Maastricht University

Zoeken naar ‘nevenbevindingen’?

Citation for published version (APA):

Dondorp, W. J., de Wert, G. M. W. R., & Ploem, C. M. C. (2022). Zoeken naar ‘nevenbevindingen’? Uitbreiding NIPT moet zorgvuldiger. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, *166*, Article D6802. https://www.ntvg.nl/artikelen/zoeken-naar-nevenbevindingen

Document status and date:
Published: 12/07/2022

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Document license:
Taverne

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 27 Apr. 2024

DISCLAIMER

Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Zoeken naar 'nevenbevindingen'?

Uitbreiding NIPT moet zorgvuldiger

Wybo J. Dondorp, Guido M.W.R. de Wert en M.C. (Corrette) Ploem

Samenvatting

In de context van onderzoek (TRIDENT-2) krijgen zwangere vrouwen die deelnemen aan prenatale screening op trisomie 21, 18 en 13 met de niet-invasieve prenatale test (NIPT), de mogelijkheid om desgewenst ook over eventuele nevenbevindingen te worden geïnformeerd. In een recent advies heeft de Gezondheidsraad aanbevolen die mogelijkheid te handhaven, maar voortaan alleen die nevenbevindingen aan de zwangere te rapporteren die zeer waarschijnlijk ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid van het kind. Er is inmiddels een werkgroep ingesteld om daarvoor een richtlijn te schrijven. In dit artikel betogen wij dat actief zoeken naar gewenste 'nevenbevindingen' in feite neerkomt op uitbreiding van de screening en dat de rechtvaardiging van deze keuze tot nu toe ontbreekt. Een kernvraag is of de voordelen van die uitbreiding opwegen tegen het nadeel dat dan onvermijdelijk ook uitkomsten worden gegenereerd die niet bijdragen aan het doel van de screening: het verschaffen van zinvolle reproductieve keuzes.

De huidige NIPT-regeling loopt af. Hoe moet het nieuwe aanbod van de niet-invasieve prenatale test eruit gaan zien en vooral: welke plaats moeten 'nevenbevindingen' daarin krijgen? Daar is nog niet zorgvuldig genoeg naar gekeken, betogen de auteurs van dit artikel.

Sinds 2017 krijgen alle zwangere vrouwen in Nederland het aanbod van de niet-invasieve prenatale test (NIPT), gericht op de vroege opsporing van de syndromen van Down (trisomie 21), Edwards (trisomie 18) en Patau (trisomie 13). Voorlopig gaat het om wetenschappelijk onderzoek (de TRIDENT-2-studie), waarbij een genoombrede test wordt gebruikt en vrouwen desgewenst ook over eventuele 'nevenbevindingen' worden geïnformeerd.[1] In de afgelopen jaren heeft dit onderzoek belangrijke gegevens opgeleverd, waarvoor internationaal veel belangstelling is.

Kort geleden verscheen een overzicht van de aard en klinische betekenis van die 'nevenbevindingen' (zie kader). Behalve om klinisch relevante, vaak ernstige afwijkingen bij de foetus en – in zeldzame gevallen ernstige – ziekte bij de moeder, kan het gaan om een afwijking die alleen terug te vinden valt in de placenta. De TRIDENT-data laten zien dat er dan sprake is van een verhoogd risico op een ongunstige uitkomst van de zwangerschap voor moeder of kind. Uit het onderzoek blijkt ook dat het niet altijd lukt om de oorzaak van de afwijkende NIPT-uitslag te achterhalen.[2]

Vooruitlopend op het besluit tot continuering na afloop van de onderzoeksperiode (1 april 2023), wilde de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport weten of de keuze om wel of niet over 'nevenbevindingen' te worden geïnformeerd onderdeel van het NIPT-aanbod zou moeten blijven. In zijn advies van juli 2020 heeft de Gezondheidsraad die vraag bevestigend beantwoord, op voorwaarde dat het gaat om bevindingen die zeer waarschijnlijk ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid van het kind.[3] Een werkgroep van de betrokken beroepsgroepen en organisaties is bezig daarvoor een richtlijn op te stellen.[4]

In deze bijdrage betogen we dat van nevenbevindingen in de strikte zin van het woord geen sprake is, en dat het gebruik van die term aan het oog onttrekt dat het hier in feite gaat om een uitbreiding van de scope van de screening.

Nevenbevindingen of 'additional findings'?

Er is geen principiële reden om de scope van de NIPT te beperken tot de genoemde 3 chromosoomafwijkingen.[5] Veel andere aandoeningen zijn immers niet minder ernstig. Waarom is er dan nog niet voor gekozen om het aantal doelwitaandoeningen uit te breiden? Dat hangt samen met de criteria voor verantwoorde screening. Idealiter moet voor elke in de screening op te nemen aandoening vaststaan dat de test voldoende betrouwbaar is en duidelijk zijn welk klinisch beeld bij een positieve uitslag te verwachten valt. Vervolgens moet worden beoordeeld of de voordelen van het opsporen ervan opwegen tegen de bij screening altijd ook aanwezige nadelen.[5]

Bij medische tests zijn er vaak 'nevenbevindingen', dat wil zeggen: niet-gezochte testuitkomsten die geen antwoord geven op de

vraag die de reden vormde voor de test.[6] Nevenbevindingen kunnen zinvolle informatie opleveren, maar ze kunnen ook nadelig uitpakken, bijvoorbeeld als de gezondheidsimplicaties onduidelijk zijn. De Gezondheidsraad en de European Society of Human Genetics pleitten daarom eerder voor minimalisering van nevenbevindingen als uitgangspunt bij de testkeuze of bij het hanteren van analysefilters, een algoritme dat een deel van de testresultaten maskeert nog vóór ze beschikbaar komen voor analyse.[6-8]
Er zijn 2 mogelijke redenen om van dat uitgangspunt af te wijken. Om te beginnen kan een bredere test nodig zijn voor een goede beoordeling van de testuitslag voor de ziekten waarnaar men op zoek was. Bij de vergunningverlening voor TRIDENT-2 stelde de Gezondheidsraad als voorwaarde dat het onderzoeksconsortium zou uitzoeken of dat hier het geval was.[9] Dat is inmiddels gebeurd en voor de kwaliteit van de test op de 3 trisomieën blijkt het gebruik van een analysefilter geen verschil te maken.[10]
Een tweede mogelijke reden is dat men de extra uitkomsten, nu men toch aan het screenen is, eenvoudigweg niet zou willen missen. Dat is precies de redenering van de Gezondheidsraad in zijn advies uit 2020. Een citaat daaruit: 'Naast trisomie 21, 18 en 13 bestaan er ook andere ernstige chromosomale afwijkingen die zwangere vrouwen, wanneer zij daarvan kennis hebben, reproductieve handelingsopties kunnen bieden [en die dus] in principe binnen de doelstelling van prenatale screening [passen]'.[3] Daarom zouden zwangeren de keuze moeten houden om over dergelijke uitkomsten te worden geïnformeerd. Bij degenen die daarvoor kiezen zal de test ook in de toekomst zonder filter worden uitgevoerd, net als nu bij TRIDENT-2 het geval is.
Ons punt is: het openzetten van het filter wordt gerechtvaardigd met verwijzing naar het belang van wat goed beschouwd helemaal geen nevenbevindingen ('incidental findings') zijn, maar actief gezochte aanvullende testuitkomsten ('additional findings' of 'secondary findings').[8] Daarmee wordt in feite de scope van het testaanbod uitgebreid. In hun recente internationale publicatie over de klinische impact van screening met een genoombrede NIPT doen de TRIDENT-onderzoekers daar trouwens niet geheimzinnig over. Niet alleen spreken ze consequent van 'additional findings', ook laten ze geen misverstand bestaan over de aard van de keuze die Nederlandse deelneemsters aan de NIPT sinds 2017 krijgen voorgelegd: 'either full screening or screening solely for common trisomies'.[2] Beter valt niet uit te drukken dat de screening inmiddels gericht is op alle aandoeningen die met een brede NIPT zijn op te sporen.
Is dat een probleem? Die uitbreiding op zichzelf misschien niet, maar wel dat ze gebeurt zonder de expliciete verantwoording en onderbouwing die nodig is voor zo'n ingrijpende aanpassing van een landelijk screeningsprogramma.[11-13]

Wegen de voordelen op tegen de nadelen?

Een belangrijk element van die verantwoording is of de voordelen van bredere screening opwegen tegen de nadelen. De voordelen, in termen van uitkomsten die op tijd zijn gevonden voor zinvolle handelingsopties en die anders zouden zijn gemist, worden gespecificeerd in de al aangehaalde recente publicatie van het TRIDENT-consortium (zie kader).[2]
Dat er ook nadelen zijn, blijkt wel uit het advies van de Gezondheidsraad om niet alle 'nevenbevindingen' van een ongefilterde NIPT aan de zwangere vrouw te rapporteren. Afwijkingen die bij de foetus worden teruggevonden zouden uitsluitend moeten worden gerapporteerd als het gaat om bevindingen die zeer waarschijnlijk ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid van het kind.[3]
Afwijkende uitkomsten waarvoor dat niet geldt, leiden eerder tot onzekerheid en onmogelijke keuzes dan tot zinvolle reproductieve handelingsopties en passen daarom niet in de doelstelling van de screening. Omdat het niet mogelijk is het filter slechts open te zetten voor gewenste 'nevenbevindingen' bij andere chromosomen dan 21, 18 of 13, zullen ook die ongewenste uitkomsten worden gegenereerd: dat is dan de onvermijdelijke bijvangst van een bredere screening met ongefilterde NIPT. Niet-rapporteren voorkomt dat de zwangere met die ongewenste uitkomsten en de gevolgen ervan wordt geconfronteerd, maar het betekent wel dat professionals meer over de zwangerschap weten dan ze haar mogen vertellen. Dat maakt het een ongemakkelijke uitweg uit het probleem, zeker als niet uit te sluiten valt dat er toch iets met de foetus of de zwangerschap aan de hand is.
De TRIDENT-onderzoekers rapporteren dat ongeveer de helft van de additionele bevindingen wordt veroorzaakt door een chromosoomafwijking in de placenta ('confined placental mosaicism' of CPM). De foetus heeft die afwijking dan niet, maar wel is er een statistisch significant verhoogd risico op pre-eclampsie – een mogelijk ernstige maternale complicatie – en andere ongunstige zwangerschapsuitkomsten, zoals vroeggeboorte, laag geboortegewicht, geplande keizersnede. Die relatie werd al eerder vermoed, maar kon met de TRIDENT-data voor het eerst worden aangetoond. De onderzoekers bepleiten om bij alle zwangerschappen met CPM de placentaire functie en de foetale groei nauwgezet te volgen en de zwangere te adviseren acetylsalicylzuur te slikken om de kans op pre-eclampsie te verkleinen.[2]
Het zojuist genoemde criterium van de Gezondheidsraad voor het rapporteren van 'nevenbevindingen' houdt (nog) geen rekening met de klinische relevantie van CPM-uitslagen. De vraag is of dat niet voor de hand zou liggen: zijn dit niet ook uitkomsten die je niet zou willen missen? Maar dan verandert behalve de scope ook het doel van de screening. Dat is dan niet langer alleen het mogelijk maken van reproductieve keuzes waaronder zwangerschapsafbreking, maar ook het bevorderen van een gezonde zwangerschapsuitkomst voor moeder en kind. Daar is misschien veel voor te zeggen, maar het betekent onvermijdelijk dat de

informatie en de counseling nog weer complexer wordt.[14]

De koninklijke weg

Wegen de voordelen van het openzetten van het filter op tegen de mogelijke nadelen? Wij sluiten niet uit dat dat zo is, maar constateren dat die afweging ontbreekt in het advies van de Gezondheidsraad. De noodzaak daartoe wordt aan het oog onttrokken doordat het advies wordt gepresenteerd in termen van het al dan niet rapporteren van 'nevenbevindingen', terwijl het in feite neerkomt op uitbreiding van de screening. Zolang een expliciete rechtvaardiging van die stap ontbreekt, komt de opdracht aan de eerder genoemde werkgroep te vroeg. Eerst moet duidelijk zijn dat het aanbieden van een ongefilterde NIPT voldoet aan de voorwaarden van het normatieve kader voor verantwoorde (reproductieve) screening. Relevante informatie voor die beoordeling zal binnenkort beschikbaar komen in de aangekondigde publicatie van het TRIDENT-consortium over de psychosociale impact van verschillende soorten uitkomsten van een genoombrede NIPT. Vervolgens kan de minister besluiten de geldende vergunning voor prenatale screening onder de Wet op het bevolkingsonderzoek (Wbo) overeenkomstig aan te passen. Dat is niet alleen de koninklijke, maar ook de meest zorgvuldige weg.

— Online artikel en reageren op ntvg.nl/D6802
— Maastricht University, onderzoeksscholen CAPHRI en GROW, afd. Health, Ethics & Society: prof.dr. W.J. Dondorp, ethicus; prof.dr. G.M.W.R. de Wert, ethicus. Amsterdam UMC, afd. Ethiek, Recht en Humaniora: prof.mr. M.C. Ploem, gezondheidsjurist.
— Contact: W.J. Dondorp (w.dondorp@maastrichtuniversity.nl)
— Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
— Aanvaard op 29 juni 2022
— Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2022;166:D6802

Literatuur

1. Van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE, et al; Dutch NIPT Consortium. TRIDENT-2: National implementation of genome-wide non-invasive prenatal testing as a first-tier screening test in the Netherlands. Am J Hum Genet. 2019;105:1091-1101. doi:10.1016/j.ajhg.2019.10.005. Medline
2. Van Prooyen Schuurman L, Sistermans EA, Van Opstal D, et al; Dutch NIPT consortium. Clinical impact of additional findings detected by genome-wide non-invasive prenatal testing: Follow-up results of the TRIDENT-2 study. Am J Hum Genet. 2022;109:1140-52. doi:10.1016/j.ajhg.2022.04.018. Medline
3. Nevenbevindingen bij de niet-invasieve prenatale test (NIPT). Den Haag: Gezondheidsraad; 2020.
4. Opdrachtformulier Werkgroep Nevenbevindingen NIPT. Bilthoven: RIVM; 2021.
5. Prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 2016.
6. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: Gezondheidsraad; 2014.
7. Van El CG, Cornel MC, Borry P, et al; ESHG Public and Professional Policy Committee. Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet. 2013;21:580-4. doi:10.1038/ejhg.2013.46. Medline
8. De Wert G, Dondorp W, Clarke A, et al; European Society of Human Genetics. Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet. 2021;29:365-77. doi:10.1038/s41431-020-00758-w. Medline
9. Wet op het bevolkingsonderzoek: NIPT als eerste test voor de syndromen van Down, Patau en Edwards. Den Haag: Gezondheidsraad; 2016.
10. Onderzoeksrapport TRIDENT-2 studie Proefimplementatie van de niet-invasieve prenatale test als eerste screeningstest voor de detectie van foetaal trisomie 21, 18 en 13. 2022. NIPT Consortium; 2022.
11. Screening: tussen hoop en hype. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008.
12. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bull World Health Organ. 2008;86:317-9. Medline
13. Krom A, Dekkers OM, Ploem MC. Verlies de nadelen van screening niet uit het oog. Zorgen over wijziging Wet op het bevolkingsonderzoek. Ned Tijdschr Geneeskd. 2022; 166: D6701.
14. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, et al; European Society of Human Genetics; American Society of Human Genetics. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. Eur J Hum Genet. 2015;23:1438-50. doi:10.1038/ejhg.2015.57. Medline

Nevenbevindingen NIPT

In het TRIDENT-2-onderzoek wordt voor de NIPT een genoombrede test gebruikt. Daarbij krijgt de zwangere vrouw de keuze om behalve over de doelwitaandoeningen van de screening (trisomie 21, 13 en 18) ook te worden geïnformeerd over eventuele 'nevenbevindingen'. Er wordt dan gekeken naar alle chromosomen (behalve X en Y). Volgens recente TRIDENT-2-data krijgt 1 op 275 zwangeren die daarvoor kiezen, een aanvullende bevinding. Dit betreft:

'Rare autosomal trisomies' (RAT's): zogenoemde mozaïeken die slechts in een kleine minderheid van de gevallen ook bij de foetus worden teruggevonden; de gerapporteerde positieve voorstellende waarde (PPV) is 7,7%.

'Structural chromosomal aberrations' (SA's): dit betreft afwijkingen van delen van chromosomen (deleties, duplicaties). Alleen grotere SA's kunnen met de gebruikte test worden gevonden. De gerapporteerde PPV dat zo'n SA bij de foetus wordt teruggevonden is 44,1%.

'Complex abnormal profiles' (CAP's): de aanwezigheid van een tumor bij de zwangere vrouw kan leiden tot een CAP. Deze bevinding wordt op advies van de Gezondheidsraad altijd gerapporteerd.

RAT's of SA's waarbij een foetale herkomst kan worden vastgesteld, zijn meestal pathogeen en geassocieerd met ernstige aandoeningen. Met name RAT's kunnen ook alleen in de placenta worden aangetroffen; er is dan sprake van 'confined placental mosaicism' (CPM). In CPM-zwangerschappen is er een statistisch significant verhoogd risico op pre-eclampsie (8,5%; relatief risico 18,5%) en andere ongunstige zwangerschapsuitkomsten. In de TRIDENT-2-studie lukte het in 10,9% van de gevallen niet om de herkomst van de afwijkende testuitslag te vinden.

Bronnen:

Van Prooyen Schuurman L et al; Dutch NIPT consortium. Clinical impact of additional findings detected by genome-wide non-invasive prenatal testing: Follow-up results of the TRIDENT-2 study. Am J Hum Genet. 2022;109:1140-52.

Nevenbevindingen bij de niet-invasieve prenatale test (NIPT). Den Haag: Gezondheidsraad; 2020.