



Indicaties voor prenatale diagnostiek

1 OMSCHRIJVING VAN HET PROBLEEM

Op grond van een relatief verhoogde kans op foetale aangeboren afwijkingen, waaronder chromosoomafwijkingen, komt een aantal welomschreven categorieën vrouwen in aanmerking voor invasieve prenatale diagnostiek (chorionvillusbiopsie, amniocentese en cordocentese) en/of non-invasieve prenatale diagnostiek (geavanceerd ultrageluidonderzoek). Deze vormen van diagnostiek vallen onder het vergunningstelsel van de Wet Bijzondere Medische Verrichtingen ex. artikel 2 (voorheen Wet ziekenhuisvoorzieningen ex. artikel 18) en komen voor vergoeding in aanmerking als wordt voldaan aan ten minste een van de gestelde indicatiecriteria. Mede op grond hiervan staat in deze richtlijn de letterlijke tekst vermeld van de indicaties voor invasieve prenatale diagnostiek en geavanceerd ultrageluidonderzoek zoals die zijn overeengekomen met de zorgverzekeraars en de Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica (1). De letterlijke tekst van de nieuwe overeenkomst 'Klinische Genetica in Nederland anno 1996' is *cursief* gezet en wordt gevolgd door een korte toelichting.

2 ANALYSE VAN DE BESCHIKBARE KENNIS

2.1 Achtergrond

Ongeveer 3-5% van alle kinderen wordt geboren met een min of meer ernstige aangeboren en/of erfelijke aandoening (2). Momenteel zijn in ons land de invasieve en niet-invasieve prenatale diagnostiek organisatorisch ondergebracht in klinisch-genetische

centra. In het kader van de Wet ziekenhuisvoorzieningen is voor het uitvoeren van invasieve prenatale diagnostiek en geavanceerd ultrageluidonderzoek een vergunning nodig (zie Kwaliteitsnorm 1 en 2). Thans wordt bij ongeveer 6% van de zwangerschappen invasieve prenatale diagnostiek verricht (3).

- Doelstelling

Het doel van prenatale diagnostiek is:

- ouders met een verhoogd risico te informeren over de aan- of afwezigheid van aangeboren, familiale en/of erfelijke aandoeningen. Ouders krijgen aldus de gelegenheid om een keuze te maken over het al dan niet voortzetten van de zwangerschap. Als wordt besloten de zwangerschap voort te zetten, kunnen zij zich voorbereiden op de geboorte van een kind met afwijkingen, waarbij afspraken kunnen worden gemaakt over het beleid tijdens de zwangerschap en de baring en na de geboorte van het kind;
- bij zwangerschappen met een gecompliceerd verloop zo vroeg en volledig mogelijk informatie te geven over de te verwachten aard, ernst en behandelingsmogelijkheden van de betrokken afwijking(en).

- Informatie

Het is van belang dat de verstrekkende consequenties van prenataal onderzoek door alle betrokkenen goed worden onderkend. Het is wenselijk naast mondelinge informatie schriftelijke informatie te verstrekken (4,5).

Als sprake is van afwijkingen bij een voorgaand kind of in de familie, is het raadzaam het ouderpaar tijdig erfelijkheidsvoorlichting te geven, bij voorkeur vóór de zwangerschap. Mocht hieruit blijken dat de ouders in aanmerking komen voor prenatale diagnostiek, dan kunnen zij een zorgvuldige afweging maken van de eventuele voor- en nadelen van prenataal onderzoek.

Invasieve prenatale diagnostiek ten behoeve van een klinisch-genetische vraagstelling omvat onderzoek aan materiaal dat is afgenomen van de ongeboren vrucht, bijvoorbeeld amnioncellen, chorioncellen, en embryonale huid- of bloedcellen. Het gaat daarbij om chromosoomonderzoek (karyotypering), DNA-onderzoek en biochemisch onderzoek naar stofwisselingsziekten. Geavanceerd ultrageluidonderzoek van de foetus wordt gerekend tot niet-invasieve prenatale diagnostiek. Zorgvuldige verslaggeving van de onderzoeksbevindingen aan betrokkenen is gewenst. Voorts verdient het aanbeveling om in het medische dossier duidelijk tot uiting te laten komen dat de uitslag van het onderzoek aan de betrokken ouder(s) is medegedeeld.

2.2 Indicaties

– Indicaties voor invasieve prenatale diagnostiek

- 1** *Zwangeren die in de 18e week van de zwangerschap de leeftijd van 36 jaar bereiken hebben, in verband met een verhoogde kans op foetale chromosoomafwijkingen.*
In de overkomst staat niet duidelijk wat met de 18e zwangerschapsweek wordt bedoeld. In de praktijk wordt veelal de zwangerschapsduur van 18 0/7 weken als criterium gehanteerd. Dat betekent dat een vrouw die haar kind verwacht op 36-jarige leeftijd, maar bij een zwangerschapsduur van 18 0/7 weken nog geen 36 is, niet in aanmerking komt voor invasieve prenatale diagnostiek op leeftijdsindicatie.
- 2** *Zwangeren bij wie op een andere erkende indicatie al vruchtwater of chorionvillusmateriaal afgenomen is en bij wie dus de mogelijkheid bestaat om onderzoek te doen naar chromosoomafwijkingen zonder dat er nog een aparte ingreep gedaan hoeft te worden om foetaal materiaal te verkrijgen.*
Het gaat hierbij vooral om de categorie vrouwen die op grond van een verhoogde kans op neuraalbuisdefect een vruchtwaterpunctie ondergaan voor de bepaling van het AFP-gehalte (zie paragraaf AFP-onderzoek vruchtwater). De overeenkomst staat toe dat ook het foetale

karyogram wordt bepaald als de zwangere dat wenst. Het is raadzaam de zwangere over deze mogelijkheid te informeren en toestemming te vragen voor het extra onderzoek.

In het kader van de chorionvillusbiopsie gaat het vooral om vrouwen met een verhoogde kans op dominante, recessieve of geslachtsgebonden overervende aandoeningen, waarbij naast gerichte mutatie-analyse desgewenst ook onderzoek wordt gedaan naar het foetale karyotype.

- 3** *Aanstaande ouderparen waarvan een van de partners drager is van een chromosoomafwijking.*
Het gaat hierbij meestal om een gebalanceerde translocatie bij een van de aanstaande ouders.
- 4** *Zwangeren bij wie door middel van ultrageluidonderzoek aanwijzingen zijn gevonden voor een foetale misvorming die kan berusten op een genoomafwijking.*
Als bij echoscopisch onderzoek een of meerdere structurele afwijkingen van het kind worden vastgesteld, is er een indicatie voor foetaal chromosoomonderzoek. Daarnaast vormen ook 'echo-markers', zoals de verdikte foetale nekplooi (nuchal translucency), een indicatie voor foetale karyotypering (zie ook Standpunt 10, Nuchal translucency).
- 5** *Zwangeren die na een eerdere zwangerschap van minstens 16 weken een kind of foetus met een postnataal bewezen dan wel klinisch genetisch aannemelijk gemaakte chromosoomafwijking ter wereld hebben gebracht. Hieronder wordt ook verstaan een eerder geboren kind met een z.g. microdeletie of uniparentale disomie.*
De termijn van 16 weken impliceert dat er op voorhand geen indicatie is voor foetale karyotypering als een voorgaande zwangerschap eindigde in een miskraam.
- 6** *Zwangeren bij wie in een eerdere graviditeit een chromosomaal afwijkende vrucht is vastgesteld door middel van prenatale genotypering.*
Tot deze categorie zwangeren worden vooral vrouwen gerekend bij wie een of meerdere voorgaande zwangerschappen werden getermineerd wegens een foetale chromosoomafwijking. Bij foetale chromosoomafwijkingen vóór de termijn van 16 weken geldt deze indicatie alleen als ze zijn vastgesteld door middel van invasieve prenatale diagnostiek.
- 7** *Zwangeren met een verhoogd risico op een (a) autosomaal dominant, (b) autosomaal recessief of (c) X-chromosomaal overervende aandoening.*
Het gaat hierbij om de categorie vrouwen die reeds bekend is bij de klinisch geneticus en bij wie

gericht onderzoek naar de bewuste aandoening mogelijk is.

8 Zwangeren met een mitochondriaal erfelijke aandoening.

Ook deze categorie zwangeren is veelal bekend bij de klinisch geneticus.

9 Indicatie voortkomend uit een afwijkend resultaat van serumscreening.

Bepaling van het maternaal serum alfa-foetoproteïne (AFP) en de triple-test op serum-AFP, oestriol en HCG zijn in Nederland geen erkende methoden van risico-opsporing. Indien deze test op verzoek is uitgevoerd en daaruit gebleken is dat er bij de verzekerde sprake is van een dermate verhoogd risico dat er een indicatie is voor amniocentese of echoscopie, dan wordt machtiging voor dat nadere onderzoek verleend in het kader van de zorgaanspraak klinische genetica.

Volgens NVOG-standpunt 6 wordt een kans op neuraalbuisdefect of syndroom van Down van 1 : 250 of hoger ten tijde van de partus gehanteerd als afkappunt voor de indicatie van amniocentese.

10 Aan deze lijst van indicaties voor prenatale genotypering is later toegevoegd de categorie vrouwen die zwanger zijn geworden na de ICSI-procedure. Voor deze categorie vrouwen bestaat ook een indicatie voor geavanceerd ultrageluidonderzoek, omdat er nochtans onzekerheid bestaat over de kans op foetale afwijkingen bij deze categorie vrouwen (zie NVOG-standpunt 3).

– Klinische gegevens en verwantschap

Bij de indicaties 3 t/m 8 moeten in de toelichting de klinische gegevens worden vermeld die aanleiding geven tot de noodzaak van het onderzoek, zoals de aard van de erfelijke afwijkingen, ontwikkelingsstoornissen, congenitale afwijkingen of foetale misvormingen; voorts bij wie deze voorkomen (de z.g. indexpersoon) en de mate van verwantschap.

Bij het bepalen van de mate van verwantschap wordt uitgegaan van de indexpersoon. Voor prenatale genotypering is de foetus de 'indexpersoon', dus niet de aanstaande moeder. In dit kader zijn het ouderpaar en hun eventuele kinderen eerstegraads verwanten. Eventuele (half-)broers en (half-)zusjes en ouders van het ouderpaar worden in dit kader gerekend tot tweedegraads verwanten.

- Indicaties voor AFP-onderzoek in vruchtwater**
Onderzoek naar het alfafoetoproteïnegehalte (AFP) in het vruchtwater is een manier om nader de kans op neuraalbuisdefect te bepalen. *Bij een a priori verhoogd risico op neuraalbuisdefect wordt het bij de hieronder genoemde indicaties aan het beleid en verantwoordelijkheid van de gynaecoloog, werkzaam onder verantwoordelijkheid van de Stichting klinische genetica, overgelaten of in eerste instantie geavanceerd ultrageluidonderzoek wordt verricht met eventueel in tweede instantie amniocentese of omgekeerd. Tot de categorie 'a priori verhoogd risico' worden zwangeren gerekend*
- 1 met een eerder kind met neuraalbuisdefect, met zelf een neuraalbuisdefect of van wie de partner bekend is wegens neuraalbuisdefect,**
 - 2 die geneesmiddelen gebruiken waarvan wordt vermoed dat zij neuraalbuisdefect kunnen veroorzaken; dit geldt in het bijzonder voor anti-epileptica,**
 - 3 die reeds voor de zwangerschap bekend zijn wegens insuline-afhankelijke diabetes mellitus.**

Onder neuraalbuisdefect wordt mede verstaan een spina bifida occulta met minimaal twee open bogen. Als op grond van de familie-anamnese het a priori risico op minstens een half procent wordt geschat dan is in eerste instantie geavanceerd ultrageluidonderzoek geïndiceerd. Tot deze categorie worden voornamelijk zwangeren gerekend met een licht verhoogd risico vanwege tweedegraads verwantschap met een familielid met een neuraalbuisdefect, waarbij voor de mate van verwantschap de foetus als indexpersoon wordt beschouwd.

Ook is in eerste instantie geavanceerd ultrageluidonderzoek geïndiceerd als uit eenvoudig ultrageluidonderzoek een foetaal neuraalbuisdefect wordt vermoed. Overige indicaties voor AFP-bepaling in vruchtwater zijn zeldzame aandoeningen die aldus kunnen worden gedetecteerd, zoals bijvoorbeeld congenitale nefrose van het Finse type en als er een andere geldige indicatie is voor vruchtwaterpunctie (bijvoorbeeld gevorderde maternale leeftijd).

– Indicaties voor geavanceerd ultrageluidonderzoek

- 1 Een bekend verhoogd risico voor een bepaalde aangeboren afwijking of samenstel van afwijkingen in de huidige zwangerschap (groep 1).**

Het gaat hierbij vooral om de categorieën patiënten die een verhoogd risico hebben omdat zij eerder bevielen van een structureel afwijkend kind, of omdat zij zelf, hun partner, ouder(s), broer(s) of zus een aangeboren afwijking hebben,

- bekend zijn wegens insuline-afhankelijke diabetes mellitus,
 - anti-epileptische medicatie gebruiken,
 - blootgesteld zijn aan mogelijk schadelijke stoffen, waaronder teratogene medicijnen en drugs (heroïne, cocaïne en/of methadon),
 - zwanger zijn geworden na de ICSI-procedure.
- De aard van de aandoening noch de (relatieve) hoogte van het risico worden in de overeenkomst nader gespecificeerd, behalve voor het risico op neuraalbuisdefect, waarbij wordt gesteld dat de kans hierop minstens een half procent moet zijn. Overigens wordt aangenomen dat voor het bepalen van de – relatieve – hoogte van de risico's wordt uitgegaan van het risico van de algemene populatie zwangere vrouwen. Bij vrouwen die zwanger zijn geworden na de ICSI-procedure bestaat onzekerheid over het risico op aangeboren afwijkingen van de foetus.

2 Vermoeden op een of meer structurele of functionele afwijkingen op grond van abnormale bevindingen tijdens verloskundige controles of op grond van bevindingen bij eenvoudig ultrageluidonderzoek (groep 2).

In de overeenkomst wordt deze paragraaf niet nader gespecificeerd.

- 3** Verhoogd risico op een of meer structurele afwijkingen op grond van verdikte foetale nekplooi tijdens de index-zwangerschap (zie NVOG-standpunt 10, Nuchal translucency).
- 4** Verhoogd risico op een foetaal neuraalbuisdefect of andere afwijkingen op grond van een afwijkend resultaat van 'serumscreening' tijdens de index-zwangerschap (zie NVOG-standpunt 6).

2.3 Uitvoering van invasieve prenatale diagnostiek

– Eenlingzwangerschappen

Het wordt aan het beleid en de verantwoordelijkheid van de gynaecoloog die invasieve prenatale diagnostiek verricht, overgelaten of in eerste instantie een (transvaginale of transabdominale) chorionvillusbiopsie of een amniocentese wordt verricht. De chorionvillusbiopsie ten behoeve van prenatale genotypering kan worden uitgevoerd in het eerste trimester van de zwangerschap, bij voorkeur vanaf een zwangerschapsduur van 10 weken. De optimale termijn voor

chorionvillusbiopsie is 10-12 weken; er rest dan meestal voldoende tijd om in geval van een afwijkend foetaal karyogram desgewenst een zuigcuretage of aspirotomie te verrichten. De amniocentese kan worden uitgevoerd vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, bij voorkeur bij een zwangerschapstermijn van 15-17 weken. Oriënterend echoscopisch onderzoek dient altijd aan de ingreep vooraf te gaan (NVOG Kwaliteitsnorm 1). De cordocentese kan vanaf een zwangerschapsduur van 18 weken worden verricht.

Na invasieve prenatale diagnostiek dient aan rhesus-D-negatieve vrouwen 375 IE humaan anti-D-immunoglobuline te worden gegeven ter voorkoming van rhesussensibilisatie, tenzij de biologische vader rhesus-D-negatief is.

– Meerlingzwangerschappen

Als echoscopisch een tweelingzwangerschap wordt vermoed, wordt het aan het beleid en de verantwoordelijkheid van de gynaecoloog die invasieve prenatale diagnostiek verricht, overgelaten of in eerste instantie een chorionvillusbiopsie of een amniocentese wordt uitgevoerd.

2.4 Optimale termijn voor niet-invasieve prenatale diagnostiek en screening

- 1** De optimale termijn voor serumscreening ten behoeve van de kansberekening of risicoschatting van het foetale neuraalbuisdefect en syndroom van Down (*serum AFP, oestriol en HCG*) is 15-17 weken (zie NVOG-standpunt 6).
- 2** De optimale termijn voor de meting van de nuchal translucency is 11-13 weken (zie NVOG-standpunt 10, Nuchal translucency).
- 3** De optimale termijn voor de echoscopische detectie van structurele afwijkingen van de foetus bedraagt 18-20 weken.

2.5 Nadelen en risico's van invasieve prenatale diagnostiek

Technisch is de chorionvillusbiopsie niet altijd uitvoerbaar vanwege moeilijke bereikbaarheid van de placenta door de placentaire ligging en/of voorliggende darmen. Een vruchtwaterpunctie is vanaf de 16e zwangerschapsweek technisch vrijwel altijd mogelijk. In ongeveer 1-2% van de gevallen ontstaat na chorionvillusbiopsie verdenking op een chromosoomafwijking of een mozaïek die beperkt blijft tot de placenta (confined placental mosaicism) (6).

In zulke gevallen is vervolgonderzoek (amniocentese) geïndiceerd om hierover zekerheid te krijgen. Het probleem van mozaïcisme wordt overigens zelden gezien na vruchtwaterpunctie. Het risico op het verlies van de zwangerschap ten gevolge van de chorionvillusbiopsie wordt geschat op 0,5%. Op grond van meta-analyse van gerandomiseerde onderzoeken blijkt dat het risico op het verlies van de zwangerschap ten gevolge van de chorionvillusbiopsie iets hoger is dan het risico op het verlies van de zwangerschap ten gevolge van vruchtwaterpunctie. Het risico na vruchtwaterpunctie wordt geschat op 0,3% (7, 8). Het extra risico op het verlies van de zwangerschap ten gevolge van de navelstrengpunctie wordt geschat op 1%. De kans op foetale ledemaatafwijkingen is na de chorionvillusbiopsie verhoogd wanneer de chorionvillusbiopsie voor de tiende week van de zwangerschap wordt uitgevoerd (9).

2.6 Risico's van ultrageluidonderzoek

Voor zover bekend is geavanceerd ultrageluidonderzoek niet geassocieerd met schadelijke bijwerkingen bij moeder of kind.

3 MINIMAAL VEREISTE ZORG

1 De hulpverlener dient prenatale diagnostiek onder de aandacht te brengen van ouderparen die een indicatie hebben voor invasieve en/of non-invasieve prenatale diagnostiek. Zij die hiervan gebruik willen maken, of die nadere informatie wensen, worden verwezen naar een klinisch-genetisch centrum. Behalve mondelinge informatie is het wenselijk schriftelijke informatie te verstrekken. In het medisch dossier wordt vermeld dat informatie is verstrekt.

2 Noodzakelijke psychosociale begeleiding bij en na keuzes die samenhangen met de kans op het krijgen van kinderen met aangeboren dan wel erfelijke afwijkingen wordt beschouwd als onderdeel van de prenatale diagnostiek.

4 VUISTREGELS

1 Zwangere vrouwen die op grond van een verhoogd risico in aanmerking komen voor prenatale diagnostiek, moeten hierover tijdig worden geïnformeerd.

2 Invasieve prenatale diagnostiek geschiedt uitsluitend in centra die hiervoor een vergunning hebben.

3 Het risico op het verlies van de zwangerschap ten gevolge van de chorionvillusbiopsie bedraagt ongeveer 0,5%; het risico op het verlies van de zwangerschap ten gevolge van vruchtwaterpunctie is ongeveer 0,3%.

4 Na invasieve prenatale diagnostiek dient aan rhesus-D-negatieve vrouwen 375 IE humaan anti-D-immunoglobuline te worden gegeven ter voorkoming van rhesussensibilisatie, tenzij de biologische vader rhesus-D-negatief is.

5 Voor zover bekend heeft geavanceerd ultrageluidonderzoek geen nadelige invloed op de gezondheid van het kind.

6 Normale bevindingen na invasieve of non-invasieve prenatale diagnostiek vormen geen garantie voor een goede gezondheid van de pasgeborene.

7 In het kader van de besluitvorming rond en na prenatale diagnostiek is het raadzaam de ouders de mogelijkheid van psychosociale begeleiding te bieden.

LITERATUUR

- 1 Rapport Overeenkomst Klinische Genetica in Nederland anno 1996 Leiden: Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o., Postbus 9600, 2300 RC Leiden.
- 2 Niermeijer MF, Los FJ, Brandenburg H. Indicaties voor prenatale diagnostiek In: H. Brandenburg, Prenatale diagnostiek. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum 1997; 1-9.
- 3 Galjaard H. De klinische genetica in Nederland. II Erfelijkheidsadvisering en prenatale diagnostiek. Ned Tijdschr Geneesk 1997; 141: 2386-91.
- 4 Leschot NJ. Prenatale diagnostiek als u 36 jaar of ouder bent. Soestdijk: Voorlichtingsbrochure VSOP/NVOG, 1999.
- 5 Leschot NJ. Prenatale diagnostiek bij aangeboren of erfelijke afwijkingen. Soestdijk: Voorlichtingsbrochure VSOP/NVOG, 1999.
- 6 Los FJ, Van de Berg C, Van Opstal D, Noomen P, Braat APG, Galjaard RJH, Pijpers L, Cohen-Overbeek TE, Wildschut HIJ, Brandenburg H. Abnormal karyotypes in semi-direct chorionic villus preparations of women with different cytogenetic risks. Prenat Diagn 1998; 18: 1023-40.
- 7 Heckerling PS, Verp MS. Amniocentesis or chorionic villus sampling for prenatal genetic testing: a decision analysis. J Clin Epidemiol 1991; 44: 657-70.
- 8 Alfirevic Z, Golden C, Neilson JP. Chorion villus sampling versus amniocentesis. In: Cochrane Library. Issue 4. Oxford: Update Software, 1998.
- 9 WHO/PAHO Consultation on CVS. Evaluation of chorionic villus sampling safety. Prenat Diagn 1999; 19: 97-9.

© 2000 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de NVOG, is vastgesteld in de 564e ledenvergadering d.d. 19 november 1999 te Arnhem. Deze richtlijn is opgesteld door de Werkgroep prenatale diagnostiek onder leiding van dr.H.I.J.Wildschut.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening. Dagtekening 15 januari 2000

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR
OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE
Lomanlaan 103
Postbus 20061, 3502 LB Utrecht.
<http://www.nvog.nl>