
Samenvatting

Prenatale down syndroom screening: screeningsbeleid herzien

Samenvatting

In Nederland is de afgelopen 4 decennia prenatale diagnostiek (PND) voor het opsporen van chromosomale afwijkingen aangeboden aan vrouwen van 36 jaar en ouder (≥ 36 jaar). In 1988 werd prenatale screening (PNS) voor Downsyndroom (DS) geïntroduceerd met gebruikmaking van de tweede trimester serum screening (tripel test), waarbij maternale leeftijd, ongeconjugerd oestriol, vrije β -humane chorion gonadotrofine (β -hCG) en alpha-1-foetoproteïne werden gecombineerd. In de afgelopen 10 jaar is de eerste trimester combinatietest beschikbaar gekomen. Deze test berekent aan de hand van de maternale leeftijd, de echoscopische meting van de nuchaltranslucency (de 'nekplooi' = NT) en een tweetal serumwaarden te weten vrije β -hCG en pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) de individuele kans van een vrouw op een kind met DS. Tot 2004 werden zwangeren alleen gescreend indien zij daar zelf om vroegen. Vanaf 2004 werden alle zwangeren ≥ 36 jaar geïnformeerd over de mogelijkheden van PNS; vrouwen jonger dan 36 jaar ontvingen alleen informatie op uitdrukkelijk verzoek. Sinds januari 2007 wordt de combinatietest als bevolkingsonderzoek aan alle zwangeren aangeboden voor de screening op DS. Sinds mei 2010 wordt er ook een kansschatting gedaan voor Patauysyndroom (trisomie 13) en Edwardssyndroom (trisomie 18) gebruikmakend van een specifiek algoritme. Ondanks de introductie van de combinatietest wordt de indicatie voor PND op basis van gevorderde maternale leeftijd (≥ 36 jaar) nog steeds gehandhaafd. Daarnaast worden de kosten voor de test in Nederland alleen vergoed voor vrouwen van 36 jaar en ouder.

Bij de combinatietest, een kansbepalende test, wordt gestreefd naar een hoge opsporingsgraad (detectiegraad = DR), een lage fout-positiviteit (FPR) en een goede positief voorspellende waarde (de kans dat iemand met een positieve testuitslag ook daadwerkelijk een aangedane zwangerschap heeft, ook wel odds of beingaffectedgiven a positiveresult (OAPR) genoemd).

Het is te verwachten dat met de implementatie van PNS het aantal invasieve ingrepen zal verminderen, omdat vrouwen met een lage kans PND kunnen vermijden en daarmee de mogelijke miskraam gerelateerd aan de ingreep.

Met de huidige combinatietest kan ongeveer 90% van de zwangerschappen met DS worden opgespoord met een FPR van 5%. Verschillende factoren zijn van invloed op de kansschatting, zoals een eerdere zwangerschap met een trisomie 21, 18 of 13, zwangerschapsduur, matернаal gewicht, rookgedrag, in vitro fertilisatie (IVF) of intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI), diabetes, ethniciteit, vaginaal bloedverlies, het aantal foetussen en chorioniciteit.

In dit proefschrift wordt het effect beschreven van de implementatie van eerste trimester screening op de deelname aan de combinatietest en invasieve diagnostiek, alsook de test prestaties van de combinatietest in de huidige vorm en met verschillende aanpassingen.

Hoofdstuk 1 begint met een algemene beschrijving van de organisatie en de introductie van prenatale screening in Nederland. Het beschrijft vervolgens de opbouw en de hoofdlijnen van dit proefschrift.

In **hoofdstuk 2** is het effect bestudeerd van de veranderingen in het beleid van PNS op de deelname aan de combinatietest en invasieve diagnostiek in de periodes 2001 – 2003 (PNS op verzoek), 2004 – 2006 (toestemming om de combinatietest aan te bieden aan vrouwen van 36 jaar en ouder; vrouwen jonger dan 36 jaar alleen geïnformeerd op uitdrukkelijk verzoek) en van 2007 – 2010 (introductie bevolkingsonderzoek) en is bestudeerd of deze trends gerelateerd zijn aan maternale leeftijd. Alle eerste en tweede trimester screeningstesten voor DS (N = 41.600) en alle invasieve ingrepen (N = 10.795) verricht van 2001 tot en met 2010 zijn geanalyseerd.

Er was een significante toename in de deelname aan de combinatietest in de periode 2007-2010 vergeleken met de periode 2001-2003. De deelname van vrouwen van 25 jaar of jonger, 26-30 jaar, 31-35 jaar, 36-40 jaar en 41-45 jaar steeg met ongeveer 10%, 20%, 35%, 45% en 30% naar 10.6%, 23.6%, 40.2%, 54.8% en 43.7% respectievelijk. De deelname van de zwangeren aan de combinatietest was laag (ongeveer 35% in 2010). Er was een kleine, maar significante, afname van het aantal invasieve ingrepen voor de indicatie maternale leeftijd (10%). Er was met name een daling zichtbaar in het aantal invasieve ingrepen bij vrouwen van 36 – 38 jaar. Vrouwen van 39 jaar en ouder kozen vaker rechtstreeks voor invasieve diagnostiek. Ten opzichte van de periode 2001 – 2003 werden er significant meer DS zwangerschappen opgespoord met de combinatietest vanaf het jaar 2004 in vrouwen van 36 jaar en ouder en vanaf het jaar 2007 in vrouwen jonger dan 36 jaar. Zowel de keuze voor de combinatietest als voor invasieve diagnostiek leek gerelateerd te zijn aan het maternale leeftijdsrisico.

Deze resultaten onderstrepen het belang van het afschaffen van het aanbod van invasieve diagnostiek aan zwangeren van 36 jaar en ouder. Alleen indien zwangeren nadat zij een combinatietest hebben laten doen, toegang krijgen tot invasieve diagnostiek, zal het effect van screening maximaal zichtbaar worden.

In **hoofdstuk 3** wordt de prestatie van de combinatietest beschreven in verschillende leeftijdsgroepen over de periode 2004 tot en met 2009. Van alle combinatietesten die zijn verricht (N = 26.274), is 70.6% gedaan bij vrouwen jonger dan 36 jaar. In deze leeftijdsgroep werd 43% van de DS zwangerschappen ontdekt. De test presteert goed bij zowel vrouwen jonger dan 36 jaar als vrouwen van 36 jaar of ouder met een DR en een FPR van respectievelijk, 94.5% en 4.1%, en 95.8% en 13%. De verhouding tussen DR en FPR is zelfs gunstiger voor vrouwen jonger dan 36 jaar. Het verlagen van de afkapwaarde voor verhoogd risico van 1:200 naar 1:150 in vrouwen jonger dan 36 jaar en naar 1:100 in vrouwen van 36 jaar en ouder toonde betere prestaties van de screeningstest (94.3% en 3.4% in vrouwen jonger dan 36 jaar en 94.2% en 6.7% in vrouwen van 36 jaar of ouder).

Deze resultaten laten zien dat de combinatietest goed presteert in vrouwen van alle leeftijden. Er wordt dan ook gepleit voor het afschaffen van de indicatie gevorderde maternale leeftijd voor invasieve diagnostiek. Daarnaast zouden de kosten voor de combinatietest voor alle vrouwen voor vergoeding in aanmerking moeten komen.

In **hoofdstuk 4** is onderzoek gedaan naar de verdeling van de eerste trimester serum markers, vrije β -hCG en PAPP-A, in eenling zwangerschappen die tot stand zijn gekomen middels geassisteerde reproductieve technieken (ART).

In een retrospectieve analyse (2004 – 2007) werden 203 IVF en 192 ICSI zwangerschappen geselecteerd uit een algemene screeningspopulatie (N = 14.645) en vergeleken met 3 gepaarde controles (met dezelfde maternale leeftijd en dezelfde zwangerschapsduur bij serumafname). Alle ART zwangerschappen waren gebaseerd op terugplaatsing van verse embryo's met hormoonbehandeling. Zwangerschappen met een slechte zwangerschapsuitkomst, zoals zwangerschapshypertensie, intrauteriene groeirestrictie, intrauteriene vruchtdood en preterme bevalling (< 37 weeks), werden geëxcludeerd wegens de associatie van deze aandoeningen met lage PAPP-A waarden. Vanwege een scheve verdeling van de serum marker waarden werden de analyses gedaan na logtransformatie van de data.

Significant lagere lnPAPP-A waarden werden gevonden in de IVF groep vergeleken met de gepaarde controles (6.74 versus 7.08; $P = < 0.0001$) en in de ICSI groep (6.59 versus 7.07; $P = < 0.0001$) en de ln β -hCG waarde was lager in de IVF groep (3.75 versus 3.90; $P = < 0.005$) en vergelijkbaar in de ICSI groep (3.87 versus 3.93; $P = 0.27$). Correctiefactoren werden berekend voor PAPP-A en het vrije β -hCG (IVF 1.42 en 1.17; ICSI 1.56 en 1.05 (niet significant)). De FPR in de IVF and ICSI groep was hoger vergeleken met de gepaarde controles (IVF 10.3% versus 8.6%; ICSI 10.9% versus 7.5%). In de algemene screeningspopulatie was de FPR 6.8%, echter de maternale leeftijd was significant lager in vergelijking tot de ART zwangerschappen en de gepaarde controles. Op basis van deze bevindingen wordt geadviseerd om voor de kansberekening voor DS de serum parameter waarden in ART zwangerschappen te corrigeren.

In **hoofdstuk 5** worden de resultaten beschreven van het toepassen van correctiefactoren in IVF en ICSI zwangerschappen (gecompliceerde en ongecompliceerde) op de FPR in vergelijking tot een algemene screeningspopulatie. Data van 249 IVF en 250 ICSI zwangerschappen werden geselecteerd uit een algemene screeningspopulatie in de periode van 2008 tot en met 2010 (N = 20.190). Alleen ART zwangerschappen gebaseerd op terugplaatsing van verse embryo's met hormoon behandeling werden meegenomen in de analyses. De correcties (IVF 1.42 voor PAPP-A en 1.17 voor vrije β -hCG; ICSI 1.56 voor PAPP-A) werden toegepast op de absolute serum concentraties. Vóór correctie waren de gemiddelde PAPP-A MoM (Multiples of Median = meervoud van de mediaan) waarden significant lager (IVF 0.757; ICSI 0.671 MoM) en na correctie vergelijkbaar (IVF 1.071; ICSI 1.048 MoM) vergeleken met de algemene screeningspopulatie (1.004 MoM). De gemiddelde vrije β -hCG MoM waarden waren vergelijkbaar vóór correctie (IVF 1.054; ICSI 1.051 MoM) en significant hoger na correctie (IVF 1.241 MoM) in vergelijking tot de algemene screeningspopulatie (1.062 MoM). Na correctie was de waarschijnlijkheid (odds ratio = OR) op het krijgen van een fout-positieve uitslag in de IVF groep (OR 1.03; $P = 0.248$) en in de ICSI groep (OR 1.02; $P = 0.448$) niet significant verschillend vergeleken met de algemene screeningspopulatie. Het toepassen van correcties verlaagt de FPR in ART zwangerschappen naar de geobserveerde FPR in de algemene screeningspopulatie.

De resultaten van deze studie benadrukken de noodzaak om bij de combinatietest een correctie aan te brengen voor IVF en ICSI zwangerschappen die gebaseerd zijn op terugplaatsing van verse embryo's met hormoon behandeling.

In **hoofdstuk 6** is gekeken naar het effect op de prestatie van de combinatietest met vroege en late serumafname in het eerste trimester en in verschillende leeftijdsgroepen. Data van alle eenling zwangerschappen in de periode 2005 - 2011 (N = 35.514) zijn bestudeerd waaronder 145 DS zwangerschappen en onderverdeeld naar serumafname (week 9, 10, 11, 12 en 13). Van de 145 DS zwangerschappen werden er 135 opgespoord. In de DS zwangerschappen was de voorspellende waarde van PAPP-A vroeg in het eerste trimester beter dan de voorspellende waarde van vrije β -hCG later in het eerste trimester. Geen significante verschillen werden er gevonden in de DR tussen de verschillende weken van serumafname. Vergeleken met de FPR in week 9 (6%), was de FPR in week 10 vergelijkbaar (6.5%) en de FPR in week 11(7.2%), 12 (7.4%) en 13 (8.5%) significant hoger. Onderverdeeld naar leeftijd was er een significant hogere waarschijnlijkheid op een fout-positieve uitslag als het serum was afgenomen na 12+0 weken bij vrouwen onder 36 jaar (OR 1.28; $P = 0.04$) en na 11+0 weken bij vrouwen van 36 jaar en ouder (OR 1.32; $P = 0.008$). De toename in de FPR in week 13 bij vrouwen van 36 jaar en ouder (OR 1.77, 95% CI 1.4 – 2.25) was significant hoger dan bij vrouwen jonger dan 36 jaar (OR 1.33, 95% CI 1.02 – 1.74). Het gunstige effect op de FPR van vroege serum afname dient benadrukt te worden in de counselling. Vroege serum afname zou geïmplementeerd moeten worden in het huidige screeningsbeleid.

Hoofdstuk 7 beschrijft de prestatie van de combinatietest met het weglaten van het maternale leeftijdsrisico uit het algoritme in vergelijking tot de huidige combinatietest. Het zogenaamde absoluut risico (AR) wordt berekend door het risico van de combinatietest te delen door het leeftijdsrisico. In totaal zijn data van 32.448 zwangerschappen geanalyseerd. In eerste instantie werd de beste afkapwaarde voor de AR methode bepaald en daarna werden de beide methodes vergeleken in verschillende leeftijdsgroepen.

De ROC (Receiver Operating Characteristics) curves waren niet significant verschillend tussen de beide methodes. De beste afkapwaarde voor de AR methode was 1.5. Uitgaande van een afkapwaarde van 1.5 voor de AR methode en een afkapwaarde van 1:200 voor de combinatietest, bleek dat de DR vergelijkbaar was tussen de beide methodes in alle leeftijdsgroepen. Met de AR methode werden 2 extra DS zwangerschappen opgespoord in vrouwen jonger dan 30 jaar, en 3 DS zwangerschappen werden gemist in vrouwen van 36 jaar en ouder. De FPR bij AR methode in de algemene populatie was significant lager dan met de combinatietest (4.8% versus 6.8%; $P < 0.001$). Er was een daling in FPR in vrouwen van 36-40 jaar (4.6% versus 12.4%), in vrouwen van 41-45 jaar (3.9 versus 29.9%), en een stijging in vrouwen jonger dan 25 jaar (6% versus 2.9%).

Een aanpassing van het algoritme zou leiden tot een daling van het aantal invasieve ingrepen voor verhoogd risico. Bovendien zou het de misvatting wegnemen dat de prestaties van de combinatietest

verschillend zijn voor vrouwen van verschillende leeftijden. Daarmee zou het mogelijk kunnen leiden tot een hogere deelname aan de screening en tot een efficiënter screeningsbeleid.

In **hoofdstuk 8** wordt na een algemene discussie, aanbevelingen gegeven en toekomstperspectieven beschreven voor de eerste trimester screening in Nederland.

In conclusie, het effect van implementatie van PNS is beperkt met een lage deelname aan de combinatietest en een minimale afname van het aantal invasieve ingrepen voor de indicatie maternale leeftijd. Om een effectiever eerste trimester screening te realiseren, dienen er verschillende aanpassingen gedaan te worden in het huidige beleid ten aanzien van PNS, en daarmee resulterend in een hogere deelname aan de combinatietest en in een verbetering van de testprestaties. Barrières in toegang tot de screening en in het besluitvormingsproces dienen te verdwijnen. Allereerst zouden de kosten voor de combinatietest voor alle zwangeren voor vergoeding in aanmerking moeten komen. Iedere zwangere vrouw moet in staat zijn om een autonome beslissing te nemen over wel of geen deelname aan PNS zonder gehinderd te worden door een financiële drempel. Verder moet de informatie voorziening aangepast worden aan het opleidingsniveau, aangepast worden voor de verschillende ethnische minderheden en tijdig worden verstrekt, bij voorkeur in een preconceptioneel consult. Bovendien moet de informatie meer toegespitst worden op het individu. De combinatietest zou de eerste stap moeten zijn in PNS omdat het een goede kansberekening geeft voor vrouwen van alle leeftijden. De indicatie maternale leeftijd voor prenatale diagnostiek zou afgeschaft moeten worden. De zwangere moet weten dat invasieve diagnostiek voor maternale leeftijd geen geschikte screening is voor de opsporing van chromosomale afwijkingen. Het verbeteren van het aanbieden van informatie verlangt meer opleiding van de counsellors. Doorlopende monitoring van de procedure van informatie voorziening over PNS is van groot belang, om na te kunnen gaan of er voldaan is aan de doelstelling van geïnformeerde besluitvorming.

In het huidige screeningsprogramma zou vroege serum afname (vóór 11 weken) geïmplementeerd moeten worden. Meer studies zijn er nodig om het effect van exclusie van het maternale leeftijdsrisico op de kansberekening te bestuderen. Indien er vergelijkbare resultaten worden gevonden, dan zou de introductie van de AR methode serieus overwogen moeten worden, gezien de lagere FPR voor vrouwen van alle leeftijden en de betere positief voorspellende waarde. Tenslotte zou het aan te raden zijn om verschillende afkapwaarden te gebruiken voor vrouwen jonger dan 36 jaar en voor vrouwen van 36 jaar en ouder, voor zowel de huidige combinatietest als de AR methode.

In de nabije toekomst zal een non-invasieve prenatale test (NIPT) gebaseerd op de analyse van celvrij foetaal DNA in matернаal plasma beschikbaar komen voor de opsporing van trisomie 21, 18 en 13. Totdat NIPT geïmplementeerd zal worden als standaard prenatale zorg, zou het meest effectieve screeningsbeleid zijn om de combinatietest te handhaven als de eerste stap in PNS. NIPT kan aangeboden worden aan vrouwen met een verhoogd risico op een kind met trisomie 21, 18 of 13. Geleidelijk kan de afkapwaarde (1:200) verlaagd worden totdat NIPT voor iedereen beschikbaar is. Echter voor vrouwen met een meerlingzwangerschap is de betrouwbaarheid van NIPT (nog) onvoldoende gevalideerd. Tevens relevant zijn de resultaten van een studie naar de besluitvorming van zwangeren ten aanzien van NIPT en hun opvattingen met betrekking tot NIPT. Met de volledige

implementatie van NIPT, zal de combinatietest verdwijnen als screening voor chromosomale afwijkingen. Naar alle waarschijnlijkheid zal er dan een verschuiving plaatsvinden richting eerste trimester screening met de focus op aangeboren afwijkingen en zwangerschapsuitkomst.