

# HEEFT NIET-INVASIEVE WETENSCHAP PRENATALE DIAGNOSTIEK DE TOEKOMST?

Gerichte, niet-invasieve prenatale diagnostiek is voor sommige aandoeningen in de nabije toekomst mogelijk. Maar welke obstakels zijn te verwachten bij de invoering daarvan en is het ook wenselijk? Dat verloskundigen een verantwoordelijkheid hebben in deze discussie kwam in een eerder nummer aan de orde. Van der Linden en Stermerding legden een aantal scenario's voor aan deskundigen en zorgverleners. Ze bleken een nuttig hulpmiddel te zijn bij het denken over de mogelijke gevolgen van de nieuwe technologische ontwikkelingen.

*Claartje van der Linden en  
Dirk Stermerding*

Al enkele decennia krijgen vrouwen met een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een aangeboren afwijking invasieve prenatale diagnostiek aangeboden in de vorm van een vlokcentest of vruchtwaterpunctie. Tot een jaar geleden betrof dit vooral zwangeren boven de 35 jaar. Omdat dit type onderzoek veel informatie oplevert en een grote zekerheid geeft, wordt het beschouwd als de 'gouden standaard'. Invasief onderzoek is echter niet zonder risico's en het is vaak ook emotioneel belastend voor zwangeren en hun partners. Sinds 2005 is prenataal onderzoek in Nederland voor alle zwangere vrouwen beschikbaar in de vorm van niet-invasieve screening, waarbij invasieve diagnostiek een mogelijke vervolgstap is (Gezondheidsraad, 2004). Keuzes omtrent screening blijken voor zwangeren en hun partners niet gemakkelijk. Ook voor hulpverleners wordt de situatie complexer, doordat er meer behoefte is aan voorlichting en counseling (Geelen et al., 2004).

In het laboratorium wordt inmiddels gewerkt aan een vorm van prenataal onderzoek die de belofte in zich heeft het miskraamrisico van

invasieve diagnostiek te vermijden. Tegelijkertijd gaat het om een technologie die veel informatie over aandoeningen bij de foetus kan opleveren. Gehoopt wordt op goedkope, niet-invasieve tests met diagnostische betrouwbaarheid, die al in het eerste trimester uitgevoerd kunnen worden. In dit artikel wordt op deze mogelijkheden nader ingegaan. Het gaat dan vooral om de vraag wat deze mogelijkheden voor de toekomst van prenatale diagnostiek zouden kunnen gaan betekenen.

## **Foetaal DNA/RNA in het moederlijk bloed**

Eind jaren negentig werd bekend dat genetisch materiaal van de foetus in het bloed van zwangere vrouwen te vinden is (Lo et al., 1997). Via de placenta komen foetaal DNA en RNA in de moederlijke bloedsomloop terecht. Naast genetisch materiaal van de moeder zelf, bevinden zich in het bloed van de moeder dus ook sporen van foetaal DNA/RNA. Dit foetale materiaal bevat een schat aan informatie over het ongeboren kind. Om voor prenataal onderzoek van dit materiaal gebruik te kunnen maken zijn twee stappen vereist. Als eerste stap moet uit het bloed van zwangeren DNA of RNA worden geïsoleerd waarvan de foetale oorsprong met zekerheid kan worden vastgesteld.

Dit wordt onder andere gedaan door in het bloed te zoeken naar genetisch materiaal dat de foetus van de vader heeft geërfd, bijvoorbeeld DNA afkomstig van het Y-chromosoom. Als tweede stap wordt in het geïsoleerde DNA of RNA naar specifieke sequenties of concentraties gezocht waarvan de samenhang met bepaalde aandoeningen bekend is of kan worden aangetoond.

## **Diagnostiek of screening?**

Deze technologie is nog volop in ontwikkeling. Het onderscheiden van het genetisch materiaal van de foetus van dat van de moeder levert in een aantal gevallen nog problemen op. Wanneer bijvoorbeeld de moeder draagster is van een erfelijke aandoening, is het lastig te bepalen of een geïdentificeerde afwijking in het gevonden DNA van de moeder of van de foetus is. Het DNA van de foetus bevindt zich immers temidden van het DNA van de moeder, dat voor de helft (nagenoeg) identiek is. Toch is er al het een en ander mogelijk. Zo kan met deze vorm van niet-invasief prenataal onderzoek met 100% zekerheid bepaald worden of de foetus mannelijk of vrouwelijk is. Ook de foetale RhD-status kan gediagnosticeerd worden en een aantal erfelijke aandoeningen als de ziekte van Huntington, cystische fibrose en bepaalde vormen van thalassemie kunnen via het bloed van een zwangere vrouw

*Claartje van der Linden is afgestudeerd  
in de opleiding Wijsbegeerte van  
Wetenschap, Technologie en  
Samenleving aan de Universiteit Twente;  
Dirk Stermerding is universitair docent  
Wetenschap, Technologie en  
Samenleving aan de Universiteit Twente.*

worden opgespoord (Bianchi, 2004; Rijnders et al., 2004; Lo, 2005; Page-Christiaens et al., 2005). Op dit moment is het met deze technologie nog niet mogelijk om met grote betrouwbaarheid chromosoomafwijkingen als het Downsyndroom op te sporen. Onderzoekers in het laboratorium hopen en verwachten echter dat dit in de niet al te verre toekomst wel het geval zal zijn (zie o.a. Oudejans et al., 2003).

Het is echter nog zeer de vraag in hoeverre deze vorm van onderzoek tot diagnostiek gaat leiden. Misschien wordt voor bepaalde (typen) aandoeningen alleen screening mogelijk, en dan is uiteraard de vraag wat de meerwaarde is ten opzichte van de bestaande vormen van screening. Maar betrouwbaarheid is niet de enige kwestie die voor de toekomst van deze technologie van belang is. Er dienen zich ook andere vragen aan over de gevolgen die deze technologie kan hebben voor de praktijk van prenataal onderzoek. Commercieel aanbod via het Internet van prenataal onderzoek op basis van foetaal DNA in het moederlijk bloed heeft in de Verenigde Staten al het nodige stof doen opwaaien (Kaiser, 2005). Op deze wijze zou al vanaf vijf weken zwangerschap een geslachtsbepaling kunnen worden gedaan ([www.pregnancystore.com](http://www.pregnancystore.com)).

### Wat is haalbaar en wat is wenselijk?

Stel dat het mogelijk wordt om in de toekomst niet-invasieve prenatale

diagnostiek zonder risico en tegen lage kosten aan te bieden aan alle zwangeren. In hoeverre is het dan ook wenselijk om dat te doen? De toekomst zal het leren. Maar nog beter zou het zijn om te leren over die toekomst voordat de nieuwe mogelijkheden zich in de praktijk al hebben aangediend. Daarom is de toekomst van niet-invasieve prenatale diagnostiek door een van ons verkend in de vorm van een scenariostudie (Van der Linden, 2006). In deze studie is in kaart gebracht welke toekomstverwachtingen leven bij onderzoekers die bezig zijn met de ontwikkeling van nieuwe, niet-invasieve technieken voor prenatale diagnostiek. Deze verwachtingen zijn vertaald naar drie verschillende toekomstscenario's. De haalbaarheid en wenselijkheid van deze scenario's zijn vervolgens besproken met tien verschillende deskundigen en toekomstig betrokkenen: onderzoekers in het laboratorium, gynaecologen, verloskundigen, een beleidsmaker, een vertegenwoordiger van een patiënten- en oudervereniging en een filosofisch onderzoeker. Uit deze gesprekken blijkt dat het scenario van niet-invasieve prenatale diagnostiek, dat unaniem als het meest wenselijk wordt beschouwd, niet als het meest haalbaar wordt gezien. Wat wél haalbaar zou kunnen worden, is niet vanzelfsprekend wenselijk.

### Drie scenario's

De drie uitgewerkte scenario's verschillen wat betreft de betrouw-

baarheid van de uitslagen die met de nieuwe technologie gerealiseerd worden. De onderscheidende kenmerken van de drie scenario's zijn samengevat in onderstaande tabel.

Er zijn drie typen aandoeningen onderscheiden die kunnen worden opgespoord: chromosoomafwijkingen (bijv. trisomie 13, 18 of 21), genetische aandoeningen (bijv. thalassemie of de ziekte van Huntington) en zwangerschapsgerelateerde aandoeningen (bijv. preëclampsie of bepaalde afwijkingen aan de placenta). Het uitgangspunt van de scenario's is dat alle zwangeren geïnformeerd worden over tests op meerdere chromosoomafwijkingen en dat de zwangeren met indicatie op erfelijke aandoeningen over tests op dat type aandoeningen geïnformeerd worden. Verder is aangenomen dat tests op zwangerschapsgerelateerde aandoeningen bij de standaardcontrole gaan behoren.

Hoe heeft de praktijk van prenataal onderzoek in deze drie scenario's vorm gekregen?

In scenario 1, waarin de meest verstaande verwachtingen werkelijkheid zijn geworden, is voor vrijwel alle aandoeningen niet-invasieve diagnostiek mogelijk geworden. Invasief onderzoek is alleen nog in bijzondere gevallen nodig. De verschillende trajecten die zwangeren in dit scenario kunnen doorlopen zijn schematisch weergegeven in figuur 1.

**Tabel 1: Onderscheidende kenmerken van drie toekomstscenario's voor niet-invasief prenataal onderzoek**

	<i>Chromosoomafwijkingen</i>	<i>Genetische aandoeningen</i>	<i>Zwangerschapsgerelateerde aandoeningen</i>
<i>Scenario 1</i>	Diagnostiek	Diagnostiek	Diagnostiek
<i>Scenario 2</i>	Screening	Diagnostiek	Diagnostiek
<i>Scenario 3</i>	Screening	Screening	Screening

In het tweede scenario zijn de mogelijkheden voor niet-invasieve diagnostiek beperkter gebleven. Wel wordt het mogelijk om voor meer aandoeningen te *screenen* dan nu het geval is. De verwachting is dat in dit scenario invasief onderzoek in de meeste gevallen de gouden standaard blijft.

In scenario 3 is aangenomen dat uiteindelijk geen van de verwachtingen over niet-invasieve diagnostiek worden waargemaakt. Wel zijn er meer uitgebreide mogelijkheden gekomen voor prenatale *screening*. Invasief onderzoek blijft hierbij in alle gevallen de gouden standaard. Dit scenario is het meest verwant aan de bestaande praktijk van prenataal onderzoek. De trajecten die zwangeren kunnen doorlopen zijn echter aanzienlijk complexer geworden.

**Betekenis voor de toekomst**

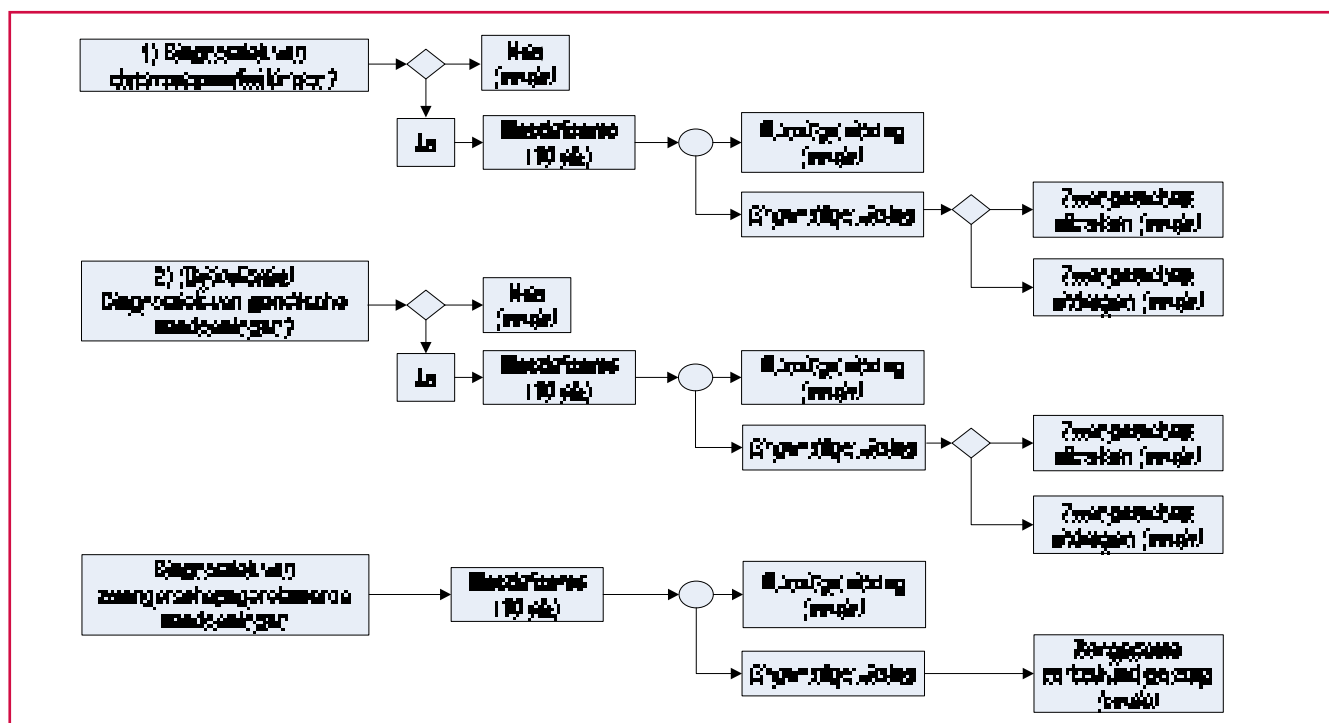
De verschillende scenario's zijn aan (toekomstig) betrokkenen voorgelegd. Met hen is gesproken over

zowel de haalbaarheid als de wenselijkheid van de scenario's. Op basis van open vragen zijn in alle gesprekken de technische, organisatorische, juridische, politieke, ethische en maatschappelijke aspecten van de drie onderscheiden scenario's aan de orde gekomen. Uit de gesprekken bleek dat de technische haalbaarheid van niet-invasieve diagnostiek verschillend wordt beoordeeld. Over het algemeen verwacht men dat diagnostiek van erfelijke aandoeningen en screening op zwangerschapsgerelateerde aandoeningen gerealiseerd zullen worden. Over de betrouwbaarheid van niet-invasieve tests op chromosoomafwijkingen lopen de opvattingen uiteen, maar de meeste betrokkenen zien screening eerder werkelijkheid worden dan diagnostiek.

Alle geïnterviewden verwachten dat nieuwe, niet-invasieve vormen van diagnostiek en screening op grote schaal aan zwangeren aangeboden zullen gaan worden. Over

de wenselijkheid van een dergelijke ontwikkeling wordt verschillend gedacht. Onderzoekers en medici die direct bij de ontwikkeling van de technologie betrokken zijn, blijven over het algemeen positief te staan ten opzichte van nieuwe (technologische) ontwikkelingen in prenataal onderzoek. Zo ook tegenover de hier besproken technologie en een grootschalig aanbod daarvan. Daarnaast is er gesproken met individuen die wat verder van het onderzoek af staan, maar die in de toekomst wel met de technologie te maken krijgen, zoals verloskundigen. Deze groep van betrokkenen staat kritischer tegenover prenataal onderzoek in het algemeen en een grootschalig aanbod van de besproken technologie in het bijzonder. Hoewel de geïnterviewden de scenario's dus vanuit verschillende perspectieven bekijken en beoordelen, blijken ze toch in veel opzichten dezelfde gevolgen, thema's en vraagstukken te signaleren. De mate waarin kwesties als problematisch worden gezien, verschilt echter.

**Figuur 1** Mogelijke trajecten voor zwangere vrouwen in scenario 1



## Gevolgen voor zorgverlener

Naarmate niet-invasieve diagnostiek meer werkelijkheid wordt, zal een aantal problemen van de huidige praktijk van prenataal onderzoek verdwijnen, zoals het miskraamrisico bij invasieve diagnostiek en de noodzakelijke risicocommunicatie bij prenatale screening. Maar een grootschalig aanbod van niet-invasieve diagnostiek roept ook nieuwe vragen op. Moeten niet-invasieve tests voor alle mogelijke aandoeningen aan zwangeren worden aangeboden, of dient dit aanbod beperkt te blijven tot bepaalde aandoeningen of bepaalde groepen zwangeren? Bij een uitgebreider aanbod van niet-invasieve diagnostiek zullen zwangeren voor steeds meer moeilijke keuzen worden gesteld en zal tijdige en uitgebreide voorlichting steeds noodzakelijker zijn. Onder de

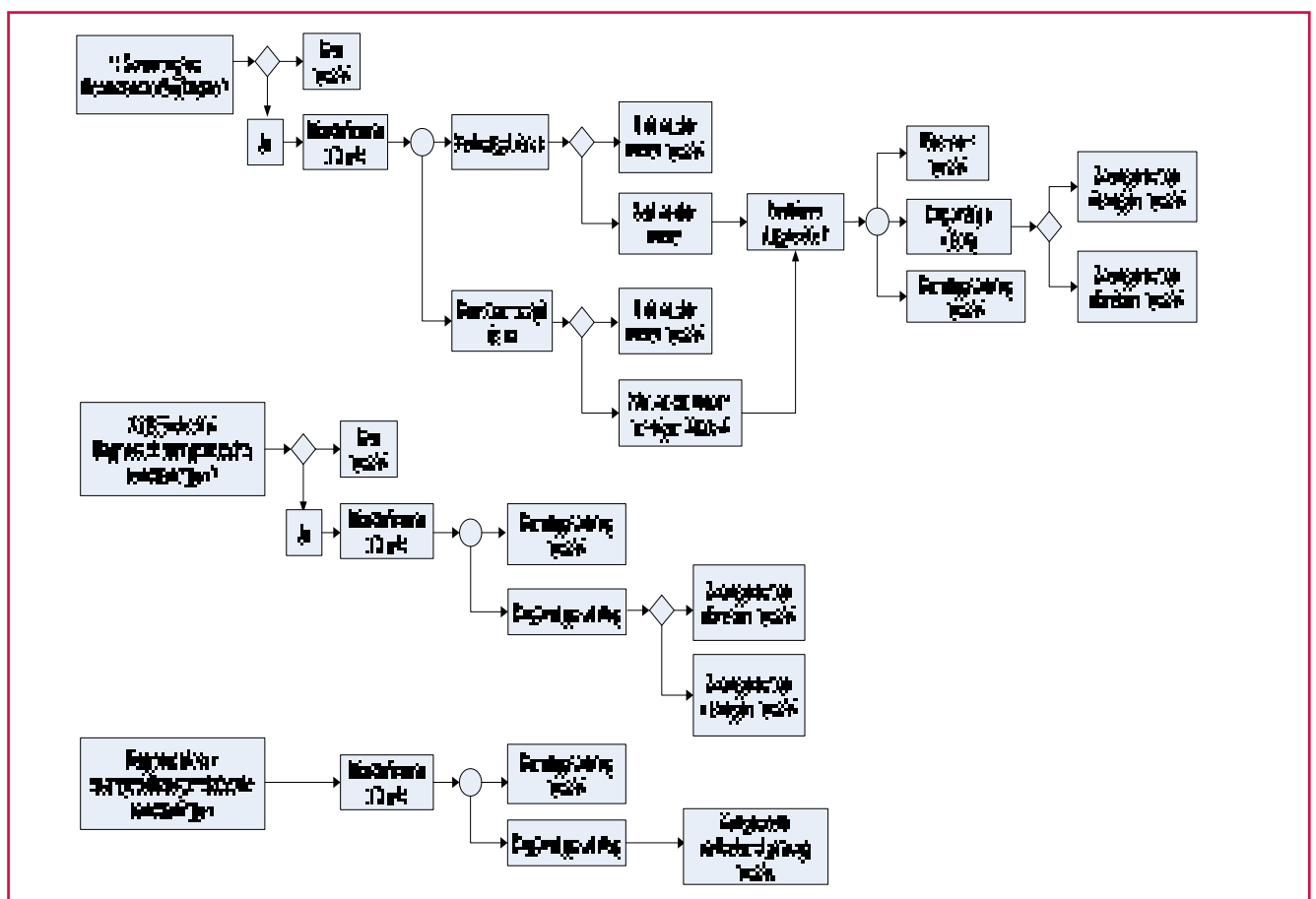
geïnterviewde verloskundigen roept met name dit aspect vragen op over de betekenis van de nieuwe technologie voor zwangere vrouwen, hun partners en de beleving van de zwangerschap. Daarbij is voor hen ook de vraag van belang wat een grootschalig aanbod van niet-invasieve diagnostiek betekent voor het werk van verloskundigen en andere professionals die (pre-conceptionele) voorlichting over prenataal onderzoek verzorgen. Deze vragen dienen zich bijzonder sterk aan bij het scenario dat in de gevoerde gesprekken als het meest haalbaar werd gezien, waarin voor sommige aandoeningen niet-invasieve diagnostiek mogelijk wordt en voor andere aandoeningen nieuwe mogelijkheden voor screening zullen ontstaan. Een dergelijk scenario kan voor zwangeren zoveel verschillende keuzen met zich mee

brengen dat adequate voorlichting en informed consent niet langer realiseerbaar lijken te zijn.

## Vermijdbaar risico

Een ander aspect van de geschetste scenario's dat aandacht verdient, is het laagdrempelige karakter van niet-invasieve diagnostiek. In de gevoerde gesprekken werd de zorg geuit dat een brede toegankelijkheid van nieuwe vormen van prenatale diagnostiek en screening gemakkelijk aanleiding kan geven tot druk vanuit familie, kennissen of de samenleving om van het aanbod ook daadwerkelijk gebruik te maken. Ook werd gewezen op de mogelijkheid van financiële druk door zorgverzekeraars. Zwangere vrouwen zouden door verzekeraars kunnen worden gestimuleerd om gebruik te maken van een laagdrempelig aanbod van prenatale

**Figuur 2** Mogelijke trajecten voor zwangere vrouwen in scenario 2



tests, waarbij vergoeding van de zorg voor een eventueel gehandicapt kind niet langer vanzelfsprekend is. Ook de mogelijkheid van een commercieel aanbod van prenatale tests is in de gesprekken genoemd, al worden dergelijke praktijken in Nederland niet zo snel verwacht. Als een toenemend, laagdrempelig aanbod van prenataal onderzoek er inderdaad toe leidt dat aangeboren afwijkingen steeds meer als vermijdbaar risico worden gezien, roept dat ook de vraag op of de acceptatie van gehandicapten in onze samenleving niet in toenemende mate onder druk zal komen te staan.

**Anticiperen is belangrijk**

De gevoerde gesprekken laten zien dat niet-invasief prenataal onderzoek van foetaal materiaal uit het moederlijk bloed niet alleen problemen oplost, maar ook de nodige vragen oproept. Ook voorzover deze vragen niet nieuw zijn in discussies over prenataal onderzoek, zullen ze met de introductie van niet-

invasieve prenatale diagnostiek ongetwijfeld urgenter worden. Hoewel de besproken scenario's slechts drie mogelijke toekomst-situaties beschrijven, blijken ze een nuttig hulpmiddel te zijn bij het denken over de mogelijke gevolgen van nieuwe technologische ontwikkelingen op het gebied van prenataal onderzoek. Daarmee bieden deze scenario's ook de mogelijkheid om te anticiperen op deze gevolgen. Verloskundigen en andere betrokkenen bij de praktijk van prenataal onderzoek zouden deze mogelijkheid kunnen oppakken door de hier besproken vragen op de eigen agenda te zetten. Dan ontstaat er ruimte voor tijdige bezinning op de vraag hoe, en onder welke voorwaarden, nieuwe mogelijkheden voor niet-invasieve diagnostiek een bijdrage zouden kunnen leveren aan een maatschappelijk aanvaardbare en wenselijke praktijk van prenataal onderzoek. □

**Literatuur**

Bianchi, D.W. (2004): *Circulating Fetal DNA: Its Origin and Diagnostic Potential – A Review*. In: *Placenta, Volume 25, Issue 18, pp. S93-S101*.  
 Geelen et al. (2004): *Opgelucht, maar ook aangedaan. Ervaringen van vrouwen met risicoschattende testen in de zwangerschap*. Maastricht: Unigraphic, Universiteit Maastricht. Gezondheidsraad (2004): *Prenatale screening (2): Downsyndroom, neuralebuisdefecten*. Den Haag, publicatie nummer 2004/06.  
 Kaiser, J. (2005): *An Earlier Look at Baby's Genes*. In: *Science Magazine, Volume 309, Issue 5740, pp. 1476-1478*.  
 Linden, C.S. van der (2006): *Prenataal onderzoek op basis van foetaal DNA/RNA uit matернаal bloed. Een Constructive Technology Assessment*. Afstudeerscriptie Universiteit Twente [www.bbt.utwente.nl/istehps/activiteiten/mastertheses/](http://www.bbt.utwente.nl/istehps/activiteiten/mastertheses/).  
 Lo, Y.M. et al. (1997): *Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum*. In: *Lancet, Volume 350, Issue 9076, pp. 485-487*.  
 Lo, Y.M. (2005): *Recent advances in fetal nucleic acids in maternal plasma*. In: *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry, Volume 53, Issue 3, pp.293-296*.  
 Oudejans, C.B.M. et al. (2003): *Detection of Chromosome 21-encoded mRNA of Placental Origin in Maternal Plasma*. In: *Clinical Chemistry, Volume 49, Number 9, pp. 1445-1449*.  
 Page-Christiaens, G.C.M.L. et al. (2005): *Nieuwe technieken in de obstetrie: detectie van foetaal DNA in maternaal bloed*. In: *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde, Jaargang 73, Nummer 4, pp. 137-142*.  
 Rijnders, R.J.P. et al. (2004): *Foetaal DNA in maternaal bloed*. In: *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, Jaargang 148, Nummer 4, pp. 170-174*.

**Figuur 3** Mogelijke trajecten voor zwangere vrouwen in scenario 3

