

Gezondheidsraad

Wet op het bevolkingsonderzoek: NIPT als eerste test voor de syndromen van Down, Patau en Edwards



Gezondheidsraad

**Wet op het bevolkingsonderzoek:
NIPT als eerste test voor de syndromen
van Down, Patau en Edwards**



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Wet op het bevolkingsonderzoek: NIPT als eerste test voor de syndromen van Down, Patau en Edwards*

Uw kenmerk : 849406-142844-PG

Ons kenmerk : I-851115/989125/RvH/LvR/pm/894-O2

Bijlagen : 1

Datum : 6 juli 2016

Geachte minister,

In reactie op uw adviesaanvraag van 13 oktober 2015 bied ik u hierbij aan het advies *Wet op het bevolkingsonderzoek: NIPT als eerste test voor de syndromen van Down, Patau en Edwards*. Dit advies is opgesteld door de Commissie Bevolkingsonderzoek.

In dit advies heeft de commissie de vergunningaanvraag getoetst aan de criteria van de Wet op het bevolkingsonderzoek. De commissie adviseert u de vergunning voor de proef met NIPT te verlenen onder een viertal voorwaarden:

- het doen van wetenschappelijk onderzoek naar het effect van analysefilters op de kwaliteit van de NIPT en naar het (getalsmatig) voorkomen van nevenbevindingen en de gevolgen daarvan voor de zwangere vrouwen
- het opstellen van een kwaliteitsstandaard
- het aanpassen van de voorlichting aan zwangere vrouwen
- het borgen van het recht op niet-weten van de zwangere vrouwen.

Ik onderschrijf dit advies.

Separaat zal de Gezondheidsraad u eind 2016 adviseren over de brede context van prenatale screening. Hiervoor is een Commissie Prenatale screening ingesteld. Deze commissie zal u adviseren ten aanzien van uw adviesaanvraag van 5 maart 2015 over de wetenschappelijke ontwikkelingen op het terrein van de prenatale screening en de plaats die deze ontwikkelingen zouden kunnen innemen in de totale prenatale screeningsketen.

Met vriendelijke groet,
prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter

**Wet op het bevolkingsonderzoek:
NIPT als eerste test voor de syndromen
van Down, Patau en Edwards**

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2016/10, Den Haag, 6 juli 2016

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids-(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Wet op het bevolkingsonderzoek: NIPT als eerste test voor de syndromen van Down, Patau en Edwards. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/10.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: Non-Invasive Prenatal Test (NIPT) as initial test for Down's, Patau's and Edwards' syndrome. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2016; publication no. 2016/10.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-94-6281-117-1

Inhoud

Samenvatting *7*

Executive summary *11*

1 Inleiding *15*

1.1 Achtergrond *15*

1.2 Adviesaanvraag en commissie *16*

1.3 Beschrijving van de vergunningaanvraag *17*

1.4 WBO-vergunning *17*

1.5 Afbakening en leeswijzer *18*

2 Toetsing vergunningaanvraag *20*

2.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid *20*

2.2 Nut-risicoverhouding *25*

2.3 Overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen *31*

2.4 Bijzondere omstandigheden *36*

2.5 Belang van de volksgezondheid *37*

3 Advies *38*

Literatuur *40*

	Bijlagen <i>43</i>
A	De adviesaanvraag <i>44</i>
B	De commissie <i>46</i>
C	Achtergrondcijfers bij dit advies <i>49</i>

Samenvatting

Het VU medisch centrum (VUmc) heeft namens het landelijke NIPT-consortium een vergunningaanvraag ingediend voor het gebruik van de niet-invasieve prenatale test (NIPT) als eerste test in de prenatale screening op de syndromen van Down, Patau en Edwards (trisomie 21, 13 en 18). Het betreft een proefinvoering in de vorm van een wetenschappelijk onderzoek (TRIDENT-2). Voor dit onderzoek is een vergunning nodig op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek. De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad adviseert de minister van VWS over de vergunningverlening.

Het onderzoek

In de proef wil de aanvrager de invoering van NIPT als eerste screeningstest onderzoeken. In 2014 is al een proef gestart met NIPT voor vrouwen met een verhoogd risico op een foetus met trisomie 21, 13 en 18. Na een positieve combinatietest kunnen zij, in plaats van meteen een invasieve test (vlokkentest of vruchtwaterpunctie), eerst een NIPT doen (TRIDENT-1). Bij de start van die proef was nog onvoldoende bekend over de testeigenschappen van de NIPT bij vrouwen met een niet-verhoogd risico op een foetus met trisomie 21, 13 of 18. Inmiddels is daar meer onderzoek naar gedaan. Als de nieuwe proef van start gaat, kunnen vrouwen (en hun partners) die belangstelling hebben voor de screening kiezen tussen een combinatietest of een NIPT als eerste test. De motieven van vrouwen om al dan niet deel te nemen aan de screening en hun redenen

om te kiezen voor een combinatietest of een NIPT worden in de proef onderzocht (aan de hand van vragenlijsten en interviews).

Toets aan de wettelijke eisen

Om in aanmerking te komen voor een vergunning moet de proef voldoen aan de eisen van wetenschappelijke deugdelijkheid en de regels voor medisch handelen en moet het nut voor de deelnemers opwegen tegen de risico's.

Wetenschappelijke deugdelijkheid

De commissie is positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van NIPT als eerste screeningstest. De testeigenschappen zijn gunstig: NIPT mist weinig afwijkingen (de sensitiviteit bedraagt voor downsyndroom 94,5 procent, voor trisomie 13 en 18 respectievelijk 76,3 en 85,2 procent) en geeft zelden een afwijkende uitslag bij een foetus zonder één van de drie trisomieën (de specificiteit is voor downsyndroom 99,9 procent, voor trisomie 13 en 18 respectievelijk 99,9 en 99,8 procent).

Nut-risicoverhouding

De nut-risicoverhouding is gunstig. NIPT biedt belangrijke voordelen ten opzichte van de combinatietest. Omdat de test minder vaak een foutpositieve uitslag heeft, is er minder vaak invasief vervolgonderzoek nodig (vlokkentest of vruchtwaterpuncties) en daalt bij gevolg het (geringe) risico op miskramen door invasief onderzoek in verhouding tot het aantal gevonden afwijkingen. Ook worden minder vrouwen nodeloos ongerust gemaakt door een positieve uitslag die na vervolgonderzoek niet blijkt te kloppen. Verder kan de NIPT vanaf tien weken tot aan het eind van de zwangerschap plaatsvinden. Zwangeren kunnen ook gemiddeld sneller dan met een combinatietest zekerheid verkrijgen of de foetus trisomie 21, 13 of 18 heeft.

Bij NIPT wordt DNA-materiaal van de foetus dat circuleert in het bloed van de zwangere, en dat afkomstig is van de placenta, onderzocht op (aanwijzingen voor) afwijkingen van de foetus. Daarbij bestaat de kans op nevenbevindingen: andere bevindingen bij de foetus en de vrouw dan de chromosoomafwijkingen waarnaar werd gezocht. Een deel daarvan is vermijdbaar door gebruik te maken van een analysefilter. Een deel van de deelnemende centra gebruikt een dergelijk filter, andere centra doen dat niet, omdat ze vermoeden dat dit filter de kwaliteit van de test negatief beïnvloedt en leidt tot meer foutpositieve uitslagen. De com-

missie vindt dat in principe de uitvoering in heel Nederland gelijk moet zijn en dat gekozen moet worden voor de aanpak met de minste kans op nevenbevindingen. De invloed van het gebruik van analysefilters op de kwaliteit staat nog onvoldoende vast. Daarom vindt de commissie het voorlopig acceptabel dat beide benaderingen, de *targeted approach* en de *whole genome approach*, binnen het NIPT-consortium worden gebruikt, mits er onderzoek wordt gedaan naar de invloed van filters op de kwaliteit van NIPT en naar de mate waarin nevenbevindingen voorkomen en welke gevolgen deze hebben voor de deelnemers. Dit onderzoek is van belang voor de toekomstige inrichting van het programma van prenatale screening.

Regels voor medisch handelen

De voorlichting over de screening behoeft volgens de commissie verbetering: daarin moet duidelijk gemaakt worden wat de verschillen en de voor- en nadelen van de verschillende testopties zijn. Verder moeten deelnemers aan de screening vooraf worden geïnformeerd over de kans op nevenbevindingen en de mogelijke gevolgen daarvan voor de vrouw en de foetus. De vrouwen moeten nadrukkelijk de kans krijgen om vooraf te zeggen dat ze (neven)bevindingen niet willen weten ('recht op niet-weten'). De commissie vindt dat in beginsel alleen NIPT-uitslagen over trisomie 21, 13 of 18 en bevindingen die wijzen op ernstige gezondheidsrisico's voor de vrouw teruggekoppeld moeten worden, tenzij de vrouw heeft gezegd ook andere bevindingen te willen weten.

Advies

De commissie adviseert de minister de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:

- De aanvrager doet wetenschappelijk onderzoek naar het effect van analysefilters op de kwaliteit van NIPT, op het getalsmatig voorkomen van nevenbevindingen en de gevolgen hiervan voor de deelnemers. Een dergelijk onderzoek is internationaal en nationaal nog niet eerder uitgevoerd en kan in de toekomst van grote waarde zijn bij de (her)inrichting van het landelijk programma prenatale screening.
 - Er wordt een kwaliteitstandaard voor de hele screeningsketen opgesteld, zodat gewaarborgd is dat in alle deelnemende centra kan worden getoetst of een vooraf vastgestelde vereiste kwaliteit wordt gehaald.
 - De (schriftelijke) informatie aan zwangere vrouwen wordt aangepast, zodat de deelnemers over de voor- en nadelen van zowel de combinatietest als de
-

- NIPT worden voorgelicht en zij weten welke stappen na een eventuele positieve combinatietest of NIPT mogelijk zijn. Verder moeten de vrouwen voorafgaand aan de screening worden geïnformeerd over de kans op nevenbevindingen bij de foetus en de zwangere zelf.
- Het ‘recht op niet-weten’ van de vrouwen wordt gewaarborgd. De commissie vindt dat nevenbevindingen die wijzen op de mogelijke aanwezigheid van een afwijking van de foetus, alleen moeten worden meegedeeld als de vrouw van te voren expliciet heeft aangegeven ook over dergelijke uitkomsten te willen worden geïnformeerd. Indien de vrouw te kennen heeft gegeven niet te willen worden geïnformeerd over nevenbevindingen die kunnen wijzen op een behandelbare ziekte bij zichzelf wordt die wens gerespecteerd, tenzij de hulpverlener van oordeel is dat het mogelijke belang van de zwangere vrouw bij niet-weten niet opweegt tegen het nadeel daarvan voor haarzelf of anderen. Dit kan bijvoorbeeld aan de orde zijn bij mogelijke maternale kanker als nevenbevinding van NIPT.

De commissie beveelt verder aan om ervoor te zorgen dat vrouwen niet direct of indirect (via de prijs voor NIPT) meebetalen aan het wetenschappelijk onderzoek met de vragenlijsten en de interviews.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: Non-Invasive Prenatal Test (NIPT) as initial test for Down's, Patau's and Edwards' syndrome. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2016; publication no. 2016/10.

On behalf of the national NIPT consortium, VU University Medical Center Amsterdam (VUmc) has submitted a permit request for the use of a non-invasive prenatal test (NIPT) as the initial test in prenatal screening for Down's, Patau's, Edwards' syndromes (trisomy 21, 13 and 18). This is a study introduction in the form of a scientific study (TRIDENT-2). This study requires a permit under the Population Screening Act. The Health Council of the Netherlands' Committee on Population Screening is advising the Minister of Health, Welfare and Sport with regard to the granting of this permit.

The study

In the study, the applicant plans to investigate the introduction of NIPT as the initial screening test. In 2014, a study started into the use of NIPT in pregnant women who are at increased risk of a foetus with a trisomy. Following a positive combination test, they can first have a NIPT (TRIDENT-1), rather than immediately having an invasive test (chorionic villus sampling or amniocentesis). At the start of that particular study, too little was still known regarding the test characteristics of NIPT in pregnant women who were not at increased risk of a foetus with a trisomy 21, 13 and 18. Further research has now been carried out into this issue. When the new study starts, women who are interested in taking part in the screening can choose which initial test they would prefer, the

combined test or the NIPT. By means of questionnaires and interviews, the study will examine women's motives for deciding whether or not to participate in the screening and their reasons for opting for the combination test or the NIPT.

Assessing conformity with the legal requirements

To qualify for a permit, the study must meet the requirements of scientific rigour and those of the regulations governing medical practice. Furthermore, the benefits to the participants must outweigh the risks.

Scientific rigour

The Committee finds that the scientific rigour of using the NIPT as the initial screening test is sufficient. The test characteristics are favourable: NIPT misses very few abnormalities (for Down's syndrome, its sensitivity is 94.5 percent; for trisomy 13 and 18, it is 76,3 percent and 85,2 percent, respectively), and rarely produces an abnormal result in a foetus without one of the three trisomies (for Down's syndrome, its specificity is 99.9 percent, for trisomy 13 and 18, it is 99.9 percent and 99.8 percent, respectively).

Benefit-risk ratio

The benefit-risk ratio is favourable. NIPT offers significant advantages over the combined test. As it produces fewer false-positive results, invasive follow-up testing (chorionic villus sampling or amniocentesis) is less often required. As a result, the small risk of miscarriage due to invasive testing declines in relation to the number of abnormalities detected. Also, fewer women will be needlessly worried by a positive result which further testing subsequently will show to be incorrect. Furthermore, NIPT can be used from ten weeks after conception until the end of the pregnancy. On average, compared to the combination test pregnant women can also find out more quickly whether the foetus has trisomy 21, 13 or 18.

In NIPT, foetal DNA (from the placenta) that circulates in the blood of the pregnant woman is examined for evidence of foetal abnormalities. This does involve the possibility of incidental findings, i.e. additional findings in the foetus and the woman in question other than the chromosomal abnormalities primarily targeted by the test. Some of these findings can be avoided, by the use of an analysis filter. While some participating centres do use such a filter, others do not, as they suspect that it may adversely affect the quality of the test. The

Committee believes that, in principle, implementation in the Netherlands must be equal and that the approach with the smallest chance of incidental findings should be chosen. As yet, too little is known concerning the impact of analysis filters on quality. Accordingly, for the time being, the Committee considers it acceptable for both approaches (the targeted approach and the whole genome approach) to be used within the NIPT consortium. This is subject to the provision that research is carried out to determine the impact of filters on the quality of the NIPT, into the number and type of incidental findings involved, and on the impact these have on participants. This study is important for the way in which the prenatal screening programme will be organised in future.

Rules for medical practice

According to the Committee, the information provided about screening requires improvement. The differences between the various test options, as well as the benefits and risks involved, need to be made clear. Furthermore, those participating in the screening should be informed in advance about the chance of incidental findings, and the potential impact of this on the woman and the foetus. It is vital that the women involved are given the opportunity to indicate in advance that they do not wish to be informed about any incidental findings (the right not to know). The Committee believes that, in principle, information should only be provided about NIPT results relating to trisomy 21, 13 or 18 and about findings that indicate serious health risks for the woman in question, unless the woman has indicated that she also wishes to be informed about any other findings.

Recommendation

The Committee advises the Minister to grant the permit, subject to the following conditions:

- The applicant should conduct a scientific study into the impact of analysis filters on the quality of NIPT, into the number and type of incidental findings involved, and their impact on the participants. No such studies have yet been carried out, either at national or international level. In the future, this may be of considerable value in terms of the way in which the national prenatal screening programme is organised (or reorganised).
 - A quality standard for the entire screening chain must be drawn up to ensure that all participating centres can be tested for compliance with predetermined quality requirements.
-

- The information for pregnant women will be modified to ensure that participants are fully informed about the benefits and risks of both the combination test and the NIPT, and about the steps they can take in the event of a positive combination test or NIPT. Furthermore, prior to the screening, the women should be informed about the chance of incidental findings relating to the foetus or to themselves, and about the potential significance and impact of such findings.
- The women's right not to know must be safeguarded. The Committee believes that incidental findings indicating the possible presence of a foetal abnormality should only be communicated to the pregnant woman in question if she has expressly indicated, in advance, that she wishes to be informed about such outcomes. If the pregnant woman in question has indicated that she does not wish to be informed about any incidental findings indicating that she might have a treatable disease, then her wish must be respected, unless the caregiver considers that the patient's interests of the interest of others, in not knowing, do not outweigh the drawbacks involved. This could be the case in the event of possible maternal cancer, as an incidental finding of NIPT.

The Committee further recommends that steps be taken to ensure that women do not – directly or indirectly – help to fund the cost of the study's questionnaires and interviews (via the price charged for the NIPT).

Inleiding

1.1 Achtergrond

In Nederland krijgen vrouwen en (hun partners) op twee momenten in de zwangerschap prenatale screening op aangeboren afwijkingen aangeboden. Rond de twaalf weken een combinatietest voor het bepalen van de kans op van chromosoomafwijkingen: trisomie* 21 (downsyndroom), 13 (patausyndroom) en 18 (edwardssyndroom) en rond de twintigste week een echoscopie om te kijken naar structurele aangeboren afwijkingen, zoals neuralebuisdefecten ('open ruggetje'). Dit advies gaat over prenatale screening vroeg in de zwangerschap die is gericht op trisomie 21, 13 en 18.¹

Met de combinatietest kan aan de hand van de leeftijd van de zwangere, een echoscopisch onderzoek en enkele bloedwaarden worden berekend hoe hoog haar risico is op een kind met trisomie.¹⁻⁴ Als de combinatietest positief is, is dat aanleiding voor vervolgonderzoek. Voorheen kon dat alleen met een invasieve test^{**}: een vlokcentest of vruchtwaterpunctie. Hierbij wordt een stukje weefsel

* Trisomie betekent dat er drie in plaats van twee exemplaren zijn van het betreffende chromosoom, wat leidt tot meer of minder ernstige afwijkingen en aandoeningen.

** Bij transabdominale vlokcentest en de vruchtwaterpunctie wordt klein stukje weefsel afgenomen met een naald via de buikwand (punctie). Bij een vaginale vlokcentest (11^e week zwangerschap) wordt met een naald weefsel weggehaald via de vagina.

van de placenta (vlokkentest) of wat vruchtwater (vruchtwaterpunctie) verzameld. Een belangrijk nadeel van deze tests is dat er door de afname van het weefsel een klein risico is op een miskraam*.⁵ Sinds 2014 kunnen vrouwen na een positieve combinatietest, in het kader van de landelijke TRIDENT-studie** (hierna: TRIDENT-1), ook kiezen voor een niet-invasieve prenatale test (NIPT) op DNA-materiaal van de foetus dat circuleert in het bloed van de zwangere vrouw.⁴ NIPT brengt geen risico op een miskraam met zich mee.

Ten tijde van het advies van de Gezondheidsraad over de aanvraag voor TRIDENT-1 kon onvoldoende worden vastgesteld of de NIPT ook geschikt was als primaire test (dus in plaats van de combinatietest). Er waren wel voldoende klinische gegevens beschikbaar over de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde van de test in hoogrisicogroepen, maar er was onvoldoende bekend over de betrouwbaarheid (klinische validiteit en utiliteit) van de test in groepen met een gemiddeld risico. Inmiddels is daar meer onderzoek naar gedaan.⁶⁻⁹ Dit advies gaat over een vergunningaanvraag om Nederlandse vrouwen als proef de keuze te geven tussen de combinatietest en de NIPT als eerste screeningstest (hierna: TRIDENT-2).

1.2 Adviesaanvraag en commissie

Namens het landelijke NIPT-consortium (<http://niptconsortium.nl>) heeft het Medisch Centrum van de Vrije Universiteit (VUmc) te Amsterdam een vergunningaanvraag ingediend (TRIDENT-2). In het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad op 13 oktober 2015 om advies over deze studie (bijlage A). De Commissie Bevolkingsonderzoek (bijlage B) heeft de vergunningaanvraag beoordeeld en getoetst aan de criteria van de wet.

De commissie besprak de aanvraag voor het eerst op 15 oktober 2015 en stuurde op 26 oktober 2015 een brief aan de aanvrager met enkele vragen ter verduidelijking van de vergunningaanvraag. Hierop ontving de commissie een schriftelijke reactie op 3 december 2015. Dit schrijven is op 17 december 2015 besproken in de commissievergadering. Naar aanleiding van de schriftelijke reactie had de commissie nog aanvullende vragen voor de aanvrager en heeft zij besloten om een hoorzitting te houden op 18 februari 2016. Tijdens de hoorzit-

* Dat NIPT niet-invasief wordt genoemd duidt erop dat de interventie niet invasief is. Voor het onderzoeken van het DNA van de foetus is het niet nodig om via de buik (of de vagina) van de vrouw met een naald (punctie) weefsel weg te halen. Bij de zwangere vrouw moet (net als voor de combinatietest) wel bloed worden afgenomen en voor haar is NIPT dus minimaal invasief onderzoek.

** TRIDENT: *Trial by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing.*

ting is een onafhankelijk deskundige gehoord over de technische aspecten van NIPT als primaire test. Het NIPT-consortium heeft een toelichting gegeven op de aanvraag. Hierna kon de commissie op 14 april 2016 de aanvraag aan de hand van een conceptadvies volledig toetsen aan de wet en tot een oordeel komen op basis waarvan het advies werd geschreven.

1.3 Beschrijving van de vergunningaanvraag

De aanvraag betreft een proef waarin alle zwangere vrouwen die belangstelling hebben voor prenatale screening op trisomieën 21, 13 en 18 de keuze krijgen tussen een combinatietest of een NIPT als eerste screeningstest. De aanvrager wil van de gelegenheid gebruikmaken om gedurende de proef enkele wetenschappelijke vragen over NIPT, deels in vergelijking met de combinatietest, in de praktijk te beantwoorden. Een deel van de vrouwen wordt daarom gevraagd om vragenlijsten in te vullen over haar motivatie om te kiezen voor deelname aan de screening en de keuze voor een combinatietest of NIPT. Ook wil de aanvrager kwalitatief onderzoek verrichten door diepte-interviews te houden met enkele vrouwen over hun voorkeuren rond prenatale screening.

Voor zowel de combinatietest als voor NIPT als eerste test geldt dat bij de meeste zwangeren de uitslag negatief zal zijn. In beide gevallen betekent een negatieve uitslag dat de kans op een zwangerschap met trisomie 21, 13 of 18 klein is en dat dus een invasieve test niet nodig is om de uitslag te bevestigen. Is de uitslag van een combinatietest of NIPT positief dan is om zekerheid te krijgen verder onderzoek vereist. Na een positieve combinatietest kan de vrouw kiezen voor vervolgscreening met een NIPT (TRIDENT-1) of diagnostiek met een invasieve test.* Na een positieve NIPT kan de vrouw kiezen voor een invasieve test.

1.4 WBO-vergunning

De WBO beoogt mensen te beschermen tegen de risico's van bevolkingsonderzoek. Op grond van de wet zijn bepaalde vormen van bevolkingsonderzoek alleen toegestaan met een vergunning van de minister van VWS. Dat geldt ook voor wetenschappelijk onderzoek dat bevolkingsonderzoek is in de zin van de wet.

Bij deze vergunningaanvraag is sprake van een bevolkingsonderzoek, zoals bedoeld in artikel 1, onder c van de wet. Er is namelijk sprake van 'aanbod', omdat zwangeren zonder klachten of symptomen worden uitgenodigd voor pre-

* De WBO-vergunning voor TRIDENT-1 is op 1 april 2016 voor de duur van twee jaar verlengd, Staatscourant 2016, nr. 17589.

natale screening op trisomie 21, 13 en 18. Daarbij is deze screening ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’, want de vrouwen (en hun partner) krijgen onderzoeksresultaten en adviezen te horen en zo nodig volgt nader onderzoek. Het screeningsaanbod heeft tot doel zwangeren reproductieve keuzes te geven.

Een vergunning is vereist omdat de aanvraag zich richt op de syndromen van Down, Patau en Edwards. Dit zijn ernstige aandoeningen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is. Voor dergelijk bevolkingsonderzoek wordt op grond van de wet een vergunning ‘slechts verleend als bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven’ (artikel 7, derde lid WBO).

De Gezondheidsraad heeft eerder positief geadviseerd over prenatale screening op de syndromen van Down, Patau en Edwards.^{1-4,10,11} Dat betekent niet automatisch dat ook een nieuwe ontwikkeling in deze screening voor een vergunning in aanmerking komt. De mogelijke wetenschappelijke, ethische en juridische implicaties van iedere substantiële nieuwe ontwikkeling moeten zorgvuldig worden beschouwd en de voor- en nadelen gewogen.

De commissie zal de vergunningaanvraag in het volgende hoofdstuk toetsen aan de wettelijke eisen, te weten: wetenschappelijke deugdelijkheid, de nut-risico-verhouding en de wettelijke regels van medisch handelen. Het gaat hier om een proefbevolkingsonderzoek (hierna: proef). Voor wetenschappelijk onderzoek geldt dat de commissie ook moeten beoordelen of het belang van de volksgezondheid het proefbevolkingsonderzoek vordert. Wanneer dit niet zo is kan dit een reden vormen voor de minister om de vergunning te weigeren.

1.5 Afbakening en leeswijzer

Het aanbieden van de NIPT als primaire test voor trisomie 21, 13 en 18 aan alle zwangeren in Nederland roept verschillende ethische en juridische vragen op, die bijvoorbeeld te maken hebben met routinisering, stigmatisering, het waarborgen van de keuzevrijheid en *informed choice*. Dit betreft echter aspecten die van belang zijn voor het hele programma van prenatale screening. Over de bredere context van prenatale screening zal de Gezondheidsraad apart adviseren. Naar aanleiding van de maatschappelijke en wetenschappelijke ontwikkelingen op dit gebied heeft de minister van VWS gevraagd om een advies over het prenatale screeningsprogramma in zijn geheel. Hiervoor is een Commissie Prenatale screening ingesteld. De Commissie Bevolkingsonderzoek zal zich in dit advies beperken tot de beoordeling van de vergunningaanvraag zonder uitgebreid in te gaan op de bredere context van prenatale screening. In hoofdstuk 2 toetst de commissie de aanvraag aan de wettelijke eisen. In hoofdstuk 3 adviseert zij over

de vergunning. De cijfermatige bevindingen die de commissie door dit advies heen bespreekt zijn samengebracht in een overzichtstabel in bijlage C.

Toetsing vergunningaanvraag

In dit hoofdstuk toetst de commissie de aanvraag aan de wettelijke vereisten: de wetenschappelijke deugdelijkheid, de nut-ricoverhouding en de overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen. De aanvraag behelst een proef met wetenschappelijke vragen over een test voor het opsporen van onbehandelbare afwijkingen. Daarom toetst de commissie ook of bijzondere omstandigheden de proef rechtvaardigen en of het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek vordert.

2.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

Het eerste vereiste in de WBO is dat het (proef)bevolkingsonderzoek wetenschappelijk deugdelijk moet zijn. Hierbij gaat het om de vraag of er voldoende wetenschappelijk bewijs is dat NIPT valide en betrouwbaar is als eerste screeningstest voor trisomie 21, 13 en 18 ongeacht het risico van de zwangere op een foetus met trisomie. Daarnaast moet de opzet van de proef voldoen aan de wetenschappelijke onderzoeksmaatstaven.

Deze paragraaf opent met een schets van de keuzemogelijkheden die zwangeren krijgen met TRIDENT-2 ten aanzien van de screening op trisomie 21, 13 en 18. Vervolgens bespreekt de commissie achtereenvolgens de testeigenschappen van NIPT als primaire test en de wetenschappelijke deugdelijkheid van het proefbevolkingsonderzoek.

2.1.1 Prenatale screening op trisomie: drie keuzes

TRIDENT-2 betekent een uitbreiding van de keuzemogelijkheden in het programma prenatale screening. Vrouwen die belangstelling hebben voor screening op trisomieën, kunnen kiezen uit:

- 1 een combinatietest (momenteel de standaard)
- 2 een combinatietest, na een positieve uitslag gevolgd door een NIPT (TRIDENT-1)
- 3 een NIPT als eerste test (TRIDENT-2).

Voor elk alternatief geldt dat na een positieve combinatietest of NIPT een invasieve test noodzakelijk is om zekerheid te krijgen of de foetus ook daadwerkelijk trisomie 21, 13 of 18 heeft.

2.1.2 Testeigenschappen van NIPT

Tijdens de ontwikkeling van de vrucht in de baarmoeder komt er celmateriaal van de placenta, waaronder foetaal DNA, in de bloedbaan van de vrouw. Na tien weken is circa 10 procent van het DNA dat in het bloed van de zwangere voorkomt van de foetus. Het (foetale) DNA dat circuleert in het bloed van de zwangere vrouw wordt celvrij DNA (*cell free DNA*; *cfDNA*) genoemd.

Bij NIPT wordt bij de zwangere bloed afgenomen, waarna in het laboratorium het celvrij DNA met behulp van *next generation sequencing* wordt onderzocht op trisomieën 21, 13 en 18. In het laboratorium vindt de bewerking van het materiaal plaats en wordt er een analyse van de verkregen data gedaan. Het isoleren van het DNA uit het maternale bloed, het sequensen van het celvrij DNA en de interpretatie van de verkregen data of sprake is van afwijkingen, zoals trisomie 21, 13 en 18 wordt samen NIPT genoemd (niet invasieve prenatale test).

Er zijn verschillende manieren om naar de resultaten van een test te kijken. Hier gaat de commissie in op de testeigenschappen sensitiviteit (in hoeverre spoort de test daadwerkelijk de foetussen met trisomie op) en specificiteit (in hoeverre is bij foetussen zonder trisomie de testuitslag inderdaad negatief) en bespreekt zij kort de kans dat NIPT niet lukt (testfalen). In de paragrafen over de nut-risicoverhouding komt de commissie nog terug op de resultaten vanuit het perspectief van de zwangere en focust dan op de negatief voorspellende waarde, de positief voorspellende waarde en de detectie-miskraamratio (de verhouding tussen het aantal gevonden trisomieën en het aantal iatrogene miskramen).

Gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit van NIPT

Tabel 1 laat zien wat de geschatte sensitiviteit en specificiteit zijn van NIPT in groepen zwangere vrouwen met een gemiddeld risico op een trisomiezwangerschap (zoals in TRIDENT-2).^{7,8}

Tabel 1 Sensitiviteit en specificiteit NIPT.

TRIDENT-2	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Trisomie 21, 13 en 18
Sensitiviteit ^a	94,5%	85,2%	76,3%	91,6%
Specificiteit	99,9%	99,8%	99,9%	99,6%

^a In deze tabel is de sensitiviteit gecorrigeerd voor 1,5% testfalen (bijvoorbeeld $95,9 \times 0,985 = 94,5$). De specificiteit wordt door testfalen niet beïnvloed.

NIPT lijkt bij groepen met een gemiddeld risico op een foetus met trisomie iets minder sensitief dan bij hoogrisicogroepen (zie tabel in bijlage C). Dit geldt vooral voor trisomie 18 en 13, waar de sensitiviteit in hoogrisicogroepen respectievelijk 6 procent en 13 procent hoger ligt dan bij zwangeren met een gemiddeld risico op een trisomiezwangerschap.⁷

De specificiteit lijkt nagenoeg onafhankelijk van de doelpopulaties en is in de groepen met een gemiddeld risico (nagenoeg) even hoog als in hoogrisicogroepen.

Testfalen: geen of een onduidelijke uitslag

Testfalen kan op allerlei manieren en op verschillende momenten in het testproces optreden. De testbuis kan bijvoorbeeld kapot gaan tijdens het transport, een laborant kan een fout maken waardoor de test niet lukt, et cetera. Testfalen kan ook optreden als er (op dat moment) onvoldoende DNA-materiaal van de foetus in het plasmamonster zit. Uit de overzichtsstudies blijkt dat het percentage testfalen lang niet altijd wordt gerapporteerd. In de studies waarin de percentages wel zijn aangegeven varieert het testfalen van 0 tot meer dan 12 procent.^{7,9} De gebruikte analysemethode lijkt van invloed te zijn op het risico op testfalen. Bij methodes vergelijkbaar met de door de aanvrager gebruikte, lijkt testfalen tussen 0 en bijna 4 procent van de gevallen voor te komen.⁹

Bij testfalen kan de test over het algemeen worden overgedaan. Soms lukt het ook de tweede keer niet om een uitslag te krijgen. Er zijn aanwijzingen dat testfalen vaker optreedt bij (forse) obesitas en bij IVF-zwangerschappen.⁷ Ook zijn er aanwijzingen dat testfalen vaker voorkomt bij vrouwen die zwanger zijn van een foetus met een trisomie.¹²

Testeigenschappen van NIPT bij tweelingzwangerschappen

Veel zwangeren hebben voordat zij worden geïnformeerd over (de mogelijkheid van) prenatale screening op trisomie 21, 13 en 18 een (termijn)echo gehad.* Op deze echo is te zien of een vrouw zwanger is van een tweeling. Dit is van belang omdat twee-eiige tweelingzwangerschappen lastiger zijn te beoordelen met NIPT dan eenlingzwangerschappen. Daardoor is de sensitiviteit en specificiteit van NIPT bij tweelingzwangerschappen lager (voor trisomie 21 gemiddeld respectievelijk 89,4 en 99,9 procent).^{7,8} Dit komt doordat in het bloed van de zwangere vrouw het celvrij DNA van de foetussen van de tweeling niet zomaar te onderscheiden zijn en wanneer dat wel lukt is het niet duidelijk van welke van de twee foetussen het DNA afkomstig is. De commissie onderschrijft dan ook de keuze van de aanvragers om NIPT vooralsnog alleen aan te bieden aan vrouwen die zwanger zijn van een eenling of een eeneiige (identieke) monochoriale tweeling.

2.1.3 *Wetenschappelijke deugdelijkheid van de proef met NIPT*

De vergunningaanvraag voor TRIDENT-2 is ingediend als een proefbevolkingsonderzoek: een bevolkingsonderzoek dat ook een wetenschappelijk onderzoek is. Een dergelijk onderzoek richt zich op aspecten rond de invoering van NIPT die (nog) nader onderzoek vereisen voordat de test definitief kan worden opgenomen in het landelijke programma voor prenatale screening.

De aanvrager wil zwangeren in deze proef de mogelijkheid geven om te kiezen tussen een combinatietest en een NIPT als eerste test voor de screening op trisomie 21, 13 en 18 en daarmee de invoering in het prenatale screeningsprogramma onderzoeken van NIPT voor vrouwen met een gemiddeld risico op een foetus met trisomie.

Een deel van het onderzoek heeft betrekking op de procesevaluatie. Vragen die de aanvrager daarbij wil beantwoorden zijn: a) hoe verloopt de implementatie van NIPT als eerste screeningstest? en b) welk percentage van de geïnformeerde vrouwen kiest voor prenatale screening wanneer zij de mogelijkheid hebben om te kiezen voor de NIPT in plaats van de combinatietest?

In TRIDENT-2 wordt gebruikgemaakt van dezelfde kwaliteitstoetsing als in TRIDENT-1: tussen de laboratoria is een kwaliteitsringonderzoek opgezet waarbij aan de hand van geblindeerde monsters wordt gezien of alle laboratoria dezelfde diagnose (kunnen) stellen. Ook vindt er binnen het NIPT-Consortium

* Deze echo vindt plaats tussen week 9 en 12 van de zwangerschap, meestal in week 10.

eens per halfjaar een evaluatie plaats aan de hand van onder andere een schriftelijke rapportage van de resultaten van de uitgevoerde tests. Mede op basis van deze evaluaties worden richtlijnen opgesteld en werkafspraken gemaakt.

Een ander deel van het onderzoek beoogt te achterhalen welke keuzes vrouwen (met hun partner) maken en hoe ze tot die keuze komen. Dit gebeurt in de vorm van een prospectieve studie met vragenlijsten en tien à vijftien zogenaemde diepte-interviews. Hiervoor wordt per regio in vijf verloskundige praktijken, die deel uitmaken van het Verloskundig Samenwerkingsverband* van een Academisch Centrum aan 1.000 zwangeren gevraagd om voorafgaand en na de (eventuele) prenatale screening een vragenlijst in te vullen. In deze verloskundige praktijken worden ook de vrouwen geworven voor de diepte-interviews. De onderzoekers willen met het vragenlijstonderzoek en het kwalitatieve onderzoek een antwoord krijgen op de volgende vragen:

- Hoe komen zwangeren en hun partners tot een besluit over prenatale screening en welke afwegingen maken ze hierbij?
- Zijn de keuzes die vrouwen maken in overeenstemming met hun morele en psycho-emotionele overtuigingen en behoeften, en zo niet wat zijn de redenen daarvoor?
- Hoeveel zwangeren maken een geïnformeerde keuze over prenatale screening?
- Hoe kijken vrouwen en hun partners terug op het traject van prenatale screening?
- Hoe vinden vrouwen dat een toekomstig screeningsaanbod eruit zou moeten zien?
- In hoeverre zijn vrouwen bereid te betalen voor de test?

De commissie vindt het vragenlijstonderzoek deugdelijk van opzet. De overige onderzoeksvragen, die betrekking hebben op de implementatie van NIPT als eerste screeningstest vindt de commissie te globaal geformuleerd; de opzet van het onderzoek is alleen in grote lijnen geschetst en concrete uitkomstmaten en eindtermen ontbreken. Ook blijven naar het oordeel van de commissie waardevolle onderzoekskansen onbenut die van belang kunnen zijn voor de inrichting van het landelijke programma prenatale screening. In de opzet van de proef ziet de commissie aanleiding om onderzoek te doen naar het optreden van nevenbevindingen bij NIPT als test op trisomie 21, 13 en 18 en naar de invloed van het gebruik van analysefilters op de kwaliteit van de test (zie hiervoor paragraaf 2.2).

* Zie: <http://www.knov.nl/samenwerken/tekstpagina/330/verloskundig-samenwerkingsverband-vsv/>

2.1.4 *Conclusie*

De commissie is positief over de testeigenschappen van NIPT als primaire test. De commissie oordeelt dat het vragenlijstonderzoek deugdelijk is opgezet. De commissie vindt echter dat de opzet van het implementatieonderzoek verbetering verdient en uitgebreid moet worden met onderzoek naar de ervaringen met nevenbevindingen en de invloed van analysefilters op de kwaliteit van de test.

2.2 **Nut-risicoverhouding**

Een tweede vereiste waaraan een (proef)bevolkingsonderzoek moet voldoen, is dat de nut-risicoverhouding voor de deelnemers gunstig dient te zijn. Dat wil zeggen dat de voordelen van NIPT als primaire test redelijkerwijs moeten opwegen tegen de nadelen en de risico's. Onderdelen die de commissie bij de nut-risicoverhouding van de NIPT als eerste screeningstest (ten opzichte van de combinatietest en TRIDENT-1) bespreekt zijn: de positief en negatief voorspellende waarde, het aantal invasieve diagnostische tests en iatrogene miskramen samengevat in de detectie-miskraamratio, nevenbevindingen, de zeggingskracht van een negatieve NIPT zonder een opvolgende invasieve test en tot slot NIPT in het buitenland.

2.2.1 *De positief en negatief voorspellende waarde*

Bij de wetenschappelijke deugdelijkheid heeft de commissie opgemerkt dat de sensitiviteit en de specificiteit van NIPT hoog zijn. Voor zwangeren is veelzgender hoe groot hun kans is op een trisomiezwangerschap na een negatieve of positieve testuitslag. Dat wordt de negatief voorspellende waarde (NVW) en positief voorspellende waarde (PVW) van een test genoemd. Die waarden zijn behalve van de testeigenschappen ook afhankelijk van hoe vaak trisomie 21, 13 en 18 voorkomen in de populatie.

Negatief voorspellende waarde

Zowel voor vrouwen met een combinatietest als voor vrouwen met een NIPT is de NVW nagenoeg 100 procent (tabel C.1). Daarom is bij een negatieve uitslag geen vervolgonderzoek nodig. De kans dat na een negatieve combinatietest of NIPT alsnog blijkt dat de foetus trisomie 21, 13 of 18 heeft, is klein: tussen de 1

op 1.000 en 1 op 10.000. Wat dat betreft zijn de combinatietest en de NIPT vergelijkbaar met elkaar.

Positief voorspellende waarde

De PVW van NIPT verschilt sterk van die van de combinatietest. (tabel 2).^{7,8}

Tabel 2 Positief voorspellende waarde van de verschillende screeningsopties.

PVW	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Trisomie 21, 13 en 18
Combinatietest (1:200)	5,2%	4,1%	1,4%	4,4%
TRIDENT-1	94,6%	95,1%	93,1%	94,6%
TRIDENT-2	67,6%	17,6%	13,2%	39,9%

De PVW van een combinatietest is (bij de in Nederland gebruikelijke grenswaarde van 1:200) veel lager dan de PVW van een NIPT al dan niet voorafgegaan door de combinatietest. Dat de PVW van alleen een NIPT (TRIDENT-2) voor trisomie 13 en 18 beduidend lager is dan voor trisomie 21 heeft twee oorzaken. Ten eerste zijn de testeigenschappen van NIPT voor die trisomieën minder goed. Daarnaast komen trisomie 13 en 18 veel minder vaak voor dan trisomie 21.

De tabel laat zien dat de PVW van TRIDENT-2 voor alle trisomieën hoger is dan van de combinatietest, waarbij trisomie 21 er gunstig uitspringt. De informatieve waarde van de PVW van trisomie 13 en 18 is voor de vrouw beperkt, omdat de kans relatief groot blijft dat de invasieve test zal uitwijzen dat de foetus geen trisomie heeft.

De hoogste PVW voor elk van de drie trisomieën wordt bereikt met TRIDENT-1: bijna 95 procent. Een zwangere met een positieve combinatietest gevolgd door een positieve NIPT weet vrijwel zeker dat de invasieve test zal bevestigen dat ze zwanger is van een foetus met een van de trisomieën.

2.2.2 *Invasieve tests en het risico op iatrogene miskraam*

Na een positieve uitslag van een combinatietest en/of een NIPT is altijd vervolgdagnostiek met een invasieve test noodzakelijk om zekerheid te krijgen of de foetus trisomie 21, 13 en 18 heeft. Zowel bij een vlokcentest als bij een vruchtwaterpunctie bestaat er een gering maar niet te verwaarlozen risico op complicaties, waarvan de ernstigste een iatrogene miskraam is. Dat wil zeggen een miskraam die zonder de invasieve test niet zou zijn opgetreden.

Met TRIDENT-2 en TRIDENT-1 zijn er minder invasieve tests nodig dan met de combinatietest. Dat betekent dat ook het aantal iatrogene miskramen daalt. Tot nog toe ging de Gezondheidsraad uit van 5 miskramen op de 1.000

invasieve tests.⁴ Volgens recente schattingen in een meta-analyse zou het risico lager liggen, tussen de 1 en 2 miskramen op de 1.000 invasieve tests.⁵ Volgens de commissie geeft deze studie aanleiding om het risico op een iatrogene miskraam naar beneden bij te stellen. Zij hanteert daarom een risico van ongeveer 2 op de 1.000 als risico voor een iatrogene miskraam (voor beide types invasieve tests). De commissie is van oordeel dat in de voorlichting aan zwangeren het risico op een iatrogene miskraam ook naar beneden moet worden bijgesteld.

Hoe de detectie van trisomieën door de verschillende tests en testcombinaties zich verhoudt tot het aantal iatrogene miskramen wordt weergegeven in de detectie-miskraamratio (tabel 3).

Tabel 3 Detectie-miskraamratio van de verschillende screeningsopties.

Detectie-miskraamratio	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Trisomie 21, 13 en 18
Combinatietest	26	21	7	22
TRIDENT-1	473	476	466	473
TRIDENT-2	338	88	66	200

Een detectie-miskraamratio van 338 voor trisomie 21 wil zeggen dat op ongeveer elke 338 foetussen met downsyndroom die door screening worden gevonden, bij één vrouw een iatrogene miskraam optreedt. Dus hoe hoger de verhouding is, hoe gunstiger het is voor de gescreende zwangeren. NIPT heeft zowel in TRIDENT-1 als in TRIDENT-2 een beduidend gunstigere detectie-miskraamratio voor trisomie 21, 13 en 18 dan de combinatietest. TRIDENT 1 heeft een beduidend gunstigere detectie-miskraamratio dan TRIDENT-2 vooral als het gaat om trisomie 18 en 13, maar die trisomieën zijn zeldzaam. In absolute zin treden er per 100.000 op trisomie 18 en 13 gescreende zwangeren met TRIDENT-2 opgeteld naar schatting iets meer dan één iatrogene miskramen op en bijna geen (0,48) met TRIDENT-1.

2.2.3 *Geen tijdslimiet*

Een belangrijk voordeel van de NIPT is dat de test in tegenstelling tot de combinatietest vanaf tien weken tot aan het eind van de zwangerschap kan worden verricht.

Een combinatietest kan alleen tussen de elfde en veertiende week van de zwangerschap worden gedaan. Bij deze test vindt het bloedonderzoek plaats tussen de negende en veertiende week en het echo-onderzoek moet tussen de elfde en veertiende week worden gedaan. De uitslag is ongeveer zeven dagen na het verrichten van het echo-onderzoek bekend.

Een NIPT kan vanaf tien weken worden verricht. De NIPT-uitslag is ongeveer tien à elf kalenderdagen na het moment van bloedafname bekend. Een NIPT is niet gebonden aan een eindtermijn. Dit is van belang voor vrouwen die pas laat ontdekken dat ze zwanger zijn, of die zich pas laat bij de verloskundige melden. Zij kunnen dan toch nog deelnemen aan prenatale screening op trisomie 21, 13 en 18 ondanks dat de veertien weken termijn die geldt voor een combinatietest, en dus ook voor TRIDENT-1, is verstreken. TRIDENT-2 geeft vrouwen zo ook meer bedenktijd om te besluiten over deelname aan het screeningsprogramma.

2.2.4 *Sneller zekerheid en kortere wachttijd*

Zowel bij een negatieve combinatietest als bij een negatieve NIPT-uitslag is geen vervolgonderzoek nodig. Als de testuitslag negatief is, is er tussen de combinatietest, TRIDENT-1 en TRIDENT-2 vrijwel geen verschil in tijd tussen de test en het verkrijgen van zekerheid dat de foetus geen trisomie heeft.

Dit ligt anders bij een positieve testuitslag. Vergeleken met TRIDENT-1 krijgen vrouwen met TRIDENT-2 sneller zekerheid of de foetus (g)een trisomie 21, 13 of 18 heeft. Dit komt deels doordat minder vrouwen vervolgonderzoek hoeven te ondergaan vanwege wat later blijkt een foutpositieve uitslag, omdat NIPT beduidend beter is in het voorspellen van trisomie 21, 13 en 18 dan de combinatietest. Verder ontstaat bij TRIDENT-2 na twee stappen zekerheid (1 NIPT - 2 invasieve test), terwijl daar bij TRIDENT-1 drie stappen voor nodig zijn (1 combinatietest - 2 NIPT - 3 invasieve test). Vanwege de hoge positief voorspellende waarde van NIPT in verhouding tot de combinatietest worden in TRIDENT-2 ook minder vrouwen nodeloos ongerust gemaakt vanwege een foutpositieve testuitslag.

Vrouwen die snel zekerheid willen over de vraag of hun foetus een trisomie heeft, kunnen voordeel hebben bij TRIDENT-2. De NIPT kan namelijk al bij tien weken gedaan worden en als de uitslag negatief is, is daarmee de gewenste zekerheid verkregen (wat voor de meeste vrouwen het geval zal zijn). Als de uitslag positief is, levert het voor de vrouw geen tijdwinst op als ze de test in een vroeg stadium heeft gedaan. De vruchtwaterpunctie die dan nodig is, kan namelijk niet vroeger worden verricht dan nu het geval is. Deze kan pas na vijftien weken verantwoord worden uitgevoerd. Overigens kan bij de meeste vrouwen wel eerder een vlokcentest worden gedaan (tussen week 11 en 14) voor het bevestigen van trisomie 21, 13 en 18.¹³ Daarvan is de betrouwbaarheid echter iets minder hoog dan van de vruchtwaterpunctie.¹⁴ Een vroege NIPT levert (ten

opzichte van een combinatietest) wel meer bedenktijd voor de keuze om al dan niet (invasief) vervolgonderzoek te ondergaan.

2.2.5 *Trek naar het buitenland*

Op dit moment laat jaarlijks een onbekend aantal zwangeren een NIPT doen in het buitenland. Zij hoeven hiervoor de grens niet over, maar kunnen in Nederland op verschillende punten bloed laten afnemen en dat laten opsturen naar een buitenlands laboratorium. De kwaliteit van de buitenlandse (commerciële) laboratoria waar de NIPT kan worden gedaan wisselt. In de Nederlandse Academische Centra wordt bijvoorbeeld het foetale DNA opgeknipt in stukken van 50 kilobasparen. Zo kan er een betere schatting worden gemaakt van eventuele afwijkingen van het gemiddelde. Dit gebeurt niet bij alle commerciële tests.

De aanvrager verwacht dat met de proef het aantal vrouwen dat een NIPT laat doen in het buitenland zal afnemen. De commissie sluit niet uit dat dit zo is, maar verwacht dat de mate waarin dit effect optreedt, afhangt van het prijsverschil tussen NIPT in Nederland en NIPT in het buitenland.* Het verschil in kwaliteit is voor de individuele zwangere immers moeilijk te beoordelen.

2.2.6 *De kans op nevenbevindingen bij NIPT*

Bij het gebruik van DNA-onderzoek bestaat er altijd een kans op nevenbevindingen. Dit zijn bevindingen waarnaar niet primair werd gezocht en die los staan van het doel waarvoor het medisch onderzoek (in dit geval screening) plaatsvond. In dit advies verstaat de commissie onder nevenbevindingen alle bevindingen anders dan een trisomie 21, 13 en 18.

Bij NIPT is een deel van de nevenbevindingen vermijdbaar door het toepassen van een analysefilter. Binnen het NIPT-Consortium worden twee analysemethoden gebruikt. In het UMCU en het UMCG is de analyse gericht op de chromosoomafwijkingen trisomie 21, 13 en 18 met een filter op de andere chromosomen. Daar wordt het filter opgelicht als de analyse met het filter daar aanleiding toe geeft, zoals wanneer de laboratoriumspecialist vindt dat de data er niet 'normaal' uitzien. Deze benadering wordt een *targeted approach* genoemd.

In de andere zes centra, het LUMC, het Erasmus MC, het Radboudumc, Maastricht UMC+, het VUmc en het AMC, wordt geen gebruik gemaakt van een analysefilter. Zij hanteren de zogenoemde *whole genome approach*, waarbij direct naar het hele genoom wordt gekeken. Dit doen zij vanuit de overtuiging

* Een NIPT kost in België en Duitsland tussen de € 390 en € 600.

dat met een *targeted approach* het aantal foutpositieve uitslagen toeneemt.¹⁵ Op basis van de beschikbare literatuur en de resultaten van TRIDENT-1 kunnen echter vooralsnog geen harde uitspraken worden gedaan over, of en in welke mate de kwaliteit van NIPT voor trisomie 21, 13 en 18 wordt aangetast door het gebruik van analysefilters.

Hoewel het aantal nevenbevindingen lager is dan bij de *whole genome approach*, zijn ook bij de *targeted approach* nevenbevindingen niet volledig uit te sluiten. Bedacht moet worden dat alle positieve NIPT's – ook als dit een nevenbevinding betreft – altijd geverifieerd moeten worden met een invasieve test om zekerheid te verkrijgen. De *whole genome approach* zorgt voor meer nevenbevindingen en dus ook voor meer invasieve tests dan de *targeted approach*. Bovendien zal bij bevindingen anders dan trisomie 21, 13 en 18 ook relatief vaak blijken dat het om een foutpositieve uitslag gaat.

De commissie is van mening dat bij de uitvoering van een landelijk prenataal screeningsprogramma regionale verschillen in de uitvoering in principe zo veel mogelijk moeten worden voorkomen. Bij gelijkwaardige alternatieven zou in beginsel gekozen moeten worden voor het alternatief met de kleinste kans op nevenbevindingen.¹⁶ Dit is in dit geval de *targeted approach*. Concrete wetenschappelijke aanwijzingen dat bij de *targeted approach* het aantal foutpositieve uitslagen (substantieel) toeneemt zijn er op dit moment niet, daar is internationaal en nationaal nog geen onderzoek naar gedaan. De commissie vindt de verschillen bij de uitvoering acceptabel mits de aanvrager deze gebruikt om onderzoek te doen naar het verlies van kwaliteit door de toepassing van analysefilters en het optreden van nevenbevindingen.

De nevenbevindingen bij NIPT die worden gevonden betreffen zowel nevenbevindingen bij de zwangere als bij de foetus.¹⁷ Bij de foetus gaat het vaak om zeldzame afwijkingen waarvoor de validiteit van de test minder is onderzocht dan van trisomie 21, 13 en 18.

Trisomieën leiden niet zelden tot spontane abortussen. Dit geldt voor trisomie 21, maar nog vaker voor andere trisomieën. Het kan dus zijn dat met NIPT afwijkingen worden opgespoord in zwangerschappen die anders in een spontane abortus zouden zijn geëindigd. Met als gevolg dat de zwangere voor een keuze komt te staan die ze anders niet had hoeven maken (zwangerschapsafbreking).

Uit recente Belgische en Amerikaanse studies blijkt verder dat in een enkel geval het afwijkende chromosoomprofiel wordt veroorzaakt door maternale maligniteiten – kwaadaardige vormen van kanker bij de vrouw, zoals ovariumtumoren.^{17,18}

2.2.7 Conclusie

De commissie oordeelt alles overziend dat het verwachte nut van het op proef aanbieden van NIPT als primaire test aan zwangeren, ongeacht hun risico op een trisomiezwangerschap, zich gunstig verhoudt tot de risico's.

Belangrijke voordelen van NIPT als primaire test voor trisomie 21, 13 en 18 zijn dat de verrichting van de test kan plaats vinden vanaf tien weken en niet gebonden is aan een tijdslimiet. Zwangeren kunnen ook gemiddeld sneller dan met de combinatietest, en met TRIDENT-1 (NIPT als tweede stap na een positieve combinatietest), zekerheid verkrijgen of de foetus trisomie 21, 13 of 18 heeft. Ten opzichte van het huidige programma zijn er bovendien zowel bij TRIDENT-1 als bij de NIPT als primaire test (TRIDENT-2) minder invasieve tests nodig om te verifiëren of de foetus trisomie 21, 13 of 18 heeft en worden met TRIDENT-2 minder vrouwen nodeloos ongerust gemaakt.

De commissie vindt dat de aanvrager wetenschappelijk onderzoek moet doen naar het effect van de toepassing van analysefilters op de kwaliteit van NIPT en naar de mate waarin nevenbevindingen voorkomen en de gevolgen hiervan voor de deelnemers. Op die voorwaarden is het acceptabel dat in een aantal centra gebruik gemaakt wordt van analysefilters en in andere centra niet.

2.3 Overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt heeft betrekking op regels die in diverse wetten, niet alleen in de WBO, te vinden zijn. Zo is de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) van toepassing wanneer zorgverleners screening aanbieden en zich tegenover zwangeren verbinden tot het verrichten van handelingen op het gebied van de geneeskunst. Dit betekent onder meer dat de aanbieder de in de WGBO opgenomen patiëntenrechten moet respecteren, waaronder het recht op informatie (artikel 7:448 Burgerlijk Wetboek, BW), het toestemmingsvereiste (artikel 7:450 BW) (*informed consent*) en het recht op 'niet-weten' (artikel 7:449 BW).

2.3.1 Landelijke proef

De aanvrager kiest voor een landelijke proef van NIPT als eerste test. Het argument daarvoor is dat de invoering in bepaalde regio's een aanzuigende werking kan hebben op vrouwen uit andere regio's. Bovendien zijn er volgens de aanvrager geen regionale onderzoeksvragen die moeten worden beantwoord voordat

NIPT als primaire test landelijk kan worden aangeboden. De commissie heeft geen bezwaren tegen een landelijke proef, maar stelt bij een landelijke aanpak wel als voorwaarde dat in alle centra een vooraf vastgestelde vereiste kwaliteit wordt nagestreefd. Hiervoor dient een kwaliteitstandaard voor de hele screeningsketen te worden opgesteld, waaraan alle deelnemende centra moeten voldoen gedurende de proef.

2.3.2 *Toestemming*

In TRIDENT-2 vraagt de verloskundig zorgverlener aan alle zwangere vrouwen of ze informatie willen ontvangen over prenatale screening op trisomie 21, 13 en 18. Wil de zwangere inderdaad worden voorgelicht over de screening, dan krijgt ze counseling aangeboden. Hierna kan de zwangere kiezen tussen geen screening, een combinatie-test of een NIPT. Tijdens de counseling wordt aan 1.000 zwangere vrouwen, ongeacht hun keus om wel of niet mee te doen aan de screening, gevraagd of ze willen deelnemen aan het vragenlijstonderzoek. Aan tien à vijftien willekeurige zwangere vrouwen zal voor de screening worden gevraagd of ze willen meedoen aan de diepte-interviews.

Voor deelname aan screening is expliciete toestemming vereist en voor wetenschappelijk onderzoek is schriftelijke toestemming noodzakelijk. Bij klassiek medisch wetenschappelijk onderzoek is er (vaak) een standaardinterventie (behandeling) voorhanden als mensen niet willen meedoen aan het onderzoek. In dit geval is de combinatie-test de standaardtest en de NIPT de alternatieve test waarvoor gekozen kan worden in het kader van onderzoek. Voor de NIPT is dus schriftelijke toestemming vereist. De onderzoekers vragen de schriftelijke toestemming voor de NIPT vlak voor het afnemen van het bloed in het centrum voor prenatale diagnostiek. De commissie is met de aanvrager van mening dat dit een goed moment is.

Wat betreft het vragenlijstonderzoek en de diepte-interviews is de commissie van oordeel dat de vrouwen worden geïncludeerd in de studie op het moment dat ze ermee instemmen dat zij informatie krijgen over prenatale screening. Met dit onderzoek wordt immers beoogd te onderzoeken of vrouwen een geïnformeerde keuze hebben gemaakt over wel of niet meedoen aan de screening en testen met een combinatie-test of een NIPT. Voor het vragenlijstonderzoek en de diepte-interviews vindt de commissie schriftelijke toestemming niet noodzakelijk. De vrouwen moeten wel weten, hoe en wanneer zij toestemming geven voor deelname aan het vragenlijstonderzoek en het kwalitatieve onderzoek.

Omdat de studie (deels nog) wetenschappelijk onderzoek betreft sluit de aanvrager vrouwen jonger dan 18 jaar uit van screening met NIPT. De commissie

vindt dit terecht en voegt daaraan toe dat ook wilsonbekwame vrouwen nog geen NIPT kunnen krijgen.

Het toestemmingsformulier geeft volgens de commissie een goede weergave van de verstrekte informatie en wat er van de deelnemster wordt verwacht tijdens het onderzoek. De commissie vindt daarmee de toestemmingsprocedure voldoende in overeenstemming met de bedoeling van de WBO.

2.3.3 *De schriftelijke informatie en counseling*

De keerzijde van een eenvoudige en veilige test kan zijn dat deelname aan prenatale screening als vanzelfsprekend wordt gezien en zo ook door hulpverleners wordt gepresenteerd. Hierdoor kunnen vrouwen zich onder druk gezet voelen om screening te ondergaan.¹⁹ Deze routinisering kan tot gevolg hebben dat zwangere vrouwen (en hun partners) zich onvoldoende realiseren dat het gaat om een test die mogelijk ingrijpende en moeilijk te hanteren vervolgbeslissingen met zich mee kan brengen. Om die reden blijft adequate informatie en goede non-directieve counseling van belang.^{2,11,20} Goede counseling helpt vrouwen een geïnformeerde keuze te maken die past bij hun waarden en overtuigingen.²⁰⁻²³

Vrouwen die hebben aangegeven informatie te willen ontvangen over prenatale screening worden gecounseld door een gecertificeerde verloskundig zorgverlener. Dat is een verloskundige, huisarts of gynaecoloog. Met TRIDENT-2 wordt de counseling voor de screening op trisomie 21, 13 en 18 nog complexer. Bovendien komt een deel van de counseling over NIPT nu in de eerste lijn te liggen. Daarom is het van belang dat verloskundigen worden bijgeschoold. Hiervoor is in het kader van TRIDENT-2 een plan van aanpak ontwikkeld. Het Centraal Orgaan is verantwoordelijk voor de inhoud van de deskundigheidsbevordering en de regionale centra voor de organisatie van de bijscholingsbijeenkomsten.

Een geïnformeerde keuze vraagt om adequate, neutrale informatie en om bedenktijd.^{3,10,11,20} De informatie moet op grond van de wet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard en de duur van het onderzoek. Bovendien moet de informatie zo worden verstrekt dat het redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen.

Een vrouw die screening op trisomie 21, 13 en 18 overweegt, moet weten wat haar opties zijn en wat de gevolgen van haar keuze kunnen zijn. Zij zal dus moeten worden voorgelicht over de screening en, als zij screening wenst, over de voor- en nadelen en de risico's van de combinatietest, van TRIDENT-2 en TRIDENT-1. Daarnaast moet de vrouw worden geïnformeerd over de kans op nevenbevindingen en de mogelijke betekenis en gevolgen daarvan voor haar en

de foetus. Tot slot dient de vrouw ook te worden ingelicht over de mogelijke financiële consequenties van de verschillende alternatieven.

De informatiefolder die door de aanvrager aan de commissie is overgelegd bevat alleen informatie over NIPT en niet over de combinatietest. Het onderwerp nevenbevindingen wordt onvoldoende behandeld. De commissie adviseert de minister aan de vergunning de voorwaarde te verbinden dat de aanvrager de schriftelijke informatie aanvult met de genoemde punten. Bij voorkeur in een folder waarin alle drie de alternatieven (combinatietest, TRIDENT-1, TRIDENT-2) tegen elkaar worden afgezet en vergeleken. Deze folder en de folders die al worden gebruikt moeten respectievelijk klaar zijn en aangepast worden voordat de proef start.

2.3.4 *Het rapporteren van nevenbevindingen*

De commissie verstaat in dit advies onder nevenbevindingen alle bevindingen anders dan trisomie 21, 13 en 18. Dergelijke bevindingen kunnen zowel betrekking hebben op de foetus als de zwangere zelf. Nevenbevindingen kunnen de zwangeren voordeel brengen, bijvoorbeeld omdat zij op grond van die informatie reproductieve keuzes kan maken. Maar nevenbevindingen kunnen ook negatieve gevolgen hebben, bijvoorbeeld doordat de zwangere onverwacht wordt geconfronteerd met gezondheidsinformatie of onzekerheid waarvan zij verschoond had willen blijven.¹⁶ Daarom is het belangrijk dat de zwangere voorafgaand aan de prenatale screening op trisomie 21, 13 en 18 schriftelijk en mondeling wordt geïnformeerd en gecounseld over de kans op nevenbevindingen en de mogelijke aard en implicaties daarvan.¹⁶ Daarbij moet zij de gelegenheid krijgen om aan te geven of ze eventuele nevenbevindingen wel of niet wil vernemen. Het recht op informatie houdt immers geen plicht in om informatie te ontvangen (zie artikelen 7:448 BW en 7:449 BW).

- De commissie vindt dat nevenbevindingen die wijzen op de mogelijke aanwezigheid van een afwijking van de foetus alleen aan de zwangere moeten worden meegedeeld als zij van te voren expliciet heeft aangegeven ook over dergelijke uitkomsten geïnformeerd te willen worden. Dergelijke NIPT-uitkomsten zijn met grotere onzekerheid omgeven, wat eventuele reproductieve keuzes moeilijker maakt. Geeft de zwangere aan géén informatie over dergelijke uitkomsten te willen ontvangen, dan dient die wens in beginsel te worden gerespecteerd.
 - Verder geldt als uitgangspunt dat nevenbevindingen die wijzen op mogelijke behandelbare ziekte bij de zwangere vrouw die in beginsel wel aan haar zullen worden meegedeeld. Het ‘recht op niet-weten’ heeft ook op dergelijke
-

uitkomsten betrekking. In de WGBO is echter op het ‘recht op niet-weten’ (artikel 7:449 BW) een uitzondering opgenomen. Als de hulpverlener van oordeel is dat het mogelijke belang van de vrouw bij niet-weten niet opweegt tegen het nadeel daarvan voor haarzelf of anderen, kan zij toch worden geïnformeerd. Dit kan bijvoorbeeld aan de orde zijn bij mogelijke maternale kanker als nevenbevinding van een NIPT.

Voorafgaand aan de screening moet de zwangere worden geïnformeerd over hoe zal worden omgegaan met het rapporteren van nevenbevindingen.

2.3.5 *Financiering en gelijke toegang*

Het doel van prenatale screening is het bieden van reproductieve keuzes aan zwangeren. De commissie hecht eraan om op te merken dat gelijke toegang een belangrijk uitgangspunt is voor het hele programma van prenatale screening. De kosten van prenatale tests kunnen van invloed zijn op het percentage vrouwen dat deelneemt aan de screening.^{24,25} De prijs voor de NIPT zal waarschijnlijk (flink) hoger zijn dan voor de combinatietest. Wanneer vrouwen zelf de kosten moeten dragen voor de primaire test dan kan dit zorgen voor ongelijke toegang tot prenatale screening. Het is immers voorstelbaar dat de keuze van vrouwen om mee te doen aan prenatale screening en de keuze voor een combinatietest of NIPT mede wordt bepaald door hun besteedbaar inkomen. Dit beperkt de keuzevrijheid van vrouwen waardoor het doel van de prenatale screening, het bieden van reproductieve keuzes, voor een deel van de doelgroep in gevaar kan komen.

Op dit moment is de financiering van (investeringen voor) TRIDENT-2 nog niet rond. De aanvrager heeft € 20.000 van ZonMW gekregen voor dit onderzoek. Voor de uitvoering van de proef zal het RIVM een offerte indienen bij het ministerie van VWS. De prijs voor NIPT als primaire test is nog niet bekend. De aanvrager heeft tijdens de hoorzitting aangegeven te overwegen om de kosten van het wetenschappelijk onderzoek te verdisconteren in de NIPT-prijs waarmee deze dus worden doorberekend aan de zwangeren.

Het is op grond van de Nederlandse wetgeving niet verboden om deelnemers mee te laten betalen aan medisch wetenschappelijk onderzoek. Het is echter wel zeer ongebruikelijk en het staat op gespannen voet met de ethische normen voor wetenschappelijk onderzoek.^{26,27} De deelnemers dienen immers met hun deelname aan medisch wetenschappelijk onderzoek primair een algemeen belang, waar zij (soms) ook persoonlijk baat bij kunnen hebben. Dit is hier niet anders.

De deelnemende vrouwen hebben bij het vragenlijstonderzoek en de diepte-interviews geen enkel direct voordeel van hun deelname aan het onderzoek, zoals

wel het geval is bij de verrichting van een NIPT. De commissie vindt daarom dat van zwangeren niet kan worden verlangd dat zij direct of indirect mee betalen aan het vragenlijstonderzoek en de diepte-interviews.

2.3.6 *Conclusie*

De commissie concludeert dat de aanvraag voldoet aan de wettelijke eis van overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen, mits:

- Er een kwaliteitsstandaard voor de hele screeningsketen wordt opgesteld en de centra zich daaraan committeren 2.3.2
- De informatie en de counseling aan zwangeren wordt aangepast in lijn met de genoemde punten in 2.3.3
- Het recht op niet-weten van de vrouwen wordt gewaarborgd, zoals aangegeven in 2.3.4.

Verder vindt de commissie het van belang dat vrouwen niet direct of indirect (via de prijs van NIPT) meebetalen aan het wetenschappelijk onderzoek met de vragenlijsten en de interviews.

2.4 **Bijzondere omstandigheden**

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt vergunning slechts verleend als 'bijzondere omstandigheden' daartoe aanleiding geven (artikel 7, derde lid, WBO).

Volgens de commissie zijn er voldoende bijzondere omstandigheden die een proef met NIPT als primaire screening rechtvaardigen. NIPT kan anders dan de combinatietest ook plaats vinden na veertien weken. Dit heeft een positieve invloed op de keuzevrijheid en vooral de bedenktijd van vrouwen. Omdat NIPT beter in staat is te voorspellen of een foetus trisomie 21, 13 en 18 heeft hoeven minder vrouwen een invasief vervolgonderzoek te ondergaan. Hierdoor krijgen meer vrouwen sneller zekerheid en neemt het risico op een miskraam door een invasieve test af.

Hiermee is volgens de commissie de nut-risicoverhouding van TRIDENT-2 ten opzichte van de combinatietest en TRIDENT-1 dermate gunstig dat sprake is van bijzondere omstandigheden die de proef rechtvaardigen.

2.5 Belang van de volksgezondheid

Vergunning voor wetenschappelijk (bevolkings)onderzoek kan geweigerd worden als het belang van de volksgezondheid een dergelijk bevolkingsonderzoek niet vordert. De commissie is van oordeel dat een proef met de NIPT als primaire test van belang kan zijn voor de volksgezondheid als een dergelijke proef onderzoeksvragen bevat die van belang (kunnen) zijn voor de (her)inrichting van het landelijke prenatale screeningprogramma of waarmee nieuwe kennis wordt gegenereerd over NIPT. De commissie ziet in de opzet van de proef hiertoe voldoende mogelijkheden.

Advies

In dit advies heeft de commissie in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek een vergunningaanvraag beoordeeld van het VU Medisch Centrum te Amsterdam die namens het NIPT-Consortium is ingediend. Deze vergunning betreft een proef met de landelijke aanbieder van NIPT als primaire test aan vrouwen die belangstelling hebben voor prenatale screening om vast te stellen of de foetus het syndroom van Down, Patau of Edwards heeft (trisomie 21, 13 of 18).

Zij adviseert de minister van VWS om de vergunning te verlenen voor twee jaar onder de volgende voorwaarden.

- De aanvrager voert een wetenschappelijk onderzoek uit naar het effect van analysefilters op de kwaliteit van NIPT, naar het getalsmatig voorkomen van nevenbevindingen en de gevolgen hiervan voor de deelnemers. Het onderzoek dient voldoende power te hebben en duidelijke eindpunten te bevatten, die in ieder geval betrekking hebben op het aantal foutpositieve uitslagen en de aard van de nevenbevindingen. De commissie wijst erop dat het voor de evaluatie van belang is, dat de bevindingen per centrum worden geregistreerd. Een dergelijk onderzoek is internationaal en nationaal nog niet eerder uitgevoerd en kan in de toekomst van grote waarde zijn bij de (her)inrichting van het landelijk programma prenatale screening.
 - Er wordt een kwaliteitstandaard voor de hele screeningsketen opgesteld waaraan de centra zich committeren, zodat gewaarborgd is dat in alle deelnemende centra een vooraf vastgestelde vereiste kwaliteit wordt gehaald.
-

- De informatie aan zwangeren wordt aangepast. Vrouwen die de screening op trisomie 21, 13 en 18 overwegen moeten worden voorgelicht en non-directief gecounseld over de testeigenschappen van zowel de combinatietest als de NIPT, over de verschillen tussen beide tests en de kosten ervan. Ook is het belangrijk dat de vrouw weet welke stappen na een eventuele positieve combinatietest of NIPT mogelijk zijn. De commissie beveelt aan een folder te maken waarin de combinatietest, TRIDENT-1 en TRIDENT-2 tegen elkaar worden afgezet en vergeleken. Verder moeten de vrouwen voorafgaand aan de screening worden geïnformeerd over de kans op nevenbevindingen bij de foetus en de zwangere zelf en de mogelijke betekenis en gevolgen hiervan. Bovendien dient in het voorlichtingsmateriaal het risico op een miskraam na een invasieve test naar beneden te worden bijgesteld naar 2:1000.
- Het ‘recht op niet-weten’ van de vrouwen wordt gewaarborgd. De commissie vindt dat nevenbevindingen die wijzen op de mogelijke aanwezigheid van een afwijking van de foetus alleen aan de zwangere vrouw moeten worden meegedeeld als zij van te voren expliciet heeft aangegeven ook over dergelijke uitkomsten te willen worden geïnformeerd. Indien de vrouw te kennen heeft gegeven niet te willen worden geïnformeerd over nevenbevindingen die kunnen wijzen op een behandelbare ziekte bij zichzelf wordt die wens gerespecteerd, tenzij de hulpverlener van oordeel is dat het mogelijke belang van de zwangere vrouw bij niet-weten niet opweegt tegen het nadeel daarvan voor haarzelf of anderen. Dit kan bijvoorbeeld aan de orde zijn bij mogelijke maternale kanker als nevenbevinding van NIPT.

De commissie beveelt verder aan om ervoor te zorgen dat vrouwen niet direct of indirect (via de prijs voor NIPT) meebetalen aan het wetenschappelijk onderzoek met de vragenlijsten en de interviews.

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening op trisomie 13 en 18. Den Haag: Gezondheidsraad; 2010: publicatienr. 2010/01WBO.
 - 2 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: aanzet tot een landelijk programma voor prenatale screening. Den Haag: 2006: publicatienr. 2006/03WBO.
 - 3 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: publicatienr. 2007/05WBO.
 - 4 Gezondheidsraad. Wet op het bevolkingsonderzoek: niet-invasieve prenatale test bij verhoogd risico op trisomie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2013: publicatienr. 2013/35.
 - 5 Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C and D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 16-26.
 - 6 Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, e.a. 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): 137-8.
 - 7 Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, e.a. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6(1): e010002.
 - 8 Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R and Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(3): 249-66.
 - 9 Yaron Y. The implications of non-invasive prenatal testing failures: a review of an under-discussed phenomenon. *Prenat Diagn* 2016; 36(5): 391-6.
-

- 10 Gezondheidsraad. Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad; publicatienr. 2001: 2001/11.
- 11 Gezondheidsraad. Prenatale screening (2). Downsyndroom, neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: publicatienr. 2004/06.
- 12 Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, e.a. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol* 2014; 124(2 Pt 1): 210-8.
- 13 Opstal D van, Srebnik MI. Cytogenetic confirmation of a positive NIPT result: evidence-based choice between chorionic villus sampling and amniocentesis depending on chromosome aberration. *Expert Rev Mol Diagn* 2016; 16(5): 513-20.
- 14 Grati FR, Bajaj K, Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, Malvestiti B, e.a. The type of feto-placental aneuploidy detected by cfDNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure. *Prenat Diagn* 2015; 35(10): 994-8.
- 15 Snyder MW, Simmons LE, Kitzman JO, Coe BP, Henson JM, Daza RM, e.a. Copy-number variation and false positive prenatal aneuploidy screening results. *N Engl J Med* 2015; 372(17): 1639-45.
- 16 Gezondheidsraad. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: Gezondheidsraad; 2014: publicatienr. 2014/13.
- 17 Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, Bhatt S, Murray K, Prosen TL, e.a. Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA* 2015; 314(2): 162-9.
- 18 Amant F, Verheecke M, Wlodarska I, Dehaspe L, Brady P, Brison N, e.a. Presymptomatic Identification of Cancers in Pregnant Women During Noninvasive Prenatal Testing. *JAMA Oncol* 2015; 1(6): 814-9.
- 19 Schendel RV van, Kleinveld JH, Dondorp WJ, Pajkrt E, Timmermans DR, Holtkamp KC, e.a. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(12): 1345-50.
- 20 Gezondheidsraad. NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 2013: publicatienr. 2013/34.
- 21 Agt HME van, Schoonen HMHJD, Fracheboud J, de Koning HJ. Monitor geïnformeerde besluitvorming prenatale screening 2011 landelijke en regionale uitkomsten. Rotterdam: Erasmus MC, afd. Maatschappelijke Gezondheidszorg; 2012.
- 22 Martin L. Counseling for prenatal anomaly screening: Parents perspectives, midwives, perspectives, and client-midwife communication. Amsterdam: Vrije Universiteit Amsterdam; 2015.
- 23 Crombag N. Explaining low uptake for down syndrome screening in the Netherlands: (and predicting utilisation of other programmes). Utrecht: Utrecht Universiteit; 2016.
- 24 Verweij EJ, Oepkes D, de Vries M, van den Akker ME, van den Akker ES and de Boer MA. Non-invasive prenatal screening for trisomy 21: what women want and are willing to pay. *Patient Educ Couns* 2013; 93(3): 641-5.
-

- 25 Crombag NM, van Schendel RV, Schielen PC, Bensing JM and Henneman L. Present to future: what the reasons for declining first-trimester combined testing tell us about accepting or declining cell-free DNA testing. *Prenat Diagn* 2016; 36(6): 587-90.
- 26 Bos G, Janssen, J, Jansen, T, Gelder, M van. Laat proefpersonen aan onderzoek meebetalen. *Medisch Contact* 2016; 14(7): 18-20.
- 27 Ploem C, Dute, J. Proefpersonen laten mee betalen aan onderzoek? *Nederlands Juristenblad* 2016; (26): 1835-7.
- 28 Atsma F, Jansen, B, Verhoef, L. Monitor 2012 screeningsprogramma downsyndroom en structureel echoscopisch onderzoek. Nijmegen: Radboud UMC; 2014.
- 29 Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, e.a. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2013; 21(1): 27-33.

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Achtergrondcijfers bij dit advies

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 13 oktober 2015 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad de volgende adviesaanvraag in verband met een vergunningaanvraag voor TRIDENT-2 (NIPT als screeningstest) (kenmerknr. 849406-142844-PG).

Op 29 september 2015 ontving ik een aanvraag van het VU medisch centrum namens het NIPT-consortium in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek voor een vergunning voor TRIDENT-2. Het betreft een onderzoek naar NIPT als eerste test bij prenatale screening (TRIDENT-2). TRIDENT-2 beoogt invoering van NIPT voor vrouwen zonder a priori verhoogd risico op een foetus met trisomie in het Nederlandse prenatale screeningsprogramma te onderzoeken. TRIDENT-2 is een proefimplementatie van de NIPT als eerste screeningstest voor de detectie van foetaal trisomie 21, 13 en 18. In TRIDENT-2 wordt aan zwangeren die aangegeven hebben informatie te willen over prenatale screening, en die na die informatie kiezen voor prenatale screening naar downsyndroom (en trisomie 18 en 13), de mogelijkheid gegeven NIPT als eerste screeningstest te kiezen, in plaats van de huidige combinatietest.

Ik ben van oordeel dat er sprake is van een vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en acht de aanvraag voldoende gedocumenteerd. Ik leg u de aanvraag hierbij daarom voor ter toetsing aan de wettelijke criteria. Ik vraag u zich bij de behandeling van deze vergunningaanvraag daartoe ook te beperken, gezien de afbakening met de adviesvraag over de gehele prenatale screeningsketen en de plaats van NIPT daarin. Tevens vraag ik u, in verband met de samenhang van deze vergunningaanvraag met de vragen waarover de ad hoc commissie Prenatale screening zich buigt, ervoor zorg te

dragen dat de (voorzitters van de) commissies Bevolkingsonderzoek en Prenatale screening regelmatig met elkaar afstemmen over inhoud en voortgang.

Zoals u bekend is worden in de ons omringende landen bloedtesten als NIPT niet van overheidswege maar wel zonder beperkingen aangeboden. Naar ik heb begrepen lijkt internationaal de bezorgdheid over hoe om te gaan met nevenbevindingen bij NIPT toe te nemen, waarbij onder andere ethische en juridische dilemma's spelen. Ook wordt er verschillend gedacht over de vraag of NIPT als primaire test geschikt is.

Indien u bij de toetsing van onderhavige vergunningaanvraag aan de wettelijke criteria zou oordelen dat NIPT niet als primaire test in Nederland in het kader van de TRIDENT-studie moet worden aangeboden, is het reëel te veronderstellen dat mensen in toenemende mate gebruik zullen maken van dit buitenlandse aanbod, zoals dat nu ook al gebeurt. Daarmee zou een volledig verbod op NIPT als primaire test in Nederland het doel missen dat de Wet op het bevolkingsonderzoek juist beoogt: het beschermen van mensen tegen gezondheidsrisico's. Ik verzoek u daarom in dat licht de voorliggende vergunningaanvraag te beoordelen en mij te adviseren onder welke voorwaarden NIPT als primaire test zou kunnen worden aangeboden en onderzocht in het kader van de TRIDENT-studie. Eveneens vanwege het gegeven dat NIPT in het buitenland wordt aangeboden, verzoek ik u uw advies op zo kort mogelijke termijn aan mij uit te brengen.

De complete set van de vergunningaanvraag is digitaal aangeboden aan de secretaris van de Commissie Bevolkingsonderzoek.

Gehoord uw beoordeling besluit ik over vergunningverlening.

Hoogachtend,
de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
namens deze,
de directeur Publieke Gezondheid,
(w.g.)
mw. dr. M.C.H. Donker

De commissie

-
- prof. dr. J. Gussekloo, *voorzitter*
hoogleraar huisartsgeneeskunde, LUMC, Leiden
 - prof. dr. G.J. van der Wilt, *vice-voorzitter*
hoogleraar Health Technology Assessment, Radboudumc, Nijmegen
 - dr. E.M.M. Adang
hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
 - dr. M.M. Boere-Boonekamp
hoofddocent epidemiologie, University of Twente
 - dr. W.J. Dondorp
ethicus, Maastricht University
 - dr. mr. Y. Drewes
arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
 - dr. C.H. van Gils
hoofddocent epidemiologie, UMC Utrecht
 - prof. dr. B.J.C. Middelkoop
hoogleraar public health, LUMC, Leiden
 - mr. dr. M.C. Ploem
gezondheidsjurist, AMC, Amsterdam
 - prof. dr. A.M. Stiggelbout
hoogleraar medische besliskunde, LUMC, Leiden
 - drs. M.K. Berkhout-van der Meulen, *waarnemer*
VWS, Den Haag
-

- mr. M.G. Kleefkens, *waarnemer*
VWS, Den Haag
- mr. dr. R.E. van Hellemond, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

In verband met hun belangen bij de proef met NIPT zijn de commissieleden prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics en public health genomics, VUmc, Amsterdam en prof. dr. I.M. van Langen, hoogleraar klinische genetica, UMCG, Groningen alleen gehoord als inhoudelijk deskundige. Zij hebben niet deelgenomen aan de besluitvorming tijdens de vergaderingen over dit advies.

Prof. dr. J.R. Vermeesch, hoogleraar genome research, KU Leuven, is als deskundige geraadpleegd

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan betrokkenen gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of iemand wel of geen lid kan worden. Een deskundige die geen persoonlijk financieel maar wel een ander, scherp af te bakenen, belang heeft, kan lid worden met de beperking dat hij buiten de beraadslaging wordt gehouden bij het onderwerp waarop zijn belang betrekking heeft. Valt iemands belang niet scherp af te bakenen, dan kan de betrokkene soms als deskundige worden geraadpleegd. Deskundigen die werkzaam zijn bij een ministerie of een daaronder ressorterende organisatie kunnen structureel worden geraadpleegd. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn. Voor

vaste commissies wordt per adviesonderwerp bekeken of er sprake is van mogelijke belangenverstrengeling.

Achtergrondcijfers bij dit advies

In deze bijlage beoogt de commissie in de vorm van een tabel een totaaloverzicht te geven van de cijfers waarop het advies is gebaseerd. In de tabel is uitgegaan van 100.000 vrouwen die deelnemen aan prenatale screening op trisomie 21, 13 en 18. In de monitor van 2012 van het RIVM staat dat er in dat jaar 31.348 vrouwen (ongeveer 24 procent) een combinatietest hebben laten doen.²⁸

De cijfers in de tabel in deze bijlage zijn samengesteld uit meerdere bronnen. De getallen over de prevalentie* voor trisomie 21, 13 en 18 in Nederland zijn geschat op basis van een Europese trendanalyse.²⁹ De schatting van de prevalentie van trisomie 21 in deze analyse (220 per 100.000) komt goed overeen met de verwachte prevalentie in Nederland (ongeveer 200 per 100.000). Voor trisomie 13 en 18 is aangenomen dat de prevalentie eveneens vergelijkbaar is.

De schattingen over de sensitiviteit en specificiteit van NIPT komen deels uit de studie van Gil, maar met name uit de studie van Taylor, omdat daarin duidelijk onderscheid wordt gemaakt tussen zwangere vrouwen met verhoogd risico en zwangere vrouwen met een gemiddeld risico.^{7,8}

De sensitiviteit van NIPT is gecorrigeerd met 1,5 procent testfalen door de geschatte sensitiviteit te vermenigvuldigen met 0,985.⁹ Testfalen betekent immers dat de vrouw geen testuitslag van NIPT krijgt, waardoor een deel van de gezochte trisomieën niet wordt gedetecteerd.

* Methodologisch is discutabel of hier van prevalentie of van incidentie moet worden gesproken, maar het is gebruikelijk om in de context van prenatale screening van prevalentie te spreken.

Er zijn nog diverse andere bronnen van vertekening dan testfalen waar de sensitiviteit en specificiteit door kunnen zijn verstoord, waarvoor niet kan worden gecorrigeerd.

Met een kruistabel van twee rijen en twee kolommen, veelal twee bij twee tabel genoemd, zijn op basis van de sensitiviteit, de specificiteit en de prevalentie de aantallen terechtpositieven (TP), foutpositieven (FP), foutnegatieven (FN) en terechtnegatieven (TN) berekend. Uit die aantallen zijn de positief en negatief voorspellende waarde berekend: de PVW is $TP/(TP+FP)$ en de NVW is $TN/(TN+FN)$. In de tabel staat bij een aantal percentages van de NVW 100 procent. Dat betekent niet dat de NVW exact 100 procent is, maar dat deze op basis van één of meer cijfers achter de komma is afgerond naar 100 procent.

Het risico op een iatrogene miskraam werd voorheen geschat op 3 tot 5 op de 1.000. Zoals eerder beschreven in dit advies is er volgens de commissie goede reden om dit bij te stellen naar 2 op de 1.000.⁵ Het aantal iatrogene miskramen is berekend door de terecht- en foutpositieven op te tellen en te vermenigvuldigen met 0,002 $((TP+FP)*0,002)$. De detectie-miskraamratio is vervolgens berekend als de verhouding tussen de terechtpositieven gedeeld door het aantal iatrogene miskramen $((TP+FP)*0,002)$. In de kolom met het aantal miskramen staat een aantal keer nul. Dat betekent niet dat er nooit een iatrogene miskraam zal optreden, maar dat het risico zo laag is dat op 100.000 vrouwen dat aantal naar nul moet worden afgerond ($<0,5$).

Tabel C1 De testeigenschappen en geschatte aantallen bevindingen per syndroom en voor de syndromen samen per 100.000 zwangerschappen voor de combinatietest, TRIDENT-1 en TRIDENT-2.

Test ^a	Syndroom	Pre-valentie	Test eigenschappen	Bevindingen	PVW	NVW	Iatrogene miskramen	Detectie-miskraamratio
Combinatietest	Down (T21)	220	Sens 85,0%	TP 187 FP 3.393	5,2%	7	26	
			Spec 96,6%	FN 33 TN 96.387	100,0%			
	Edwards (T18)	50	Sens 77,0%	TP 39 FP 900	4,1%	2	21	
			Spec 99,1%	FN 12 TN 99.050	100,0%			
	Patau (T13)	20	Sens 65,0%	TP 13 FP 900	1,4%	2	7	
			Spec 99,1%	FN 7 TN 99.080	100,0%			
	T21, 18 en 13	290	Sens 82,2%	TP 239 FP 5.192	4,4%	11	22	
			Spec 94,8%	FN 52 TN 94.518	99,9%			
	TRIDENT-2	Down (T21)	220	Sens 94,5%	TP 208 FP 100	67,6%	1	338
				Spec 99,9%	FN 12 TN 99.680	100,0%		
		Edwards (T18)	50	Sens 85,2%	TP 43 FP 200	17,6%	0	88
				Spec 99,8%	FN 7 TN 99.750	100,0%		
Patau (T13)		20	Sens 76,3%	TP 15 FP 100	13,2%	0	66	
			Spec 99,9%	FN 5 TN 99.880	100,0%			
T21, 18 en 13		290	Sens 91,6%	TP 266 FP 400	39,9%	1	200	
			Spec 99,6%	FN 24 TN 99.310	100,0%			
TRIDENT-1		Down (T21)	220	Sens 81,2%	TP 179 FP 10	94,6%	0	473
				Spec 100,0%	FN 41 TN 99.770	100,0%		
		Edwards (T18)	50	Sens 70,5%	TP 35 FP 2	95,1%	0	476
				Spec 100,0%	FN 15 TN 99.948	100,0%		
	Patau (T13)	20	Sens 60,8%	TP 12 FP 1	93,1%	0	466	
			Spec 100,0%	FN 8 TN 99.979	100,0%			
	T21, 18 en 13	290	Sens 78,0%	TP 226 FP 13	94,6%	0	473	
			Spec 100,0%	FN 64 TN 99.697	99,9%			

^a Combinatietest = een primaire combinatietest; TRIDENT-2 = een NIPT als primaire screeningstest; TRIDENT-1 = een combinatietest als primaire screeningstest en als deze positief is gevolgd door een NIPT als secundaire screeningstest.
Er is (niet geheel terecht) aangenomen dat alle vrouwen die een positieve uitslag krijgen ook een invasieve vervolgstest laten doen.

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewinds-

lieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

