

# De toekomst van snelle prenatale diagnostiek: globaal of gericht testen?

Myra van Zwieten

## Nieuwe snelle technieken voor prenatale diagnostiek

De opsporing van chromosoomafwijkingen tijdens de zwangerschap is de laatste jaren technisch enorm verbeterd. Met moleculaire technieken kan men bepaalde chromosoomafwijkingen tegenwoordig veel sneller vinden. De uitslag van een vlokcentest

### Samenvatting

Van Zwieten M. De toekomst van snelle prenatale diagnostiek: globaal of gericht testen? *Huisarts Wet* 2007;50(13):682-5.

In de prenatale diagnostiek gebruikt men steeds vaker moleculaire diagnostische technieken omdat de uitslag daarmee sneller beschikbaar is dan bij de gebruikelijke chromosoomanalyse. Snelle moleculaire tests zijn bijvoorbeeld kwantitatieve polymerase kettingreactie (QF-PCR) en multi-pele ligatie-afhankelijke probe-amplificatie (MLPA). Artsen combineren deze tests nog altijd met de conventionele volledige karyotypering. De belangrijkste reden hiervoor is dat het volledige chromosoomonderzoek, in tegenstelling tot de moleculaire technieken, ook afwijkingen kan aantonen waarnaar men *niet* speciaal zoekt.

Er gaan steeds meer stemmen op om de volledige karyotypering te vervangen door de meer gerichte tests met moleculaire technieken. Dit zou met name gelden voor de grote groep zwangere vrouwen die een verhoogde kans hebben op trisomie 21 (downsyndroom), vanwege hun leeftijd of op grond van screening. Bij deze vrouwen zou men kunnen volstaan met gericht zoeken naar trisomie 21, 18 en 13 en mogelijk naar afwijkingen aan de geslachtschromosomen. Overige structurele afwijkingen, zoals translocaties, zouden in deze nieuwe testvorm zeker buiten beeld blijven.

In dit artikel bespreek ik de belangrijkste argumenten voor en tegen deze vorm van *targeted testing*. Feitelijk draait het om de vraag welk doel prenatale diagnostiek precies heeft, waardoor de discussie een duidelijk ethische lading krijgt. Ik introduceer een definitie van prenatale diagnostiek die deze discussie mogelijk maakt. Ten slotte onderstreep ik het belang van een actieve bijdrage van zorgverleners, inclusief huisartsen, aan de discussie over de vraag hoe de prenatale diagnostiek er in de ( nabije) toekomst uit zou moeten zien.

AMC, Afdeling Huisartsgeneeskunde, Divisie Klinische Methoden & Public Health, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam: dr. M.C.B. van Zwieten, universitair docent Medische ethiek en Communicatie.

Correspondentie: m.c.vanzwieten@amc.uva.nl.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

of vruchtwaterpunctie duurt normaliter een tot twee weken, maar de nieuwe methode kan al binnen een tot twee *dagen* een uitslag opleveren.

Deze nieuwe technieken – kwantitatieve polymerase kettingreactie (QF-PCR) en multi-pele ligatie-afhankelijke probe-amplificatie (MLPA) – worden in de prenatale diagnostiek nu nog vrijwel alleen in onderzoekssituaties toegepast, en nauwelijks in de klinische setting.<sup>1</sup>

De nieuwe technieken brengen niet meer alle chromosomen in kaart, maar beperken zich tot chromosomen die een (ver)grote kans op afwijkingen hebben. Dat vraagt minder onderzoeksmateriaal en minder menskracht, wat een forse snelheidswinst betekent ten opzichte van de conventionele methode van volledige karyotypering.

Een ander belangrijk kenmerk is dat de nieuwe vorm van diagnostiek beduidend minder uitslagen geeft waarnaar men niet specifiek zocht. Dit is een belangrijke reden om moleculaire tests in de prenatale diagnostiek nog niet als op zichzelf staand onderzoek toe te passen, maar altijd in combinatie met de standaard testmethode. Men zoekt eerst met de snelle test naar afwijkingen aan het chromosoom (of de chromosomen) met een verhoogd risico. Daarna onderzoekt men met het gewone chromosoomonderzoek de overige chromosomen.

In de internationale literatuur is een discussie gaande of de snelle, moleculaire tests de conventionele, volledige karyotypering zouden moeten vervangen. Ook in Nederland staat deze vraag inmiddels op de agenda van de direct betrokken zorgverleners.<sup>2,3</sup>

## Prenatale diagnostiek in de huisartsenpraktijk

De gemiddelde huisarts is waarschijnlijk goed op de hoogte van een aantal basisgegevens rond prenatale diagnostiek. Hij kent bijvoorbeeld het verschil tussen screening en diagnostiek (schatten van risico respectievelijk aantonen van afwijking), de belangrijkste indicatie voor prenatale diagnostiek (verhoogd risico op trisomie 21) en het miskraamrisico van de vlokcentest en vruchtwaterpunctie (0,5-1%).<sup>4</sup> Sinds vorig jaar is er nascholing beschikbaar die specifiek gericht is op prenatale screening.<sup>5</sup>

Niet alle huisartsen beseffen hoe vaak prenatale diagnostiek andere afwijkingen opspoort dan trisomie 21. Bij vrouwen die prenatale diagnostiek ondergaan vanwege hun leeftijd duidt 30% van de afwijkende uitslagen op iets anders dan trisomie 21, en zelfs 50% wanneer we ook trisomie 13 en 18 als een andere uitslag beschouwen. De precieze cijfers hierover komen weliswaar jaarlijks beschikbaar,<sup>6-8</sup> maar zijn niet algemeen bekend bij de huisarts.

### De kern

- ▶ Nieuwe, snelle moleculaire technieken kunnen de prenatale diagnostiek ingrijpend veranderen omdat deze methoden andere categorieën afwijkende uitslagen opsporen dan de conventionele methode voor chromosoomonderzoek.
- ▶ Momenteel speelt een wereldwijde discussie over het gewenste toekomstscenario voor prenatale diagnostiek. Is een gerichte vorm van testen gewenst, gefocust op ernstige en/of bekende chromosoomafwijkingen? Of liever een globalere vorm van testen waarmee, net als nu met de conventionele tests, alle afwijkingen kunnen worden opgespoord – en wellicht nog meer?
- ▶ In recent onderzoek bleek de noodzaak van een fundamentele discussie over het doel van prenatale diagnostiek, met nadrukkelijke aandacht voor de ethische aspecten ervan. Deze beschouwing introduceert een definitie van prenatale diagnostiek waarmee we deze discussie kunnen voeren.

Als men in de toekomst de nieuwe testmethodes zou verkiezen boven de traditionele, zou dit de gevonden afwijkingen bij de prenatale diagnostiek veranderen. De uitkomst van de discussie over de toekomst van de prenatale diagnostiek gaat ook de huisarts aan. Daarom bespreek ik hieronder een aantal thema's uit die discussie.

### Globaal of gericht testen?

De huidige discussie richt zich op de vraag of de gerichte diagnostiek met de nieuwe moleculaire technieken zou moeten worden gebruikt bij de grootste doelgroep voor prenatale diagnostiek: vrouwen bij wie met screening een verhoogd risico is vastgesteld, dus zonder een specifieke indicatie. In dit scenario denkt men meestal aan een pakket van de chromosomen 13, 18, 21, en de X- en Y-chromosomen. Inclusie van de X- en Y-chromosomen is overigens niet voor iedereen vanzelfsprekend.<sup>9</sup>

Inmiddels is redelijk duidelijk wat in een scenario van gericht testen, of *targeted testing*, buiten beeld zou blijven. Zowel voorals tegenstanders van dit scenario rapporteren dat in 1% van alle invasieve ingrepen een chromosoomafwijking zou worden gemist, waarvan naar schatting een derde ernstige consequenties voor het fenotype heeft.<sup>10,11</sup> Daarbij wijst men ook op de steeds belangrijkere rol van de echoscopie, waarmee een deel van de gemiste afwijkingen in een later stadium van de zwangerschap alsnog kunnen worden gevonden.<sup>12</sup>

In het promotieonderzoek *The Target of Testing*, met als promotores prof.dr. D.L. Willems en prof.dr. N.J. Leschot, onderzocht ik de diversiteit en houdbaarheid van de verschillende argumenten voor en tegen gericht testen in prenatale diagnostiek.<sup>13</sup>

### Argumenten vóór gericht testen

Een belangrijk argument vóór gericht testen is dat het goed aansluit op bestaande prenatale screeningsprogramma's, die zich immers richten op het bepalen van een verhoogde kans op trisomie 21. Hier kan men tegenin brengen dat sommige screenings-

markers, zoals de verdikte nekplooi, ook op andere afwijkingen kunnen wijzen en dat de gebruikelijke screeningsprogramma's dus niet zo specifiek op trisomie 21 zijn gericht als de voorstanders van gericht testen suggereren.

Een tweede argument vóór gerichte diagnostiek is dat hierbij, in vergelijking met globaal testen, substantieel minder uitslagen voorkomen die cliënten niet verwachten of die lastig te interpreteren zijn, bijvoorbeeld omdat de klinische consequenties van de gevonden afwijking onduidelijk zijn. Naast de geslachtschromosomale aandoeningen (zoals turner- en klinefelter-syndroom) noemt men in dit verband mozaïeken en gebalanceerde translocaties. De kritiek op dit argument luidt dat je lastig te interpreteren uitslagen niet per definitie hoeft te vermijden, en dat goede voorlichting cliënten kan voorbereiden op de mogelijke uitslagen die uit prenatale diagnostiek kunnen komen.

### Argumenten tegen gericht testen

Een tegenargument is dat alle betrokkenen, cliënten én zorgaanbieders, er nu eenmaal aan zijn gewend dat prenatale diagnostiek alle mogelijke soorten chromosoomafwijkingen aan het licht kan brengen. Daarom zou de huidige situatie (die in dit verband het predicaat 'gouden standaard' krijgt) niet mogen veranderen. De kritiek op dit argument luidt dat deze gouden standaard geen gevolg is van weloverwogen keuzes die destijds zijn gemaakt. De situatie dat men meer afwijkingen kan vinden dan degene waar men naar zoekt, komt immers gewoon door de lage specificiteit van de gebruikte techniek. Critici van dit tegenargument stellen dan ook de retorische wedervraag: 'Stel dat we in de prenatale diagnostiek niet dertig jaar met volledige karyotypering hadden gewerkt, en dat we nu konden kiezen tussen de twee testmogelijkheden. Zou de gerichte vorm dan niet de evidente keuze zijn?'

Een tweede argument tegen is dat er met gericht testen meer kinderen met een aangeboren aandoening ter wereld komen dan in de huidige situatie. Hier kan men tegenin brengen dat het bij prenatale diagnostiek pertinent niet gaat om preventie op populatieniveau, en dat dergelijke argumenten in de discussie over de vormgeving van prenatale diagnostiek absoluut geen rol mogen spelen.

Het derde en meest zwaarwegende argument tegen gericht testen gebruiken tegenstanders vaak in combinatie met een van de twee andere tegenargumenten, maar ook wel als opzichzelfstaand argument. Het betreft de morele plicht dat de vrouw die door de vlokentest en vruchtwaterpunctie risico loopt op een miskraam, zo veel mogelijk informatie uit de test zou moeten krijgen. Critici van dit argument stellen dat meer informatie niet per definitie nastrevenswaardig is omdat die informatie ook extra belastend kan zijn – vooral wanneer de interpretatie niet eenduidig is. En: als we streven naar maximale informatie, waarom zouden we ons dan tot chromosoomafwijkingen beperken? We zouden dan moeten streven naar opsporing van alle mogelijke genetische afwijkingen, ook degene waarvoor DNA-diagnostiek nodig is,<sup>1</sup> luidt de kritiek op dit derde argument.

## Voer voor discussie

Alle argumenten voor en tegen gericht testen en de kritiek op die argumenten maken duidelijk dat de kern van deze discussie draait om de vraag wat nu eigenlijk het doel is van prenatale diagnostiek. Is prenatale diagnostiek een specifieke vorm van testen die volgt op een gerichte medische indicatie, bijvoorbeeld een verhoogd risico dat is vastgesteld in een screeningsprogramma? Of is prenatale diagnostiek een vorm van testen waarmee we – los van de indicatie – zo veel mogelijk afwijkingen zouden moeten opsporen?

Een van de conclusies in mijn promotieonderzoek is dat er eigenlijk nooit een expliciete discussie over het doel van prenatale diagnostiek is gevoerd. Dit komt door de vorm van chromosoomonderzoek zoals die tot nu toe is gebruikt. Een testmethode die nu eenmaal alle chromosomen in kaart brengt, gaf immers weinig aanleiding om bij deze vraag stil te staan. Met de mogelijkheid van targeted testing in zicht groeit de behoefte om de verschillende elementen van prenatale diagnostiek (opnieuw) tegen het licht te houden.

De volgende definitie van prenatale diagnostiek kan een uitgangspunt zijn voor een discussie over die elementen:

Prenatale diagnostiek informeert zwangere vrouwen over ernstige chromosoomafwijkingen in de foetus. Met die informatie kunnen zij beslissen of ze de zwangerschap laten afbreken of laten doorgaan.



Foto: Corbis

In de discussie kunnen in elk geval de volgende vragen aan de orde komen.

### Zwangere vrouwen

Voor welke zwangere vrouwen is prenatale diagnostiek bedoeld? Voor alle zwangere vrouwen of alleen voor vrouwen met een verhoogd risico? En hoe bepalen we dat risico: objectief met screening, of meer subjectief, waarbij de persoonlijke inschatting en/of beleving van risico (ook) meeweegt?

### Ernstig

Met welke criteria stellen we de ernst van een afwijking vast? En daarbij komt nog een vraag, waarschijnlijk de lastigste: wie moet die criteria bepalen?

### Chromosoomafwijkingen

Wat definiëren we precies als 'afwijkend'? Niet elke chromosoomafwijking leidt uiteindelijk tot een fenotypische afwijking. Zelfs bij trisomie 21, wat zeker tot fenotypische afwijkingen leidt, kan een arts vaak niet met zekerheid zeggen wat de ernst zal zijn. Welke onzekerheidsmarges vinden we acceptabel bij het voorspellen van het fenotype op grond van afwijkingen aan het genotype? En is prenatale diagnostiek specifiek gericht op chromosoomafwijkingen, of ook op genetische afwijkingen die alleen met DNA-diagnostiek gevonden kunnen worden?

### De zwangerschap laten afbreken of laten doorgaan

Gaat het bij prenatale diagnostiek inderdaad primair om de beslissing om de zwangerschap af te breken of door te laten gaan? In hoeverre speelt mee dat ouders zich dankzij de tests kunnen voorbereiden op de geboorte van een kind met de opgespoorde afwijking?

### Professionele verantwoordelijkheid

Bovenstaande vragen maken duidelijk dat de discussie over de toekomst van de prenatale diagnostiek draait om een aantal belangrijke, maar ook lastige ethische kwesties. Het ligt misschien voor de hand om individuele gebruiksters een aantal vragen zelf te laten beantwoorden, bijvoorbeeld 'Wat is een ernstige afwijking?' en 'Wat is een hoog risico?'. Een ander idee is om individuele cliënten zelf te laten kiezen voor een gerichte of globale vorm van testen.

Het merendeel van bovengenoemde vragen staat echter nog open. Daarom is het te vroeg om de gebruiksters nu al met dergelijke keuzes te confronteren. Eerst moeten we ophelderen *waarom* we zwangere vrouwen over mogelijke afwijkingen bij de foetus informeren. Omdat ze met die informatie kunnen beslissen de zwangerschap af te laten breken? Of omdat ze zich zo kunnen voorbereiden op de geboorte van een kind met een lichamelijke en/of verstandelijke beperking? Voor de betekenis van die informatie maakt dit natuurlijk een wereld van verschil. In het eerste geval betreft de informatie primair de voorwaardelijke status van de zwangerschap, terwijl de informatie in het tweede geval primair

betrekking heeft op het toekomstig leven van het ongeboren kind. Voordat vrouwen zelf kunnen kiezen welke informatie zij willen, zou daarom allereerst volstrekt duidelijk moeten zijn om wat voor soort informatie het bij prenatale diagnostiek eigenlijk gaat.

Dit is bij uitstek een vraag voor de beroepsgroep. Het idee om het in principe aan zwangere vrouwen zélf over te laten hoe zij de informatie willen interpreteren, getuigt wellicht van een al te ruime interpretatie van het principe van non-directiviteit. Ruim tien jaar geleden presenteerde Guido van Steendam in zijn boek *Hoe genetica kan helpen* al een heldere analyse van dit principe in de praktijk van de klinisch genetica. Van Steendam beschrijft de lastige positie van klinisch genetici die hun cliënten wel willen begeleiden maar niet te veel willen sturen, vanwege de morele beladenheid van bijvoorbeeld een beslissing over abortus. Hij concludeert dat men in de ethische reflectie op de praktijk van de klinisch genetica te veel belang hecht aan non-directiviteit. Immers, zo redeneert Van Steendam, het kan toch niet zo zijn dat medici niet gericht willen ingrijpen?

Genetici doen de waarheid en de waarden meer eer aan door vlakaf [zonder omwegen] toe te geven dat zij het waardevol vinden om de wereld op een bepaalde gerichte manier te verrijken, dat zij met alle kracht die hun gegeven is op heel specifieke manieren willen ingrijpen en dus directief willen zijn (...)14

Van Steendams analyse biedt zorgverleners een uitstekend aangrijpingspunt om vorm te geven aan hun professionele verantwoordelijkheid. Zorgverleners die zijn betrokken bij prenatale diagnostiek zouden de relevante ethische vragen niet uit de weg moeten gaan. Hoe lastig en moreel beladen ook. Professionals zouden de vragen waarom we met prenatale diagnostiek eigenlijk informatie vergaren en wat voor soort informatie dat moet zijn, expliciet aan de orde moeten stellen.

De uitkomst van deze discussie is bepalend voor de toekomst van de prenatale diagnostiek. Een aanzienlijk deel van de patiëntenpopulatie in de huisartsenpraktijk zal met die toekomstige praktijk te maken krijgen. Het is daarom belangrijk dat ook de huisartsen hun stem laten horen in deze moeilijke discussie, die hopelijk meer helderheid gaat geven over de toekomst van de prenatale diagnostiek.

#### Literatuur

- 1 Ten Kate LP. Snelle prenatale diagnostiek van chromosomale afwijkingen; beperkingen en mogelijkheden. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1608-12.
- 2 Van Zwieteren MCB, Leschot NJ, Willems DL. Snelle prenatale diagnostiek van chromosomale afwijkingen; beperkingen en mogelijkheden. *Nederl Tijdschr Geneesk* 2006;150:2454.
- 3 Boormans EMA, Van Lith JMM, Bilardo CM, Knecht AC, Oepkes D, Hoffer MJV, et al. Snelle prenatale diagnostiek van chromosomale afwijkingen; beperkingen en mogelijkheden (ingezonden brief). *Nederl Tijdschr Geneesk* 2006;150:2455.
- 4 Gezondheidsraad. Prenatale screening (2); Downsyndroom, neurale-buisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004.
- 5 Prenatale screening. NHG-scholing Jrg 10/1, 2006.
- 6 Jaarverslag Werkgroep Prenatale Diagnostiek en Foetale Therapie 2003.

#### Abstract

Van Zwieteren M. The future of rapid prenatal diagnostics: global or targeted testing. *Huisarts Wet* 2007;50(13):682-5.

In prenatal diagnosis molecular diagnostic tests are increasingly used to achieve testing results more rapidly compared to conventional chromosome analysis. Up to now rapid molecular tests such as quantitative polymerase chain reaction (QF-PCR) and multiple ligation dependent probe amplification (MLPA) are not yet being used in a stand-alone scenario but are combined with the conventional method of full karyotyping. This is mainly because, contrary to the molecular tests, full karyotyping also detects abnormalities not being specifically sought for.

There is increasing support being voiced for the replacement of full karyotyping by using the molecular tests for a more targeted way of testing. This kind of testing could be applied to the majority of women undergoing prenatal diagnosis because of an increased risk of Down's syndrome due to their age or their high risk determined in a prenatal screening programme. Prenatal diagnosis for these women could be restricted to trisomy 21, 18 and 13. Detection of sex chromosome abnormalities might be an option, but other structural abnormalities such as translocations would definitely not be detected in the new scenario. This paper presents the main arguments for and against the so-called scenario of 'targeted testing'. It is concluded that the core of the discussion focuses on the question of what actually is the objective of prenatal diagnosis, which adds a clear ethical aspect to the discussion. This paper introduces a definition of prenatal diagnosis to facilitate the discussion. Finally, this paper explicitly calls on prenatal diagnosis providers, as well as GPs, to consider their professional responsibility and actively participate in the discussion on the future practice of prenatal diagnosis.

- 7 Nagel HT, Knecht AC, Kloosterman MD, Wildschut HI, Leschot NJ, Vandebussche FP. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1538-43.
- 8 Nagel HT, Knecht AC, Kloosterman MD, Wildschut HI, Leschot NJ, Vandebussche FP. Prenatal diagnosis in the Netherlands, 1991-2000: number of invasive procedures, indications, abnormal results and terminations of pregnancy. *Prenat Diagn* 2007;27:251-7.
- 9 Ogilvie CM, Donaghue C, Fox SP, Docherty Z, Mann K. Rapid prenatal diagnosis of aneuploidy using quantitative fluorescence-PCR (QF-PCR). *J Histochem Cytochem* 2005;53:285-8.
- 10 Leung WC, Lao TT. Rapid aneuploidy testing, traditional karyotyping, or both? *Lancet* 2005;366:97-8.
- 11 Caine A, Maltby AE, Parkin CA, Waters JJ, Crolla JA. Prenatal detection of Down's syndrome by rapid aneuploidy testing for chromosomes 13, 18, and 21 by FISH or PCR without a full karyotype: a cytogenetic risk assessment. *Lancet* 2005;366:123-8.
- 12 Leung WC, Lau ET, Lao TT, Tang MH. Rapid aneuploidy screening (FISH or QF-PCR): the changing scene in prenatal diagnosis? *Expert Rev Mol Diagn* 2004;4:333-7.
- 13 Van Zwieteren M. The Target of Testing: Dealing with 'unexpected' findings in prenatal diagnosis [Proefschrift]. Academisch Medisch Centrum / Universiteit van Amsterdam, 2006.
- 14 Van Steendam G. *Hoe genetica kan helpen*. Een oefening in contextuele ethiek. Leuven/Amersfoort: Acco, 1996.