek van uiterst kleine hoeveelheden DNA.

Polymerase: enzym dat een nieuwe DNA-streng kan maken.

Sequencing: methode om de nucleotidevolgorde van het DNA-molecule te bepalen.

Trisomie: aanwezigheid van 3 exemplaren van een specifiek chromosoom.

Zygote: een bevruchte eicel.

6. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de benoemde deskundigen van de HGR alsook de leden van het Bureau en het College zijn beschikbaar op onze website (link: [samenstelling en werking](#)).

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

AERTGEERTS Bert	Huisartsengeneeskunde	KUL
ANTOINE-POIREL H��l��ne	Humane genetica, oncogenetica	UCL
BLAUMEISER Bettina	Genetica, gynaecologie	UZA, College van geneesheren voor het centrum voor menselijke erfelijkheid
CASSIMAN Jean-Jacques	Humane genetica	KUL
DAELEMANS Caroline	Prenatale diagnostiek	Hôpital St. Pierre
DE CATTE Luc	Gynaecologie, prenatale diagnostiek	KUL, VVOG
DE SUTTER Petra	Gynaecologie, reproductieve geneeskunde	UGent
DE THIBAUT DE BOESINGHE Leopold	Oncologie, bio-ethiek	UGent
FLAMION Bruno	<i>Pharmacogenomics</i>	UNamur
HAUFROID Vincent	<i>Pharmacogenomics</i>	UCL
HORION Marc	Prenatale diagnostiek	ULg
HUBINONT Corinne	Gynaecologie, prenatale diagnostiek	UCL, GGOLFB
HULSTAERT Frank	Geneeskunde	KCE
LEGIUS Eric	Humane genetica	KUL
LIEBAERS Inge	Medische genetica	VUB
MORTIER Geert	Medische genetica	UZA
NEYT Matthias	Gezondheidseconomie	KCE
PESTIAUX Dominique	Huisartsengeneeskunde	UCL
VAN NEROM Anne	<i>in vitro</i> diagnostiek	WIV
VAN OYEN Herman	Epidemiologie, <i>Public Health Genomics</i>	WIV
VANDENBULCKE Marc	Epidemiologie, <i>Public Health Genomics</i>	WIV
VERELLEN-DUMOULIN Christine	Humane genetica, bio-ethiek	UCL, IPG

Het voorzitterschap werd verzekerd door Herman VAN OYEN en het wetenschappelijk secretariaat door Anouck WITTERS et Roland HÜBNER.

De algemene belangenverklaringen van de experts en de samenstelling van het College zijn beschikbaar op onze website (link: [Belangenconflicten](#)).

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federale dienst die deel uitmaakt van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van volksgezondheid en van leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR neemt geen beleidsbeslissingen, noch voert hij ze uit, maar hij probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijk kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten, en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingorgaan). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

De adviezen van de werkgroepen worden voorgelegd aan het College. Na validatie worden ze overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van volksgezondheid en worden de openbare adviezen gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar doelgroepen onder de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

De HGR is ook een actieve partner binnen het in opbouw zijnde EuSANH netwerk (*European Science Advisory Network for Health*), dat de bedoeling heeft adviezen uit te werken op Europees niveau.

Indien U op de hoogte wil blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kan U een mailtje sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.