

Down-syndroom, oudere moeders en nieuwere tests

MC Cornel

Inleiding

Het Down-syndroom is een ernstige chromosomale afwijking (trisomie 21) die leidt tot ontwikkelingsachterstand en morfologische afwijkingen.^{1,2} In de meerderheid van de gevallen is de trisomie 21 nieuw ontstaan door een verdelingsfout van de chromosomen nummer 21 tijdens de meiose. De herhalingskans bij een volgende zwangerschap is dan 1%. Het leeftijdsafhankelijke risico staat hier los van. In een klein percentage van de gevallen is er sprake van een overervende vorm, doordat er een translocatie bij één van de ouders aanwezig is waarbij chromosoom 21 betrokken is. In dit geval is het herhalingsrisico bij een volgende zwangerschap verhoogd, tot zelfs 100% bij een robertsoniaanse translocatie, waarbij één van de ouders beide chromosomen 21 aan elkaar heeft zitten. De overlevingskans van mensen met het Down-syndroom is in de laatste decennia aanzienlijk verbeterd.^{3,4} Het aantal volwassenen met het Down-syndroom neemt dus toe.

Samenvatting

Cornel MC. Down-syndroom, oudere moeders en nieuwere tests. *Huisarts Wet* 2003;46(9):510-3.

In Nederland wordt sinds 1985 aan zwangeren vanaf 36 jaar prenatale diagnostiek aangeboden in verband met hun verhoogde kans op het Down-syndroom bij het kind. Deze screening op leeftijd heeft een lagere sensitiviteit en leidt tot meer iatrogene abortussen dan andere manieren van prenatale screening. Dit was in 2001 reden voor de Gezondheidsraad te adviseren aan alle zwangeren screening aan te bieden. Hierbij zou behalve van de leeftijd van de moeder, ook van serumparameters en/of echoscopische parameters gebruikgemaakt worden. De nieuwste echoscopische parameter, de aan- of afwezigheid van het neusbotje, in combinatie met nekplooiemeting en leeftijd, maakt het mogelijk bij 1% fout-positieven een sensitiviteit van 85% te halen. Er zouden dan minder vruchtwaterpuncties nodig zijn dan met de huidige screening op leeftijd waardoor het aantal iatrogene abortussen zal afnemen. Nadeel is wel dat voorlichting aan alle zwangeren nodig is, en dat alle zwangeren een beslissing moeten nemen over al dan niet deelnemen aan prenatale screening.

Prof.dr. M.C. Cornel, hoogleraar Community Genetics, afdeling Klinische Genetica en Antropogenetica, VU medisch centrum, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.

Correspondentie: mc.cornel@vumc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Tabel 1 Kans op Down-syndroom bij een levendgeborene naar leeftijd van de moeder⁷.

Leeftijd van de moeder	Kans op Down-syndroom bij levendgeborene (%)
15	1/1579 (0,063)
20	1/1529 (0,065)
25	1/1352 (0,074)
30	1/910 (0,11)
35	1/385 (0,26)
36	1/308 (0,32)
37	1/243 (0,41)
38	1/190 (0,53)
39	1/147 (0,68)
40	1/113 (0,89)
41	1/86 (1,16)
42	1/66 (1,52)
43	1/50 (2,00)
44	1/38 (2,63)
45	1/29 (3,45)

* Deze kansen werden berekend op grond van gepubliceerde empirische gegevens van 5 miljoen levendgeborenen in de USA, Verenigd Koninkrijk, Zweden, Australië en België, in een tijd dat prenatale diagnostiek niet bestond of ongebruikelijk was. De risicoschatting betreft de kans op een levendgeborene met Down-syndroom zonder gebruik van prenatale diagnostiek en selectieve abortus. Bij de zwangerschapstermijn waarbij vruchtwaterpunctie of vlokkentest wordt gedaan, is dit risico hoger door spontane foetale sterfte (circa 40% foetale sterfte na 10 weken, circa 25% na 16-18 weken).

Ook het aantal levendgeborenen met het Down-syndroom in Nederland stijgt de laatste jaren door de toenemende leeftijd van de moeder.⁵ De belangrijkste risicofactor voor het Down-syndroom bij de pasgeborene is de leeftijd van de moeder (tabel 1).

Prenatale diagnostiek

Al sinds jaren wordt in Nederland prenatale diagnostiek aangeboden aan oudere zwangeren. Sinds 1985 is de leeftijdsgrens hiervoor 36 jaar. Zwangeren die bij 18 weken zwangerschapsduur de leeftijd van 36 jaar (zullen) hebben bereikt, kunnen kiezen uit verschillende diagnostische tests: vruchtwaterpunctie of vlokkentest. Het opkomstpercentage hiervoor was nooit meer dan 50%.⁶ De doelstelling van prenatale diagnostiek en screening is het bieden van reproductieve keuzes aan zwangeren, zodat ze keuzes kunnen maken die bij hun opvattingen passen. Wanneer prena-taal een chromosomale afwijking wordt gediagnosticeerd, gaat het met name om de keuzemogelijkheid de zwangerschap al dan niet af te breken. Het opkomstpercentage van lager dan 50% geeft aan dat er werkelijk keuzevrijheid bestaat: een aanzienlijk deel van de 'oudere zwangeren' maakt bewust geen gebruik van het aanbod.

Vruchtwaterpunctie en vlokkentest hebben elk hun voor- en nadelen: vruchtwaterpunctie vindt later in de zwangerschap plaats (16-18 weken zwangerschapsduur), en als er een ongunstige testuitslag is en ouders kiezen voor het afbreken van de zwangerschap,

De kern

- ▶ Sinds 1985 wordt aan zwangeren van 36 jaar en ouder prenatale diagnostiek aangeboden.
- ▶ Nadelen van deze screening op leeftijd zijn een lage sensitiviteit en relatief veel iatrogene abortussen.
- ▶ Afwezigheid van het neusbotje is een nieuwe echoscopische screeningsparameter op het Down-syndroom.
- ▶ Verschillende combinaties van serumtests en echoscopische parameters zijn denkbaar en geven een hoge sensitiviteit.
- ▶ De opbrengst van het prenatale chromosoomonderzoek kan sterk worden verbeterd door gecombineerde screening aan alle zwangeren aan te bieden.

is het te laat voor een zuigcurettage. De vlokcentest vindt vanaf ongeveer 10 weken zwangerschapsduur plaats, maar heeft een hoger risico op iatrogene abortus (ongeveer 1% bij een vlokcentest tegenover 0,5% bij een vruchtwaterpunctie). Aangezien deze diagnostische tests duidelijke nadelen hebben, worden ze niet aan iedereen aangeboden, maar slechts aan vrouwen met een verhoogd risico. In Nederland wordt nu bepaald wie een verhoogd risico heeft door zwangeren in te delen op leeftijd (≥ 36 jaar in de 18e zwangerschapsweek betekent een verhoogd risico). Het is echter ook mogelijk iedere zwangere een individuele kansbepalende test aan te bieden, zowel op basis van de leeftijd van de moeder als bijvoorbeeld de concentratie van een aantal stoffen in het bloed van de zwangere of echoscopische parameters. Dit betekent niet alleen dat elke zwangere toegang zou krijgen tot prenatale diagnostiek, maar ook dat elke zwangere moet nadenken of zij al dan niet gebruik wil maken van een dergelijk aanbod. Voorlichting moet elke zwangere vrouw bereiken en counseling en begeleiding bij het beslisproces zouden meer menskracht kosten dan bij de huidige leeftijdsscreening.

Prenatale screening

Prenatale screening is gericht op het onderscheiden van een groep zwangeren met een duidelijk verhoogd risico op chromosomale afwijkingen bij de foetus (bijvoorbeeld groter dan 1 op 250) en een groep zwangeren met een lager risico. Alleen de eerste groep wordt vervolgens diagnostisch onderzoek aangeboden. Aangezien

het om screenende tests gaat, hebben deze een sensitiviteit en specificiteit lager dan 100%; ze geven dus geen volstrekt zekere testuitslag zoals bij een vruchtwaterpunctie. Er zijn verschillende screenende tests op chromosomale afwijkingen: tests waarbij de concentratie van bepaalde stoffen in het moederlijk bloed wordt bepaald, tests waarbij echoscopische parameters worden gebruikt en combinaties hiervan (tabel 2). Steeds wordt bij de individuele risicoberekening ook de leeftijd van de moeder als onafhankelijke parameter meegenomen. De tripeltest bestaat uit een bepaling van de concentratie van AFP, HCG en ongeconjugerd oestriol in moederlijk bloed, gecombineerd met leeftijd van de moeder. Bij een lagere waarde van AFP en oestriol en een hogere waarde van HCG is de kans op het Down-syndroom hoger. De tripeltest wordt rond 16 weken zwangerschapsduur uitgevoerd. Deze test wordt in vergelijking met andere screeningstests de 'meest beproefde en organisatorisch minst ambitieuze benadering' genoemd.⁸ Een voorbeeld van een serumtest in het eerste trimester is de bepaling van PAPP-A en HCG. Bij Down-syndroomzwangerschappen heeft PAPP-A (*pregnancy-associated plasma protein-A*) gemiddeld een lagere spiegel. Bij echoscopisch onderzoek kan de dikte van de foetale nekplooï worden bepaald: hoe dikker de nekplooï, hoe groter de kans op chromosomale afwijkingen bij de foetus. Een andere risico-indicator is de afwezigheid van het neusbotje (*foto*).⁹ Over deze laatste echoscopische parameter is voor het eerst gerapporteerd in november 2001. Combinaties van deze tests zijn mogelijk; zo kan een echoscopisch onderzoek rond 10-12 weken zwangerschapsduur met nekploïmeting worden gecombineerd met een serumtest in het eerste trimester.¹⁰ Een hoge sensitiviteit met weinig fout-positieve uitslagen wordt bereikt door een combinatie van verschillende tests.

Welke screening?

Op dit moment kan een zwangere in Nederland in bepaalde ziekenhuizen of regio's vragen om enkele van deze screenende tests, maar ze mogen niet worden aangeboden aan alle zwangeren als bevolkingsonderzoek. Welke test in een ziekenhuis of laboratorium beschikbaar is, hangt af van de ervaring. De aanwezigheid van het neusbotje wordt nog niet routinematig bepaald, maar slechts in wetenschappelijk onderzoek betrokken. Om de serum-

Tabel 2 Kenmerken van enkele risicobepalende tests op Down-syndroom

Test	Trimester	Sensitiviteit*† (%)	Fout-positief (%)	Iatrogene abortus‡
Screening op leeftijd van de moeder alleen ^{#,8}	eerste/tweede	44	14	276
AFP/HCG/oestriol (tripeltest) ^{8,10}	tweede	67-68	9	188
AFP/HCG/oestriol/inhibine A (quadrupeltest) ^{8,10,11}	tweede	74-81	7-8	164
PAPP-A & HCG ^{8,10}	eerste	63-72	9	171
Nekploïmeting ^{8,10}	eerste	71-74	9	175
PAPP-A, HCG en nekploïmeting ^{8,10}	eerste	85-86	6	112
Afwezigheid neusbotje en nekploï ⁹	eerste	73-86	1	19

* Percentage van de foetussen met Down-syndroom met een 'verhoogd risico' als testuitkomst. In het Gezondheidsraadrapport wordt daarnaast rekening gehouden met andere chromosomale afwijkingen en met neuraalbuisdefecten. Voor deze laatste groep aandoeningen is serum-AFP en/of echoscopisch onderzoek rond 16-18 weken de meest sensitieve test.

† De sensitiviteit wordt hoger naarmate een hoger percentage fout-positieven wordt geaccepteerd. De publicaties waaruit de meeste waarden uit deze tabel zijn afgeleid hanteren een afkappunt van een risico van 1:250⁸ resp. 1:300.^{10,11} Het percentage fout-positieven is bij prenatale screening ongeveer gelijk aan het percentage zwangeren aan wie diagnostisch onderzoek wordt aangeboden (vruchtwaterpunctie of vlokcentest).

‡ Absoluut aantal iatrogene abortussen jaarlijks in Nederland ten gevolge van de betreffende diagnostische tests. Het gaat hier dus meestal om gezonde foetussen.

[#] Bij alle volgende tests wordt de leeftijd van de moeder meegenomen in de kansberekening.



Foetus met neusbotje, zwangerschapsduur: 12 weken en 6 dagen.

Foto: mw. M. Bekker, Afd. Obstetrie en Gynaecologie, VU medisch centrum, Amsterdam.

tests betrouwbaar te kunnen interpreteren, is het belangrijk referentiegegevens op te bouwen van de 'eigen' populatie. In zo'n ziekenhuis is het dus niet verstandig af en toe een ander testje te doen. Voor nekplooiemeting of onderzoek naar de aanwezigheid van het neusbotje is echoscopische expertise in voldoende capaciteit nodig. Aangezien we in Nederland terughoudend zijn met echoscopisch onderzoek tijdens de zwangerschap, zijn de expertise en capaciteit beperkt. Het kan dus voorkomen dat in een bepaalde regio bijvoorbeeld geen nekplooiemeting wordt gedaan. De Werkgroep Prenatale Diagnostiek sprak in dit kader van een 'chaotische organisatie van de prenatale screening' in Nederland, doordat het ministerie van Volksgezondheid geen besluit neemt over prenatale screening.¹²

Als de tests allemaal beschikbaar zouden zijn, hangt de keuze voor een bepaalde (combinatie van) test(s) onder andere af van de sensitiviteit van de test – het percentage foetussen met een chromosomale afwijking met een 'verhoogd risico' als testuitkomst – en het percentage fout-positieven – vrijwel gelijk aan het percentage van de zwangeren dat verwezen wordt voor prenataal diagnostisch onderzoek. De ideale test heeft een hoge sensitiviteit, terwijl zo weinig mogelijk vrouwen worden verwezen voor verder diagnostisch onderzoek. Een nadeel van de diagnostische tests is immers iatrogene abortus en hoe lager het percentage vrouwen dat verwezen wordt voor vruchtwaterpunctie of vlokken-test, des te kleiner het aantal iatrogene abortussen. In *tabel 2* worden de sensitiviteit, het percentage fout-positieven en het aantal iatrogene abortussen per jaar in Nederland aangegeven voor een aantal (combinaties van) tests. Het percentage fout-positieven hangt, behalve van de testcombinatie, af van de leeftijdsverdeling van de zwangeren.¹³ Ook spelen voorkeuren van zwangeren een rol. In een Nederlands onderzoek gaven vrouwen de voorkeur aan een combinatie van nekplooiemeting en serumtests in het eerste trimester.¹⁴

Screening en leeftijd

Bij de gegevens die in de literatuur te vinden zijn over de sensitiviteit van screeningstests moet rekening gehouden worden met de leeftijdsverdeling van die populatie zwangeren.¹³ Sensitiviteit is hier niet alleen een eigenschap van een test, maar een eigenschap van een test in een bepaalde populatie. De sensitiviteit is dan ook sterk afhankelijk van de onderzochte populatie. Screening op leeftijd zou bijvoorbeeld een sensitiviteit van nul hebben in een populatie waarin geen enkele vrouw na haar 35e kinderen kreeg. Hoe meer vrouwen hun zwangerschap uitstellen tot hogere leeftijd, hoe sensitiever screening op leeftijd wordt. Ook bij combinaties van serumtests of echoscopische tests met de leeftijd van de moeder, komen steeds meer vrouwen over de drempel van bijvoorbeeld 1 op 250 naarmate meer zwangere vrouwen een hogere leeftijd hebben. Doordat de leeftijd van de moeder deel uitmaakt van alle testcombinaties, is de sensitiviteit afhankelijk van de leeftijdsopbouw van de populatie zwangeren.

Bij extrapolatie van buitenlandse cijfers naar de Nederlandse situatie moet er dus rekening mee worden gehouden dat Nederlandse zwangeren de oudste ter wereld zijn. Wanneer we op basis van de maternale leeftijdsverdeling van Nederland in recente jaren (<http://www.statline.cbs.nl>) berekenen hoeveel van de Down-syndroomzwangerschappen plaatsvinden bij moeders van 36 jaar en ouder, dan is dit 40-44%, terwijl in leerboeken vaak 25% wordt opgegeven. Screening op leeftijd heeft in Nederland dus een relatief hoge sensitiviteit. Ook de andere in *tabel 2* genoemde screeningsprogramma's zouden in Nederland een relatief hoge sensitiviteit kunnen hebben doordat de leeftijd van de moeder immers steeds meegewogen wordt. De keerzijde hiervan is dat het percentage fout-positieven – in dit geval vrijwel gelijk aan het aantal zwangeren dat in aanmerking komt voor prenatale diagnostiek – waarschijnlijk ook hoger is. Er zijn dus meer vruchtwaterpuncties nodig dan op grond van cijfers in de literatuur verwacht zou kunnen worden. Een groot voordeel van het toevoegen van echoscopisch onderzoek naar de aanwezigheid van het neusbotje zou zijn dat het percentage fout-positieven terugloopt van ongeveer 5% naar 1%.⁹ Er zouden dus veel minder vruchtwaterpuncties en vlokken-tests nodig zijn wanneer bijvoorbeeld met een geïntegreerde test van nekplooiemeting, bepaling van PAPP-A en HCG en onderzoek naar de aanwezigheid van het neusbotje in het eerste trimester gewerkt zou kunnen worden.

Conclusie en betekenis voor de huisarts

De beste screening is dus een combinatie van serumtests en echoscopische parameters, uiteraard in combinatie met de leeftijd van de moeder in het eerste trimester. Deze testcombinatie zou moeten worden aangeboden aan alle zwangeren, die dan vervolgens zelf moeten beslissen of zij al dan niet willen deelnemen aan de screening. Doel van de screening is immers het aanbieden van reproductieve keuzemogelijkheden. Informatievoorziening en begeleiding bij de besluitvorming zijn dan erg belangrijk. Het beleid op het gebied van prenatale screening wordt echter niet door mij of door de individuele huisarts bepaald, maar door

de overheid omdat het hier om bevolkingsonderzoek gaat. Verwacht mag worden dat de regering binnenkort op het advies van de Gezondheidsraad uit 2001 reageert. Doordat de expertise niet beschikbaar is om het optimale screeningsprogramma onmiddellijk te gaan uitvoeren, zal wellicht voor een 'groeivariant' gekozen worden.

Huisartsen zullen met name bij de informatievoorziening en begeleiding bij de besluitvorming belangrijk zijn. Vrouwen zullen de informatie die ze van de verloskundige of gynaecoloog krijgen, willen bespreken, en hun keuze bevestigd willen zien. De huisarts kent als gezinsarts of levenslooparts, beter dan andere artsen de houding van de betrokken vrouw en haar partner tegenover zwangerschapafbreking en de manier waarop zij omgaan met risico's en kan hen daarom helpen om een geïnformeerde keuze te maken.

Dankbetuiging

Collega Mireille Bekker, arts-echoscopist, VU medisch centrum, zorgde voor de foto.

Literatuur

- 1 Cornel MC, Dorrepaal CA, Verheij J. Down syndrome. <http://www.erfelijkheid.nl/arts/>. Bezocht op 30 juni 2003.
- 2 Pronk JC, Leschot NJ, Bijlsma EK, Beemer FA, Geraedts JPM, Liebaars I, redactie. Leerboek medische genetica. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 1999.
- 3 Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population based study. *Lancet* 2002;359:1019-25.

- 4 Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet* 2002;62:390-3.
- 5 Cornel MC. Down syndrome. <http://www.nationaalkompas.nl> Start > Gezondheidstoestand > Ziekten en aandoeningen > Aangeboren afwijkingen > Down syndrome. Bezocht 30 juni 2003.
- 6 Werkgroep Prenatale Diagnostiek. Jaarverslagen 1999, 2000. Arnhem, 2002.
- 7 Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-protein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:387-402.
- 8 Gezondheidsraad. Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad. Publicatie nr 11, 2001.
- 9 Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of a nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7.
- 10 Gilbert RE, Augood C, Gupta R, Ades AE, Logan S, Sculpher M, et al. Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ* 2001;323:423-5.
- 11 Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003;361:835-6.
- 12 Kievits F, Adriaanse MT. Chaotische organisatie prenatale screening. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2560-1.
- 13 Van der Veen WJ, Beekhuis JR, Cornel MC, Mantingh A, De Walle HEK, De Wolf BTHM. A demographic approach to the assessment of Down syndrome screening performance. *Prenatal Diagnosis* 1997;17:717-24.
- 14 De Graaf IM, Tjijmstra T, Bleker OP, Van Lith JM. Womens' preferences in Down syndrome screening. *Prenatal Diagnosis* 2002;22:624-9.

Literatuur en ziekte

Ik wil alles

Henriëtte van der Horst

Mijn dochter schreef toen ze zeven was een verhaaltje met de titel: *Ik wil alles*.

Die titel dook bij herhaling op in mijn gedachten toen ik de roman *De glazen stolp* herlas en me vervolgens verdiepte in de dagboeken

Auteursgegevens

dr. H.E. van der Horst, huisarts. Burgemeester Van der Voort van Zijlplan 67, 3571 VV Utrecht.

Correspondentie: hevanderhorst@planet.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel is een voorpublicatie van een bijdrage aan het boek: Oderwald AK, Meulenberg F, Van Tilburg W, redactie. De taal van het gevoel – Essays over literatuur en psychiatrie. Atlas: Amsterdam, 2003. ISBN 90-450-1078-x.

van Sylvia Plath. Daaruit blijkt hoe gretig Plath haar leven geleefd heeft. Eigenlijk wilde ze alles. Zij wilde niet alleen mooi, wijs en sociaal vaardig zijn, maar ook veel weten, een goede schrijfster worden, moeder zijn, een man hebben die niet alleen verzorgd wil worden door zijn vrouw, maar ook een intellectueel maatje is. Zij wilde het leven ten volle leven, alle mogelijkheden benutten die in haar zitten. Die drang om zich zo veel mogelijk te ontplooiën is niet louter levenslust. Ze dacht dat ze alleen op die wijze haar bestaan kon rechtvaardigen:

'Wat is het doel van mijn leven en wat ga ik met mijn leven doen? Ik weet het niet en ik ben bang. Ik kan nooit alle boeken lezen die ik wil lezen; ik kan nooit iedereen zijn die ik wil zijn en alle levens leven die ik wil leven. Ik kan mezelf nooit bekwamen in alle vaardigheden waar-