

'Er is veel nieuws onder de zon'

Nieuwe ontwikkelingen binnen de prenatale diagnostiek

Lonneke Niewenhuijse en Relinde van der Stouwe

Op 26 maart j.l. vond in het MECC te Maastricht het negende symposium Prenatale Diagnostiek plaats. De titel van deze dag verwoordt de vele nieuwe ontwikkelingen op het gebied van prenatale diagnostiek, waarvan vandaag een aantal nader besproken werden.

Pre-implantatie genetische diagnostiek

Gynaecologe de Die-Smulders was de eerste spreker en bracht ons op de hoogte van de recente ontwikkelingen rond de pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Het UCM in Maastricht is het enige centrum in Nederland die een vergunning voor PGD heeft. Het afgelopen jaar kwam deze methode veelvuldig in het nieuws met betrekking tot de erfelijke borst- en eierstokkanker en werd de term embryoselectie geïntroduceerd.

In het drie dagen oude embryo worden een of twee cellen onderzocht. Binnen 24 uur weet men dan of het embryo het aangedane gen heeft of niet. Voor deze techniek is IVF noodzakelijk. Het slagingspercentage is 15 à 20%, even groot als bij de IVF. Dit jaar is het AZM in samenwerking met Groningen en Utrecht begonnen aan transport PGD. In Groningen of Utrecht wordt de IVF uitgevoerd en wordt een cel van het embryo afgenomen en vervoerd naar Maastricht. Daar vindt het onderzoek plaats.

De afgelopen jaren zijn de aanmeldingen voor PGD gestegen tot ruim 250 in 2008. Dit komt omdat naast de financiering door de overheid sinds 2006 en de mogelijkheid tot PGD transport de indicaties voor PGD zijn uitgebreid. PGD is geïndiceerd bij ouders met een ernstige, erfelijke aandoening met een hoog risico op het doorgeven van deze ziekte. Voorbeelden zijn de ziekte van Huntington, cystic fibrose en hemofilie. De discussie over de toelaatbaarheid van deze methode ontstaat omdat sommige van deze aandoeningen weliswaar ernstig zijn en een hoge ziektelast met zich meebrengen, maar niet levensbedreigend zijn, c.q. soms zelfs (enigszins) behandelbaar zijn zoals bij cystic fibrose of de veelbesproken borstkanker.

Het embryo in I-space

Gynaecoloog Exalto ging nader in op het gebruik van 3D

echoscopische opnamen die worden geanalyseerd in een laboratorium voor 3D virtual reality. Vooralsnog bestaat dit laboratorium alleen in het Erasmus MC waar Exalto werkt. Bij deze vorm van 3D echografie is dieptewerking daadwerkelijk aanwezig, zij het virtueel, en kan het object aan alle kanten bekeken en gedraaid worden. Met deze nieuwe techniek kunnen lengte- en volumemetingen worden verricht die met gewone 2D en 3D technieken niet mogelijk zijn. Naast zeer nauwkeurige CRL metingen kunnen ook DBP, HC en AC in het eerste trimester worden gemeten evenals de lengte van de extremiteiten. Hierdoor is vroege detectie van een afwijkende ontwikkeling en groeivertraging mogelijk zoals X-linked hydrops, TAR en dwerggroei. De vooruitzichten zijn dat binnen drie tot vier jaar bij elke echo-apparaat een 3D-4D desk-screen kan worden geplaatst.

Foetale diagnostiek in maternaal bloed

Gynaecologe Page-Christiaens besprak de techniek van foetale genotypering in het maternale bloed. Al vanaf een amenorroeduur van vijf weken circuleert foetaal DNA in het bloed van de zwangere. Het foetale DNA komt voor in heel lage concentraties en onderscheidt zich daardoor des te beter van maternaal DNA. Bekende onderzoeken zijn de bepaling van rhesus D, c, E, Kell en HPA-1a bij rhesusimmunisatie, maar sinds kort kan ook het geslacht betrouwbaar worden vastgesteld. Dit betekent dat bij geslachtsgebonden erfelijke ziekten, maternaal bloedonderzoek een tussenstap kan zijn bij PND. Als uit maternaal bloedonderzoek blijkt dat de foetus een jongentje is, wordt een vlokentest of vruchtwaterpunctie toegepast. Dit betekent een reductie van 50% aan invasieve diagnostische procedures. In de toekomst lijken er op dit gebied belangrijke ontwikkelingen op stapel te staan. De hoeveelheid foetaal DNA in maternaal plasma zou een voorspellende waarde kunnen hebben voor problemen als pre-eclampsie, vroeggeboorte en placenta-implantatieproblemen. Daarnaast lijken we erg dicht te komen bij het aantonen van trisomie 21 in het foetale RNA in maternaal plasma.

Snelle uitslag na vlokentest of vruchtwaterpunctie

Gynaecoloog van Lith ging in zijn presentatie in op MLPA, een nieuwe moleculaire techniek dat een betrouwbaar

De auteurs zijn verloskundigen en redactieleden van dit tijdschrift

alternatief voor de karyotypering kan zijn. Waar de karyotypering alle chromosomen in beeld brengt, focust de MPLA op een specifiek stukje DNA. Het voordeel is dat de uitslag veel sneller beschikbaar is dan bij de karyotypering: 3 in plaats van 18 dagen en dat het de helft kost. MLPA blijkt in de klinische praktijk een zeer betrouwbare test voor vaststelling van trisomie 13, 18, 21 en de geslachtschromosomen.

Bekende dilemma's

Behalve veel informatie over nieuwe technieken, kwamen ook een aantal bekende methoden en bekende dilemma's van de PND aan bod. Bilardo, gynaecoloog in het AMC, stelde de counseling van ouders bij een verdikte NT en een normaal karyogram aan de orde. Een verdikte nekplooi kan betekenen dat het kind een chromosoomafwijking heeft waarvan Down de meest voorkomende is.

Wanneer de chromosomen normaal blijken te zijn kan de verdikte NT wijzen op een verhoogd risico op verschillende ontwikkelingsstoornissen of zwangerschapscomplicaties zoals structurele afwijkingen, genetische syndromen, intra-uteriene vruchtdood, vroeggeboorte of neonatale sterfte. Het is dan ook van belang dat ouders goed geïnformeerd worden dat NT-screening niet uitsluitend een screening op chromosoomafwijkingen is. Een verdikte NT is volgens Bilardo de vroegste en krachtigste marker en daarmee een belangrijke indicator voor een verstoorde ontwikkeling van de foetus.

Het beleid bij onverwachte bevindingen bij de 20 weken echo, werd vervolgens behandeld door gynaecoloog Stoutenbeek. Het advies is dat vrijwel alle onverwachte bevindingen bij het SEO, met uitzondering van de echo-gene focus en een plexus choroideus cyste, aanleiding zijn voor aanvullend geavanceerd ultrageluidsonderzoek. In 2008 zijn er in Nederland 152.168 SEO's verricht (een deelname van 90%) en 16 000 GUO's (geavanceerd ultrasoundgeluid onderzoek). In 2010-2011 zal de landelijke dataverzameling van start gaan; tot dan moeten we het doen met regionale cijfers. Stoutenbeek presenteerde op deze dag de cijfers uit het UMC. In het UMC vindt ongeveer 9% van alle GUO's plaats vanwege sonomarkers, gevonden bij een eerdere SEO. In 2005 leverde het SEO 37 verdachte cases waarbij later de afwijking kon worden bevestigd. In 75 gevallen leverde het SEO geen bijzonderheden op maar bleek het kind toch een afwijking te hebben. Veelal ging het hier om een hartafwijking. Alle kinderen met spina bifida werden opgespoord met het SEO; 40% van de ouders besloten de zwangerschap uit te dragen. Voor 2005 werd 50% van de kinderen met spina bifida na de 24ste week gevonden terwijl 8% van de ouders besloot de zwangerschap uit te dragen.

Ervaring van zwangeren

Psychologe Kleinveld vertelde over de uitkomsten van haar promotie-onderzoek: 'Hoe wordt het aanbod van prenatale screening door de zwangere ervaren?' Uit haar onderzoek bleek dat prenatale screening niet psychologisch schadelijk is voor de meeste zwangere vrouwen; het veroorzaakt geen angst, geen verminderde hechting aan de zwangerschap en het ongeboren kind en het leidt niet tot minder positieve en meer negatieve emoties. Er zijn wel nadelige psychologische effecten voor vrouwen die een verhoogde screeningsuitslag krijgen, maar deze lijken af te nemen na het ontvangen van een gunstige diagnostische testuitslag. In dit onderzoek wordt ook een voorzichtige conclusie getrokken dat het maken van een geïnformeerde beslissing geassocieerd is met een gunstiger emotionele reactie op een verhoogde screeningsuitslag. Het is daarom aan te bevelen dat vrouwen ondersteund worden bij het maken van een geïnformeerde beslissing.

Checken!

Lichtenbelt, klinisch genetica in het UMC, liet aan de hand van casus zien dat het opvragen en verifiëren van medische gegevens van groot belang kan zijn om te bepalen of een verwijzing zinvol is en/of er een indicatie bestaat voor gerichte prenatale diagnostiek. Ook als er anamnestic een zekere diagnose lijkt te zijn. Ze haalde de casus aan van een vrouw die in de veronderstelling leefde draagster te zijn van de ziekte van Duchenne. Haar moeder zou ook draagster zijn en had de zwangerschap van een mannelijke foetus daarvoor afgebroken. Toen de vrouw met haar kinderwens, samen met haar zus en moeder bij Lichtenbelt op het spreekuur kwam, stelde deze zich vragen daarbij. Na opvragen van oude onderzoeksgegevens van de familie, bleek dat het draagsterschap van de moeder zeer onwaarschijnlijk was. En werd uiteindelijk door onderzoek ook uitgesloten.

Tot slot

Professor van Lith stelde in zijn voordracht de vraag wat wij als zorgverleners allemaal met deze testen willen en kunnen. De ontwikkelingen gaan heel snel. Commerciële bedrijven bieden op internet al testen aan om het foetale geslacht te bepalen. Aanstaande ouders zullen daar zeker gebruik van maken. Van Lith voorziet dat als zorgverleners geen duidelijk koers uitzetten, zij geconfronteerd gaan worden met wensen die goede zorgverlening doorkruisen.

Daarnaast is het duidelijk dat het van groot belang is onze kennis up-to-date te houden. Het symposium heeft hier zeker zijn steentje aan bijgedragen. Op naar Prenatale Diagnostiek 10. ■