

Evolutie van de **prenatale screening** naar **aneuploidie** in het eerste trimester: van leeftijd tot NIPT



dr. Joachim Van Keirsbilck
dr. Anne Loccufier
dienst Gynaecologie-Verloskunde

Twee à vier procent van alle pasgeborenen heeft een min of meer ernstige aangeboren misvorming. De huidige prenatale diagnostiek probeert zo vroeg mogelijk in de zwangerschap genetische afwijkingen met mentale handicaps of aangeboren misvormingen op te sporen. Trisomie 21 is de meest frequente numerieke chromosoomafwijking in onze populatie, maar ook trisomie 13, 18 en het geslacht kunnen met screeningstesten vastgesteld worden. Patiënten moeten steeds goed geïnformeerd worden en de optie krijgen om de test te weigeren. Bij de bekendmaking van het testresultaat krijgen ze de vrije keuze om de zwangerschap te behouden en begeleid te worden of deze te onderbreken.



prof. dr. Michel Langlois
dienst Laboratoriumgeneeskunde

Klassieke prenatale screening

In 1990 stelde Kypros Nicolaides de gecombineerde eerste trimester screening voor, een drieledige test die de kans berekent op een baby met trisomie 21 (syndroom van Down, zie figuur 1), trisomie 13 (syndroom van Patau) en trisomie 18 (syndroom van Edwards). De test heeft een sensitiviteit van 85-90% bij een 5% vals-positiviteit. Het eerste luik, de vragenlijst, peilt naar de leeftijd van de moeder of eiceldonor. De frequentie van trisomie 21, 18 en 13 is namelijk sterk leeftijdsafhankelijk. Andere factoren zijn etnische oorsprong, roken, gewicht, een- of meerlingzwangerschap en hormonaal gestimuleerde zwangerschappen.

Deze laatste vier hebben een duidelijke invloed op het tweede testluik: de bloedafname. Deze gebeurt tussen 9 en 13 weken zwangerschapsduur (ideaaliter rond 10 weken) en dient om de hoeveelheid vrij β -hCG (humaan choriongonadotrofine β -keten) en PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) te bepalen. Een over- of onderproductie van beide hormonen kan suggestief zijn voor één van de 3 onderzochte chromosomale afwijkingen.

Het echografische onderzoek bepaalt in een derde stap de kruin-romplengte (CRL) van de foetus – die tussen 45 en 84 mm mag bedragen – en meet de nekplooi. Deze vochtstapeling tussen twee huidlagen in de nek is bij alle foetussen aanwezig: 2,5 mm beschouwt men als licht afwijkend, meer dan 3 mm als afwijkend. Dit vereist verder chromosomaal onderzoek met behulp van een invasieve zekerheidsdiagnose: een vlokcentest of vruchtwaterpunctie.

Bijkomende parameters kunnen de sensitiviteit van de test verhogen naar 95% bij een vals-positiviteit van 5%.^[2]

De eerste trimester echografie omvat ook een algemeen nazicht van de foetus op ernstige aandoeningen zoals hersenafwijkingen, hartafwijkingen, abdominale afwijkingen, lidmaatafwijkingen en spina bifida.

Het resultaat aan het koppel meedelen gebeurt middels een kansberekening van “1 op X”, afzonderlijk voor trisomie 21 en trisomie 18 en 13. Alles meer dan 1/250 betekent een verhoogd risico. Genetisch onderzoek met een vlokcentest, een vruchtwaterpunctie of met de recent ontwikkelde NIPT (Niet-Invasieve Prenatale Test, zie figuur 2) kan vervolgens zekerheid bieden.

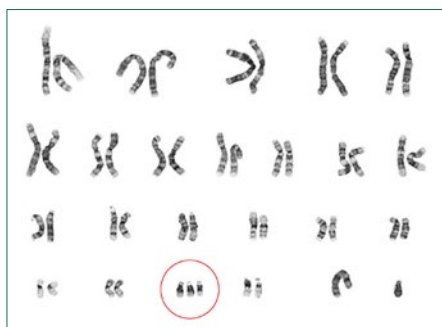
Genetisch onderzoek

Invasief onderzoek kan met zekerheid uitwijzen of de foetus chromosomale afwijkingen heeft. Een vlokcentest of chorionvillusbioopsie kan vanaf een zwangerschapsduur van 10 à 11 weken, maar deze test geeft wel een bijkomende kans van 1% op een miskraam. Vanaf een zwangerschapsduur van 15 à 16 weken is een vruchtwaterpunctie mogelijk. Het bijkomend risico op een miskraam bedraagt hier 0,5%. Beide onderzoeken gebeuren best door een gespecialiseerde arts en onder echografische geleiding.

Andere redenen om onmiddellijk te kiezen voor een prenataal invasief genetisch onderzoek zijn iedere zwangerschap waarbij een van de ouders drager is van een chromosomale afwijking, of wanneer bij een vorig kind een chromosomale afwijking werd vastgesteld. Ook als men bij echografisch nazicht structurele afwijkingen vaststelt bij de foetus, kan dit aangewezen zijn.

Niet-Invasieve Prenatale Test

Bij de nieuwe NIPT-procedure onderzoekt men het DNA van de foetus, dat in het bloed van de zwangere circuleert, om chromosoomafwijkingen zoals trisomie



Figuur 1: Het karyotype van een trisomie 21 (syndroom van Down): het erfelijke materiaal van het chromosoom 21 komt in drievoud voor in plaats van in tweevoud.

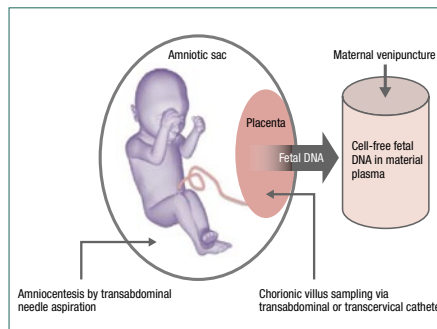
13, 18 en 21 en het geslacht te achterhalen. De test wordt ook gebruikt om de bloedgroep na te gaan en te bepalen of het kind Rhesuspositief is als de zwangere vrouw Rhesusnegatief is. Bloedafname hiervoor kan ten vroegste vanaf 10 tot 11 weken zwangerschap omdat er dan pas voldoende foetaal DNA aanwezig is in het maternel bloed. De sensitiviteit van deze test voor trisomie 21 is 99% bij een 1% vals-positiviteit. Een afwijkende test is dus een sterke indicatie, maar betekent niet altijd dat de baby trisomie 21 heeft. Voor trisomie 18 ligt de betrouwbaarheid op ongeveer 97% en voor trisomie 13 op zo'n 92%. Een positieve test dient dus altijd te worden gevolgd door een invasieve test om zekerheid te krijgen.

De niet-invasieve NIPT houdt geen risico in voor de zwangerschap. Het voordeel is dat hij meer foetussen met trisomie 13, 18 of 21 opspoort dan de klassieke gecombineerde eerste trimester nekplooiemeting en dit ook vroeger in de zwangerschap. Bovendien ligt het aantal vals-positieve resultaten lager dan bij de combinatietest (maximum 1 op 100 tegenover 1 op 50), wat het aantal onnodige invasieve testen sterk vermindert. Hoewel heel nauwkeurig, blijft het wel een screeningstest die het invasief prenataal onderzoek niet vervangt: een afwijkend resultaat vraagt altijd bevestiging door een vlokkentest of vruchtwaterpunctie.

De huidige indicatiestellingen voor de NIPT zijn:

- een verhoogd risico op trisomie 13, 18 of 21 bij de gecombineerde eerste trimester screening ($>1/250$)
- een eerdere zwangerschap met trisomie 13, 18 of 21
- de maternel leeftijd
- de bepaling van de foetale Rhesus D-status
- een persoonlijke vraag van de patiënte (ongerustheid, maximale zekerheid of andere redenen)

De NIPT-techniek faalt in 2 à 3 op 100 gevallen, meestal omdat er te weinig foetale DNA-cellen in het maternel bloed te vinden zijn. Dan wordt een latere tweede bloedafname aangeraden. De test is ook niet mogelijk bij een meerlingzwangerschap (dizygote



Figuur 2: Methodes om het geslacht van de baby te bepalen: tot de invasieve onderzoeken behoren de vruchtwaterpunctie en de vlokkentest of chorionvillusbioopsie. De afname van celvrij foetaal DNA uit het maternel plasma is niet-invasief en risicovrij voor de foetus.

tweelingen of drielingen) omdat geen onderscheid gemaakt kan worden tussen het DNA afkomstig van de verschillende foetussen, of wanneer de zwangere vrouw in de drie maanden voor de zwangerschap een bloedtransfusie, stamceltherapie, immuuntherapie of transplantatie onderging waardoor DNA circuleert dat van de vrouw noch de foetus afkomstig is. Ook maternelle chromosomale afwijkingen beïnvloeden de NIPT. Woog de moeder voor de zwangerschap meer dan 100 kg, dan geeft de NIPT 1 op 10 keer een onbetrouwbaar resultaat. In bovenstaande gevallen geniet een invasieve test de voorkeur.

De test kost 460 €. Omdat de ziekteverzekering hem momenteel niet terugbetaalt, is hij vooralsnog niet voor iedereen toegankelijk.

Toekomst

De Hoge Gezondheidsraad en het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg lieten de gezondheidseconomische aspecten van beide testen onderzoeken.^{11,41} De NIPT invoeren als eerstelijnscreening voor aneuploidie, ter vervanging van gecombineerde eerste trimester screening, is in theorie te verkiezen door zijn hogere sensitiviteit (lager aantal vals negatieve dan bij de gecombineerde test); alsook de daling van het aantal invasieve testen en de bijhorende schade. Daarentegen maakt de hoge kostprijs dat terugbetaling enkel aanbevolen kan worden na een

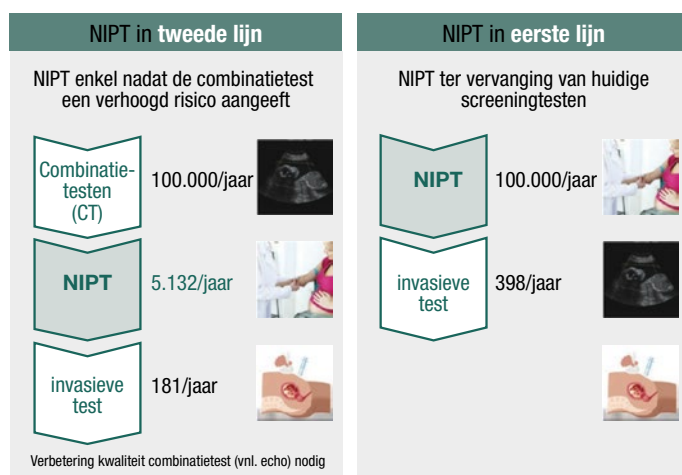
verhoogde risicoberekening bij de huidige screeningsprocedure. De NIPT kan dienen als een triagetest om de wenselijkheid of noodzaak van een invasieve test te achterhalen, maar niet als vervanging voor het opsporen van structurele afwijkingen. Kan de totale kostprijs voor de NIPT tot zo'n 150 € teruggebracht worden, dan zou hij volgens de kosten-batenanalyse als eerstelijnscreening met terugbetalingscriteria kunnen ingevoerd worden (zie figuur 3). ■

Praktisch

Na overleg binnen de samenwerking P* (perinatale zorg) Brugge hebben alle gynaecologen van het AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV en het AZ Sint-Lucas gezamenlijk besloten hun patiënten over de mogelijkheid van een screeningstest voor aneuploidie en NIPT te informeren. Indien het koppel hiervoor kiest en er geen echografische afwijkingen te zien zijn, wordt een eerste trimester screening uitgevoerd. Wanneer deze wijst op een verhoogde kans van $>1/250$ op trisomie 21 of 18, stellen de gynaecologen een NIPT voor, die tot op heden echter niet terugbetaald wordt. Bij een abnormaal resultaat van de NIPT of een abnormale echografie is een invasief prenataal genetisch onderzoek noodzakelijk, waarvoor het ziekenhuis samenwerkt met het UZ Gent of UZ Leuven of, op specifieke indicatie, met andere universitaire centra.

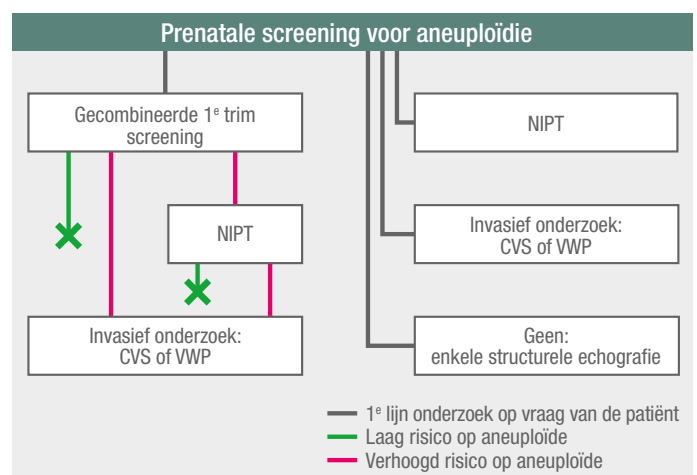
Referenties

1. KCE report 222As: de niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor trisomie 21 – gezondheidseconomische aspecten.
2. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(1):45-67.
3. Syngelaki A, Pergament E, Homfray T, Akolekar R, Nicolaides KH. Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: impact on the diagnosis of other chromosomal abnormalities. Fetal Diagn Ther. 2014;35(3):174-84.
4. Claes V. Trisomie 21: KCE en HGR voorstanders van geleidelijke invoering NIPT. Gynaikaia 2014, Vol19, nr5:6-8.



Figuur 3: Bron: Gynaikaia 2014, Vol19, nr 5, pg 6

De NIPT invoeren als eerstelijnscreening voor aneuploidie, ter vervanging van gecombineerde eerste trimester screening, is in theorie te verkiezen door zijn hogere sensitiviteit (lager aantal vals negatieve dan bij de gecombineerde test); alsook de daling van het aantal miskramen gerelateerd aan de invasieve testen.



Figuur 4: Schematisch overzicht van de huidige mogelijkheden voor eerste trimester screening naar aneuploidie.