



**GHENT
UNIVERSITY**

“MAAR DE MENSEN GAAN DAT NIET BEGRIJPEN...”

HET BELANG VAN INFORMATIE IN DE PUBLIEKE RUIJITE

Heidi Mertes – 21 april 2021 – info-avond CME UGent/UZ Gent



CENTRALE STELLINGEN

- Het is niet eenvoudig om de algemene bevolking correct te informeren over genetische testresultaten.
- Zelfs bij de informatie over de meest prevalentie indicatie voor de NIPT – trisomie 21 – zien we tekortkomingen in de informatie in de publieke ruimte, voor minder prevalentie condities zal het nog moeilijker én nog belangrijker zijn om goed te communiceren.
- De ethische relevantie is groot, vermits een eventuele zwangerschapsafbreking zeer emotioneel en ethisch beladen is.



NIPT – PUBLIEKE COMMUNICATIE

- Welke informatie is belangrijk voor een vrouw die de NIPT ondergaat?
- Waarom is een goede communicatie belangrijk?
- Waarom is een goede communicatie moeilijk, vooral bij zeldzame aandoeningen?
- Wat kunnen we doen om de communicatie te verbeteren?



WELKE INFORMATIE IS BELANGRIJK?

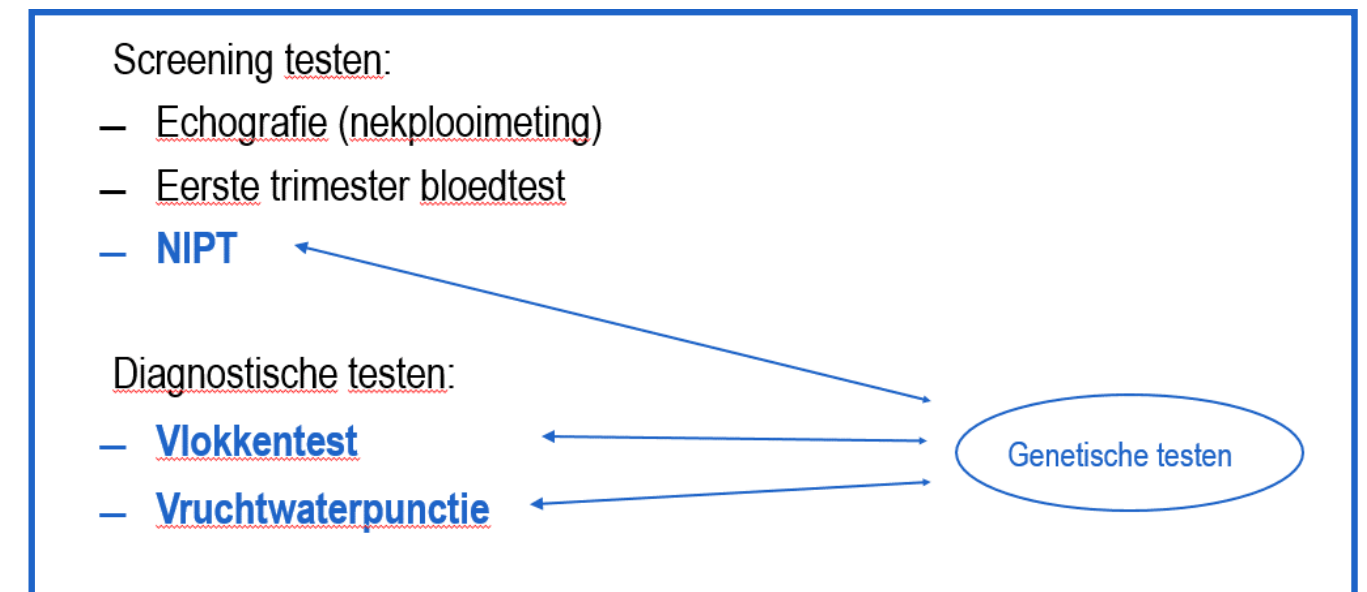


- **Wat spoort de test op?**
 - Down syndroom is redelijk gekend; T13, T18, X0, XXY, etc niet
- **Wat is de praktische / klinische relevantie van de test?**
 - Voorbereiding op de komst van een kind met een beperking; afbreking van de zwangerschap; kanker?
- **Hoe goed is de test?**
 - Krijg ik een diagnose of een risico-inschatting?
 - Als mijn foetus het syndroom van Down (of een andere aandoening waarop getest wordt) heeft, hoe groot is dan de kans dat de NIPT dit correct inschat? (**sensitiviteit**)
 - Hoe groot is de kans dat mijn foetus *geen* Down (of een andere aandoening) heeft, maar dat de test aangeeft dat dit wel het geval is? (**vals positief resultaat**)
- **Wat betekent mijn testresultaat?**
 - Hoe groot is de kans op een aandoening bij een 'positief' of 'negatief' resultaat? (**PPV** en **NPV**)

DIAGNOSE OF RISICO-INSCHATTING?

Wat niet helpt...

- NIPT: “niet invasieve prenatale test”
 - plaatst de NIPT naast vlokcentest en vruchtwaterpunctie (invasieve testen), niet naast nekplooimeting / 1^e trimester bloedtest
 - hierdoor indruk dat het ook een diagnostische test is die CVS/amnio vervangt
- “positief resultaat” versus “negatief resultaat”
 - beter: “verhoogd risico”, “geen verhoogd risico”

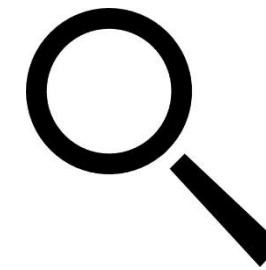
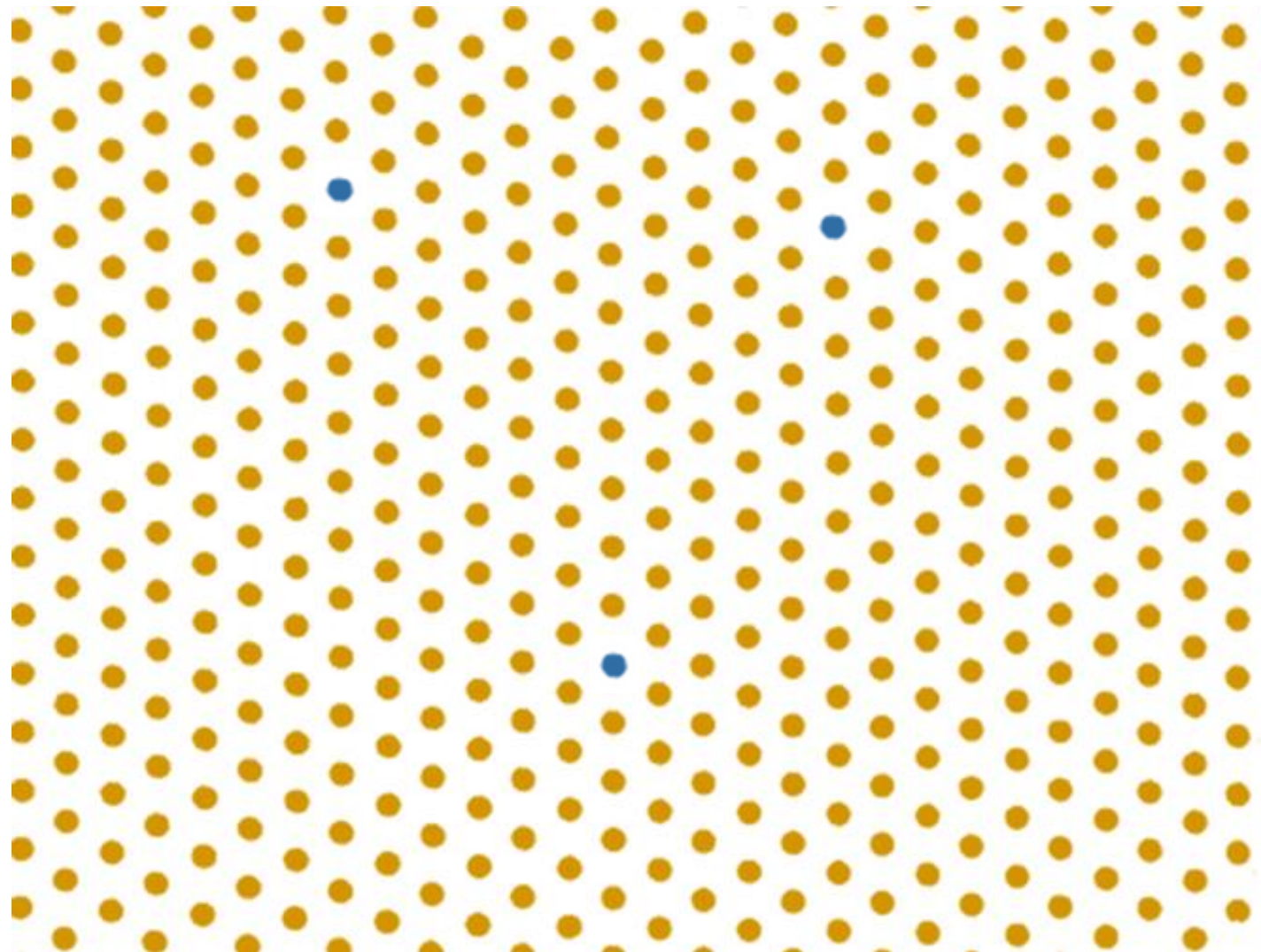


WELKE INFORMATIE IS BELANGRIJK?

- **Sensitiviteit** (hoeveel % gevallen T21 gedetecteerd)
 - Zeer hoog, voor T21: **99 van de 100 keer schat de test dit correct in** (Van Den Bogaert et al, 2021)
- Kans op **vals positief resultaat** (in gehele populatie)
 - Zeer laag, voor T21: **1 kans op 5 000**
- Wat betekent mijn testresultaat?
 - **Bij een negatief resultaat: zeer kleine kans op T21, T13, T18** (bij de eerste 153,575 testen in België kwam dit geen enkele keer voor, maar het kan niet volledig uitgesloten worden).
 - **Bij een afwijkend resultaat:** hangt af van leeftijd en andere risicofactoren, maar gemiddeld (Van Den Bogaert et al, 2021):
 - Bij **11 op 12** vrouwen die positief testen voor T21 is er effectief sprake van **Down syndroom**.
 - Bij **17 op 20** vrouwen die positief testen voor T18 is er effectief sprake van **Edwards syndroom**.
 - Bij **9 op 20** vrouwen die positief testen voor T13 is er effectief sprake van **Patau syndroom**.(NB: voor Turner syndroom en microdeleties liggen de PPVs aanzienlijk lager)

VAN SENSITIVITEIT, SPECIFICITEIT EN PREVALENTIE NAAR POSITIEVE VOORSPELLENDE WAARDE

Groot risico op foute inschatting van de betekenis van de resultaten! Vooral bij positieve test

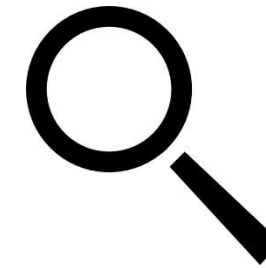
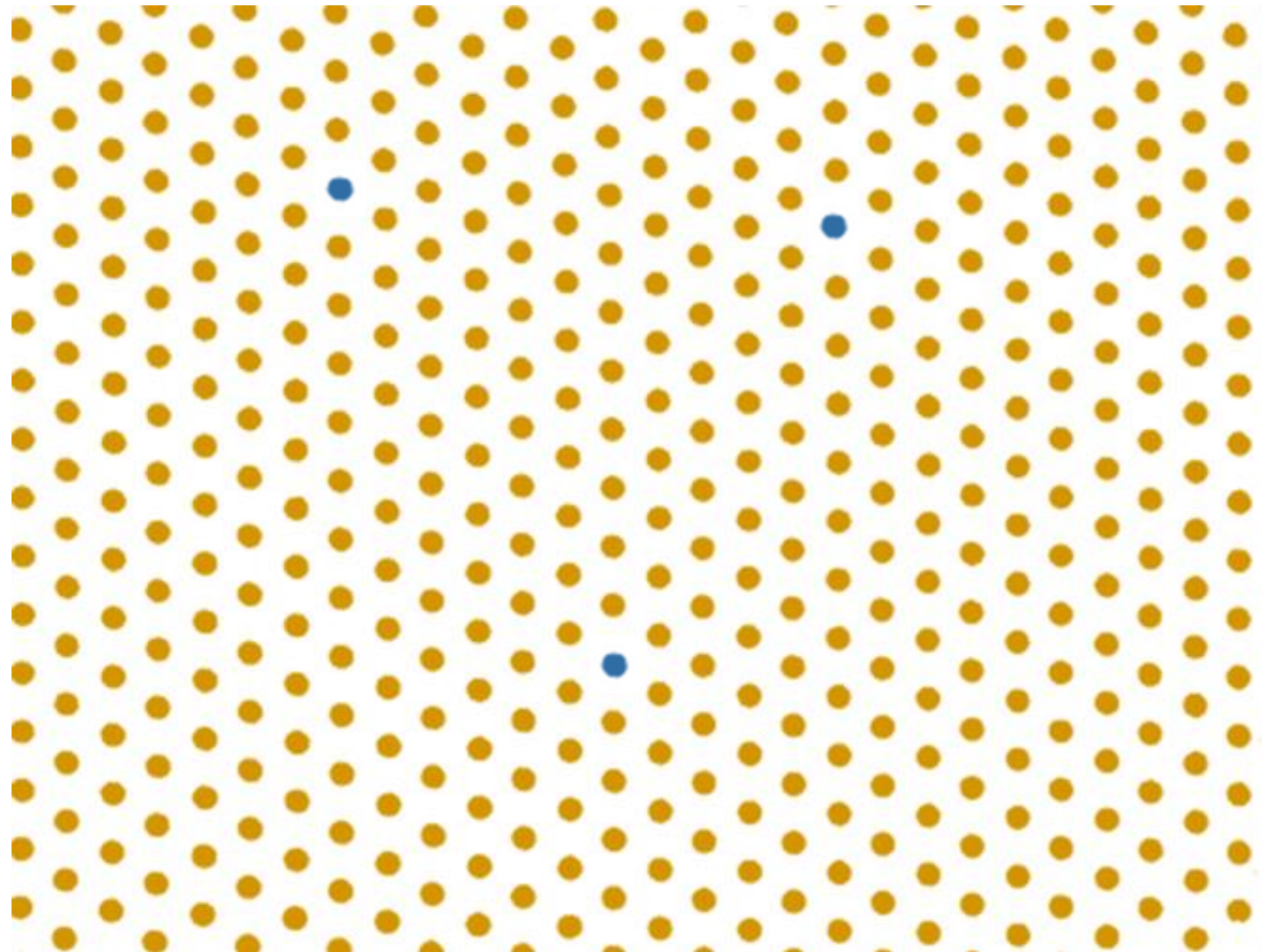


Positieve NIPT:

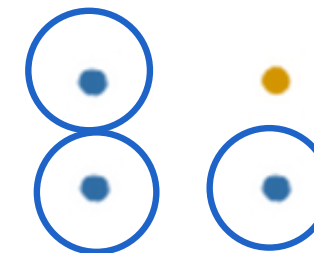


VAN SENSITIVITEIT, SPECIFICITEIT EN PREVALENTIE NAAR POSITIEVE VOORSPELLENDE WAARDE

Groot risico op foute inschatting van de betekenis van de resultaten! Vooral bij positieve test



Positieve NIPT:

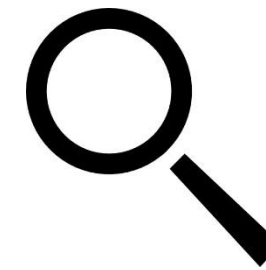
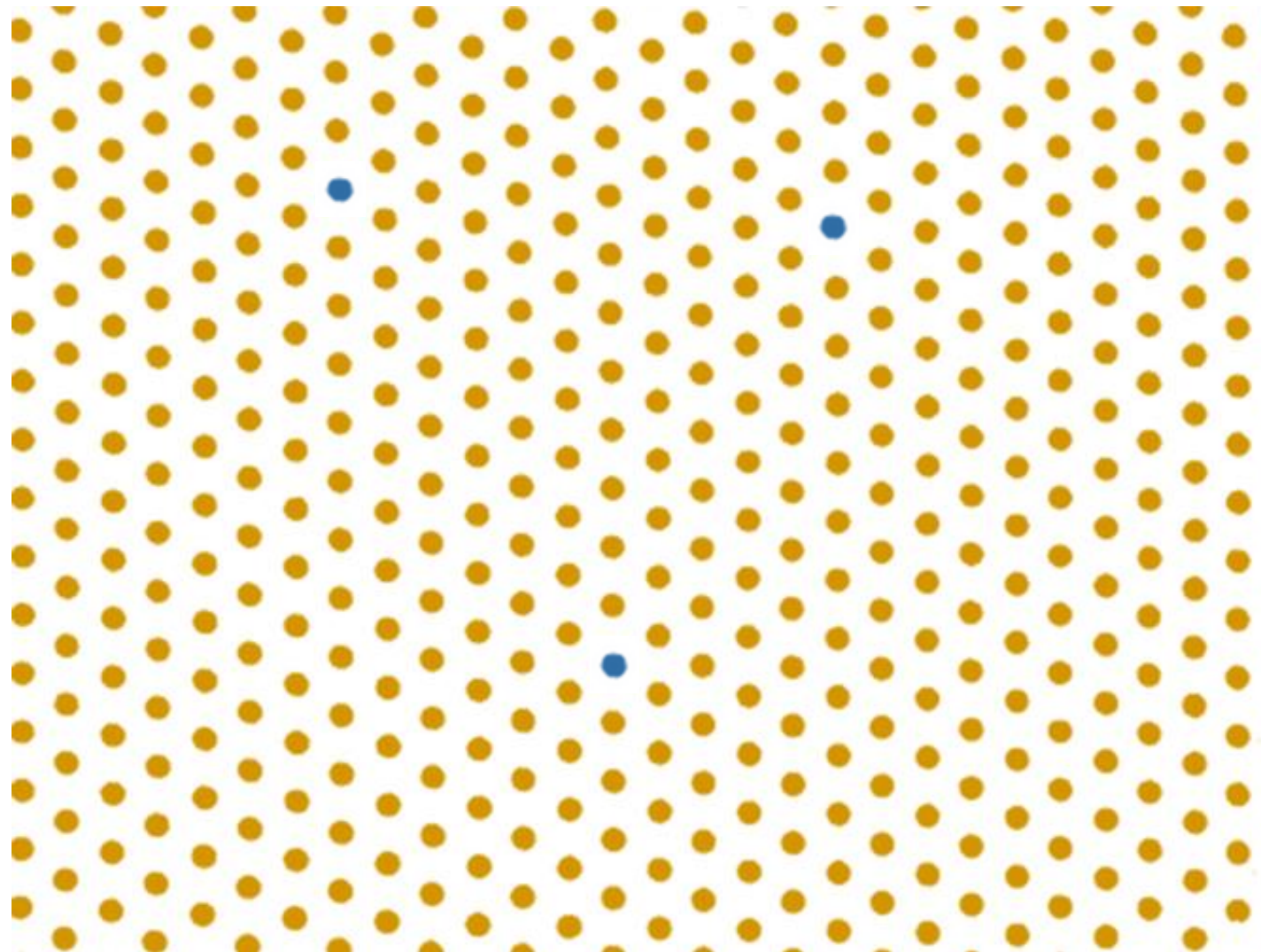


3 'echt' positief
(>99% van blauwe
bolletjes / foetussen
met T21 krijgt juiste
voorspelling)



VAN SENSITIVITEIT, SPECIFICITEIT EN PREVALENTIE NAAR POSITIEVE VOORSPELLENDE WAARDE

Groot risico op foute inschatting van de betekenis van de resultaten! Vooral bij positieve test



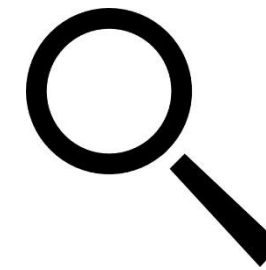
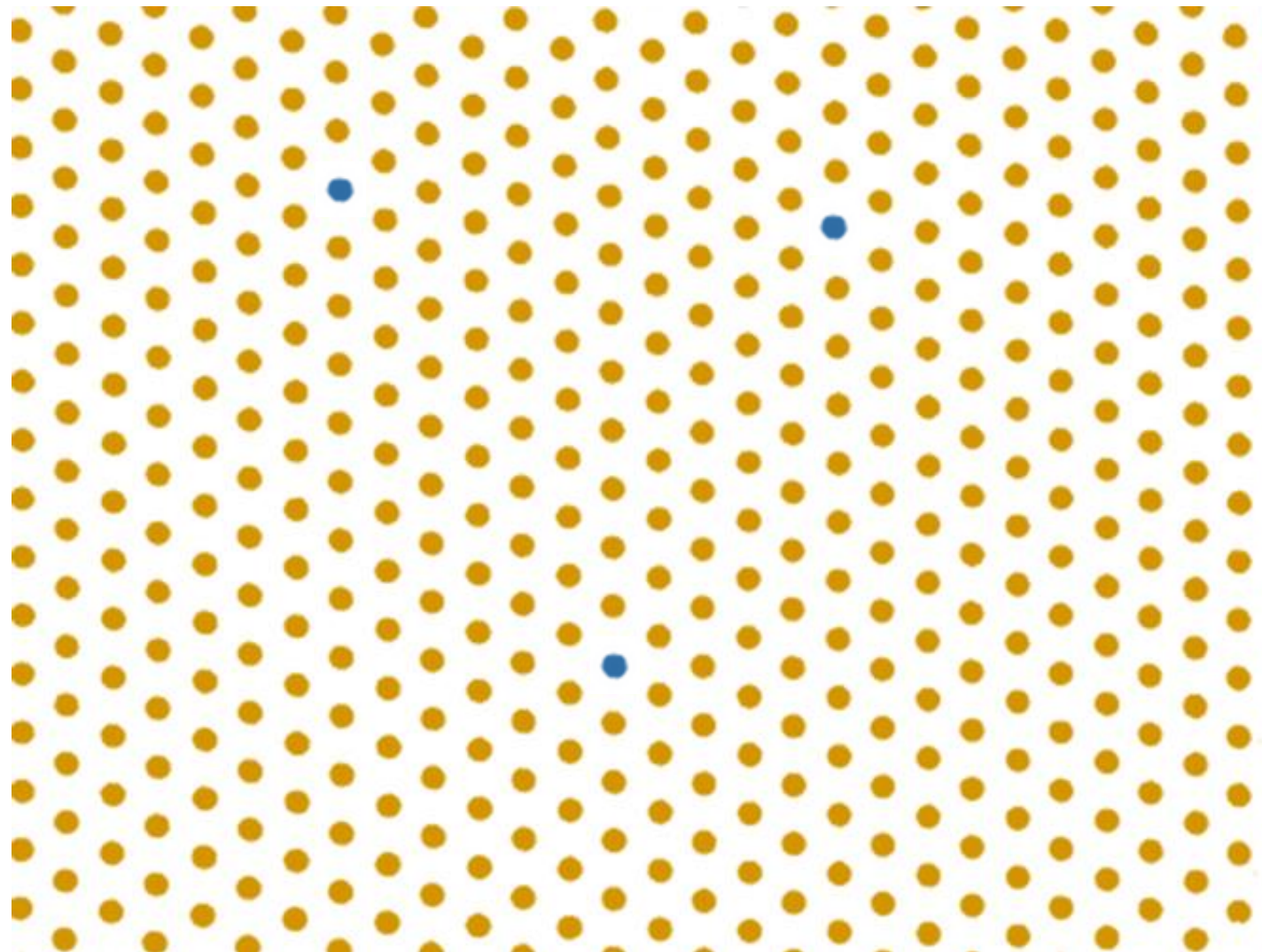
Positieve NIPT:

- 1 vals positief (> 99% van gele bolletjes/ foetussen zonder T21 krijgt juiste voorspelling)
-

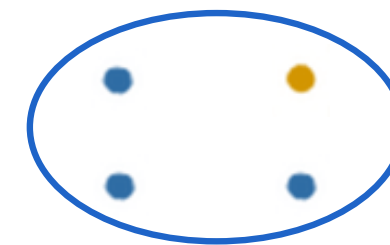


VAN SENSITIVITEIT, SPECIFICITEIT EN PREVALENTIE NAAR POSITIEVE VOORSPELLENDE WAARDE

Groot risico op foute inschatting van de betekenis van de resultaten! Vooral bij positieve test



Positieve NIPT:

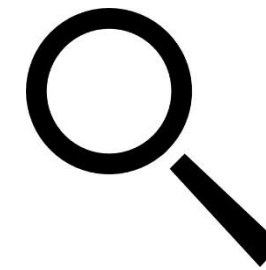
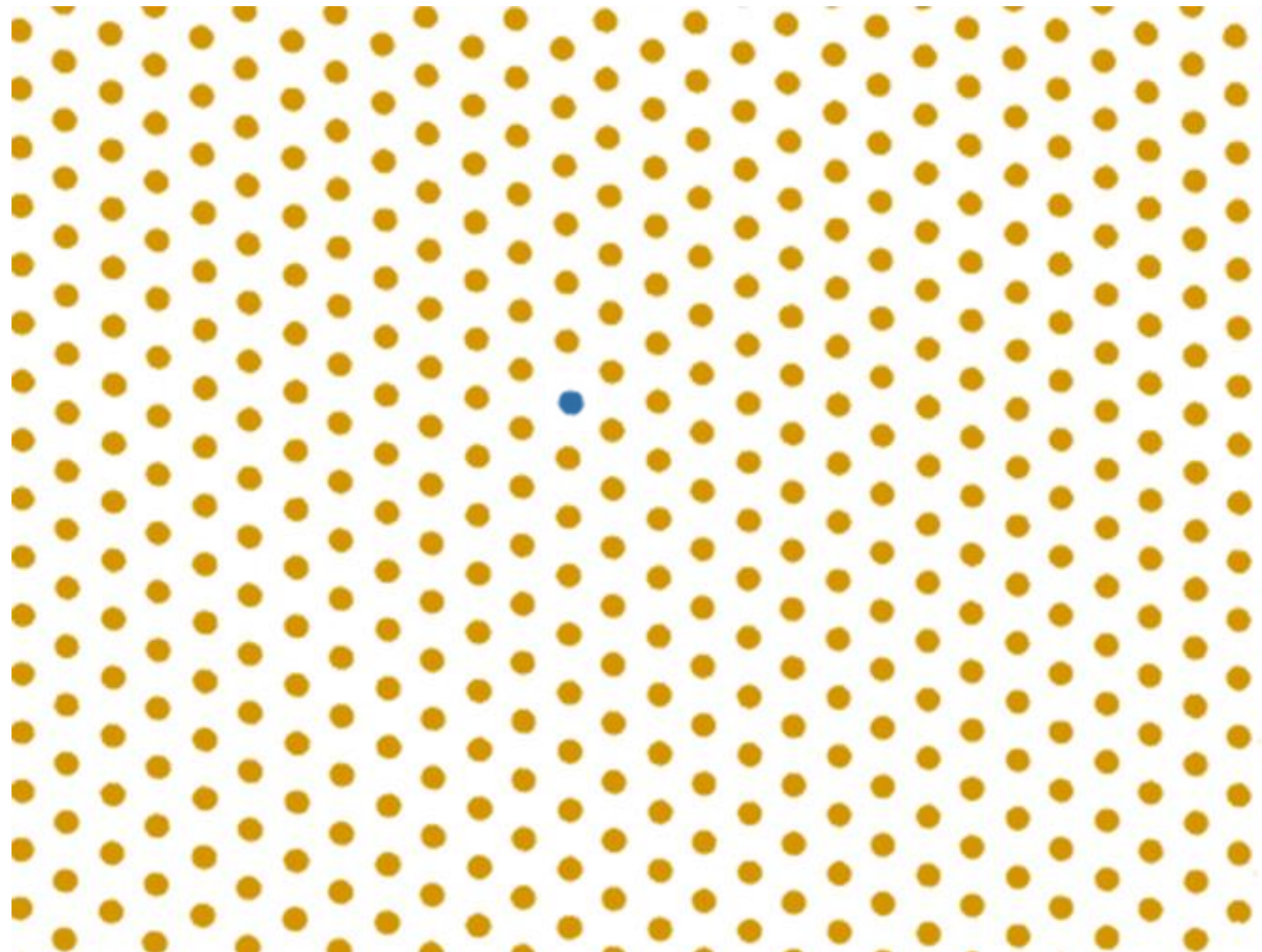


Zwangere vrouw met positieve NIPT heeft niet <math><1\%</math>, maar 25% kans dat zij een zeldzaam geval van een vals positief is.



VAN SENSITIVITEIT, SPECIFICITEIT EN PREVALENTIE NAAR POSITIEVE VOORSPELLENDE WAARDE

Groot risico op foute inschatting van de betekenis van de resultaten! Vooral bij positieve test



MERK OP:

Hoe zeldzamer de aandoening, hoe slechter de verhouding tussen 'echte' positieve resultaten en 'valse' positieve resultaten!

Hoe meer we dus opsporen, hoe minder predictief de test wordt en hoe meer onnodige invasieve tests.



BELANG VAN HELDERE COMMUNICATIE

Berichtgeving media mei 2017

De Standaard Meest recent Corona Binnenland Buitenland Opinie Meer ▼

Wat is de NIPT?

De NIPT is een niet-invasieve test voor downsyndroom bij een foetus: de test wordt uitgevoerd op een bloedstaal van de zwangere vrouw, waarin doorgaans ook dna van de foetus te vinden is. Met **99,8 procent zekerheid** kan de NIP-test aangeven of het kind een trisomie-afwijking heeft, of niet. De bekendste trisomie-afwijking is downsyndroom. Het is met 4,6 op 10.000 geboortes ook de meest voorkomende.

DeMorgen.

De NIPT is een niet-invasieve test voor het syndroom van Down. Er wordt een bloedstaal afgenomen van de zwangere vrouw, waarin doorgaans ook DNA van de foetus te vinden is. De test geeft met **99,8 procent zekerheid** aan of het kind een trisomie-afwijking heeft, of niet. De bekendste en meest voorkomende trisomieafwijking is het syndroom van Down.

vr NWS

NIP-test wordt terugbetaald

De ziekenfondsen betalen de NIP-test volledig terug voor zwangere vrouwen met een voorkeursregeling. Vrouwen zonder voorkeursregeling betalen nog maximaal 8,68 euro. België is het eerste land in Europa dat de test vrijwel gratis maakt. De NIP-test is een niet-invasieve prenatale test voor downsyndroom bij een foetus. De test geeft met **99,8 procent zekerheid** aan of het kind een trisomie afwijking heeft of niet. De bekendste en meest voorkomende trisomie afwijking is het syndroom van Down.

Er is 99,8% kans
dat mijn
testresultaat klopt.



BELANG VAN HELDERE COMMUNICATIE

Websites Vlaamse Universitaire Ziekenhuizen

2017-2020	Sensitiviteit (/FNR)	Specificiteit (/FPR)	PPV	NPV
UZ Leuven	"praktisch 100%"	"veel minder dan 1% van de gevallen"		
UZ Gent - CRG	"meer dan 99%"	"De kans dat de test een verhoogd risico op trisomie 21 aantoont, maar dat uw baby toch normaal blijkt, bedraagt 1 procent."		
UZ Gent - CMG	"meer dan 99,9%"	"minder dan 1% van de gevallen"		
UZ Brussel	"meer dan 99%"	"één procent van de gevallen vals positief resultaat"		
UZ Antwerpen	"in een klein percentage (< 1%) van de gevallen zal de NIPT een foutief resultaat geven"			"Bij een normaal NIPT-resultaat bestaat er nog altijd een kleine kans (minder dan 1%) dat uw baby toch het downsyndroom heeft."



BELANG VAN HELDERE COMMUNICATIE

Websites Vlaamse Universitaire Ziekenhuizen

2021	Sensitiviteit (/FNR)	Specificiteit (/FPR)	PPV	NPV
UZ Leuven				
UZ Gent - CRG				
UZ Gent - CMG				
UZ Brussel				
UZ Antwerpen			"92% voor trisomie 21, 85% voor trisomie 18 en 44% voor trisomie 13. Met andere woorden: in 92% van de gevallen wordt een positief NIPT-resultaat voor trisomie 21 bevestigd bij een diagnostische test, maar voor trisomie 13 is dit in minder dan de helft van de gevallen."	



BELANG VAN HELDERE COMMUNICATIE

Informatie in patiëntenbrochures

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

<https://www.azdelta.be/sites/default/files/brochures/NIPT-screeningstest.pdf>

De Niet-Invasieve Prenatale Test (NIPT)

► Wat is de NIPT?

NIPT is een Niet-Invasieve Prenatale Test, dus een test waarbij er geen risico's voor de foetus zijn. Het is een bloedonderzoek dat ten vroegste op 11 weken zwangerschap gebeurt. Het onderzoekt erfelijk materiaal (DNA) van de foetus dat in uw bloed is terechtgekomen. Het aantal kopijen van chromosoom 21, 18 en 13 en het geslacht worden bepaald.

Deze test heeft een gevoeligheid van meer dan 99 %. Dat wil zeggen dat meer dan 99 % van de baby's met downsyndroom met deze test worden opgespoord. De kans dat de test een verhoogd risico aantoont, maar uw baby toch gezond is, bedraagt minder dan 1 %.

http://www.mznl.be/sites/default/files/brochures/prenatale_screening.pdf

BELANG VAN HELDERE COMMUNICATIE

Fora voor zwangere vrouwen: gemengd beeld

Heeft iemand (indirect) ervaring met een vals positieve Nipt uitslag? Dus dat de nipt een syndroom laat zien maar waar het na vervolgonderzoek niet blijkt?

Bron: www.zwangerschapspagina.nl



Bij mijn weten kan dit niet. Andersom wel, dat er iets niet gemeten wordt, maar er later toch wel sprake van een syndroom blijkt te zijn



is er iets gevonden, dan kan dat niets vals zijn. Mocht je toch twijfelen, kan je voor een vruchtwaterpunctie gaan maar de arts zal waarschijnlijk ook zeggen dat er hetzelfde uit zal komen.



Ja dat kan zeker. Vandaar dat er ook altijd een vruchtwaterpunctie of vlokkentest gedaan moet worden ter bevestiging. De afwijking kan namelijk alleen in de placenta zitten en niet in de foetus. Dit is echter wel zeldzaam.



Dat hangt af van het syndroom. Je kunt absoluut een vals positieve uitslag krijgen bij de NIPT. Bij de twee niet down-syndromen is de kans dat de NIPT het verkeerd heeft zelfs rond de 75%.



WAAROM IS HELDERE COMMUNICATIE MOEILIJK?

Waarom vinden we geen PPVs op websites van ziekenhuizen en commerciële bedrijven die NIPT aanbieden, in persberichten, etc.?

- *“De mensen gaan dat niet begrijpen.”*
- Schrik dat mensen een nauwkeurige test als ‘onnauwkeurig’ inschatten
- Schrik dat mensen de test van het ziekenhuis dat PPV meedeelt als slechter inschatten dan van een ander dat enkel sensitiviteit meedeelt?

MAAR:

- Is het alternatief beter? (dat mensen een onnauwkeurig resultaat als nauwkeurig inschatten)
- Kunnen zwangere vrouwen dit écht niet begrijpen?

Vanwaar de bezorgdheid?

DOI: 10.1002/pd.4805 PRENATAL DIAGNOSIS

ORIGINAL ARTICLE

Patient choice and clinical outcomes following positive noninvasive prenatal screening for aneuploidy with cell-free DNA (cfDNA)[†]

Lori J. Dobson^{1*}, Emily S. Reiff^{1,2,4}, Sarah E. Little¹, Louise Wilkins-Haug^{1,4} and Bryann Bromley^{1,2,3,4,5}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA
²Department of Obstetrics and Gynecology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA
³Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA
⁴Harvard Medical School, Boston, MA, USA
⁵Diagnostic Ultrasound Associates, PC., Brookline, MA, USA
*Correspondence to: Lori Dobson. E-mail: ldobson@partners.org
[†]Presented at SMFM 2015 and ISPD 2016.

ABSTRACT
Objective Evaluate patient choices and outcomes following positive cfDNA.
Method Retrospective cohort study of women with positive cfDNA through two academic centers between March 2012 and December 2014. Patients were screened based on ACOG indications. Medical records reviewed for counseling, ultrasound findings, diagnostic testing, karyotype and outcome.
Results CfDNA was positive in 114 women; 105 singletons and 9 twin pairs. CfDNA was positive for autosomal trisomy (21, 18, 13) in 66 (64.9%) and sex chromosome aneuploidy in 18 (15.8%). Confirmed aneuploidies confirmed 65% false positive cfDNA. Fetal termination occurred in 53/79 (67%) singletons and 3/5 (60%) twins with prenatal abnormal or unknown karyotype for autosomal trisomy. Eleven fetuses (11/56, 19.6%) were terminated for suspected autosomal trisomy without karyotype confirmation.
Conclusion Patient choices following positive cfDNA are varied. Ultrasound modifies the PPV of cfDNA. Termination rates for aneuploidy are not higher than historical controls. Recommendation for karyotype confirmation prior to termination is not universally followed. © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

Funding sources: None
Conflicts of interest: None declared

INTRODUCTION paradigm of prenatal screening in high-risk women and

false positive cfDNA. Fetal termination occurred in 53/79 (67%) singletons and 3/5 (60%) twins with prenatal abnormal or unknown karyotype for autosomal trisomy. Eleven fetuses (11/56, 19.6%) were terminated for suspected autosomal trisomy without karyotype confirmation.

RESEARCH ajog.org

OBSTETRICS

Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism—based noninvasive prenatal aneuploidy testing

Pe'er Dar, MD; Kirsten J. Curnow, PhD; Susan J. Gross, MD; Megan P. Hall, PhD; Melissa Stosic, MS; Zachary Demko, PhD; Bernhard Zimmermann, PhD; Matthew Hill, PhD; Styrmir Sigurjonsson, PhD; Allison Ryan, PhD; Milena Banjevic, PhD; Paula L. Kolacki, MS; Susan W. Koch, MS; Charles M. Strom, MD, PhD; Matthew Rabinowitz, PhD; Peter Benn, DSc

OBJECTIVE: We sought to report on laboratory and clinical experience following 6 months of clinical implementation of a single-nucleotide polymorphism—based noninvasive prenatal aneuploidy test in high-risk pregnancies. We report on clinical experience, laboratory performance, and outcome information (324 trisomy 21, 82 trisomy 18, 41 trisomy 13, 61 monosomy X; including 1 double aneuploidy case). Within the 17,885 cases included in follow-up analysis, 356 were high risk, and outcome information was available for 356 (10.1%).

RESULTS: Samples were received from 31,030 patients, 30,705 met inclusion criteria. The test was performed on 17,885 cases, including 324 trisomy 21, 82 trisomy 18, 41 trisomy 13, and 61 monosomy X. Results were reported as high or low risk for fetal aneuploidy for each interrogated chromosome. Relationships between fetal fraction and gestational age and maternal weight were analyzed. Follow-up on outcome was sought for a subset of high-risk cases. False-negative results were reported voluntarily by providers. Positive predictive value (PPV) was calculated from cases with an available prenatal or postnatal karyotype or clinical evaluation at birth. (324 trisomy 21, 82 trisomy 18, 41 trisomy 13, 61 monosomy X; including 1 double aneuploidy case). Within the 17,885 cases included in follow-up analysis, 356 were high risk, and outcome information was available for 356 (10.1%).

CONCLUSION: The data from this large-scale report on clinical application of a commercially available noninvasive prenatal test suggest that the clinical performance of this single-nucleotide polymorphism—based noninvasive prenatal test in a mixed high- and low-risk population is consistent with performance in validation studies. Two patients were reported as false negatives.

KEY WORDS: noninvasive prenatal testing, single-nucleotide polymorphism, aneuploidy, high-risk pregnancies, clinical experience, follow-up, PPV, false negatives.

spontaneous abortions without karyotype confirmation, 22 (6.2%)
terminations without karyotype confirmation, and 57 (16.0%) lost to follow-up.

BELANG VAN HELDERE COMMUNICATIE

Vanwaar de bezorgdheid?

598 Pregnancy outcomes for Trisomy 21 following NIPT, CVS, and amniocentesis

Rebecca M. Reimers^{1,2}, Lori Dobson¹, Kaitlin Hanmer¹, Rachel A. Pilliod¹, Sarah E. Little¹, Emily Reiff¹, Bryann Sheila Bromley², Louise Wilkins-Haug¹

¹Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, ²Massachusetts General Hospital, Boston, MA

OBJECTIVE: It is unclear how patients are using information from

Pregnancy outcomes after trisomy 21 result

Table 1	Total (n)	Average maternal age ± SD (years)	Liveborn (%)	Demise (%)	Terminations or selective reduction (%)
NIPT only	15	36.1 ± 8.01	8 (53.3%)	2 (13.3%)	5 (33.3%)
NIPT confirmed by CVS	24	37.8 ± 4.90	2 (8.3%)	0	22 (91.7%)
NIPT confirmed by Amniocentesis	28	37.3 ± 3.58	7 (25.0%)	4 (14.3%)	17 (60.7%)
All NIPT	67	38.1 ± 4.53	17 (25.4%)	6 (9.0%)	42 (62.7%)
All CVS	150	36.7 ± 4.48	7 (4.7%)	2 (1.3%)	141 (94.0%)
All Amniocentesis	128	34.0 ± 5.96	33 (25.8%)	7 (33%)	88 (68.8%)
Total	293	35.5 ± 5.51	48 (16%)	11 (3.8%)	234 (79.9%)

testing - one had a selective twin reduction, four had terminations (26.7%), two had a demised fetus (13.3%), and 8 had live births (53.3%). The remaining patients who had confirmatory CVS or

NIPT positive (n = 1578)
T21 (n = 1107)
T18 (n = 352)
T13 (n = 119)

No karyotyping or follow-up confirmation (n = 512)

No clinical outcome (n = 283)
T21 (n = 194)
T18 (n = 60)
T13 (n = 29)

Elective termination (n = 205)
T21 (n = 121)
T18 (n = 63)
T13 (n = 21)

Pregnancy loss (n = 24)
T21 (n = 11)
T18 (n = 11)
T13 (n = 2)

Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 530–538
Published online 8 April 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14792

Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146 958 pregnancies

H. ZHANG^{†,‡,§}, Y. GAO^{†,‡,§}, F. JIANG^{†,‡,§}, M. FU^{†,‡,§}, Y. YUAN^{†,‡,§}, Y. GUO^{†,‡,§}, Z. ZHU^{†,‡,§}, M. LIN^{†,‡,§}, Q. LIU^{†,‡,§}, Z. TIAN^{†,‡,§}, H. ZHANG^{†,‡,§}, F. CHEN^{¶,¶}, T. K. LAU^{††}, L. ZHAO^{†,‡,§}, X. YI[¶], Y. YIN[¶] and W. WANG^{†,‡,§}

[†]BGI-Diagnostics, Shenzhen, China; [‡]BGI Clinical Laboratories-Shenzhen, Shenzhen, China; [§]BGI Clinical Laboratories-Tianjin, Tianjin, China; [¶]BGI Clinical Laboratories-Wuhan, Wuhan, China; ^{¶¶}BGI-Shenzhen, Shenzhen, China; ^{**}Section of Molecular Disease Biology, Department of Veterinary Disease Biology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ^{††}Fetal Medicine Centre, Paramount Medical Centre, Hong Kong, China

KEYWORDS: cell-free DNA; clinical performance; CNV; false negative; false positive; low-risk population; mosaicism; NIPT; trisomy

ABSTRACT

Objectives To report the clinical performance of massively parallel sequencing-based non-invasive prenatal testing (NIPT) in detecting trisomies 21, 18 and 13 in over 140 000 clinical samples and to compare its performance in low-risk and high-risk pregnancies.

Methods Between 1 January 2012 and 31 August 2013, 147 314 NIPT requests to screen for fetal trisomies 21, 18 and 13 using low-coverage whole-genome sequencing of plasma cell-free DNA were received. The results were validated by karyotyping or follow-up of clinical outcomes.

Results NIPT was performed and results obtained in 146 958 samples, for which outcome data were available (143 669 (98.4%)). Postnatal karyotyping or follow-up confirmed

NIPT results were maternal copy number variant and fetal/placental mosaicism, but fetal fraction had no effect.

Conclusions Using a stringent protocol, the good performance of NIPT shown by early validation studies can be maintained in large clinical samples. This technique can provide equally high sensitivity and specificity in screening for trisomy 21 in a low-risk, as compared to high-risk, population. Copyright © 2015 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

INTRODUCTION

Conventional prenatal screening for chromosomal abnormalities, mostly trisomy 21, relies exclusively on biochemical and sonographic measurements in the first

BELANG VAN HELDERE COMMUNICATIE

Vanwaar de bezorgdheid?



Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis

Willems et al., J Mol Biomark Diagn 2016, 7:3
<http://dx.doi.org/10.4172/2155-9929.1000285>

Research Article

Open Access

High Positive Predictive Value (PPV) of Cell-Free DNA (cfDNA) Testing in a Clinical Study of 10,000 Consecutive Pregnancies

Willems PJ^{1*}, Dierickx H¹, Segers N¹, Castenmiller C¹, Verschueren S¹, DeBouille K¹, Vandenakker ES², Bekedam D², Van Wijngaarden W³, Engelen MC⁴, Engelen P⁴, Militaru M⁵, De Puydt H⁶, Six S⁷, Poeschmann P⁸, van Rheenen-Flach LE⁹, Benušienė E¹⁰, Janssens PM¹¹, Wildschut H¹², Weber B¹³, Landman H¹⁴, Stoica S¹⁵, Momirovska A¹⁶, Klaassen B¹⁷, Malniece I¹⁸, Grinfelde I¹⁸, Brezigar A¹⁹, Korgejeva L²⁰, Topalov D²¹, Boekweit L²², Mestdach F²³, Bouwens G²³, Valkenburg MH²⁴, Dewulf M²⁵, Spiritus T²⁶, Top W²⁷, Badura-Stronka M²⁸, Rijnders R²⁹, Gaugler Senden I²⁹, Qi C³⁰, Coppens H³¹, Schotten J³², De Spiegeleer S³³, Vanparijs P³⁴, Witters K³⁴, Coenen M³⁴, Nuradi W³⁴, Martens S³⁵, Van d KM³⁷, Janssens P³⁸, Culic V³⁹, Vulic R³⁹, Vlaemynck G⁴⁰, Jochems L⁴¹, Muyltermans K⁴², Albertyn P⁴³, Bovyn T⁴⁴, C Machtelinckx L⁴⁷, Zamani T⁴⁸, Smet D⁴⁹, Catry V⁴⁹, Deweert S⁵⁰, Anttonen AK⁵¹ and Vereecken A¹

¹GENDIA, Antwerp, Belgium

False-positives

Of the 147 positive NIPT results with high-risk score >1%, 121 were confirmed by follow-up genetic testing of fetal material obtained by chorionic biopsy (CVS) or amniocentesis (AC). In 26 pregnancies no confirmation could be obtained for various reasons: six women had termination without confirmation, 10 women had a spontaneous miscarriage before or after the NIPT result without confirmation, in 10 pregnancies there was no follow-up, and 1 pregnancy was continued without confirmation or termination. Additionally, 5 cases with false-

BELANG VAN HELDERE COMMUNICATIE

Vanwaar de bezorgdheid?

Genetics
in Medicine

www.nature.com/gim



ARTICLE

Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening

Kris Van Den Bogaert¹, Lore Lannoo², Nathalie Brison¹, Vincent Gatinois¹, Machteld Baetens³, Bettina Blaumeiser^{4,5}, François Boemer⁶, Laura Bourlard⁷, Vincent Bours⁶, Anne De Leener⁸, Marjan De Rademaeker⁵, Julie Désir^{7,9}, Annelies Dheedene³, Armelle Duquenne⁶, Nathalie Fieremans¹⁰, Annelies Fieuw¹⁰, Jean-Stéphane Gatot⁶, Bernard Grisart⁹, Katrien Janssens⁴, Sandra Janssens³, Damien Lederer⁹, Axel Marichal⁹, Björn Menten³, Colombine Meunier⁹, Leonor Palmeira⁶, Bruno Pichon⁷, Eva Sammels¹⁰, Guillaume Smits⁷, Yves Sznajder⁶, Elise Vantroys¹⁰, Koenraad Devriendt¹ and Joris Robert Vermeesch¹✉

PURPOSE: Noninvasive prenatal screening (NIPS) using cell-free DNA has transformed prenatal care. Belgium was the first country to implement and fully reimburse NIPS as a first-tier screening test offered to all pregnant women. A consortium consisting of all Belgian genetic centers report the outcome of two years genome-wide NIPS implementation.

METHODS: The performance for the common trisomies and for secondary findings was evaluated based on 153,575 genome-wide NIP tests. Furthermore, the evolution of the number of invasive tests and the incidence of Down syndrome live births was registered.

RESULTS: Trisomies 21, 18, and 13 were detected in respectively 0.32%, 0.07%, and 0.06% of cases, with overall positive predictive values (PPVs) of 92.4%, 84.6%, and 43.9%. Rare autosomal trisomies and fetal segmental imbalances were detected in respectively 0.23% and 0.07% of cases with PPVs of 4.1% and 47%. The number of invasive obstetric procedures decreased by 52%. The number of trisomy 21 live births dropped to 0.04%.

CONCLUSION: Expanding the scope of NIPS beyond trisomy 21 fetal screening allows the implementation of personalized genomic medicine for the obstetric population. This genome-wide NIPS approach has been embedded successfully in prenatal genetic care in Belgium and might serve as a framework for other countries offering NIPS.

Genetics in Medicine _#####_; <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01101-4>

INTRODUCTION

Noninvasive prenatal screening (NIPS) by sequence analysis of cell-free DNA (cfDNA) fragments circulating in the blood of pregnant women enables the detection of fetal aneuploidies.¹⁻³ With test sensitivities ranging between 92% and 99% for the viable trisomies 21, 18, and 13 and a specificity of >99%, NIPS outperforms traditional combined first trimester screening (cFTS),⁴⁻⁶ reducing the amount of invasive prenatal tests and the concurrent risk of procedure-related pregnancy complications. Hence, different professional societies advocated the implementation of NIPS for the detection of fetal aneuploidies.⁷⁻¹⁰

being the most common genetic cause of birth defects, trisomy 21 constitutes only one of many genetic disorders affecting placental, fetal, and neonatal development and pregnancy outcome. Since all neonatal and invasive prenatal genetic testing in Belgium is performed at one of the eight genetic centers, introduction of NIPS was considered an opportunity to broaden the scope of traditional prenatal testing by implementing personalized genomic medicine for the obstetric population and as a consequence improve overall prenatal care.

The Belgian Advisory Committee on Bioethics advised that secondary findings in findings beyond the common trisomies

1/7/2017 - 30/6/2019 (2 jaar)

78,7% uptake

494 vrouwen met positieve NIPT voor T21

364 bevestigd met invasieve test

30 vals positief

100 geen info over invasieve test

2018-2019

158 kinderen met T21 geboren (data officiële registers, niet VD Bogaert et al)

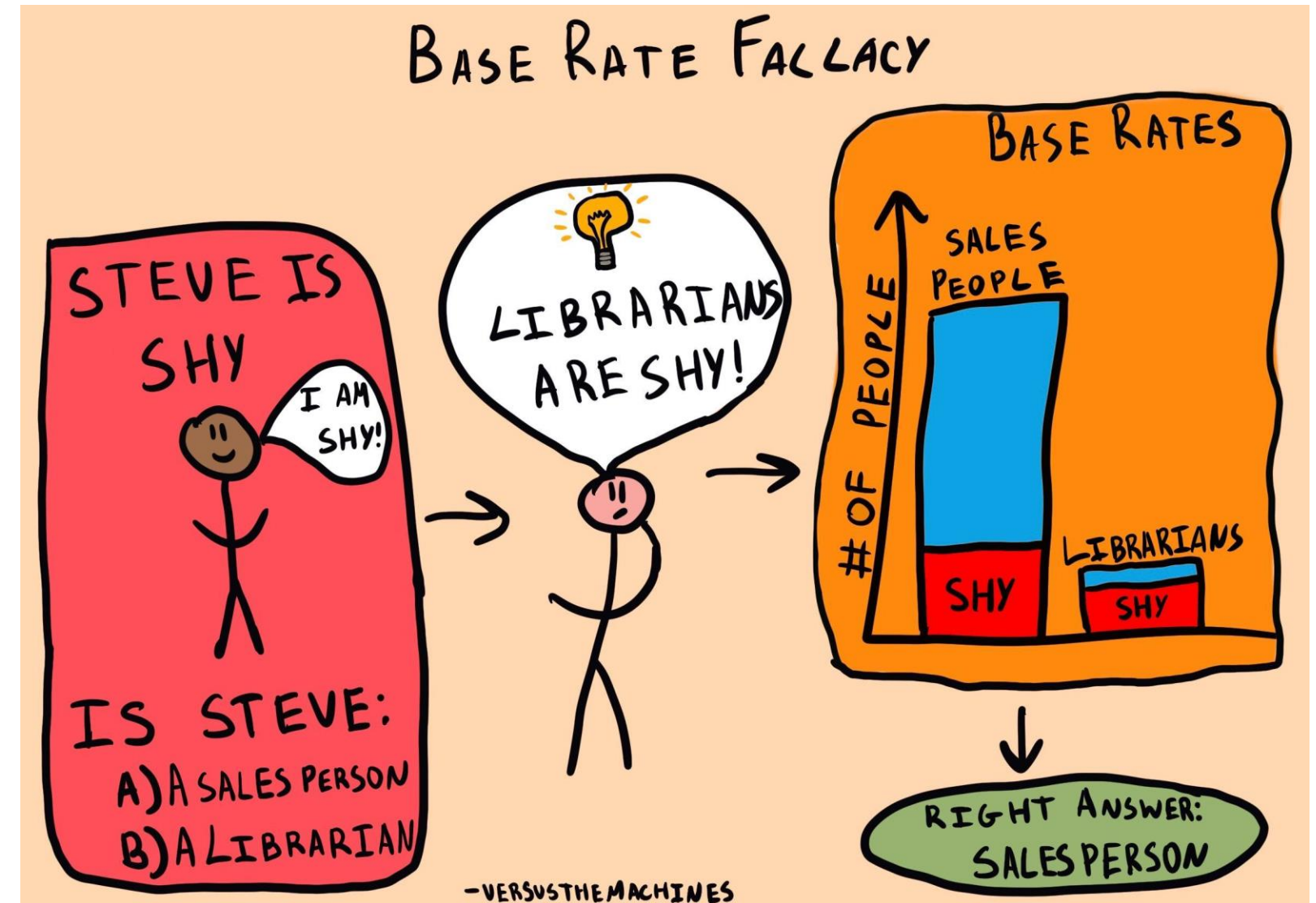
- Geen data over afbrekingen zonder confirmatie via invasieve test
- Cijfers voorlopig niet onrustwekkend

KUNNEN ZWANGERE VROUWEN DIT ÉCHT NIET BEGRIJPEN?

Base rate fallacy

zeer moeilijk voor mensen om een individuele risico-inschatting te maken obv sensitiviteit en specificiteit van een test en incidentie van de aandoening (bv Operskalski & Barbey, 2016).

Vooraf het belang van incidentie wordt onderschat. => bij lage incidenties, overschatting van PPV test ("base rate fallacy")



KUNNEN ZWANGERE VROUWEN DIT ÉCHT NIET BEGRIJPEN?

Probleem: Intuïtieve kansberekening geeft vaak foute inschattingen, genetische testen zoals de NIPT zijn hier zeer vatbaar voor.

Oplossing 1 (= Belgische aanpak):

- Geen uitgebreide info over PPV/NPV, want dit is te moeilijk voor de patiënt om te begrijpen en kan leiden tot onderschatting van de test.
- Wel duidelijke boodschap dat NIPT steeds bevestigd moet worden met vruchtwaterpunctie (of evt vlokentest).
- Wanneer iemand positief test en vragen heeft, wordt meer uitleg gegeven door de gynaecoloog of andere zorgverlener.

Problemen met deze aanpak:

- Onderzoek toont aan dat ook beleidsmakers en artsen niet immuun zijn voor heuristieken en bias (Anderson et al, 2014).
 - Anekdotische verhalen bevestigen dat ook zij niet altijd juist inschatten wat de PPV van de NIPT is, zeker niet bij de invoering.
- Gevaar dat vrouwen de sensitiviteit/specificiteit (“accuraatheid”) verwarren met de voorspellende waarde en gewenste zwangerschappen afbreken.

KUNNEN ZWANGERE VROUWEN DIT ÉCHT NIET BEGRIJPEN?

Schatten zorgverleners de voorspellende waarde van een testresultaat beter in dan zwangere vrouwen?

Steekproef De Maakbare Mens (voorjaar 2020, niet gepubliceerde data) bij

(1) zwangere vrouwen en jonge moeders

(2) zorgverleners die aangeven informatie te verschaffen aan patiënten over prenatale screening en/of diagnostiek (voornamelijk vroedvrouwen en gynaecologen)

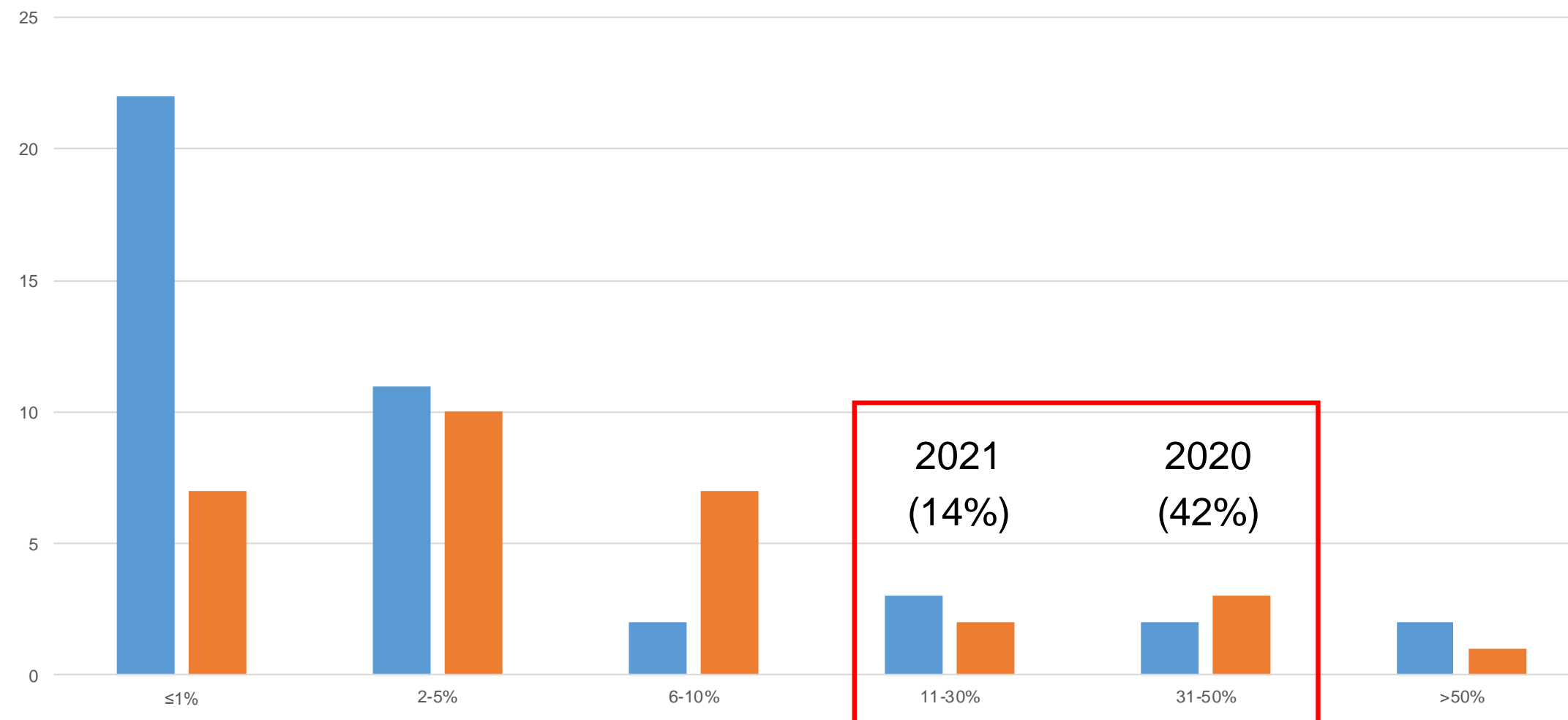
Vraag:

Als een zwangere vrouw van 29 jaar een afwijkend NIPT resultaat krijgt voor het syndroom van Down, hoe groot denk je dan dat de kans is dat dit resultaat **niet klopt** (en het kindje dus geen Down heeft)?

KUNNEN ZWANGERE VROUWEN DIT ÉCHT NIET BEGRIJPEN?

Schatten zorgverleners de voorspellende waarde van een testresultaat beter in dan zwangere vrouwen?

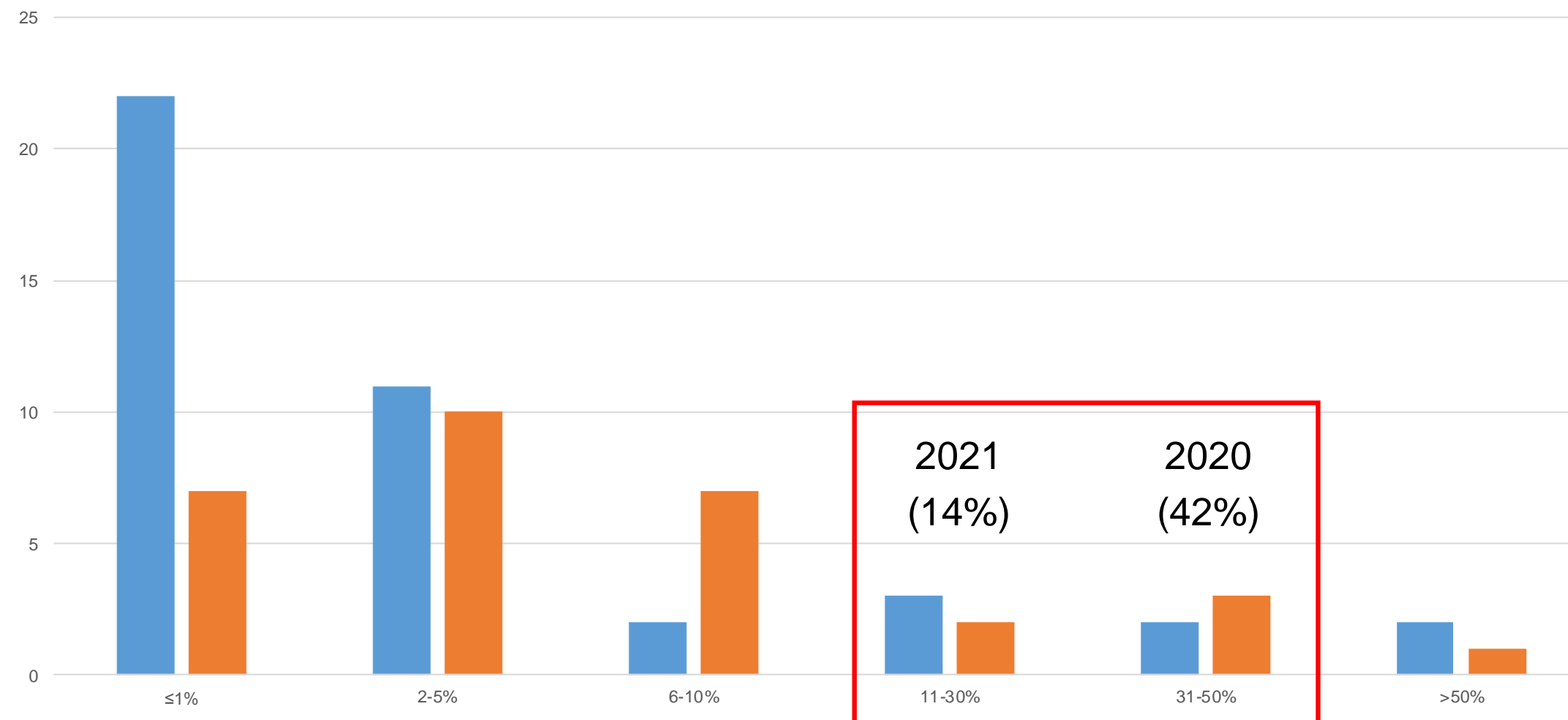
Vraag: Als een zwangere vrouw van 29 jaar een afwijkend NIPT resultaat krijgt voor het syndroom van Down, hoe groot denk je dan dat de kans is dat dit resultaat **niet klopt** (en het kindje dus geen Down heeft)?



KUNNEN ZWANGERE VROUWEN DIT ÉCHT NIET BEGRIJPEN?

Schatten zorgverleners de voorspellende waarde van een testresultaat beter in dan zwangere vrouwen?

Vraag: Als een zwangere vrouw van 29 jaar een afwijkend NIPT resultaat krijgt voor het syndroom van Down, hoe groot denk je dan dat de kans is dat dit resultaat **niet klopt** (en het kindje dus geen Down heeft)?



In deze steekproef overschatten 24/30 jonge/aanstaande moeders en 35/42 zorgverleners (= 83%!) de PPV van de NIPT.

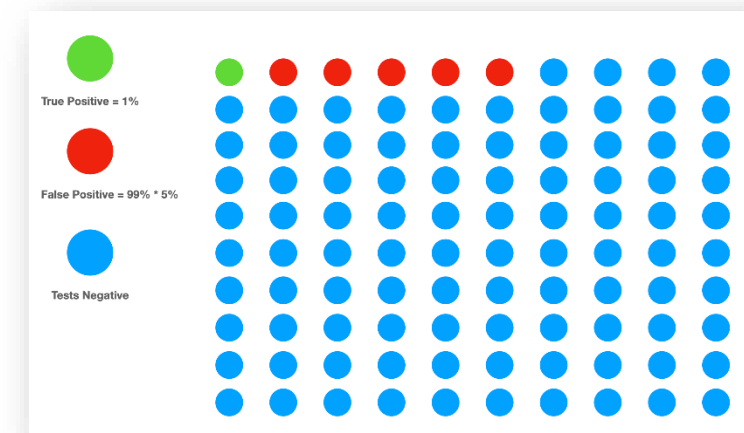
NB: Slechts 30/111 moeders beantwoordden deze vraag, wat ook kan gezien worden als teken van onwetendheid.

KUNNEN ZWANGERE VROUWEN DIT ÉCHT NIET BEGRIJPEN?

Probleem: Intuïtieve kansberekening geeft vaak foute inschattingen, genetische testen zoals de NIPT zijn hier zeer vatbaar voor.

Oplossing 2:

- Informatie aanbieden in meest geschikte 'format'.
 - Onderzoek toont aan dat de manier waarop informatie gepresenteerd wordt, doorslaggevend is voor een correct interpretatie (Gigerenzer, 1991; Gigerenzer 1995). -> "ecological rationality view"
 - Frequenties zijn gemakkelijker te vatten dan probabiliteiten: "Je hebt 1 kans op 9 om borstkanker te krijgen." vs "Je hebt 11% kans om borstkanker te krijgen." -> NIPT: "Vrouwen van jouw leeftijd, zonder afwijkingen op de echo, hebben 1 kans op 15 dat er bij een afwijkend NIPT resultaat toch geen Down syndroom aanwezig is bij de foetus."
 - Absolute risico's zijn duidelijker dan relatieve risico's: "Doordat naast de afwijkende NIPT ook de nekplooiemeting onrustwekkend was, verhoogt de kans dat de foetus lijdt aan T21 met 25%" vs "... is er in uw geval niet 74%, maar wel 99% kans dat de foetus lijdt aan T21".
 - Visuele voorstellingen van risico's zijn duidelijker dan numerieke.



EXTRA INFO UIT DE NIPT

Meer aandoeningen opsporen met de NIPT?

Voordelen

- Er kan meer leed vermeden worden in toekomstige generaties

Nadelen

- Meer invasieve testen door meer vals positieve resultaten (kost + stress + occasioneel verlies van gewenste zwangerschap)
- Moeilijker om patiënten te informeren:
 - over de ernst van de aandoeningen, bv Turner en Klinefelter -> feit dat hierop getest wordt, kan patiënt doen vermoeden dat het een ernstige aandoening is, terwijl dat niet het geval is
 - over de betekenis van het testresultaat: gevaar voor afbreking van gewenste zwangerschap groeit
- Wat met info over 'triviale' aandoeningen?
- Wat met mutaties waarvan we de relevantie niet kunnen inschatten? ('variants of unknown significance')

CONCLUSIE: NAAR EEN BETERE COMMUNICATIE

- Hoewel de NIPT gekend en ingeburgerd is in België, is er nog een behoorlijke groeimarge voor betere communicatie.
- Het is moeilijk om een lekenpubliek vertrouwd te maken met pre- en post-test risico's, maar niet onmogelijk. Informatie weghouden bij patiënten lijkt niet constructief te werken.
- Open vragen: (1) informeren 'professionals' momenteel beter dan leken/lotgenoten in België? (2) Zijn zorgverleners voldoende op de hoogte over de impact van de prevalentie van een aandoening op de voorspellende waarde van een testresultaat? Zijn zorgverleners voldoende in staat om een individuele kansberekening voor een zwangere vrouw te maken? (Online tools zijn beschikbaar! Kennen ze die?)
- Door meer en zeldzamere aandoeningen op te nemen, wordt het nog *moeilijker* om correct én duidelijk te communiceren.
- Door meer en zeldzamere aandoeningen op te nemen, wordt het nog *belangrijker* om correct én duidelijk te communiceren.
- **Er is een grote en groeiende nood aan:**
 - **heldere communicatie / informatie in de publieke ruimte enerzijds**
 - **heldere informatie / goede (bij)scholing van zorgverleners anderzijds**





Vragen?

Heidi.Mertes@UGent.be

SAPERE AUDE. DURF DENKEN.

Heidi Mertes

docent in de Medische Ethiek

VAKGROEP WIJSBEGEERTE EN MORAALWETENSCHAP

E heidi.mertes@ugent.be

T +32 9 264 39 74

www.ugent.be

www.metamedica.ugent.be



Ghent University



@heidimertes1

@metamedica_be



Heidi Mertes

Metamedica UGent