

1. Achtergrond en revisies

Dit protocol beschrijft het laboratorium en klinisch vervolgonderzoek dat geïndiceerd is tijdens de zwangerschap indien de NIPT afwijkend is. De NIPT kan worden uitgevoerd in het kader van zowel screening als op medische indicatie.

Dit werkdocument is een update van het oorspronkelijke protocol *Vervolgonderzoek bij afwijkende NIPT 06-06-2018* dat tot stand kwam t.t.v. de TRIDENT 2 studie en was bedoeld als leidraad voor laboratoriumspecialisten klinische genetica, klinisch genetici en gynaecologen/perinatologen bij de uitvoering van de NIPT tijdens TRIDENT-2. Later werd het geupdate na de invoering van de NIPT in het kader van de reguliere prenatale screening per 1 april 2023 door de werkgroep nevenbevindingen NIPT (protocol *Vervolgonderzoek bij afwijkende NIPT 13-09-2023*).

T.t.v. de voorbereiding voor de uitvoering van NIPT in het kader van de reguliere prenatale screening ná 1 april 2025 werd het protocol opnieuw gereviseerd. Sinds 1 april 2025 wordt er één screenings NIPT aangeboden, gericht op het opsporen van trisomie 21, 18, 13 en structurele chromosoomafwijkingen (SA). De zgn. rare autosomal trisomies (RATs) worden na een advies van de Gezondheidsraad niet meer gerapporteerd vanwege de relatief lage positief voorspellende waarde.

Naast NIPT in het kader van screening kan NIPT op medische indicatie worden aangevraagd door een klinisch geneticus of gynaecoloog/perinatoloog in een centrum voor prenatale diagnostiek (PND). Iedere zwangere met een indicatie voor prenatale invasieve diagnostiek (zie [definitieve-NVOG-Leidraad-indicatiestelling-PND-aangepaste-versie-10-juli-2019-def-21-2-2023-e-2.pdf](#)) dient door de verloskundige verwezen te worden naar een PND centrum. Daar kan bekeken worden of NIPT eventueel als een alternatief voor een invasieve ingreep kan worden aangeboden. Dit is afhankelijk van de indicatie en van de afwijking waarop een verhoogd risico bestaat. Indien NIPT als alternatief voor een invasieve ingreep (op medische indicatie) wordt uitgevoerd, zal een eventuele RAT, indien deze past bij de indicatie en i.o.m. de aanvrager, wel worden gerapporteerd. Ook kan de zwangere in zo'n geval nog steeds kiezen tussen NIPT voor alleen de chromosomen 13, 18 en 21 of voor alle chromosomen.

De revisie werd uitgevoerd door laboratoriumspecialisten klinische genetica uit de verschillende UMC's, de Werkgroep Prenatale Genetica (WPG) en vertegenwoordigers van NVOG, PND centra en NIPT consortium. Het protocol is te vinden op [Protocollen | NVOG](#).

2. Algemeen

In geval van een afwijkende NIPT zal de zwangere verwezen worden naar een PND-centrum waar ook invasieve diagnostiek verricht wordt. De zwangere zal tijdens het counselingsgesprek geïnformeerd worden over de mogelijkheden voor het vervolgonderzoek middels een invasieve test, zoals een vlokentest of vruchtwaterpunctie. De keuze van de test wordt bepaald door verschillende factoren, zoals de zwangerschapstermijn en persoonlijke wensen van de zwangere, maar is óók afhankelijk van de aard van de chromosoomafwijking. Uiteraard kan de zwangere er na counseling voor kiezen geen vervolgonderzoek te laten doen tijdens de zwangerschap.

Indien de zwangere de zwangerschap wenst te beëindigen, dan dient de afwijkende NIPT uitslag eerst bevestigd te worden door middel van een invasieve test, omdat de NIPT uitslag niet altijd overeenkomt met het genotype van de foetus. Als er echoscopische afwijkingen gezien worden op basis waarvan ouders besluiten de zwangerschap te beëindigen, is postnataal bevestigingsonderzoek geïndiceerd.

3. Invasief vervolgonderzoek bij aanwijzingen voor trisomie 21, 18 en 13

Indien de zwangere na counseling vervolgonderzoek wenst, dan kan gekozen worden voor een vlokcentest of een vruchtwaterpunctie afhankelijk van o.a. de zwangerschapstermijn en persoonlijke wensen van de zwangere.

- Bij een vlokcentest dient altijd rekening gehouden te worden met een kleine kans dat er eveneens een vruchtwaterpunctie nodig is om tot een definitieve uitslag te komen. Die kans is 3-4% en is het grootst voor trisomie 13 (nl. 8,3-22%) en het kleinst voor trisomie 21 (~2%) (zie Grati *et al.*, 2015; Van Opstal & Srebniak, 2016).
- In geval van een trisomie 13 of trisomie 18 kan een geavanceerd ultrageluidsonderzoek (GUO), voorafgaande aan de invasieve ingreep, de keuze tussen een vlokcentest, een vruchtwaterpunctie of geen vervolgonderzoek helpen bepalen. Bij een normale GUO heeft een vruchtwaterpunctie de voorkeur. Een normale GUO sluit de aanwezigheid van een foetale trisomie 13 of 18 echter niet uit. Het maakt het wel minder waarschijnlijk (Scott *et al.*, 2023).

4. Invasief vervolgonderzoek bij aanwijzingen voor andere chromosoomafwijkingen

4a. NIPT met aanwijzing voor een andere trisomie dan trisomie 21, 18 en 13

(RAT) *(Let op: deze worden alleen gerapporteerd i.o.m. de aanvrager indien NIPT op medische indicatie is uitgevoerd en de RAT past bij de indicatie. RATs worden niet gerapporteerd bij NIPT in het kader van prenatale screening).*

- Indien de zwangere na counseling kiest voor vervolgonderzoek, gaat de voorkeur uit naar een vruchtwaterpunctie omdat de kans op confined placental mosaicism (CPM) aanzienlijk is (per RAT verschillend, maar voor de hele groep 92% in van Prooyen Schuurman *et al.*, 2022 en 89% in Lannoo *et al.*, 2024). Hierdoor is er, indien gekozen wordt voor een vlokcentest, een verhoogde kans dat de zwangere twee ingrepen (een vlokcentest én een vruchtwaterpunctie) zal moeten ondergaan, alvorens duidelijkheid te krijgen over de betekenis van de bevinding.
- Echter, in geval van een aanwijzing voor een trisomie 3, 7, 8, 9 of 20 kan ook een vlokcentest worden aangeboden. Deze RATs zijn namelijk meestal betrokken bij CPM type 1 (afwijking beperkt tot de cytotrofoblast met een normale mesenchymale kern van de chorion villi en dus normale foetus), waardoor een vlokcentest met analyse van de mesenchymale kern meestal een betrouwbare normale uitslag voor de foetus zal opleveren. Indien de mesenchymale kern van de chorion villi afwijkend of mozaïek is, dan dient alsnog een vruchtwaterpunctie geadviseerd te worden voor een definitief resultaat (Van Opstal & Srebniak, 2016) (zie tabel onder 5a).
- In verband met weefsel-specificiteit van trisomie 8 kan deze afwijking in gekweekt vruchtwater niet altijd worden opgespoord (zie o.a. Hanna *et al.*, 1995; van Haelst *et al.*, 2001, Thomsen *et*

al., 2021). Omdat trisomie 8 meestal betrokken is bij CPM type 1, kan een vlokcentest worden aangeboden. Daarnaast zijn er enkele studies (Chen *et al.*, 2011, 2012; Sherer *et al.*, 2017) die laten zien dat onderzoek op DNA uit ongekwakte vruchtwater mogelijk wel geschikt is voor het opsporen van foetaal trisomie 8 mozaïcisme. Daarom dient bij de keuze voor een vruchtwaterpunctie het diagnostisch vervolgonderzoek te worden uitgevoerd op DNA uit ongekwakte cellen.

- In geval van trisomie 6, 7, 11, 14, 15 en 20 dient naast regulier cytogenetisch onderzoek in vruchtwater of vlokken ook uniparentele disomie (UPD) te worden onderzocht, omdat UPD voor deze chromosomen geassocieerd is met verschillende imprinting disorders (Eggermann *et al.*, 2015; Kearny *et al.*, 2011; Benn, 2021).
- Om uit te sluiten dat de RAT in mozaïek bij de moeder aanwezig is en de oorzaak is van de afwijkende NIPT, kan naast de vlok/vruchtwater eveneens targeted chromosomenonderzoek in bloed van de moeder worden verricht.

4b. NIPT met aanwijzing voor een structurele chromosoomafwijking (SA)

- Indien de zwangere na counseling kiest voor vervolgonderzoek dan gaat de voorkeur uit naar een vruchtwaterpunctie. Ook bij een SA is er een kans op CPM, waardoor er een kans bestaat dat na de vlokcentest alsnog een vruchtwaterpunctie moet worden verricht alvorens duidelijkheid te krijgen over de betekenis van de chromosoomafwijking.
- Targeted chromosomenonderzoek in het bloed van de zwangere is geïndiceerd om uit te sluiten dat de zwangere zelf draagster is van een mozaïek SA (dit kan parallel of voorafgaand aan het prenatale onderzoek). Tevens kan overwogen worden om het bloed van de vader van de foetus te onderzoeken: indien hij drager is, is daarmee ook dragerschap bij de foetus vastgesteld, en kan er eventueel, afhankelijk van het klinische beeld, de variabiliteit en penetrantie, afgezien worden van invasieve diagnostiek.
- Indien de afwijking aanwezig is in de foetus en ouders zijn nog niet onderzocht, wordt geadviseerd dragerschapsonderzoek bij de ouders te verrichten.

4c. NIPT met aanwijzingen voor een complex afwijkend profiel (CAP) verdacht voor een maternale verworven afwijking

Een NIPT profiel is complex bij aanwijzingen voor:

- 3 of meer chromosoomafwijkingen
- een monosomie plus een trisomie
- een monosomie plus een structurele chromosoomafwijking (SA).

Dit is vastgelegd in het landelijke protocol *analyse, interpretatie en rapportage vs.2.2*.

Voor advies ten aanzien van het beleid bij afwijkende NIPT profielen die mogelijk passen bij een maternale maligniteit, Zie de Leidraad *Vervolgdiagnostiek bij NIPT (niet invasieve prenatale test)*

verdacht voor maternale maligniteit, versie 2025 (zie [VKGL - Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek - Richtlijnen en protocollen](#) en [Leidraden – NVOG](#)).

5. De uitvoering van het genetisch vervolgonderzoek in vlokken en vruchtwater

5a. Vlokkentest

Het onderzoek dient minimaal uitgevoerd te worden op de ongekwete mesenchymale kern (MK) van de chorion villi (volgens lokaal protocol). Afhankelijk van het resultaat is eventueel nog vervolgonderzoek in vruchtwater (zie tabel hieronder) nodig.

	MK Normaal	MK afwijkend	MK mozaïek
NIPT T21, T18, T13	Geen amniocentese	Geen amniocentese (wel karyotypering bij T13 en T21, en evt T18)	Amniocentese
NIPT RAT	Geen amniocentese	Amniocentese	Amniocentese
NIPT SA	Geen amniocentese	Geen amniocentese (evt. wel karyotypering)	Amniocentese

5b. Vruchtwaterpunctie

Het onderzoek dient minimaal uitgevoerd te worden op de ongekwete vruchtwatercellen conform lokale protocollen. Eventueel onderzoek van de gekwete cellen:

- Voor onderscheid translocatie of losse T21 en T13, en eventueel T18, middels karyotypering
- Voor nadere karakterisering van een SA

6. Echografisch vervolgonderzoek

6a. TTGUO-2

- Indien wordt afgezien van diagnostisch invasief vervolgonderzoek.
- Bij afwijkend genetisch vervolgonderzoek in de foetus met onvoldoende duidelijkheid over de prognose (bv. foetaal mozaïek).
- Bij afwijkend vervolgonderzoek in de foetus indien de zwangerschap gecontinueerd wordt.
- Wanneer sprake is van (een verdenking op) CPM:
 - vanwege de kans op congenitale afwijkingen (indien de CPM een RAT betreft, is het risico 11,6%, waarvan 4,2 % ernstig en 7,4 % milder, zie van Prooyen Schuurman et al., 2022)

- vanwege de (kleine) restkans op een foetaal mozaïek na een normale uitslag van het invasief onderzoek.

Een GUO kan eventueel bij een eerdere zwangerschapsduur gedaan worden indien:

- dit van belang is voor de keuze tussen vlokkentest of vruchtwaterpunctie
- geen ETSEO is verricht
- de afwijkende NIPT uitslag bekend wordt voor de uitvoering van het ETSEO

6b. Aanvullende zwangerschapscontroles bij een (verdenking op) CPM

Bij (verdenking op) CPM zal in samenspraak met de zwangere een aangepast zorgpad worden ingezet, met extra zwangerschapscontroles, groeiecho's en eventueel counseling over Ascal en calcium.

- **CPM RAT:** De kans is ca. 53% dat er zwangerschapscomplicaties optreden (van Prooyen Schuurman et al., 2022; Lannoo et al., 2024), waaronder foetale groeirestrictie (34%, Eggenhuizen et al., 2024), een geboortegewicht <p10 (27%) en pre-eclampsie (PE) of HELLP (van Prooyen Schuurman et al., 2022).
- **CPM trisomie 13, 18 en 21:** Er is veel minder onderzoek gedaan naar de klinische impact van CPM T13, T18 en T21. Er zijn wel aanwijzingen dat ook hier een verhoogd risico bestaat op zwangerschapscomplicaties:

publicatie	CPM	N	FGR	Birthweight < p10	Birthweight < p2.3	Preterm birth < 37 wks	PE
-Eggenhuizen 2024	T13	15	4/14	3/15	-	3/7	-
-Thomsen 2024		16	-	-	0/15	1/16	-
-Ito 2024		7	3/6	-	-	4/7	1/4
totaal	T13	38	7/20	3/15	0/15	8/30	1/4
-Thomsen 2024	T18	37	-	-	3/36	5/37	-
	T21	19	-	-	0/19	1/19	-

= not in paper. PE preeclampsia, FGR fetal growth restriction, CPM confined placental mosaicism

- **CPM SA:** naar de klinische betekenis van een CPM SA is minder onderzoek gedaan.
 - In Eggenhuizen et al. (2024) zitten in totaal 12 cases met een SA waarvan 3 met FGR, 1 met IUFD, 1 met geboortegewicht P1.
 - Thomsen et al. (2025) onderzochten 181 CPM cases met een SA. Het betreft een zeer heterogene groep van SA bestaande uit gains en/of losses van diverse grootte en chromosomale oorsprong en eveneens gebalanceerde chromosoomafwijkingen. In de hele groep vonden zij in 6% een geboortegewicht < p2.3 en in 9% preterm birth (< 37 wks), hetgeen niet significant verschillend was van de algemeen zwangere populatie.

Zij concluderen dat m.u.v. de subgroup van gains, een CPM SA niet geassocieerd lijkt te zijn met een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties.

Referenties

Benn P (2021). Uniparental disomy: Origin, frequency, and clinical significance, Prenat Diagn, 41(5):564-572

Chen C-P, Chen M, Pan Y-J, Su Y-N, Chern S-R, Tsai F-J, et al. (2011). Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8: clinical report and literature review. Taiwan J Obstet Gynecol, 50:331-8.

Chen CP, Su YN, Chern SR, Chen YT, Su JW, Pan CW, Wang W. (2012). Prenatal diagnosis of trisomy 8 mosaicism. Taiwan J Obstet Gynecol, 51:666-8.

[definitieve-NVOG-Leidraad-indicatiestelling-PND-aangepaste-versie-10-juli-2019-def-21-2-2023-e-2.pdf](#)

Eggermann, Soellner L, Buiting K, Kotzot D (2015). Mosaicism and uniparental disomy in prenatal diagnosis. Trends in Molecular Medicine, 21:77-87.

Eggenhuizen GM, Go ATJI, Sauter Z, Hoffer MJV, Haak MC, Geeven G, Diderich KEM, Joosten M, van den Born M, Srebniak MI, Van Opstal D. The role of confined placental mosaicism in fetal growth restriction: A retrospective cohort study. Prenat Diagn. 2024 Mar;44(3):289-296. doi: 10.1002/pd.6533. Epub 2024 Feb 11. PMID: 38342960.

Gezondheidsraad. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/13.

Grati FR, Bajaj K, Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, Malvestiti B, Pompili E, Maggi F, Gross S, Simoni G, Ferreira JC (2015). The type of feto-placental aneuploidy detected by cfDNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure. Prenat Diagn, 35(10):994-8

Hanna JS, Neu RL, Barton JR (1995). Difficulties in prenatal detection of mosaic trisomy 8. Prenat Diagn, 15:1196-7.

Hutton M Kearney, Joseph B Kearney, Laura K Conlin (2011).Diagnostic implications of excessive homozygosity detected by SNP-based microarrays: consanguinity, uniparental disomy, and recessive single-gene mutations. Clin Lab Med,31(4): 595-613

Ito Takaaki, Hironori Takahashi, Kenji Horie, Shiho Nagayama, Manabu Ogoyama, Hiroyuki Fujiwara (2024). Confined placental mosaicism with trisomy 13 complicated by severe preeclampsia: A case report and literature review, J Obstet Gynaecol Res, 50: 1737–1741

Lannoo Lore, Kris Van Den Bogaert, Nathalie Brison, Luc Dehaspe, Eftychia Dimitriadou, Steffen Fieuws, Cindy Melotte, Armelle Duquenne Ilse Parijs, Yves Sznajer, Leen Vancoillie, Hilde Vandecruys, Joris R Vermeesch, Koen Devriendt, Kristel Van Calsteren (2024). Rare Autosomal Trisomies and Adverse Perinatal Outcomes. N Engl J Med. Jul 11;391(2):184-185

Leidraad vervolgdagnostiek bij NIPT (niet invasieve prenatale test) verdacht voor maternale maligniteit, vs 2025 ([Leidraden | NVOG](#) en [VKGL - Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek - Richtlijnen en protocollen](#)).

Protocol Analyse, Interpretatie en Rapportage v2.1, RIVM Teams, WG Laboratoria NIPT, Landelijke Protocollen.

Scott F., M.-E. Smet, J. Elhindi, R. Mogra, L. Sunderland, A. Ferreira, M. Menezes, S. Meagher, A. McLennan (2023). Late first-trimester ultrasound findings can alter management after high-risk NIPT result. doi: 10.1002/uog.26272

Sherer DM, M. Dalloul, V. Pinard, J. Sheu and O. Abulafia (2017). Fetal trisomy 8 mosaicism associated with truncus arteriosus Type I. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50: 539–542.

Thomsen SH, Ida Charlotte Bay Lund, Christina Fagerberg Iben Bache, Naja Becher, Ida Vogel (2021). Trisomy 8 mosaicism in the placenta: A Danish cohort study of 37 cases and a literature review. *Prenat Diagn*, 41(4):409-421.

Thomsen SH, Lund ICB, Bache I, et al. Placental mosaicism for autosomal trisomies: comprehensive follow-up of 528 Danish cases (1983–2021). *Am J Obstet Gynecol MFM* 2024;6:101497.

Thomsen SH, Lund ICB, Bache I, Becher N, Vogel I. Placental mosaicism for structural chromosomal variants: follow-up of 251 Danish cases (1983-2021). *Placenta*, 2025, 171:217-227

Van Haelst MM, Van Opstal D, Lindhout D, Los FJ (2001). Management of prenatally detected trisomy 8 mosaicism. *Prenat Diagn*, 21: 1075-8.

Van Opstal D, Srebniak MI (2016). Cytogenetic confirmation of a positive NIPT result: evidence-based choice between chorionic villus sampling and amniocentesis depending on chromosome aberration. *Expert Rev Mol Diagn*, 16:513-20

Van Prooyen Schuurman, Sistermans EA, Van Opstal D, Henneman L, Bekker MN, Bax CJ, Pieters MJ, Bouman K, de Munnik S, den Hollander NS, Diderich KEM, Faas BHW, Feenstra I, Go ATJI, Hoffer MJV, Joosten M, Komdeur FL, Lichtenbelt KD, Lombardi MP, Polak MG, Jehee FS, Schuring-Blom H, Stevens SJC, Srebniak MI, Suijkerbuijk RF, Tan-Sindhunata GM, van der Meij KRM, van Maarle MC, Vernimmen V, van Zelderen-Bhola SL, van Ravesteyn NT, Knapen MFCM, Macville MVE, Galjaard RH; Dutch NIPT consortium (2022). Clinical impact of additional findings detected by genome-wide non-invasive prenatal testing: Follow-up results of the TRIDENT-2 study. *Am J Hum Genet*, 7;109(7):1344