

---

ONTWIKKELINGEN IN DE PRENATALE SCREENING, DIAGNOSTIEK EN FOETALE GENEESKUNDE

## Van vlokkentest tot ballondilatatie in utero

De zoektocht naar afwijkingen bij het ongeboren kind verloopt steeds nauwkeuriger. Voorlopig hoogtepunt is het verhelpen van hartaandoeningen terwijl het kind nog in de baarmoeder is.



ISTOCK

**N**iet alle kinderen komen gezond ter wereld. In toenemende mate verwachten zwangeren van de verloskundig zorgverlener dat deze niet alleen kundig assisteert bij de geboorte van het kind, maar zich ook inspant om eventuele foetale ziekten en afwijkingen zoveel mogelijk uit te sluiten of tijdig te ontdekken. Onderzoek in de zwangerschap naar foetale afwijkingen bij zwangeren zonder enige risicofactor noemen we prenatale screening. Als er wel een verhoogde kans is, of er zijn symptomen die wijzen op foetale afwijkingen, dan heet dit prenatale diagnostiek. Dit zijn onderdelen van het snel groeiende subspecialisme foetale geneeskunde; daarbij hoort ook de foetale therapie die voor sommige afwijkingen mogelijk is. In dit artikel komen de recente, revolutionaire ontwikkelingen in dit onderdeel van de verloskunde aan de orde.

## Trisomie 21

De foetus kan al vroeg in de zwangerschap worden bestudeerd met echoscopie en via een vlokkentest of vruchtwaterpunctie kunnen genetische, metabole en infectieuze aandoeningen worden vastgesteld. De kans op complicaties, zoals gebroken vliezen, bloedingen of een miskraam, door een vruchtwaterpunctie of vlokkentest is minder dan 1 procent, maar niet te verwaarlozen. De meest voorkomende chromosomale afwijking is trisomie 21 (downsyndroom), met in Nederland een prevalentie van een op vijfhonderd zwangerschappen. De kans hierop stijgt met de leeftijd van de zwangere. Met een invasieve test zijn chromosomale afwijkingen vrijwel 100 procent betrouwbaar op te sporen. Vroeger konden zwangeren van 36 jaar of ouder kiezen voor deze diagnostiek en werd het vergoed door de basisverzekering. Jongere vrouwen hadden hier geen recht op, hoewel bijna de helft van de levend geboren kinderen met trisomie 21 een moeder jonger dan 36 jaar heeft.

Sinds januari 2007 kunnen alle zwangeren die dit wensen, na een formele counselingssessie, kiezen voor prenatale

## Vrijwel 100 procent van de zwangeren laat een 20-wekenecho maken

screening naar de chromosomale afwijkingen trisomie 21, trisomie 18 (edwardsyndroom) en trisomie 13 (patausyndroom). Het landelijke screeningsprogramma beoogt zwangeren die geconfronteerd worden met een diagnose foetale trisomie, keuzemogelijkheden te geven. Tot op heden heeft meer dan 90 procent van de zwangeren die dit overkwam – zo'n honderd per jaar – ervoor gekozen de zwangerschap af te breken.

## Combinatietest

Tegenwoordig komen vrouwen die informatie willen over chromosomale afwijkingen van de foetus, ook vrouwen van boven de 36 jaar, pas in aanmerking voor deze betrouwbare diagnostiek na een niet-invasieve screeningstest. De screeningstest die hiervoor is geselecteerd, is de combinatietest. De concentratie van twee door de placenta geproduceerde stoffen in het moederlijke serum wordt gecombineerd met een echoscopische meting van de nekplooï van het embryo (tussen 11 en 14 weken). Met een formule waarin ook de leeftijd van de zwangere is verdisconteerd, wordt de individuele kans op trisomie 21, 18 en 13 uitgerekend. Sinds 1 januari 2015 dienen zwangeren de combinatietest zelf te betalen (164 euro). Alleen als deze kans groter is dan één op tweehonderd mag een invasieve diagnostische test worden aangeboden, die dan ook wordt vergoed. Minder dan 30 procent van de zwangeren kiest voor de combinatietest. De specificiteit van de combinatietest is 95 procent.

Dat houdt in dat 5 procent, ofwel 2500 vrouwen per jaar, te horen krijgt dat de kans op trisomie verhoogd is, terwijl maar in honderd gevallen echt sprake is van trisomie. Deze hoge fout-positieve waarde leidde tot voor kort tot veel, achteraf onnodige, invasieve tests. Dit leidde naast angst, pijn, en werkverzuim tot tien à twintig late miskramen van meestal gezonde, gewenste kinderen. Daarnaast is de sensitiviteit van de combinatietest weliswaar veel beter dan bij screening op leeftijd alleen, maar toch niet heel goed, met waarden tussen 80 en 90 procent. Dit betekent dat één op vijf tot één op tien van de foetusen met trisomie in de groep vrouwen die zich hierop wil laten testen niet gevonden worden door de combinatie-test. Soms komt de afwijking later bij echoscopisch onderzoek aan het licht, maar meestal niet.

## NIPT

Eind 2011 werd een nieuwe test naar foetale trisomie geïntroduceerd, die ook gebruikmaakte van bloedonderzoek bij de zwangere. De Niet-Invasieve Prenatale Test (NIPT) is gebaseerd op *sequencing* van fragmentjes celvrij DNA die rondzweven in het maternale plasma. Een klein deel van deze fragmentjes is van foetale, of eigenlijk placentaire oorsprong. Het laboratoriumdeel inclusief biostatistiek is complex, maar voor de zorgverlener en de zwangere is de test heel praktisch. Er komt of een heel grote kans, of een zeer kleine kans op trisomie uit. Sensitiviteit en specificiteit voor trisomie 21 zijn beide boven de 99 procent.<sup>1</sup> Bij een afwijkende NIPT-uitslag is wel bevestiging met een invasieve test nodig, fout-positieve uitslagen komen voor. Bij een goede NIPT-uitslag kan worden afgezien van nadere diagnostiek, de kans op toch een foetus met een trisomie is zeer laag. Het Nederlandse NIPT-consortium ([nipt-consortium.nl](http://nipt-consortium.nl)), waarin alle mogelijke stakeholders deelnemen, heeft in 2013 toestemming gekregen van VWS om een proefimplementatie te organiseren, waarbij NIPT wordt aangeboden aan

# De foetus is toegankelijk geworden voor behandeling

zwangeren met een verhoogde kans op foetale trisomie bij de combinatietest. Een jaar na aanvang van dit Trident-project blijkt dat zo'n 90 procent van de vrouwen die in aanmerking komt de NIPT prefereert boven de vlokcentest of vruchtwaterpunctie. De eerste gegevens wijzen ook op een betrouwbaarheid van NIPT uitgevoerd door de Nederlandse universiteitslaboratoria die overeenkomt met de verwachting op basis van buitenlandse cijfers. Het aantal invasieve tests is in 2014 hierdoor flink afgenomen. We gaan ervan uit dat deze daling blijvend is. Door de nog beperkte aantallen ingrepen kunnen kwaliteit en veiligheid alleen gewaarborgd worden door verdergaande centralisatie hiervan.

## Echoscopie

Al in 1989 pleitten Exalto en Wladimiroff voor het standaard invoeren van de 20-wekenecho, mede omdat veel ernstige afwijkingen zoals spina bifida pas ontdekt werden als de termijn waarbij de ouders nog konden kiezen voor afbreking al voorbij was.<sup>2</sup> Sinds 2007 mag elke zwangere een structureel echoscopisch onderzoek (SEO), ook wel 20-wekenecho genoemd, worden aangeboden, (in eerste instantie) formeel bedoeld om spina bifida aan te tonen of uit te sluiten. Vrijwel 100 procent van de zwangeren laat een SEO maken. Er wordt al jaren gewerkt aan een landelijke database waarmee de gegevens van alle SEO's, vervolgonderzoeken bij afwijkingen en de uitkomsten van alle zwangerschappen geanalyseerd kunnen worden. De indruk is wel dat dit programma goed functioneert. Er worden nog maar zeer zelden kinderen geboren met een spina bifida waarbij dit niet bekend was.

## Prenatale operaties

Al vijftig jaar worden in het LUMC intra-uteriene bloedtransfusies bij resus-immunisatie verricht, met tegenwoordig meer dan 95 procent goede uitkomst. Ook de foetoscopische laserbehandeling van het tweeling-transfusiesyndroom is inmiddels standaardzorg. Nieuw zijn prenatale operaties voor ernstige hartklepvernauwing en voor spina bifida. Ernstige aortaklepstenose leidt tot onderontwikkeling van de linkerhartkamer. Vroeger was dit letaal. Nu kan met een serie complexe operaties overleving worden bereikt bij zo'n 65 procent van de kinderen. Nadat in Amerika en Oostenrijk ervaring was opgedaan met oprekken van de aortaklep bij de foetus, wordt deze ingreep sinds 2012 ook in het LUMC aangeboden. Na succesvolle ballondilatatie in utero kan het kind met twee in plaats van één hartkamer door het leven. Spina bifida kan ook al voor de geboorte worden behandeld.<sup>3</sup> Hiervoor moet wel een laparotomie worden verricht, en de baarmoeder geopend zoals bij een keizersnede. Vergeleken met na de geboorte geopereerde kinderen is minder vaak een shunt voor hydrocefalie nodig, en is er een betere motoriek. Gemiddeld worden deze kinderen wel te vroeg, rond 34 weken, geboren, en altijd per keizersnede. Ook dienen volgende zwangerschappen per sectio te worden beëindigd. De meeste Nederlandse zwangeren die deze optie kregen aangeboden, hebben deze afgeslagen. Omdat de operatie zeer complex is, en nog erg weinig wordt verricht, is besloten dit in Europa vooralsnog te centraliseren in enkele centra. Voor Nederland is het verwijscentrum het universiteitsziekenhuis in Leuven, waar de laatste jaren gemiddeld één Nederlandse zwangere per jaar is geopereerd.

## Veiliger ingrepen

Door sterke verbeteringen in diagnostische mogelijkheden is de foetus niet alleen beter zichtbaar geworden, maar ook toegankelijk voor behandeling. Door in de baarmoeder de foetus reeds te behandelen kan bij bepaalde

aandoeningen ernstiger schade worden voorkomen. De afweging van voordelen voor het kind met risico's van vroeggeboorte en schade bij de moeder is complex en vereist zorgvuldige counseling. Onderzoek richt zich nu op veiliger ingrepen met zeer kleine instrumenten, en op behandeling van genetische afwijkingen met stamcellen en gentherapie. ■

### contact

D.Oepkes@lumc.nl

cc: redactie@medischcontact.nl

### web

Bronnen en meer informatie vindt u bij dit artikel op [medischcontact.nl/artikelen](http://medischcontact.nl/artikelen)