

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie. Stukken dienen binnen 6 weken na het verschijnen van het artikel te worden ingestuurd. De redactie behoudt zich het recht voor ze te bekorten; stukken langer dan 450 woorden komen niet voor plaatsing in aanmerking.)

### Snelle prenatale diagnostiek van chromosomale afwijkingen; beperkingen en mogelijkheden

Het caput selectum van collega Ten Kate over snelle prenatale diagnostiek van chromosomale afwijkingen (2006:1608-12) biedt een inkijkje in de discussie over de vraag of nieuwe, snellere moleculaire technieken het conventionele chromosomenonderzoek zouden moeten vervangen. Hierbij suggereert hij dat deze discussie mogelijk wordt ingehaald door de ontwikkeling van array-comparatieve genomische hybridisatie (CGH) waarmee, met behoud van snelheid, veel méér afwijkingen opgespoord kunnen worden dan met het standaard chromosomenonderzoek.

Wij zijn van mening dat wat geldt voor gerichte technieken als fluorescentie-in-situ-hybridisatie (FISH), kwantitatieve fluorescentie-polymerasekettingreactie (QF-PCR) en multiële ligatieafhankelijke probeamplificatie (MLPA), ook – of misschien wel juist – geldt voor een globale techniek als array-CGH: ze maken een fundamentele discussie over de toekomst van prenatale diagnostiek noodzakelijk. Het artikel van Ten Kate schetst een beperkt beeld van de nieuwe technische ontwikkelingen. Zo blijft onder het kopje 'Gerichte focus of brede diagnostische blik?' een belangrijk voordeel van de nieuwe, gerichte diagnostiek onbenoemd. Dit voordeel, namelijk de mogelijkheid van nieuwe moleculaire tests om de last van niet-gezochte bevindingen en de daarmee gepaard gaande dilemma's sterk te verminderen, wordt in de internationale literatuur steeds vaker gebruikt als argument vóór invoering van het zogeheten 'targeted testing'.<sup>1</sup> Ten Kate concludeert dat de grootste uitdaging bij de ontwikkeling van nieuwe technieken ligt in het vinden van het juiste evenwicht tussen toename van sensitiviteit en afname van specificiteit. Hieraan willen wij toevoegen dat dit

evenwicht dient te worden geëvalueerd tegen de achtergrond van de fundamentele vraag wat men met prenatale chromosoomdiagnostiek nu eigenlijk nastreeft.

In een recent onderzoek hebben wij laten zien dat de belangrijkste tegenstelling in de discussie over snelle, moleculaire diagnostiek gevormd wordt door de vraag waar prenatale diagnostiek precies op is gericht: is dat op detectie van downsyndroom of op detectie van alle mogelijke (chromosoom)afwijkingen?<sup>2</sup> Sinds de invoering van de vlokcentest en de vruchtwaterpunctie is deze fundamentele vraag niet eerder expliciet aan de orde geweest. Bij het conventionele chromosomenonderzoek is het inderdaad niet mogelijk de ogen te sluiten voor niet-gezochte afwijkingen, en dus was het niet opportuun een discussie te voeren over de vraag welke afwijkingen nu precies worden gezocht met prenatale diagnostiek. De huidige ontwikkeling van diverse nieuwe, gerichtere dan wel globaler werkende technieken, heeft deze vraag echter definitief op de kaart gezet. In toekomstige evaluaties van de voor- en nadelen van de verschillende soorten tests, zoals deze bijvoorbeeld zijn beoogd door de Gezondheidsraad, zou de vraag naar het doel van prenatale chromosoomdiagnostiek onzes inziens dan ook zeker moeten worden meegenomen.

#### Literatuur

- 1 Ogilvie CM. Prenatal diagnosis for chromosomal abnormalities: past, present and future. *Pathol Biol (Paris)*. 2003;51:156-60.
- 2 Zwieten MCB van. The target of testing. Dealing with 'unexpected' findings in prenatal diagnosis [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam; 2006.

Amsterdam, augustus 2006

M.C.B. van Zwieten  
N.J. Leschot  
D.L. Willems

Van Zwieten et al. menen dat in mijn artikel een belangrijk voordeel van de nieuwe, gerichte diagnostiek onbenoemd blijft, namelijk de mogelijkheid om met deze diagnostiek 'de last van niet-gezochte bevindingen en de daarmee gepaard gaande dilemma's sterk te verminderen'. Met deze formule-

ring gaan zij er echter aan voorbij dat er 2 soorten niet-gezochte bevindingen zijn: ernstige afwijkingen waarbij geen dilemma's bestaan, en afwijkingen die minder ernstig zijn of waarvan de ernst onbekend is. Van deze laatste 2 heb ik in mijn artikel meerdere voorbeelden genoemd, bijvoorbeeld afwijkingen in het aantal geslachtschromosomen en van de op het oog gebalanceerde translocaties. Het voordeel is dus wel genoemd, wellicht niet in de bewoordingen die de inzenders graag hadden willen zien.

Terecht merken zij op dat de hele discussie gezien moet worden tegen de achtergrond van de verwachtingen die men van prenatale diagnostiek heeft of zou mogen hebben. De term 'doel van prenatale diagnostiek' zou ik overigens niet willen overnemen, omdat die al gauw misverstanden wekt. Ook vind ik de keuzemogelijkheid die ons wordt voorgesteld in de vraag of prenatale diagnostiek gericht is op de detectie van alleen downsyndroom of op het vinden van alle mogelijke (chromosoom)afwijkingen geen juiste. Zoals gezegd kan men 'alle chromosoomafwijkingen' niet onder één noemer vatten.

Mijn verwachting van goede prenatale diagnostiek is dat deze niet alleen downsyndroom, maar ook alle even ernstige of ernstigere afwijkingen aantoonst. Dit stemt ook overeen met de huidige praktijk en het gebruik bij toepassing van snelle technieken, waarbij enkele andere, ernstigere afwijkingen worden gediagnosticeerd, te weten trisomie 18 en trisomie 13. Dit gezegd hebbende, voeg ik er direct aan toe dat het niet onbetwistbaar is of het opsporen van downsyndroom de ondergrens is voor het overgaan tot prenatale diagnostiek. Wie ben ik om te bepalen dat bijvoorbeeld klinefeltersyndroom of turnersyndroom aandoeningen zijn waar een ander maar mee moet leren leven? Anderzijds is er in de samenleving geen consensus dat downsyndroom ernstig genoeg is om prenatale diagnostiek te rechtvaardigen. De vraag die Van Zwieten et al. ons voorleggen is eenvoudig. De beantwoording daarvan is dat niet.

Amsterdam, augustus 2006

L.P. ten Kate

Collega Ten Kate geeft een duidelijk overzicht van de stand van zaken betreffende de introductie van nieuwe genetische technieken ter vervanging van of als aanvulling op karyotypering (2006:1608-12).

In Nederland doet prenatale screening op downsyndroom steeds meer zijn intrede. Inmiddels wordt aan vrijwel alle zwangere vrouwen in Nederland gevraagd of zij geïnformeerd willen worden over de mogelijkheid van prenatale screening. Exacte cijfers over het aantal verrichte screeningstests zijn niet voorhanden; geschat is dat in 2005 zo'n 40.000-50.000 screeningstests zijn verricht.

In het verleden was maternale leeftijd de verwijfsreden bij ongeveer 75% van de prenatale chromosoomonderzoeken. De laatste jaren neemt het aantal prenatale chromosoomonderzoeken op basis van screeningstests fors toe. Daardoor zal de groep vrouwen die is geselecteerd op basis van de laatstgenoemde indicatie mogelijk het grootste aandeel in prenatale diagnostiek leveren.<sup>1</sup>

De auteur benadrukt dat de discussie over snelle, doelgerichte diagnostiek nog niet beslecht is. 'Weegt snelheid op tegen verlies van gevoeligheid? En wie beslist hierover?', vraagt hij zich af. Om op een aantal van deze vragen antwoord te kunnen geven, start aan het einde van dit jaar een door ZonMw gesubsidieerde studie: 'Prenatale diagnostiek: MLPA en/of karyotypering'. Multiplex ligatieafhankelijke probeamplificatie (MLPA) is een moleculaire techniek die geschikt is voor een snelle prenatale detectie van onder andere trisomie 13, 18 en 21, en van geslachtschromosomale afwijkingen in vruchtwatercellen. Uit laboratoriumonderzoek blijkt dat er een specificiteit is van 99,8% en een sensitiviteit van 100%.<sup>2</sup>

Een van de belangrijkste redenen voor de studie is de verschuiving van de indicatiestelling. Als de prenatale screening gericht is op downsyndroom is er iets voor te zeggen om ook in de daaropvolgende diagnostiek alleen onderzoek naar downsyndroom te doen. Een tweede belangrijke reden betrof het onderzoek van Van Zwieten;<sup>3</sup> zij liet zien dat een niet-verwachte uitslag leidt tot emotionele problemen.

De studie zal antwoord geven op de vraag

of de kwaliteit van de prenatale diagnostiek in Nederland verbeterd door implementatie van de MLPA-test als vervanging voor traditionele karyotypering. Hiertoe worden de testeigenschappen onderzocht en vindt een kosteneffectiviteitsanalyse plaats. Daarnaast worden alle 'onverwachte bevindingen' van karyotypering en de MLPA-test door een tweetal panels – waarvan het eerste bestaat uit professionals en het tweede uit vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties en ervaringsdeskundigen – beoordeeld op klinische relevantie en de (on)zekerheid over de prognose. Bovendien worden psychologische effecten van toepassing van MLPA versus die van karyotypering in kaart gebracht en vindt een patiëntenpreferentie-onderzoek plaats. De studie heeft een looptijd van 2 jaar en vrijwel alle klinisch genetische centra nemen er aan deel. De verwachting is dat een aantal vragen en discussiepunten die Ten Kate heeft ingebracht voor de Nederlandse situatie beantwoord zullen worden.

#### Literatuur

- 1 Werkgroep Prenatale Diagnostiek en Foetale Therapie. Jaarverslag 2003. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie en Vereniging Klinische Genetica Nederland; 2003.
- 2 Hochstenbach R, Meijer J, Brug J van de, Vossebeld-Hoff I, Jansen R, Luijt RB van der, et al. Rapid detection of chromosomal aneuploidies in uncultured amniocytes by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Prenat Diagn.* 2005;25:1032-9.
- 3 Zwieten MCB van. The target of testing. Dealing with 'unexpected' findings in prenatal diagnosis [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam; 2006.

Amsterdam, augustus 2006

E.M.A.Boormans, J.M.M.van Lith, C.M.Bilardo, A.C.Knegt, D.Oepkes, M.J.V.Hoffer, E.M.J.Boon, H.I.J.Wildschut, R.J.H.Galjaard, G.H.Schuring-Blom, A.C.C.van Oppen, A.Smits, J.Creemers, A.Go, A.Nieuwint, J.G.Nijhuis, C.de Die, G.J.Bonsel, E.Birmie en N.J.Leschot

Zoals ik in mijn antwoord aan Van Zwieten et al. reeds opgemerkt heb, onderschrijf ik het belang van overeenstemming over de vraag wat we van goede prenatale diagnostiek mogen verwachten. Het is goed dat de discussie daarover nu op gang komt.

Omdat prenatale diagnostiek niet nieuw is, mogen we van nieuwe methoden op dit gebied allereerst eisen dat de zwangere er, in vergelijking met de bestaande situatie, niet op achteruit zal gaan. Als zij daarnaast ook voordelen van de nieuwe methoden heeft, kan men dat zonder meer toejuichen. Ik vind dat zwangeren er op achteruitgaan als andere ernstige aangeboren afwijkingen die eerst wel opgespoord konden worden, ineens niet meer ontdekt kunnen worden. Ik juich het toe als nieuwe methoden bijdragen aan een beperking van het aantal onzekere uitslagen. Maar als dat voordeel gepaard gaat met het nadeel dat andere ernstige afwijkingen niet meer ontdekt worden, dan heb ik zo mijn twijfels.

De stelling dat er bij screening op downsyndroom niet verder gekeken moet worden naar andere afwijkingen is onhoudbaar. Ten eerste mag de zwangere in het kader van goed hulpverlenerschap van ons verwachten dat wij ons maximaal inspinnen om niet alleen downsyndroom, maar ook ergere aandoeningen op te sporen. Ten tweede geloven Boormans et al. zelf ook niet in zo'n beperkte visie, getuige het meenemen van trisomie 13 en 18, en van geslachtschromosomale afwijkingen in hun testpanel.

Amsterdam, september 2006

L.P.ten Kate

#### Lachgassedatie

Dat polemieken verhelderend kan werken, blijkt uit de ingezonden brieven over lachgassedatie. Collega's Brand en Pal (2006:1859) benoemen, als reactie op 'een wat te geruststellende titel' van een artikel van collega Knappe (2006:1053-4), feitelijkheden en uiten hun bedenkingen rond de toepassing van N<sub>2</sub>O. Zij kunnen zich vinden in het advies van Makkes et al. (2006:1055-8): tref maatregelen ter voorkoming van blootstelling aan lachgas in de ademzone van werkers in de gezondheidszorg in navolging van de American Dental Association (ADA) en het National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). Knappe onderschrijft aansluitend dit advies ten volle. Vervolgens wijs ik op onvermijdelijke piek-blootstellingen tijdens behandeling van gehandicapten en angstigen als zij instructie