



De combinatietest

Figuur 1: landelijke folder met informatie over screening op downsyndroom

Inleiding

Tot voor kort was het enige criterium om invasieve diagnostiek voor bepaling van het foetale chromosoompatroon aan te bieden de leeftijd van de zwangere. De reden om voor een leeftijdsgrens te kiezen was dat de kans op een afwijkend foetaal chromosoompatroon toeneemt met de leeftijd van de moeder. Men koos daarbij voor een grens van 36 jaar in de 18^e week van de zwangerschap. Na uitgebreid onderzoek is in 2007 het beleid aangepast (zie www.rivm.nl/pns/down-seo/beleidskader). Per 1 januari 2007 hebben alle zwangeren in Nederland de mogelijkheid om in het eerste trimester de individuele kans op een chromosoomafwijking te laten bepalen met behulp van de combinatietest. In de kansbepaling worden naast leeftijd de concentratie van markers in het maternale serum en de foetale nekplooidikte meegenomen. Als de kans groter blijkt dan 1 op 200 wordt nader onderzoek met behulp van invasieve diagnostiek besproken.



De combinatietest valt onder de Wet op het Bevolking Onderzoek (WBO). Dit betekent dat voor het aanbieden en het uitvoeren van het onderzoek een vergunning noodzakelijk is. De vergunningen zijn verstrekt aan acht regionale centra die de opdracht hebben om de implementatie van het onderzoek in de reguliere zorg te begeleiden. Om de implementatie optimaal te laten verlopen hebben de regionale centra uitvoeringscontracten gesloten met de verloskundige zorgverleners. In deze contracten zijn afspraken vastgelegd over het monitoren van de kwaliteit op regionaal niveau. De regionale centra rapporteren hun bevindingen aan het centrum voor bevolkingsonderzoek (CvB) voor de landelijke evaluatie van het programma. Uitgebreide informatie over de richtlijnen en protocollen kunt u vinden op www.rivm.nl/pns/down-seo.

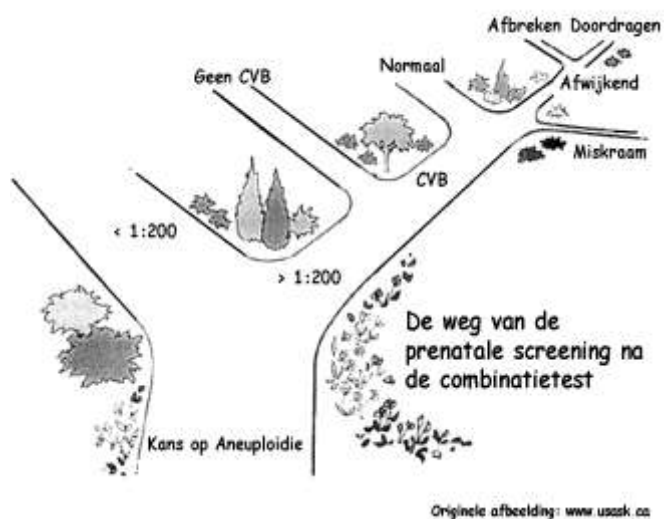
Doel

Het doel van de combinatietest is het vroeg opsporen van downsyndroom zodat ouders handeloptyes hebben. De handeloptyes kunnen variëren van afbreken van de zwangerschap tot intensieve begeleiding vanaf de geboorte om de gevolgen van de aandoening tot een minimum te beperken. Een gerelateerd doel is het geruststellen; in 95% van de zwangerschappen zal blijken dat de kans op een chromosoomafwijking klein is.

Counseling

Tijdens het eerste contact met de zwangere dient de verloskundig zorgverlener de mogelijkheid van prenatale screening op downsyndroom aan te kaarten. Alleen als de zwangere aangeeft dat ze meer wil weten volgt een counselinggesprek. Dit gesprek wordt gevoerd met een speciaal getrainde counselor die een contract heeft met een vergunninghouder (regionaal centrum). Ter ondersteuning van de counseling is schriftelijk materiaal beschikbaar en een keuzehulp (www.rivm.nl/pns/down-seo/publieksinfo). Het is erg belangrijk dat de counselor de inhoud van de beschikbare brochures en de keuzehulp in detail kent.

Tijdens de counseling wordt aandacht besteed aan de anamnese, de leeftijd en de wensen van de zwangere. Anamnese en leeftijd zijn van belang omdat zwangeren die 36 jaar of ouder zijn en zwangeren met een bepaalde medische of familiale achtergrond een verhoogde kans hebben op aneuploidie. Deze zwangeren kunnen zonder voorafgaande screening kiezen voor diagnostiek maar zij kunnen ook eerst een kansbepaling laten doen met behulp van de combinatietest.



De counselor verstrekt informatie over de voor en de nadelen van de screening en zij begeleidt de ouders bij het maken van de keuzes. Het is van belang om tijdens de counseling niet alleen aandacht te besteden aan de screeningstest maar om ook de eventuele vervolgtrajecten te bespreken. Op die manier wordt gewaarborgd dat ouders niet voor onverwachte beslissingen of keuzes komen te staan.

Figuur 2: schematische weergave van het screeningstraject

Kosten

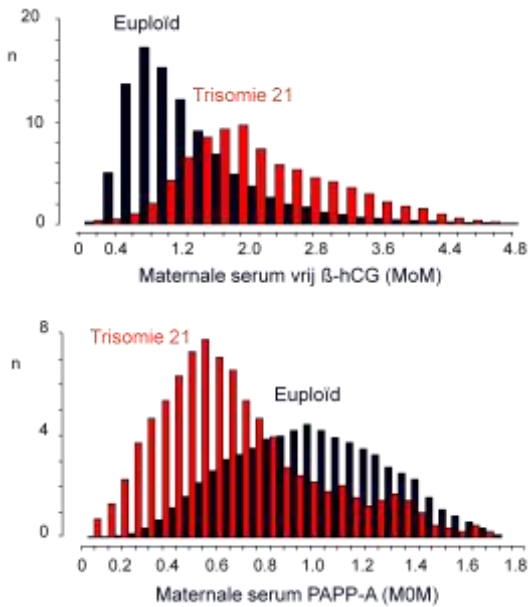
Screenen op Downsyndroom wordt alleen vergoed als de zwangere in de 18^e week van de zwangerschap 36 jaar of ouder is of als zij een verhoogde kans heeft op basis van haar anamnese. Voor de jongere zwangeren is de toegang tot de combinatietest beperkt; zij moeten de screening zelf financieren (kosten: ongeveer 125 euro). Als blijkt dat er sprake is van een verhoogde kans dan worden de kosten van vervolgonderzoek in alle gevallen vergoed.

De onderzoeken

De combinatie-test combineert de kans op basis van leeftijd met het resultaat uit twee onderzoeken:

1. Een bloedtest tussen de 9⁺⁰ en de 13⁺⁶ weken van de zwangerschap
2. Een echo-onderzoek tussen de 11⁺⁰ en 13⁺⁶ de week van de zwangerschap

Figuur 3: maternale serum spiegels van vrij bhCG en PAPP-A in normale zwangerschappen en in zwangerschappen met downsyndroom (trisomie 21).



Bloedtest

Bij de bloedtest wordt de concentratie van twee stoffen in maternaal serum bepaald: free beta human Chorionic Gonadotropin of fbhCG en Pregnancy Associated Placental Protein-A of PAPP-A. De bloedtest levert informatie over de kans op downsyndroom omdat downsyndroom gepaard gaat met relatief hoge fbhCG en relatief lage PAPP-A spiegels.

Figuur 4: Preparaat van een foetus en echobeeld met een verdikte nekplooi

Nekplooiemeting

Tijdens het echo-onderzoek wordt de foetale nekplooidikte (NT) gemeten. Voor alle metingen geldt dat het gemiddelde in normale zwangerschappen toeneemt met de zwangerschapsduur. Voor een juiste interpretatie van de meetwaarden is het dan ook van groot belang om de precieze zwangerschapsduur op het moment van testen te weten. Bij twijfel over de zwangerschapsduur is een termijnbepaling geïndiceerd.¹

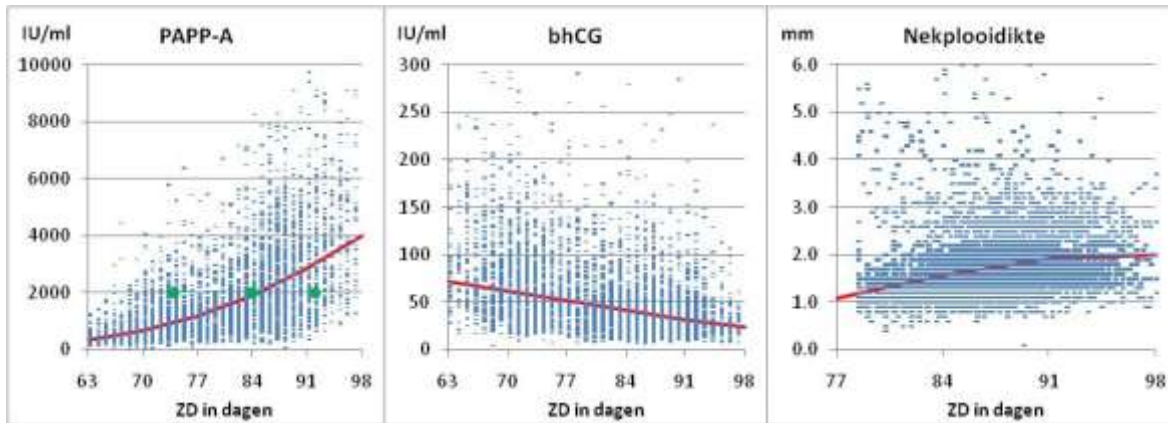
In ongeveer 5% van de echo-onderzoeken lukt het niet om de nekplooi goed in beeld te krijgen. De echoscopist zal dan voorstellen om een vaginaal onderzoek te doen of om de echo op een iets later tijdstip te herhalen.



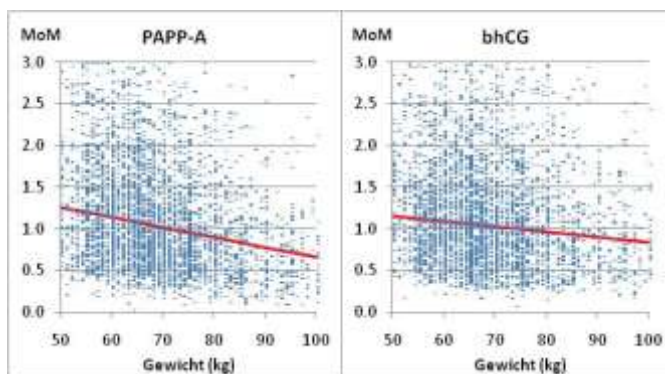
Standaardisatie van de meetwaarden

Met behulp van de termijnggegevens worden alle absolute meetwaarden uitgedrukt als multiples van de normale mediaan ('multiples of the median' of MoM) of als standaard deviaties van de normale mediaan (z-score of SD). Met de groene cirkels is in de eerste grafiek van figuur 4 geïllustreerd hoe een bepaalde meetwaarde bij 74 dagen relatief hoog is (2,0 MoM), terwijl dezelfde meetwaarde bij 84 dagen normaal (1,0 MoM) en bij 92 dagen relatief laag is (0,6 MoM).

Figuur 4: Samenhang tussen PAPP-A, bhCG en NT metingen en zwangerschapsduur. De rode lijn geeft aan hoe de normale mediaan verandert in de loop van de zwangerschap. Met de groene cirkels is in de PAPP-A grafiek geïllustreerd hoe een bepaalde meetwaarde (2000 eenheden) bij een zwangerschapsduur van 74 dagen relatief hoog is (2 MoM), terwijl dezelfde meetwaarde bij 84 dagen normaal (1 MoM) en bij 92 dagen relatief laag is (0,6 MoM).



Na berekenen van de MoM waarden wordt voor de bloedtest een correctie toegepast voor matернаal gewicht; de concentraties in het bloed zijn lager naarmate het gewicht groter is (figuur 5). Als het om een tweelingzwangerschap gaat worden de MoM waarden gedeeld door twee; in een tweelingzwangerschap zijn de spiegels ongeveer twee keer zo hoog als in een eenlingzwangerschap (Spencer et al 2008).² Andere factoren waarvoor de bloedwaarden op termijn mogelijk gecorrigeerd worden zijn roken (relatief laag PAPP-A), etniciteit (relatief hoog PAPP-A bij vrouwen van negroïde afkomst) en diabetes (iets lagere bhCG en PAPP-A spiegels; Kagan et al 2007; Spencer et al 2005a, Spencer et al 2005b).^{3,4,5}



Figuur 5: Samenhang tussen MoM waarden voor PAPP-A en bhCG en matернаal gewicht: de concentraties zijn lager naarmate het gewicht van de moeder groter is.

Kansberekening

Het uitgangspunt in de berekening is de leeftijdsgebonden kans op downsyndroom op het moment van testen (bijlage - Tabel 2). De leeftijdsgebonden kans op het moment van testen in het eerste trimester is groter dan de kans op een levend geboren kind met downsyndroom. Dit hangt samen met het feit dat ongeveer 30% van de downsyndroom zwangerschappen tussen de 12e week en de geboorte in een spontane vruchtdood resulteren (Snijders et al 1999).⁶ Als de moeder een eerdere zwangerschap met een trisomie gehad heeft wordt de uitgangskans met 0,75% verhoogd. De uitgangskans wordt vervolgens aangepast op basis van de PAPP-A en de bhCG concentraties en de nekplouidikte.

Bespreken van de uitslag

Het tijdstip waarop de uitslag met de ouders wordt besproken hangt af van de werkafspraken tussen de verloskundig hulpverlener en het echocentrum. Als de uitslag van de bloedtest bekend is op het moment van het echo-onderzoek is het mogelijk om de kans op downsyndroom direct te berekenen. In een aantal centra krijgen de ouders de uitslag van de echoscopist. In andere centra wordt de uitslag doorgegeven aan de verloskundig hulpverlener of counselor zodat deze het resultaat met de ouders kan bespreken. In een enkel geval wordt het resultaat telefonisch of per brief medegedeeld.

Diagnostiek

Als de kans op downsyndroom groter is dan 1 op 200, wordt de mogelijkheid van diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) besproken. Omdat de uitgangskans bij jonge zwangeren relatief klein is zal de combinatietest minder vaak een verhoogde kans opleveren dan bij zwangeren van een meer gevorderde leeftijd. De keerzijde is dat bij de laatste groep de detectie iets groter is dan bij jongeren (bijlage Tabel 3). De zwangere krijgt uitgebreide uitleg over de voor- en de nadelen van diagnostiek, waarbij de kans op een miskraam ten gevolge van een ingreep wordt afgewogen tegen de behoefte aan zekerheid over downsyndroom. De kans op een miskraam tengevolge van invasieve diagnostiek wordt geschat op 0,5% tot 2,0%, afhankelijk van onder meer de ervaring van de uitvoerder (Mujezinovic en Alfirevic 2007).⁷

Nekplouidikte van 3,5 mm of meer

De echoscopist en de counselor dienen alert te zijn op gevallen waar de foetale nekplouidikte 3,5 mm of meer bedraagt. In deze zwangerschappen is geavanceerd ultrageluidonderzoek gewenst omdat er, ook na uitsluiten van aneuploidie, een kans van 1 op 5 is op een foetale hartafwijking of een ongunstige zwangerschapsuitkomst (Muller et al 2007).⁸ Het overgrote deel van de aandoeningen die samengaan met een verdikte nekplouid zal aan het licht komen tijdens het geavanceerde echo-onderzoek; als dit onderzoek normaal blijkt mag een gunstig zwangerschapsresultaat verwacht worden (Bilardo et al 2007).⁹

Andere chromosoomafwijkingen

In de counseling over de combinatietest ligt de focus op downsyndroom. In de praktijk blijkt echter dat in de groep met een verhoogde kans op downsyndroom ook vaak andere aneuploïdiën voorkomen (Snijders et al 1998, Avgidou et al 2005, Malone et al 2005, Kagan et al 2006, Breathnach et al 2007 Tabel 4).^{10,11,12,13,14} Op basis hiervan zou overwogen kunnen worden om de term “screenen op downsyndroom” te veranderen in “screenen op aneuploidie”.

Meerlingen

In een meerlingzwangerschap wordt nog niet altijd de volledige combinatietest aangeboden. Soms wordt gekozen voor alleen de nekplooiemeting omdat dit specifieke informatie over elke foetus afzonderlijk oplevert. Het is wenselijk om te starten met bloedafname in meerlingzwangerschappen zodat nader onderzocht kan worden of maternale serum analyse ertoe bijdraagt dat de kans op een ongunstige screeningsuitslag afneemt.

Samenvatting

De combinatietest:

1. levert een relatief nauwkeurige schatting van de kans op downsyndroom
2. de schatting is foetus-specifiek
3. de berekening is voor alle zwangeren toepasbaar
4. levert een aanmerkelijk lager percentage verhoogde kansen dan leeftijdscreening (5% versus 16%).

Het is aannemelijk dat met de introductie van de combinatietest het aantal diagnostische ingrepen en het daaraan gerelateerde aantal iatrogene miskramen zal afnemen. Bij het aankaarten van de combinatietest dient de zorgverlener er rekening mee te houden dat niet alle zwangeren informatie over prenatale screening op prijs stellen (van den Bergh et al 2005, Muller et al 2006).^{15,16} De combinatietest levert geen diagnose. Ook als de kans relatief groot is (bijvoorbeeld 1 op 5), zal vervolgonderzoek meestal uitwijzen dat er geen sprake is van downsyndroom. Het is van belang om de kans op twee manieren te presenteren: een kans van 1 op 5 betekent een kans van 4 op 5 (80%) op **geen** downsyndroom. De counselor begeleidt de ouders bij het maken van de keuzes (Korenromp et al 2007).¹⁷ In het buitenland kiest 60 tot 90% van de zwangeren voor de combinatietest. In Nederland ligt dit percentage aanmerkelijk lager (nog niet gepubliceerde gegevens van de Stichting Prenatale Screening Noord-Oost Nederland. Als downsyndroom wordt vastgesteld kiezen 75 tot 90% van de ouders voor afbreken; in 10 tot 25% van de gevallen wordt de zwangerschap voortgezet (Perry et al 2007, Quadrelli et al 2007).^{18,19}

Referenties:

- 1 Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82(9):702-10
- 2 Spencer K, Kagan KO, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenat Diagn*. 2008 Jan;28(1):49-52.
- 3 Kagan KO, Frisova V, Nicolaides KH, Spencer K. Dose dependency between cigarette consumption and reduced maternal serum PAPP-A levels at 11-13+6 weeks of gestation. *Prenat Diagn*. 2007 Sep;27(9):849-53.
- 4 Spencer K, Cicero S, Atzei A, Otigbah C, Nicolaides KH. The influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2005 Oct;25(10):927-9.
- 5 Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CYT, Nicolaides KH. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenat Diagn* 2005; 25: 365–369.
- 6 Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation- specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167-70.
- 7 Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2007 Sep;110(3):687-94
- 8 Müller MA, Clur SA, Timmerman E, Bilardo CM. Nuchal translucency measurement and congenital heart defects: modest association in low-risk pregnancies. *Prenat Diagn*. 2007 Feb;27(2):164-9.
- 9 Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E, Clur SA, van Zalen MM, Bijlsma EK. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Jul;30(1):11-8.
- 10 Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet*. 1998 Aug 1;352(9125):343-6.
- 11 Avgidou K, Papageorgiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jun;192(6):1761-7.
- 12 Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Dukes K, Bianchi DW, Rudnicka AR, Hackshaw AK, Lambert-Messerlian G, Wald NJ, D'Alton ME. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med*. 2005 Nov 10;353(19):2001-11
- 13 Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan;107(1):6-10
- 14 Breathnach FM, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Cuckle HS, Porter TF, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, Klugman S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Tripp T, Bianchi DW, D'Alton ME. First- and second-trimester screening: detection of aneuploidies other than Down syndrome. *Obstet Gynecol*. 2007 Sep;110(3):651-7.
- 15 van den Berg M, Timmermans DR, Kleinveld JH, Garcia E, van Vugt JM, van der Wal G. Accepting or declining the offer of prenatal screening for congenital defects: test uptake and women's reasons. *Prenat Diagn*. 2005 Jan;25(1):84-90.
- 16 Müller MA, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Women's opinions on the offer and use of nuchal translucency screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2006 Feb;26(2):105
- 17 Korenromp MJ, Page-Christiaens GC, van den Bout J, Mulder EJ, Visser GH. Maternal decision to terminate pregnancy in case of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Feb;196(2):149.e1-11.
- 18 Perry S, Woodall AL, Pressman EK. Association of ultrasound findings with decision to continue Down syndrome pregnancies. *Community Genet*. 2007;10(4):227
- 19 Quadrelli R, Quadrelli A, Mechoso B, Laufer M, Jaumandreu C, Vaglio A. Parental decisions to abort or continue a pregnancy following prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in a setting where termination of pregnancy is not legally available. *Prenat Diagn*. 2007 Mar;27(3):228-32.

Tabel 1: Samenhang tussen kruin-stuit lengte (CRL in millimeters) en zwangerschapsduur (ZD, Robinson en Fleming 1975).

CRL	ZD	CRL	ZD	CRL	ZD
25	9w+1d	45	11w+1d	65	12w+5d
26	9w+2d	46	11w+1d	66	12w+5d
27	9w+3d	47	11w+2d	67	12w+6d
28	9w+4d	48	11w+3d	68	12w+6d
29	9w+4d	49	11w+3d	69	13w+0d
30	9w+5d	50	11w+4d	70	13w+0d
31	9w+6d	51	11w+4d	71	13w+1d
32	9w+6d	52	11w+5d	72	13w+1d
33	10w+0d	53	11w+5d	73	13w+1d
34	10w+1d	54	11w+6d	74	13w+2d
35	10w+2d	55	11w+6d	75	13w+2d
36	10w+2d	56	12w+0d	76	13w+3d
37	10w+3d	57	12w+1d	77	13w+3d
38	10w+4d	58	12w+1d	78	13w+4d
39	10w+4d	59	12w+2d	79	13w+4d
40	10w+5d	60	12w+2d	80	13w+5d
41	10w+5d	61	12w+3d	81	13w+5d
42	10w+6d	62	12w+3d	82	13w+6d
43	11w+0d	63	12w+4d	83	13w+6d
44	11w+0d	64	12w+4d	84	13w+6d

Tabel 2: Leeftijdsgebonden kans op downsyndroom bij een zwangerschapsduur van 12 weken (Snijders et al 1999). De kans is op twee manieren weergegeven: als frequentie en als aantal zwangerschappen met downsyndroom per 1000. In geval van een eerdere zwangerschap of een kind met downsyndroom is de kans 0,75% hoger dan de waarde in de tabel; voor een zwangere van 20 jaar betekent dit 1 per 125, voor iemand van 30 jaar 1 per 115 en voor iemand van 40 jaar 1 per 60.

Leeftijd op a-terme datum	Downsyndroom	
	Frequentie	Aantal per 1000
20	1 per 1071	0.9
21	1 per 1057	0.9
22	1 per 1038	1.0
23	1 per 1015	1.0
24	1 per 985	1.0
25	1 per 947	1.1
26	1 per 902	1.1
27	1 per 848	1.2
28	1 per 785	1.3
29	1 per 715	1.4
30	1 per 638	1.6
31	1 per 559	1.8
32	1 per 480	2.1
33	1 per 404	2.5
34	1 per 334	3.0
35	1 per 271	3.7
36	1 per 217	4.6
37	1 per 171	5.9
38	1 per 134	7.5
39	1 per 104	9.7
40	1 per 80	12.7
41	1 per 62	16.4
42	1 per 47	21.7
43	1 per 36	28.6
44	1 per 28	37.0
45	1 per 21	50.0

Tabel 3: Testkarakteristieken van de combinatietest in samenhang met maternale leeftijd.

Leeftijd moeder	Leeftijdskans op Down syndroom	Kans op ongunstige uitslag combinatietest	Kans op Down syndroom bij ongunstige uitslag	Detectie Down syndroom
20	0,10% 10 per 10000	2% 200 per 10000	3,5% 7 van de 200	70% 7 van de 10
25	0,11% 11 per 10000	2% 220 per 10000	4,1% 9 van de 220	75% 8 van de 11
30	0,15% 15 per 10000	3% 280 per 10000	4,3% 12 van de 280	80% 12 van de 15
35	0,40% 40 per 10000	5% 500 per 10000	6,8% 34 van de 500	85% 34 van de 40
40	1,40% 140 per 10000	15% 1500 per 10000	8,9% 133 van de 1500	95% 133 van de 140

Tabel 4: Prevalentie van chromosoomafwijkingen in de subpopulatie met een verhoogde kans op downsyndroom. In de 1^e kolom worden de referentie, de methode voor de kansberekening en het afkappunt gegeven. In de 2^e kolom het aantal zwangerschappen met een verhoogde kans en in de 3^e en 4^e kolom de frequentie waarmee trisomie 21 en aneuploidie werd vastgesteld.

Studie (methode)	Verhoogde kans op downsyndroom	Trisomie 21	Alle aneuploidie
Kagan e.a. 2006 (Nekplooiemeting $\geq 3,5$ mm)	4206	1 per 5 (835)	1 per 3 (1593)
Snijders e.a. 1999 (Nekplooiemeting & leeftijd >1:300)	7907	1 per 30 (268)	1 per 15 (521)
Avgidou e.a. 2005 (Combinatietest >1:300)	2565	1 per 14 (183)	1 per 8 (302)
Breathnach e.a. 07 & Malone e.a. 05 (Combinatietest >1:300)	2103	1 per 21 (100)	1 per 11 (200)