

NIPT: praktische aspecten, eerste resultaten en een blik vooruit (II)

Lean Beulen en Kornelia Neveling
regionale bijeenkomst SPN d.d. 4 november 2014



Stichting Prenatale screening regio Nijmegen

Radboudumc

Proefimplementatie NIPT

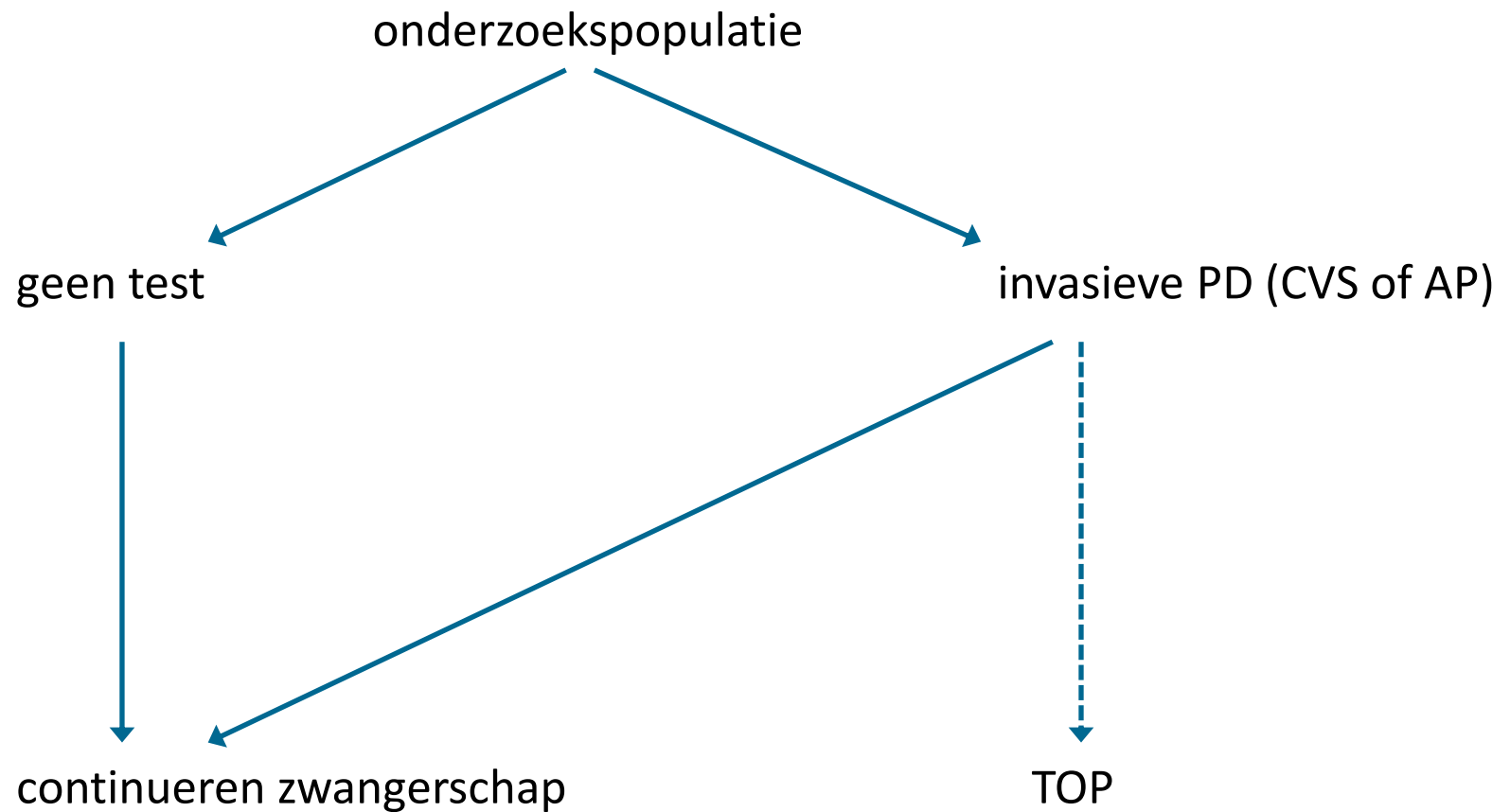
- Vanwege verwachte impact van NIPT op prenatale screening en diagnostiek WBO-vergunningsplichtig
- Per 1 april vergunning in het kader van de TRIDENT-studie

Doel:

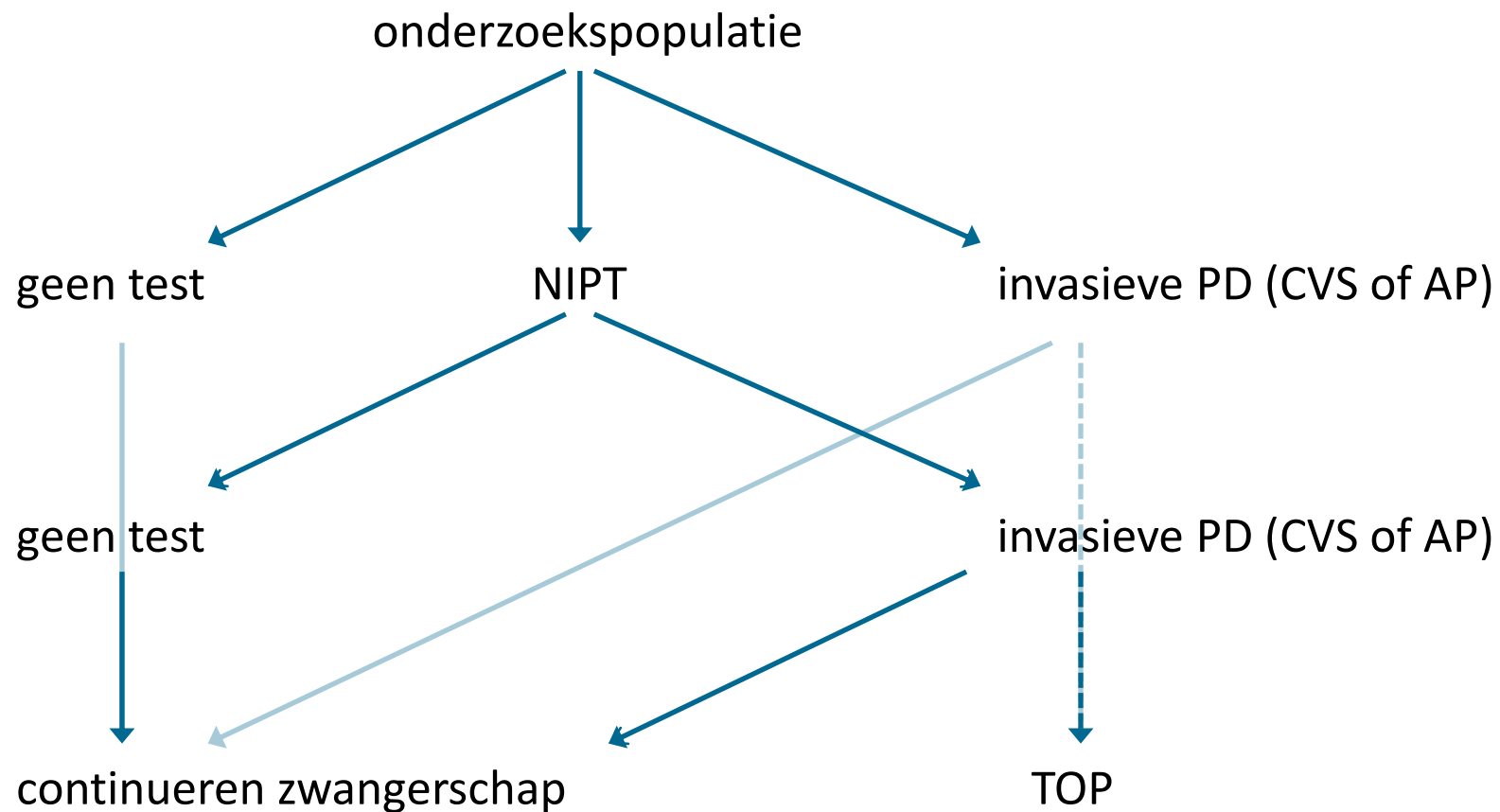
- uitvoeren en evalueren proefimplementatie NIPT
- keuzeproces zwangere vrouwen



Proefimplementatie NIPT



Proefimplementatie NIPT



Counseling (low-riskcounseling)



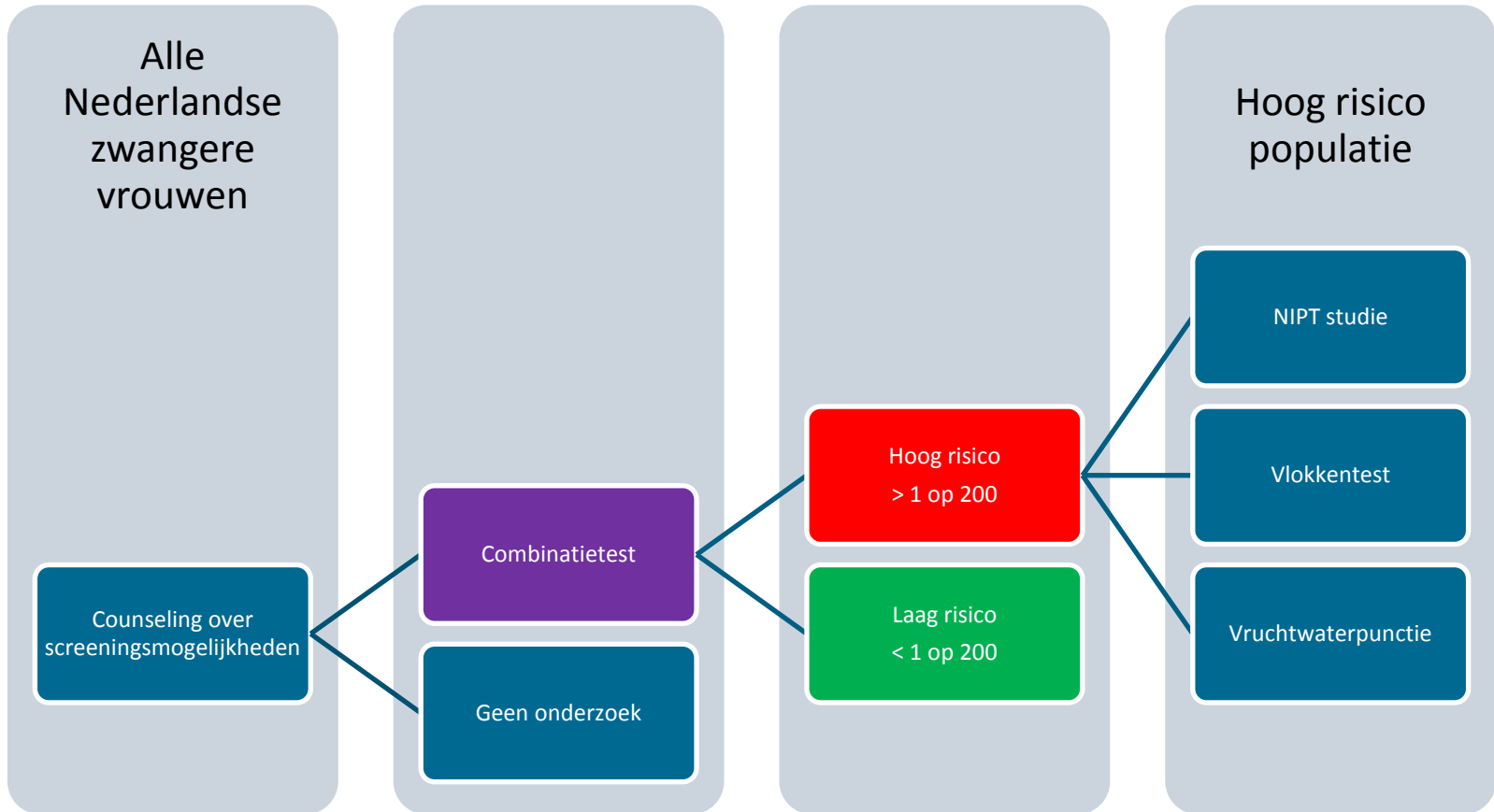
- Aanstaaende ouders geïnformeerde keuze bieden die kan leiden tot handelingsopties
- Screening gericht op trisomie 21, 18, 13
- Iedere zwangere heeft mogelijkheid combinatietest te laten verrichten
- Een zwangere van ≥ 36 jaar kan kiezen voor combinatietest, of direct invasieve PD laten verrichten
(cave: per 01-01-15 geen onderscheid meer o.b.v. maternale leeftijd!)
- Zwangere met een verhoogd risico na de combinatietest komt in aanmerking voor invasieve PD of deelname TRIDENT-studie (NIPT)

Counseling NIPT (low-riskcounseling)

- Nieuwe prenatale test
- Kan verricht worden bij zwangere die op grond van de combinatietest (of een medische indicatie) een verhoogde kans heeft op een kind met een chromosoomafwijking
- Bepaling in bloed van de moeder, enkel afname van enkele buisjes bloed vereist
- Geen kans op miskraam als gevolg van het onderzoek
- Mogelijk vanaf een zwangerschapsduur van 10 weken

- In uitzonderlijke gevallen geen testuitslag
- Uitslagtermijn **1 à 2 weken**
- NIPT heeft betere negatief en positief voorspellende waarde dan combinatietest, maar geeft geen 100% zekerheid

Counseling (high-riskcounseling)



Proefimplementatie NIPT

- Inclusiecriteria TRIDENT:
 - Maternale leeftijd ≥ 18 jaar
 - Vitale ~~eenling~~ graviditeit
 - Zwangerschapsduur ≥ 10 weken
 - Verhoogde kans op kind met chromosoomafwijking
op basis van de combinatietest ($\geq 1:200$)
Of: een medische indicatie



Proefimplementatie NIPT

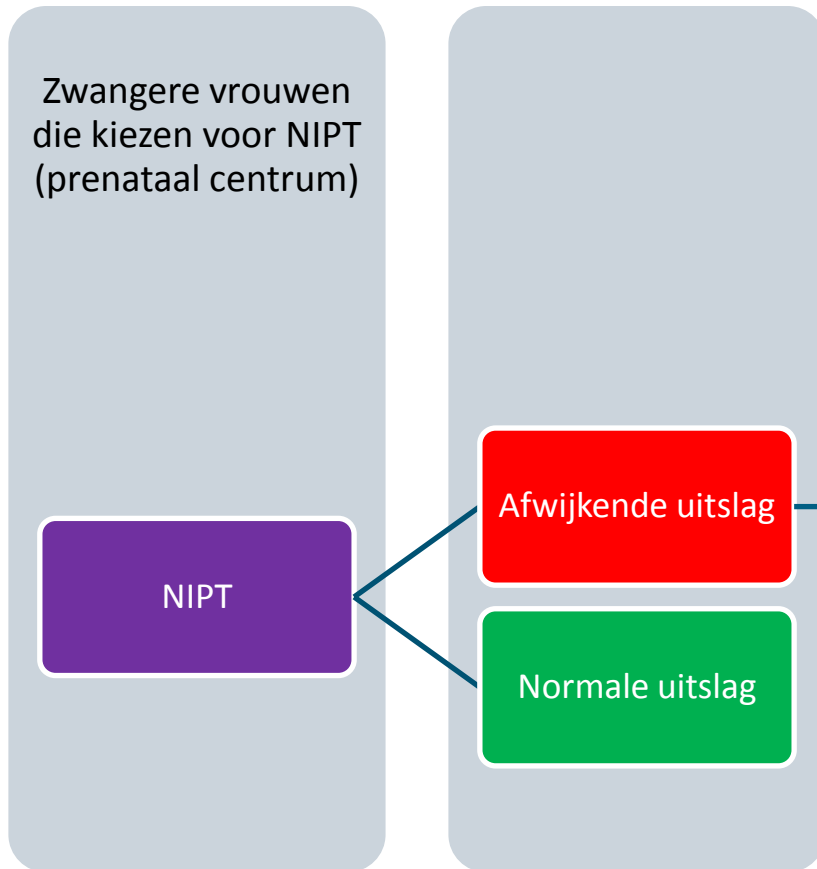
- Exclusiecriteria TRIDENT:
 - Geen informed consent mogelijk
 - Maternale maligniteit (~~in voorgeschiedenis~~)
 - Echoscopische afwijkingen, waaronder NT \geq 3.5 mm →
zwangere krijgt QF-PCR en microarray onderzoek aangeboden
 - **Bichoriale** gemelli graviditeit, incl. vanishing twin

Maar...

(overweeg verwijzing naar centrum voor PND)



Counseling (post-testcounseling)



INDICATIE(S)

Verhoogd risico (trisomie 21) o.b.v. een kansbepalende test

ONDERZOEKSMONSTER(S)

<u>Materiaal</u>	<u>Monsternummer</u>	<u>Ontvangen</u>	<u>Hoeveelheid</u>	<u>Van</u>
EDTA bloed (NIPT)			10 ml	Foetus 1
EDTA bloed (NIPT)			10 ml	Foetus 1

UITSLAG

MPS: geen afwijkingen

TOELICHTING

Normaal profiel.

Er is een niet-invasieve prenatale test (NIPT) uitgevoerd waarbij ook het DNA van het ongeboren kind, aanwezig in het maternale bloed, is onderzocht.

Hierbij zijn geen afwijkingen gevonden.

Disclaimer:

NIPT is uitgevoerd met whole-genome massively parallel sequencing en is uitsluitend gevalideerd voor de detectie van volledige (an)euploidieën van de chromosomen 13,18 en 21. Geslachtschromosomen worden niet onderzocht en er is vanuit gegaan dat er voldoende foetaal materiaal aanwezig was.

Voor NIPT is gebruik gemaakt van single end 75-bp sequencing op een NextSeq500 desktop sequencer (Illumina) of vergelijkbaar platform en het WISECONDOR analyse algoritme (versie 1.0.0). Het onderzoek is verricht in het kader van de nationale TRIDENT studie (www.meerovernipt.nl).

INDICATIE(S)

Verhoogd risico (trisomie 21) o.b.v. een kansbepalende test

ONDERZOEKSMONSTER(S)

<u>Materiaal</u>	<u>Monsternummer</u>	<u>Ontvangen</u>	<u>Hoeveelheid</u>	<u>Van</u>
EDTA bloed (NIPT)			10 ml	Foetus 1

UITSLAG

MPS: aanwijzing voor trisomie 21

TOELICHTING

Afwijkend profiel, met aanwijzing voor trisomie 21.

Er is een niet-invasieve prenatale test (NIPT) uitgevoerd waarbij ook het DNA van het ongeboren kind, aanwezig in het maternale bloed, is onderzocht.

Het resultaat is indicatief voor de aanwezigheid van extra chromosomaal materiaal van chromosoom 21, passend bij trisomie 21. Dit sluit aan bij de indicatie. Voor de andere onderzochte chromosomen zijn met NIPT geen aanwijzingen gevonden voor afwijkingen.

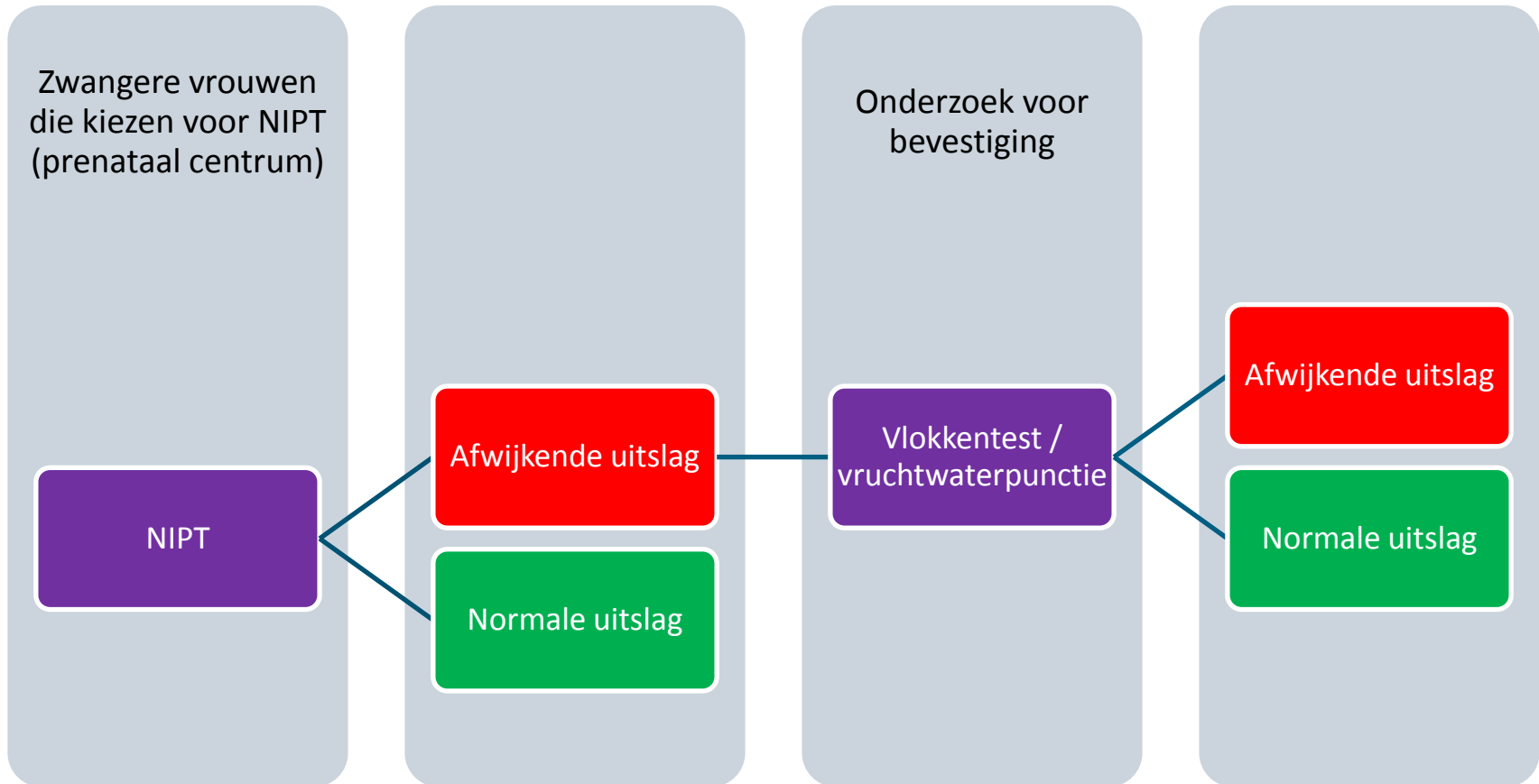
Hoewel het testresultaat van NIPT een zeer hoge betrouwbaarheid heeft, zijn discrepanties tussen het testresultaat en de foetus beschreven. Wij adviseren daarom mevrouw een invasieve test aan te bieden om deze uitslag te bevestigen. U kunt mevrouw doorverwijzen naar de sectie Klinische Genetica alhier voor een nadere mondelinge toelichting op deze bevinding.

Disclaimer:

NIPT is uitgevoerd met whole-genome massively parallel sequencing en is uitsluitend gevalideerd voor de detectie van volledige (an)euploidieën van de chromosomen 13,18 en 21. Geslachtschromosomen worden niet onderzocht en er is vanuit gegaan dat er voldoende foetaal materiaal aanwezig was.

Voor NIPT is gebruik gemaakt van single end 75-bp sequencing op een NextSeq500 desktop sequencer (Illumina) of vergelijkbaar platform en het WISECONDOR analyse algoritme (versie 1.0.0). Het onderzoek is verricht in het kader van de nationale TRIDENT studie (www.meerovernipt.nl).

Counseling (post-testcounseling)



Eerste resultaten regionaal

Aanvragen NIPT april t/m oktober 2014:

• TRIDENT-samples	309	
• waarvan verhoogd risico o.b.v. FTS	249	80,6%
• waarvan medische indicatie	60	19,4%
• non-TRIDENT samples	68	

Uitslagen NIPT april t/m oktober 2014:

• TRIDENT-samples	308	(1 volgt nog)
• waarvan afwijkend	11	3,6%
• non-TRIDENT samples	67	(1 volgt nog)
• waarvan afwijkend	7	10,4%

Eerste resultaten regionaal

Gevonden afwijkingen NIPT april t/m oktober 2014:

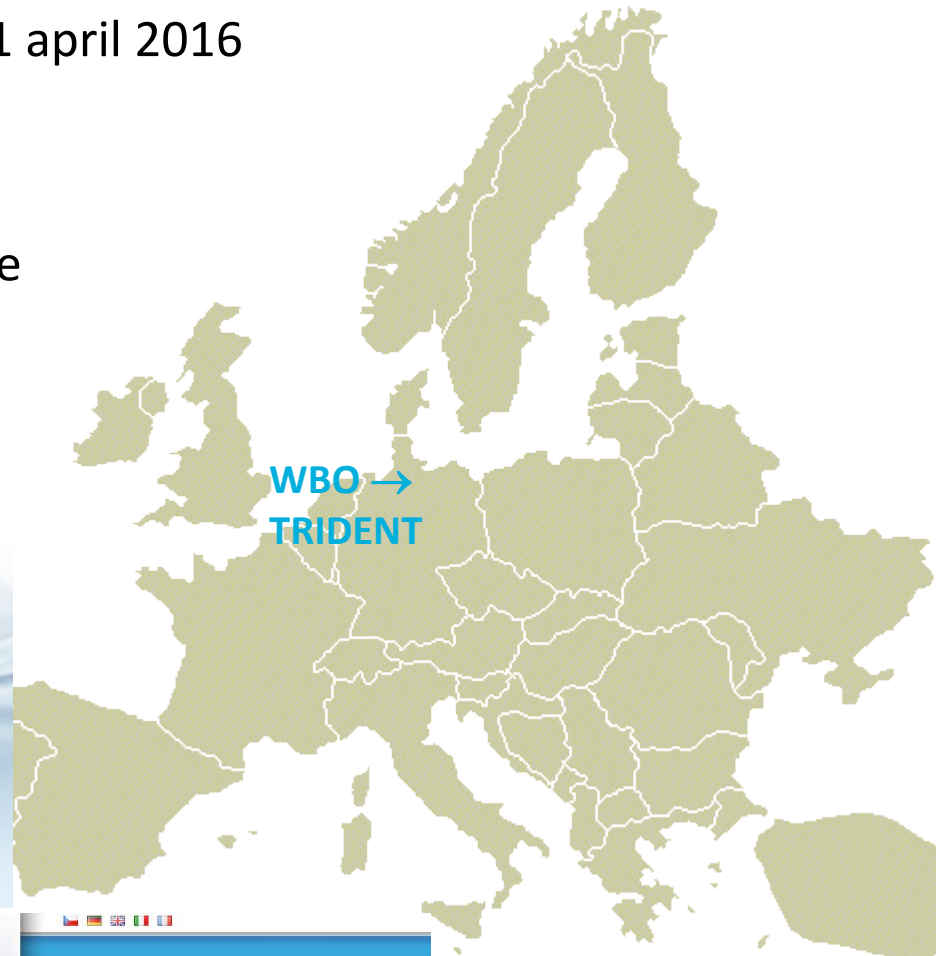
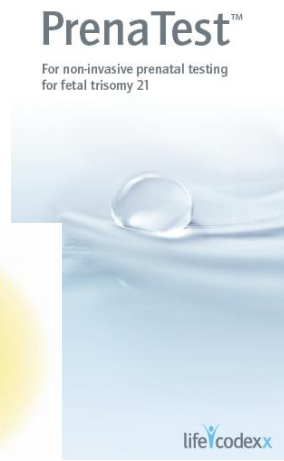
- TRIDENT-samples:
 - T21 8
 - T18 1
 - overig 2 18,2% T9, 6Mb deletie 11p
- non-TRIDENT samples:
 - T21 2
 - T18 2
 - T13 1
 - overig 2 28,6% T8, duplicatie 18p

Follow-up / vervolgonderzoek afgerond:

- T21 → 8 (van 10) → 8 bevestigd
- T18 → 1 (van 3) → 1 bevestigd
- T9 → 1 (van 1) → 1 post partum bevestigd (laag mozaïek)

Een blik vooruit

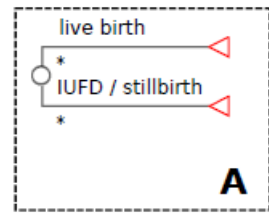
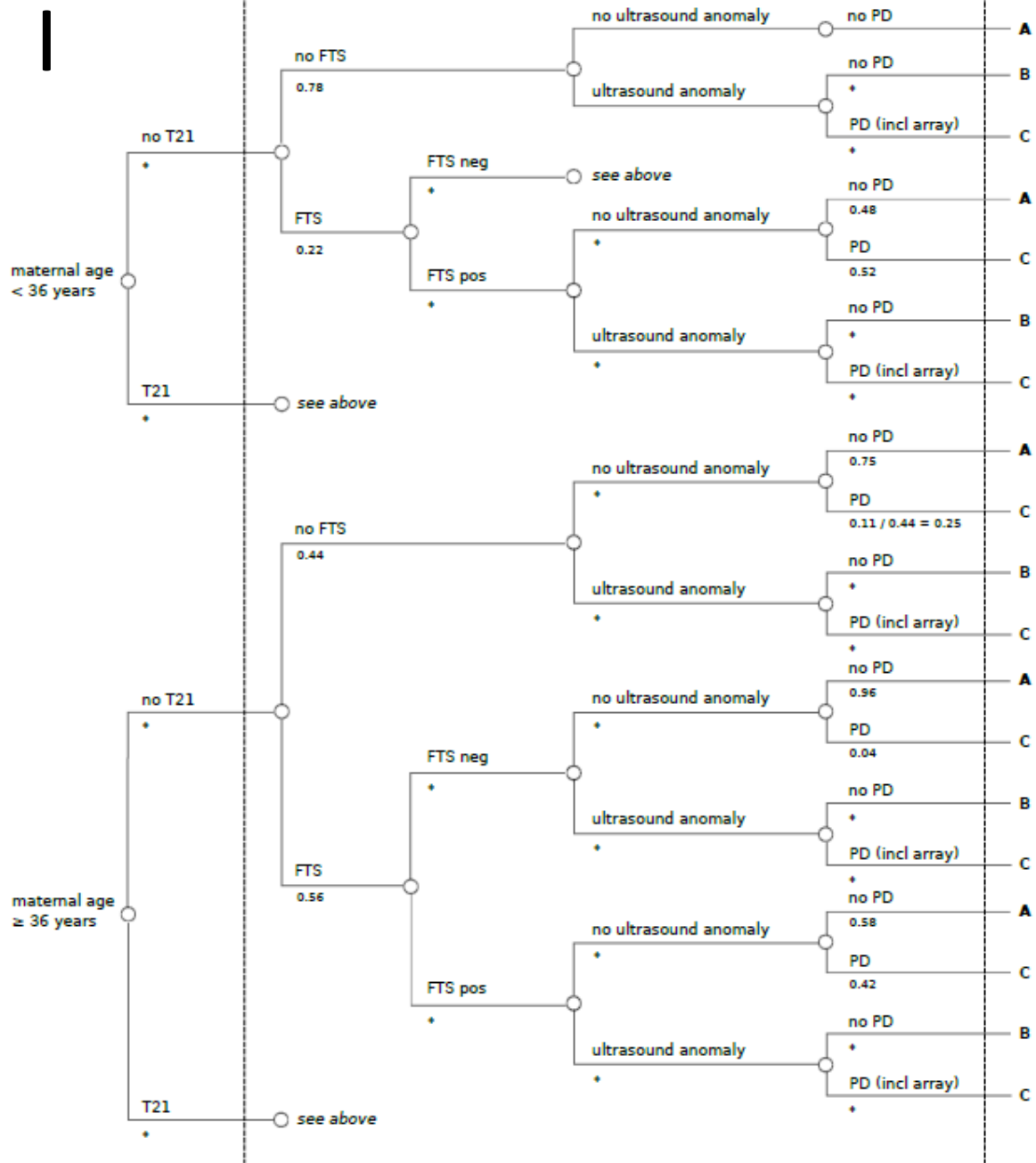
- Proefimplementatie NIPT loopt tot 1 april 2016
- Implementatie NIPT:
 - handhaven huidige situatie?
 - NIPT implementeren als secundaire screeningstest?
 - NIPT implementeren als primaire screeningstest?
- Effecten?
- Kosten?



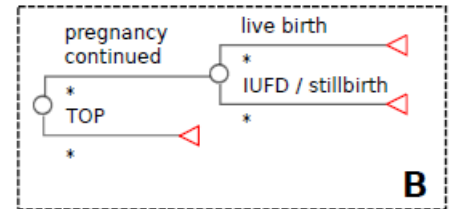
risk

prenatal tests

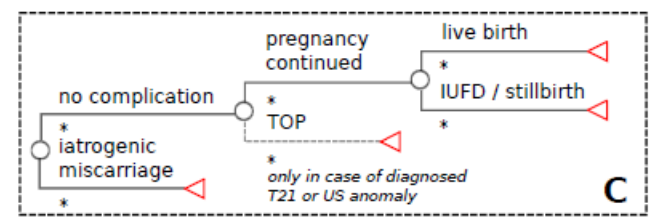
outcome



A



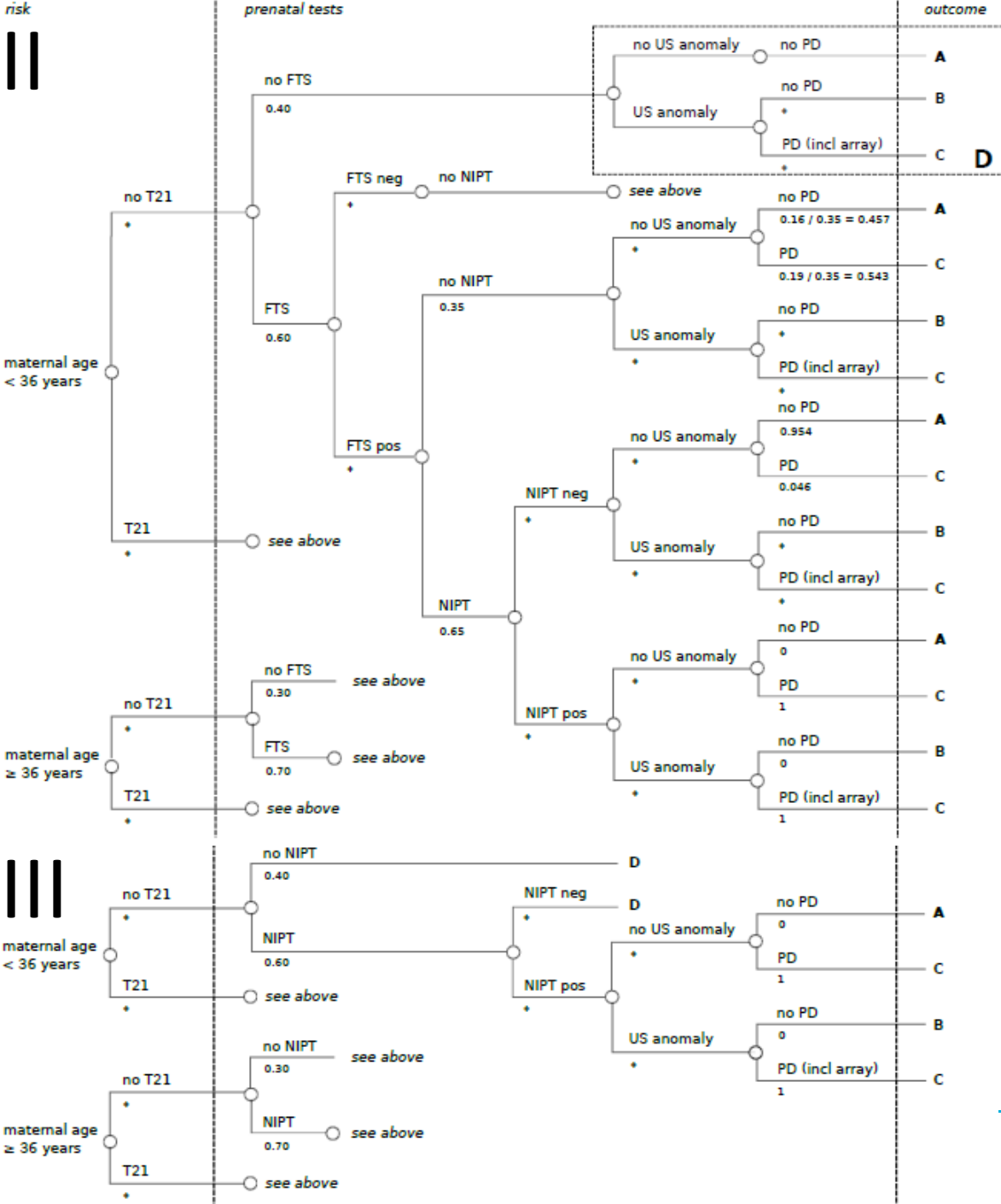
B



C



risk



Beslismodel

Inputvariabelen:

- Verdeling maternale leeftijd
- Kans op kind met T21
- Huidige participatie
- Toekomstige participatie
- Testeigenschappen
- Kans op iatrogene miskraam
- Kans op TOP
- Kans op IUVD
- Kosten

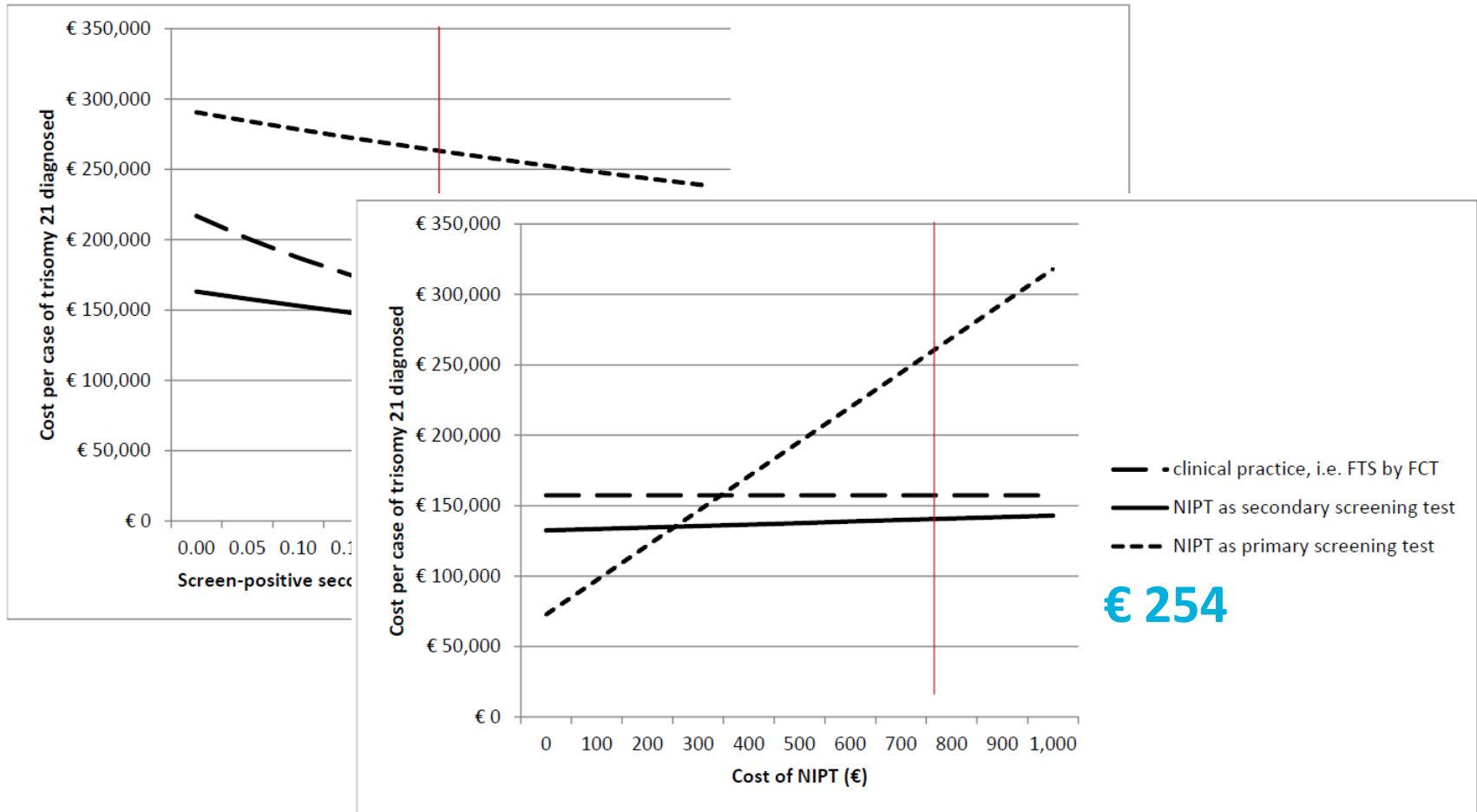
Uitkomsten:

- Detectie T21
- Iatrogene miskramen
- Kosten-effectiviteit

Resultaten beslismodel

	I) FCT → PD	II) FCT → NIPT → PD	III) NIPT → PD
Detectie T21	46,8%	63,5% (+36%)	72,0% (+54%)
Aantal PD procedures: aantal T21 diagnoses	29:1	12:1	7:1
Kans iatrogene miskraam / zwangere	0,017%	0,009% (-44%)	0,006% (-62%)
Totale kosten / zwangere	€ 257,09	€ 311,74 (+21%)	€ 660,94 (+157%)
Extra kosten / T21 diagnose		€ 94.000	€ 460.000
Gemiddelde kosten / T21 diagnose	€ 157.000	€ 141.000	€ 263.000

Sensitiviteitsanalyses



Conclusie

- De implementatie van NIPT leidt tot
 - een hogere detectiegraad van T21,
 - minder invasieve procedures met als gevolg minder iatrogene miskramen,
 - minder kosten per gediagnosticeerde T21,En moet dus worden ingevoerd in de nationale prenatale zorg.
- NIPT kan pas als primaire screeningstest, ter vervanging van de combinatietest, worden ingevoerd als de kosten van NIPT drastisch dalen.
- Onderzoek moet uitwijzen of de nekplooiemeting in dat geval, naast de NIPT, moet worden gehandhaafd.

Met dank aan:

Financiering LB en KN



Stichting Prenatale screening regio Nijmegen

Gynaecologie en Obstetrie

- Mireille Bekker
- John van Vugt

En alle gynaecologen,
verloskundigen en
verpleegkundigen

Genetica

- Brigitte Faas
- Ilse Feenstra

- Wendy Buijsman
- Irma Derks-Prinsen
- Ingrid Gomes
- Jayne Hehir-Kwa
- Simone van den Heuvel
- Ellen Kater-Baats
- Hanneke Mieloo
- Marcel Nelen
- Dominique Smeets
- Djie Tjwan Thung

En alle analisten, genetisch consulenten,
en het serviceteam Helix

Vragen?



NIPT: sensitiviteit 99%, specificiteit 99.9%

Prevalentie trisomie 1:1000 → voorspellende waarde NIPT+ = 50%

	trisomie	geen trisomie	
NIPT +	20	20	40
NIPT -	0	19.960	19.960
	20	19.980	20.000

Prevalentie trisomie 1:50 → voorspellende waarde NIPT+ = 95%

	trisomie	geen trisomie	
NIPT +	396	20	416
NIPT -	4	19.580	19.584
	400	19.600	20.000

Combinatietest: sensitiviteit 85%, specificiteit 90%

Prevalentie trisomie 1:1000 → voorspellende waarde positieve combinatie-test = 1%

	trisomie	geen trisomie	
Combitest +	17	1.998	2.015
Combitest -	3	17.982	17.985
	20	19.980	20.000

10% van de vrouwen
(1.998 van de 20.000)
krijgt onnodig invasief
onderzoek

NIPT voor vrouwen met verhoogd risico na combinatie-test: sensitiviteit 99%, specificiteit 99.9%

Voorspellende waarde positieve NIPT = 89%

	trisomie	geen trisomie	
NIPT+	17	2	19
NIPT-	0	1.996	1.996
	17	1.998	2.015

0.01% van de vrouwen
(2 van de 20.000)
krijgt onnodig invasief
onderzoek