



Prenatale screening: verleden, heden, toekomst

Het landelijk prenatale screeningsprogramma op aangeboren aandoeningen bestaat vijftien jaar. De testmogelijkheden hebben sinds de start een enorme vlucht genomen. Het programma begon in 2007 met de screening op downsyndroom met de combinatie-test en de screening op neurale buisdefecten met het 20-weeken SEO. Inmiddels is de combinatie-test vervangen door de NIPT en is de 13-weeken SEO toegevoegd aan het programma. Door technische innovatie worden nieuwe mogelijkheden verwacht. Daarbij is steeds de vraag of de voordelen opwegen tegen de nadelen.

Aanleiding landelijk screeningsprogramma

Lange tijd was downsyndroom een aandoening waaraan kinderen vaak jong overleden, vanwege de toen nog onbehandelbare hartafwijkingen. Daarom, én omdat het technisch mogelijk was¹, startte in de jaren zeventig van de vorige eeuw de prenatale diagnostiek (amniocentese) op downsyndroom. Vanwege het miskraamrisico, maar ook om financiële redenen, werd de test niet als screening aan alle zwangere vrouwen aangeboden. Tot 1985 was deze alleen beschikbaar voor vrouwen vanaf 38 jaar, daarna vanaf 36 jaar². Halverwege de jaren tachtig werd duidelijk dat maternaal serum alfa-foetoproteïne niet alleen geassocieerd is met neurale buisdefecten, maar mogelijk ook gebruikt zou kunnen worden als kansbepalende test voor downsyndroom³. Later kwamen daar nog twee andere stoffen bij (hCG en oestriol); de basis van de triplettest, waarbij het mogelijk was ongeacht leeftijd de kans te bepalen². In absolute aantallen worden de meeste kinderen met downsyndroom immers geboren bij

vrouwen jonger dan 36 jaar. Een verhoogde kans was vervolgens aanleiding om prenatale diagnostiek aan te bieden. Nieuwe ontwikkelde tests en testcombinaties werden onderzocht om de testeigenschappen voor screening te optimaliseren. Zo werd in 2002 een pilotstudie gedaan met de nekplooi-meting⁴. Dit resulteerde in de landelijke implementatie van de combinatie-test in 2007, bestaande uit een nekplooi-meting (11-14 weken) en bloedonderzoek (9-14 weken). In 2006 werd daarnaast het Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO) bij 20 weken geïmplementeerd, als voorloper van het officiële screeningsprogramma in 2007.

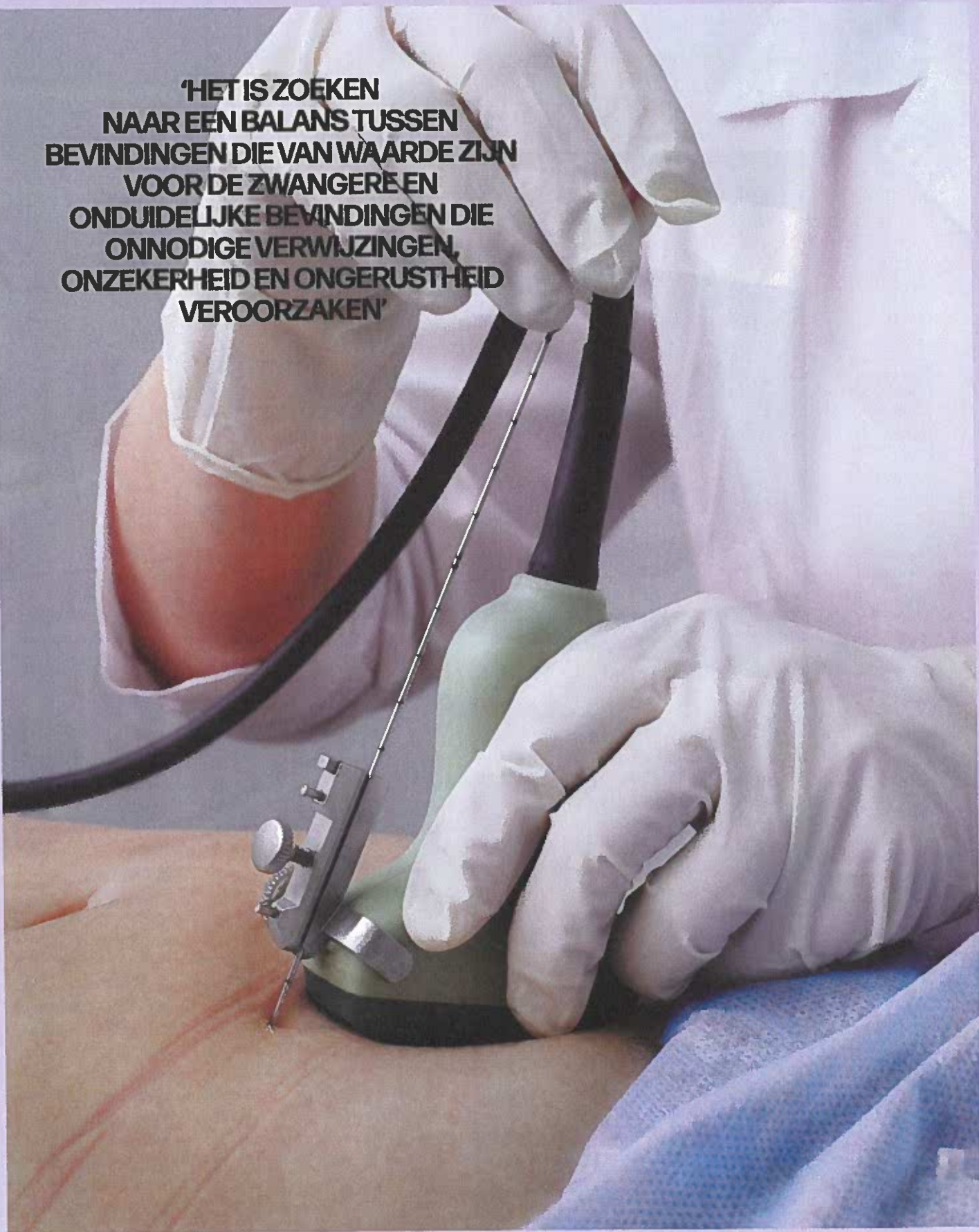
De introductie van het landelijke prenatale screeningsprogramma in Nederland kwam veel later op gang dan in de landen om ons heen. Dit had mede te maken met het politieke landschap en de daarin sterk uiteenlopende visies op abortus⁵. Daarbij hebben we in ons land sinds 1992 de Wet op het bevolkingsonderzoek (Wbo) die deelnemers beschermt tegen nadelige gevolgen van screening. Prenatale screening

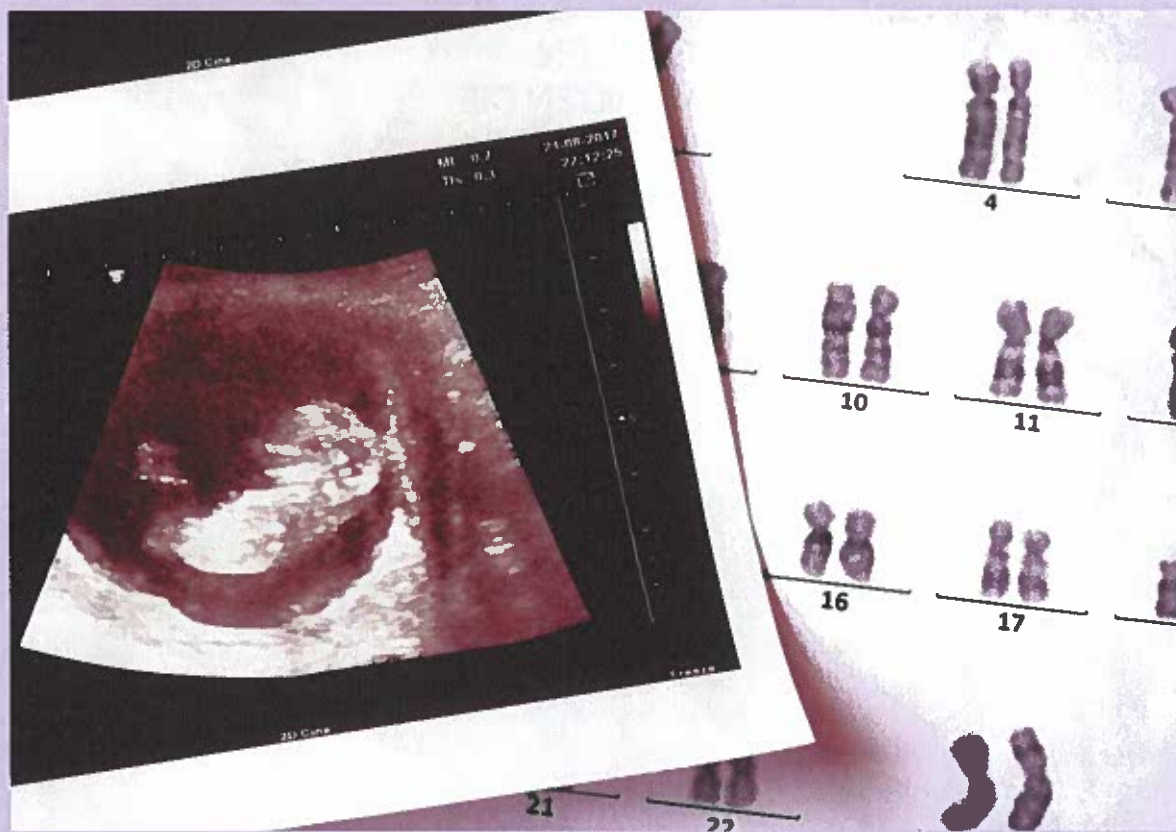
wordt hierbij als vergunningsplichtig geacht, waardoor strenge kwaliteitseisen gelden, omdat zwangerschapsafbreking niet als behandeling noch als preventie wordt beschouwd⁶.

Ontwikkelingen

In de afgelopen vijftien jaar volgden de ontwikkelingen elkaar snel op. Het screeningsprogramma startte in 2007 met één folder waarin combinatie-test en SEO samen besproken werden. Vanaf 2009 kwamen er twee aparte folders; thans beschikbaar in vijf talen⁷. Het oorspronkelijk doel van het SEO was het opsporen van neurale buisdefecten. Inmiddels wordt breed gescreend op structurele (lichamelijke) afwijkingen. De combinatie-test, aanvankelijk gericht op downsyndroom, werd in 2011 uitgebreid met edwards- en patau-syndroom. Dit stond evenwel nog niet vermeld op de voorkant van de folder. Vrouwen zonder medische indicatie en jonger dan 36 jaar moesten deze test zelf betalen (destijds ongeveer € 165). Vanaf 2015 gold dit ook voor vrouwen ouder dan 36 jaar. →

**'HET IS ZOEKEN
NAAR EEN BALANS TUSSEN
BEVINDINGEN DIE VAN WAARDE ZIJN
VOOR DE ZWANGERE EN
ONDUIDELIJKE BEVINDINGEN DIE
ONNODIGE VERWIJZINGEN,
ONZEKERHEID EN ONGERUSTHEID
VEROORZAKEN'**





In 2014 kwam de niet-invasieve prenatale test (NIPT) beschikbaar via de TRIDENT-1 studie voor vrouwen met een verhoogde kans na de combinatietest of vanwege andere medische redenen, bijvoorbeeld een eerder kind met downsyndroom. Hierdoor daalde het aantal invasieve (vervolg)testen sterk⁸.

Vanwege de goede testelgenschappen kwam de NIPT, als alternatief voor de combinatietest, in 2017 beschikbaar voor alle zwangere vrouwen via de TRIDENT-2 studie, met een eigen betaling (€ 175) vergelijkbaar met de combinatietest. De overgrote meerderheid van de zwangere vrouwen die kozen voor screening gaf voorkeur aan de NIPT. In 2021 werd de combinatietest gestopt, omdat de kwaliteitsborging door de lage aantallen niet meer te

garanderen was. In 2020 koos iets meer dan de helft (52%) van de zwangere vrouwen voor de screening op down-, edwards-, en patau-syndroom en 86% voor het SEO⁹. In 2021 werd tevens een proefimplementatie voor de eerste trimester SEO (ETSEO) gestart (IMITAS-studie).

Lopende onderzoeken

Vrouwen die kiezen voor de NIPT, kiezen naast de screening op down-, edwards-, en patau-syndroom of zij andere grote chromosomale afwijkingen uit de test willen horen, de zogenaamde nevenbevindingen¹⁰. Recent zijn de klinische gevolgen van nevenbevindingen bij de NIPT gepubliceerd^{11,12}. Hierdoor wordt duidelijk welk type nevenbevindingen gevonden worden en wat dit

betekent voor moeder en kind. Een onderzoek naar de psychologische gevolgen is in voorbereiding. Het onderzoek laat zien dat de screening niet alleen informatie oplevert over eventuele aandoeningen bij het ongeboren kind, maar tevens een aanwijzing kan geven voor maternale ziekte, zoals in zeldzame gevallen kanker¹², of zwangerschapscomplicaties zoals een verhoogde kans op pre-eclampsie¹¹. Ook bij het SEO kan een kans op complicaties aangetoond worden, zoals een verkorte cervix¹³. Naast grote chromosomale afwijkingen bij de NIPT, zijn er nu ook methodes beschikbaar die kleinere afwijkingen kunnen aantonen, de zogenaamde microdeletie-syndromen¹⁴. Over het nut hiervan is nog veel discussie. Enerzijds zijn deze

syndromen relatief zeldzaam en is op dit moment de kans op een fout-positief resultaat groot. Anderzijds gaat het wel om ernstige klinische ziektebeelden¹⁴. In de toekomst zou de NIPT mogelijk gebruikt kunnen worden om maternale infecties, zoals cytomegalovirus, aan te tonen¹⁵. In het veld van prenatale screening staan we voor een voortdurende uitdaging waarbij gezocht moet worden naar een balans tussen bevindingen die van grote waarde zijn voor de zwangere en haar gezin én onduidelijke bevindingen die onnodige verwijzingen, onzekerheid en ongerustheid veroorzaken.

Ook echoscopisch onderzoek blijft in de prenatale screening een kwetsbare schakel waarbij deze balans voortdurende aandacht behoeft. De IMiTAS-studie heeft daarom de analyse tussen potentiële voor- en nadelen als hoofddoel en de data-analyse zal dus meegenomen worden in de beslissing of het ETSEO definitief geïmplementeerd wordt. Een uitdaging in de toekomst zal verder zijn om de fout-negatieve bevindingen te verminderen. Zo wordt nog zeker 20-30% van de ernstig aangeboren hartafwijkingen niet gedetecteerd¹⁶. Mogelijk kan automatische beeldanalyse (artificial intelligence) hier verbetering in brengen.

Uitdagingen voor de counseling

Niet alleen zien we een uitbreiding van de screening op meer (verschillende) aangeboren aandoeningen. De screening zal in toenemende mate informatie kunnen geven voor een ander doel dan het huidige doel van de prenatale screening (het vergroten van reproductieve autonomie), namelijk maternale en foetale

gezondheidswinst. Het borgen van een weloverwogen keuze én het begeleiden van een zeer complex besluitvormingsproces is nu al geen sinecure. Verbreiding van screeningsdoelen geeft nog grotere uitdagingen voor de counseling. Het gaat dan om fundamentele keuzes over ouderschap in het licht van aangeboren afwijkingen versus preventief handelen. De vraag is hoe een goed geïnformeerde en weloverwogen keuze gehandhaafd blijft en zwangere vrouwen en hun partners bij het groeiend aanbod een keuze maken die het beste bij hen past.

Tot slot

Per april 2023 stoppen de TRIDENT-studies en wordt de NIPT opgenomen in het landelijk programma¹⁷. De eigen betaling voor de NIPT vervalt, waardoor meer gelijke toegang mogelijk wordt gemaakt. De vraag is wel wat dit betekent voor de geïnformeerde besluitvorming. Voorts zullen innovatie in beeldvormende technieken en artificial intelligence naar verwachting hun intrede doen. De toekomstige testmogelijkheden zijn groot, waarbij steeds een afweging moet worden gemaakt tussen voordelen en mogelijke nadelen voordat deze opgenomen kunnen worden in het landelijk programma. ←

Janneke Gitsels: Afdeling Verloskundige Wetenschap, Amsterdam UMC, Amsterdam

Lidewij Henneman en Erik Sijtermans: Afdeling Humane Genetica, Amsterdam UMC, Amsterdam

Monique Haak: Afdeling Verloskunde, LUMC, Leiden

Linda Martin: Afdeling Verloskundige Wetenschap, AVAG, Amsterdam UMC, Amsterdam

Bronnen

1. Woo, J. A short history of amniocentesis, fetoscopy and chorion villus sampling. <https://www.ob-ultrasound.net/amniocentesis.html>
2. Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebulsdefecten, routineechoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/11.
3. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum α -fetoprotein and fetal-chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-94.
4. Schielen PCJ, van Leeuwen M, Eivers LH, Loeber JG. Down syndroom kansbepaling met de eerste trimester combinatietest 2002-2004. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/230024001.html>
5. Stermerding D & van Berkel D. Maternal serum screening, political decision-making and social learning. *Health Policy* 56 (2001) 111-125.
6. Prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/19. <https://www.pns.nl/folders>
7. Oepkes D, Page-Christiaens LC, Bax CJ, et al. Trial by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing. Part 1 - Clinical Impact. *Prenat Diagn* 2016;36:1083-1090.
8. Atsma F, Liefers J. Monitor 2020: Prenatale screening op down-, edwards en patau-syndroom en het Structureel Echoscopisch Onderzoek. IQ Scientific Center for Quality Healthcare; 2020. <https://www.pns.nl/nipt/wat-is-nipt/nevenbevindingen>
9. van Prooyen Schuurman L, Sijtermans EA, et al. 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*. 2022;109(6):1140-1152.
10. Heesterbeek CJ, Aukema SM, Galjaard RH, et al. Noninvasive Prenatal Test results indicative of maternal malignancies: a nationwide genetic and clinical follow-up study. *J Clin Oncol*. 2022.
11. Lelddraad Structureel Echoscopisch Onderzoek S(SEO). Versie 3.0 NVOG.
12. Bianchi DW, Chiu RWK. Sequencing of Circulating Cell-free DNA during Pregnancy *N Engl J Med*. 2018;379(5):464-473.
13. Reuss A, van der Meij KRM, Vossen ACTM. Prenatale screening op cytomegalovirus: tijd voor herevaluatie. *NTOG*, 2022;135:109-13.
14. Everwijn SMP, van Nisselrooij AEL, Rozendaal L, et al. The effect of the introduction of the three-vessel view on the detection rate of transposition of the great arteries and tetralogy of Fallot. *Prenat Diagn*. 2018;38(12):951-957.
15. kamerbrief-over-structurele-implementatie-nipt.pdf (overheid.nl)