

Artikelen

Resultaten van vijf jaar serumscreening op Down-syndroom en neuralebuisdefecten bij zwangeren

P.M.W. JANSSENS en R. BEUMER

Gedurende ruim 5 jaar dat wij voor zwangere vrouwen screenend serumonderzoek verrichten naar de aanwezigheid van het syndroom van Down (DS) en neuralebuisdefecten (NBD) zijn ruim 2000 vrouwen onderzocht. De mediane leeftijd van de zwangeren die zich lieten screenen op DS (met daarbij automatisch tevens NBD) was 35 jaar. Van de DS-screeningsonderzoeken kwam over de hele groep genomen 10,9% positief uit, een vals-positief percentage passend bij de gemiddeld hoge leeftijd van de zwangeren. Van de 7 vrouwen die een zwangerschap met DS bleken te hebben, werd het DS bij 6 van hen na een positieve serumscreening en daarop volgend chromosoomonderzoek gevonden. Dit suggereert een adequate sensitiviteit van de screening, tenminste gelijkwaardig aan andere programma's waarbij gewerkt wordt met AFP en hCG. Van de vijf vrouwen die een kind met een NBD bleken te hebben werden er twee bij de NBD-screening opgemerkt; in drie gevallen werd er een kind met een NBD geboren. Onze resultaten suggereren dat het voor vrouwen met een leeftijd tegen de 35 jaar zonder leeftijdsindicatie voor chromosoomonderzoek (in Nederland ≥ 36 jaar), verstandig is serumscreening voor DS te laten doen. Het nut van de serumscreening op NBD is daarentegen discutabel.

Bij het syndroom van Down (DS), ook wel trisomie-21 genoemd, is er een exemplaar van chromosoom nr. 21, of een deel van dat chromosoom, te veel aanwezig in de lichaamscellen. Eind jaren negentig komt DS bij ca. 1,6 per 1000 geboorten voor (1). De kans dat een zwangere vrouw een baby bij zich draagt met het syndroom van Down neemt toe met de leeftijd van de zwangere en weerspiegelt zich in een afwijkend niveau van verschillende stoffen in haar bloed. Bij DS-zwangerschappen is in het tweede trimester het hCG verhoogd en het AFP verlaagd ten opzichte van de waarden die voor die zwangerschapsduur gelden.

Andere stoffen die bij DS-zwangerschappen verhoogd of verlaagd gevonden zijn, zijn o.m. vrij β -hCG, oestriol, inhibine en het PAPP-A-eiwit. Aan de hand van de serumconcentraties van deze stoffen, samen met de leeftijd van de vrouw en soms ook echoscopische metingen van de nekplooi bij de foetus, kan in verschillende rekenprogramma's de kans op DS berekend worden (2,3,4,5). Een zeer algemeen toegepaste screeningsmethode is een programma waarbij aan de hand van de maternale AFP- en hCG-serumconcentraties in het tweede trimester van de zwangerschap, in combinatie met de leeftijd van de moeder, de kans op DS berekend wordt (4). In ons land wordt een dergelijk screeningsprogramma sinds 1990 in Groningen toegepast (6). Een nuttige bijkomstigheid van de DS-serumscreening is dat met AFP ook informatie verkregen wordt over een eventueel neuralebuisdefect (NBD) en enkele andere complicaties in de foetus, de amnionholte of placenta (7). Deze leiden vaak tot een verhoogde AFP-concentratie in het maternale bloed.

Een positief DS- of NBD-screeningsresultaat is een indicatie voor vervolgonderzoek. Om definitief vast te stellen of er een trisomie-21 aanwezig is kan een vruchtwaterpunctie gedaan worden, waaruit chromosoomonderzoek kan worden verricht. Uitgebreid echoscopisch onderzoek kan toegepast worden om eventuele neuralebuisdefecten en andere onvolkomenheden bij de foetus vast te stellen. Over de wenselijkheid om tot elk van deze vervolgstappen over te gaan (inclusief een eventuele latere zwangerschaps-onderbreking) dient door de zwangere en eventuele partner uiteraard zelfstandig te worden beslist (8). In ons laboratorium zijn wij in november 1994 met de uitvoering van screenend serumonderzoek op DS en NBD gestart. In deze rapportage presenteren wij een overzicht van de resultaten van het ruim vijf jaar lopende DS+NBD-screeningsonderzoek.

Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

Correspondentie: Dr. P.M.W. Janssens, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Postbus 9555, 6800 TA Arnhem.

Ingekomen: 17.01.01
e-mail: PJanssens@Rijnstate.nl

METHODEN

Tussen 1 november 1994 en 31 december 1999 werd voor serumscreening op DS+NBD bij 2411 vrouwen bloed afgenomen tussen 15-20 weken van de zwangerschap. De monsters van de vrouwen die zich lieten onderzoeken waren afkomstig van de poliklinieken

gynaecologie in ons eigen en omliggende ziekenhuizen (te Zevenaar, Velp, Doetinchem, Zutphen, Apeldoorn, Ede-Wageningen, Tiel, Nijmegen) en verloskundigen- en huisartsenpraktijken in de regio. Aanvragen voor het verrichten van screening op DS+NBD werden ingediend met behulp van een speciaal hiervoor beschikbaar aanvraagformulier. Hierop dienen naast de gebruikelijke personalia gegevens te worden ingevuld als ras, diabetes, gewicht, rookgedrag, al dan niet reeds verrichte vlokkentest, eenling/meerlingzwangerschap, zwangerschapsduur tot op één dag nauwkeurig + de wijze van vaststelling daarvan. Omwille van een zo nauwkeurig mogelijke vaststelling van de duur van de zwangerschap wordt geadviseerd de zwangerschapsduur vast te stellen met behulp van echografie. Serummonsters werden ter plaatse afgenomen, of (ongekoeld) per post opgestuurd, vergezeld van een aanvraagformulier. Bij aanvraag van een compleet DS+NBD-screeningsonderzoek werden AFP en totaal β -hCG gemeten; indien er alleen NBD screening werd gevraagd maten we uitsluitend AFP. Screening naar alleen NBD wordt in ons centrum aangevraagd wanneer onderzoek naar DS reeds is verricht door middel van het chromosoomonderzoek bij een vlokkentest (rond week 10 van de zwangerschap) of door uitgebreide echoscopie voor een huidplooimeting (9). In Nederland wordt chromosoomonderzoek naar trisomie-21 van overheidswege vergoed bij vrouwen die in week 18 van de zwangerschap ouder zijn dan 36 jaar.

AFP en totaal (intact + vrij) β -hCG werden fluorimetrisch gemeten met behulp van een AIA-600-immunoanalyser (TOSOH, Tokyo, Japan). De referentiewaarden bij zwangeren voor AFP en hCG hangen af van de zwangerschapsduur (10); voor berekening van de risico's op DS en NBD wordt in het programma dat wij gebruiken gewerkt met mediane waarden. Deze hebben we vastgesteld voor de verschillende zwangerschapsweken tussen 15-20 weken, gebruik makend van de populatie gescreende zwangeren, waarbij zwangerschappen met gebleken chromosoomafwijkingen en neuralebuisdefecten eruit werden gelaten. De meetresultaten worden uitgedrukt ten opzichte van de mediane waarde geldend voor de betreffende zwangerschapsduur, als 'multiples of the median', afgekort MoM. Hiermee is direct te zien of een meetresultaat verhoogd of verlaagd is. De kans op een zwangerschap van een foetus met DS werd berekend door het leeftijdsspecifieke tweedetrimester-risico te combineren met de risico's afgeleid uit de concentraties van AFP en hCG in het maternale bloed. Voor de risicoberekening en controle van het screeningsprogramma werd gewerkt met het RMA-computerprogramma (Robert Maciel Ass., Arlington, Mass.).

De rapportage van de screening is zodanig ingesteld dat alle kansen op een DS groter dan 1:250 positief worden genoemd. De kans 1:250 komt overeen met de statistische kans van een 36-jarige vrouw op een DS-zwangerschap (zonder informatie over het AFP of hCG in het serum) (1). Toegepast op de gemiddelde zwangere populatie in Nederland (leeftijd ca. 29 jaar), resulteert deze afkapgrens volgens de literatuur

in het opsporen van 60-65% van alle DS-zwangerschappen, bij een specificiteit van het onderzoek van ca. 95% (2,4). Indien de groep die zich laat screenen gemiddeld een hogere leeftijd heeft, zoals in ons centrum het geval is, wordt, bij gelijkblijvende specificiteit, de sensitiviteit van de screening hoger. Wanneer een DS-screeningsonderzoek positief uitviel werd in de rapportage het getalsmatig berekende risico vermeld. Om bij de rapportage van resultaten naar de behandelaars en gescreende vrouwen geen tijd verloren te laten gaan werden screen-positieve resultaten door ons systematisch doorgebeld. Dit levert betrokkenen maximale tijd om eventuele vervolgacties te plannen. In de NBD-screening werd bij AFP-uitslagen $> 2,5$ maal de mediaan ($2,5 \times \text{MoM}$) de screening positief genoemd. Een serumconcentratie van $2,5 \text{ MoM}$ correspondeert met een kans op een NBD-zwangerschap van ongeveer 1:220-1:250 (11). Bij een positief uitvallende NBD-screening werd door ons geen getalsmatig risico vermeld.

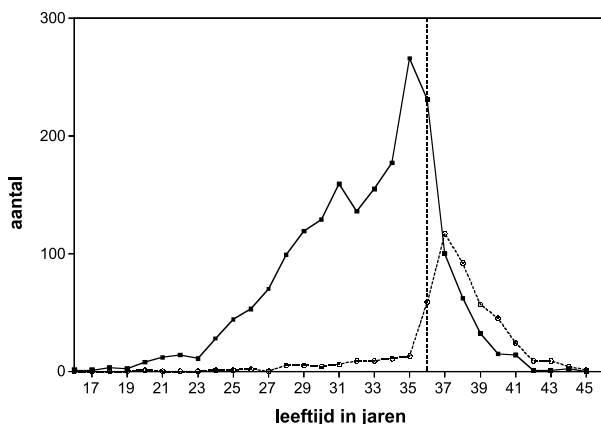
De follow-up van allen die een DS- en/of NBD-screening hebben aangevraagd wordt systematisch bijgehouden. De resultaten van chromosoomonderzoek na een vruchtwaterpunctie, uitgevoerd na een positieve DS-screening, worden ons automatisch toegestuurd. Teneinde informatie over de afloop van de zwangerschap te krijgen geven wij direct bij de bloedafnameaanvraag een formulier en bij de terugrapportage van het onderzoek een antwoordstrook mee, met het verzoek om dat na afloop van de zwangerschap aan ons terug te sturen. Wanneer er ca. 2 maanden na de geschatte bevallingsdatum nog geen terugrapportage is ontvangen, worden de door ons gescreende vrouwen nog eens telefonisch benaderd om de afloop van de zwangerschap te achterhalen.

Jaarlijks wordt er een overzicht gemaakt van de resultaten van de serumscreening. Aan de hand van de mediaan over alle resultaten tezamen, de berekende medianen per zwangerschapsweek en het aantal screen-positieven over de afgelopen periode vindt dan controle van het programma plaats en eventueel bijstelling van de ingestelde medianen voor AFP en hCG. Voorts wordt er een overzicht gemaakt over de afloop van de zwangerschappen en andere facetten van de screening, zoals opgesomd in deze bijdrage.

RESULTATEN

Kenmerken participanten en zwangerschappen

Bij 450 van de 2411 vrouwen die tussen 1994 en 31-12-1999 serumscreening bij ons aanvroegen ging het alleen om een NBD-screening (meting van uitsluitend AFP). Door de overige 1961 vrouwen werd een volledige screening op DS+NBD gevraagd (meting van zowel AFP als hCG). De onderzoeksaanvragen betroffen nagenoeg alle eenlingzwangerschappen (99,6%). Het aantal tweelingzwangerschappen tot dusverre is gering zodat we hiervoor nog geen referentiewaarden voor AFP en hCG hebben en de risico's op DS of NBD risico's alleen kunnen worden geschat (11), niet berekend. Verreweg het grootste deel van de vrouwen dat zich liet screenen was van het kaukasische ras (98,4%); 0,2% was van het mongoloïde ras, 0,3% van



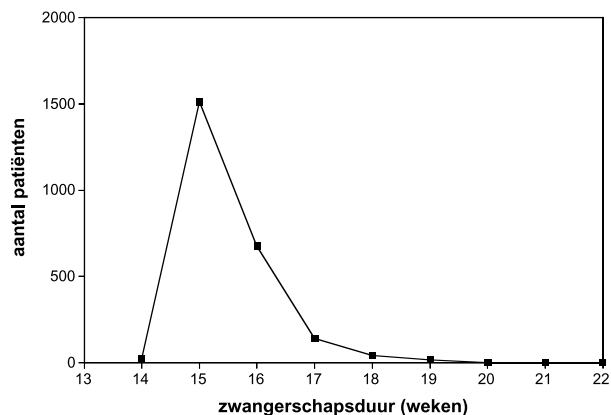
Figuur 1. Totaal aantal aanvragen van complete DS-screening (meting van AFP+hCG; ■) en alleen NBD-screening (AFP; ○) in de periode 1994-2000, verdeeld naar leeftijd van de zwangeren.

het negroïde ras, 0,8% van gemengd ras en van 0,2% was het ras onbekend. Gegevens over het ras zijn van belang omdat de referentiewaarden voor hCG voor de verschillende mensenrassen verschillend zijn (12). In het door ons gebruikte computerprogramma wordt afhankelijk van het ras van de zwangere een correctie uitgevoerd van de gemeten MoM's. Soortgelijk zijn er in de literatuur aanwijzingen gepubliceerd die erop wijzen dat de referentiewaarden van AFP en/of hCG afhangen van de aanwezigheid van diabetes, het rookgedrag en het lichaamsgewicht van de zwangere (13,14,15). Het nut van correctie van de resultaten voor deze kenmerken staat echter minder vast, zodat wij hiervoor bij de risicoberekening niet corrigeren.

De duur van de zwangerschap werd in het overgrote deel van de onderzochte vrouwen door middel van echoscopie vastgesteld (96,2%). Bij 52,7% werd tevens de laatste menstruatiedatum opgegeven. De zwangerschapsduur die uit de laatste menstruatiedatum wordt berekend, wordt in het RMA-programma vergeleken met de echoscopisch bepaalde, hetgeen extra betrouwbaarheid verleent aan de gehanteerde zwangerschapsduur. In 3,8% werd uitsluitend uitgegaan van de zwangerschapsduur vastgesteld aan de hand van de laatste menstruatie.

De leeftijdsverdeling van de vrouwen die van het screeningsprogramma gebruik maakten is weergegeven in figuur 1. Het is te zien dat er in de zich bij ons aandienende populatie een forse verschuiving naar een hogere leeftijd van de zwangeren is, vergeleken met de leeftijdsverdeling van alle Nederlandse zwangeren (gemiddelde leeftijd zwangere in Nederland is 29,2 jaar; gegevens Centraal Bureau voor de Statistiek). Er was bij de vrouwen die zich bij ons op DS lieten screenen geen verschuiving in de leeftijdsopbouw zichtbaar tussen 1994 en 2000.

De meeste monsters die werden aangeboden voor screenend serumonderzoek waren afgenomen in week 15 van de zwangerschap (figuur 2). Minder dan de helft werd afgenomen in week 16, in latere zwangerschapsweken bijna niets meer. Dit is een teken van goed aanvraagbeleid. Op deze wijze heeft men voldoende tijd voor eventuele vervolgonderzoeken (bijv. chromosoomonderzoek) en mogelijke daarop vol-



Figuur 2. Verdeling van monsters voor DS+NBD -onderzoek ten opzichte van de zwangerschapsduur

gende acties (beëindiging van de zwangerschap is in Nederland wettelijk toegestaan t.m. week 24 van de zwangerschap). Incidenteel (1%) werd een monster voor onderzoek aangeboden dat was afgenomen tijdens de veertiende week van de zwangerschap. Voor dit soort monsters is vanwege onbetrouwbaarheid in de interpretatie van het serum-hCG-niveau (dat in deze periode nog te dicht in de buurt van het plateau van rond week 9 ligt (10)), het risico op DS niet betrouwbaar te berekenen.

Controle van het screeningsprogramma

In figuur 3 zijn weergegeven de mediane concentraties van AFP en hCG in maternaal serum zoals gemeten in verschillende zwangerschapsweken. Zoals mag worden verwacht (10) neemt de mediane AFP-concentratie toe tussen 15-22 weken, en de mediane hCG-concentratie af. De medianen berekend uit de MoM's van alle onderzoeksresultaten, alle zwangerschapsweken samengenomen, waren in de periode 1994-2000 voor AFP 1,023 MoM en voor hCG 0,998 MoM. De medianen van deze MoM's dienen zo dicht mogelijk bij 1,0 uit te komen, om te bevestigen dat de meetresultaten op correct ingestelde MoM's van AFP en hCG zijn berekend.

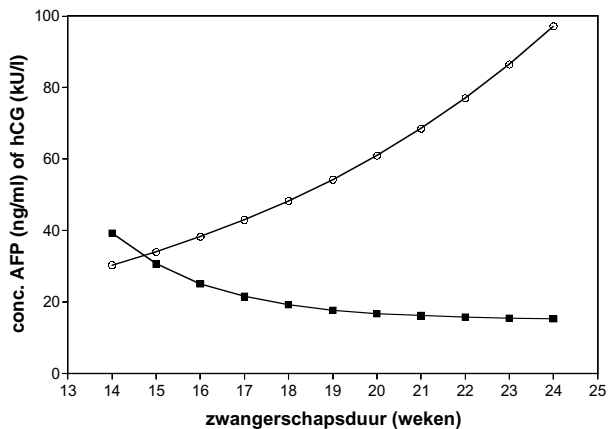
Screeningsresultaten

Down-syndroom

Gemiddeld genomen over alle leeftijden werd 10,9% van de DS-screeningsonderzoeken positief gevonden. Omdat kans op een DS- zwangerschap sterk afhankelijk is van de leeftijd van de zwangere (1) is ook de kans om positief in de DS-serumscreening te worden sterk leeftijdsafhankelijk, zoals wij vonden (figuur 4). Van alle vrouwen ouder dan 36 jaar was 21,2% screen-positief.

Neuralebuisdefect

Bij de screening op NBD vonden wij gemiddeld over alle leeftijden: 1,0% (24 stuks) van de onderzoeken screen-positief, een getal dat om onduidelijke redenen wat lager ligt dan dat gerapporteerd over het screeningsprogramma uit Utrecht en omstreken (11).



Figuur 3. Mediane AFP (○) en hCG (■) -concentraties in maternaal serum in verschillende zwangerschapsweken. De medianen voor AFP voor elke week zijn berekend uit de aantallen metingen als aangegeven in figuur 2 per zwangerschapsweek; voor hCG is met 10-20% lagere aantallen dan in figuur 2 aangeduid gerekend.

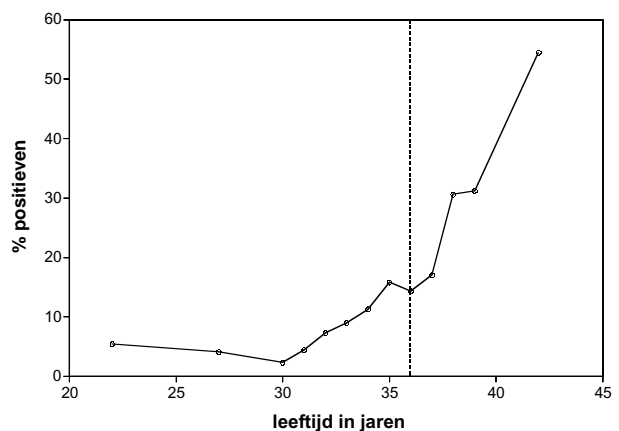
Er bleek geen leeftijdsafhankelijkheid wat betreft de gevonden NBD-positieven, zoals bekend (7).

Follow-up resultaat na chromosoomonderzoek tijdens de zwangerschap en/of terugrapportage na de geboorte

In de periode 1994-2000 werd bij 5 zwangere vrouwen een foetus met DS (trisomie-21) vastgesteld na vruchtwateronderzoek, in de loop van het jaar 2000 - waarover de follow-up gegevens nog zeer incompleet zijn - bij nog één (tabel 1). Deze 6 gevallen, alle gevonden tijdens de zwangerschap vóór de 24-ste week, zijn te beschouwen als de succesvolle opbrengst van het DS-screeningsonderzoek. Vier van de zes vrouwen met DS-zwangerschap die werden opgespoord waren jonger dan 36 jaar, alhoewel drie van hen met 35 jaar wel duidelijk tegen die leeftijdsgrens aanzaten. Dit resultaat past goed bij het gegeven dat de 35-jarigen de ruimst vertegenwoordigde leeftijdsgroep was in de door ons gescreende populatie en het feit dat het risico op DS met stijgende leeftijd meer en meer gaat tellen.

In de periode 1994-2000 werd één maal een kind met DS geboren, terwijl de screening negatief was. Daardoor was er geen aanleiding voor nader (vruchtwater-) onderzoek. De door ons berekende kans op DS van 1:350 lag wel dicht bij de beslislans, doch net aan de verkeerde kant dan gewenst (tabel 1). Uiteraard is er in dit geval sprake van het ongewenst missen van een DS.

Uit de resultaten van de screening over de afgesloten periode 1994-2000 kan worden berekend dat in ons screeningsprogramma de sensitiviteit van de DS-screening 83% is bij een specificiteit van 89%. Bij deze berekening is geen rekening gehouden met de ca. 30% spontane intra-uterine sterfte van DS-foetussen in het tweede en derde trimester (11), wat de sensitiviteit 4% lager uit zou doen vallen. De kans op bij een positieve DS-screening daadwerkelijk een DS-foetus te hebben (positief voorspellende waarde) kan daarmee berekend worden op 2,3%. De negatief voor-



Figuur 4. Percentage DS-screening positieven bij compleet uitgevoerde DS-screening in de periode 1994-2000, verdeeld naar leeftijd van de zwangere.

spellende waarde van de DS-screening is 99,94%. Uiteraard hebben deze getallen een behoorlijke mate van onzekerheid, vanwege het kleine aantal gevallen met DS dat is geconstateerd.

Andere chromosoomafwijkingen dan trisomie-21 werden in het vruchtwateronderzoek volgend op de serumscreening niet gevonden, ook niet de na trisomie-21 vaakst voorkomende aneuploidie, trisomie-18. Dit, niettegenstaande het feit dat het RMA-computerprogramma tussen 1994-2000 toch 21 maal een positieve screening voor trisomie-18 aangaf, uitgaande van de instelling dat een risico hoger dan 1:100 positief wordt genoemd. Trisomie-18 gaat samen met abnormaal verlaagde AFP en hCG-concentraties in het bloed van zwangeren in het tweede trimester (16). Het nut van deze screening, die als bijkomstigheid bij de trisomie-21 screening door ons oriënterend werd onderzocht, lijkt voorlopig dus niet zo groot.

Uit de follow-up van de NBD-screening (tabel 1) bleek dat er onder de 24 zwangeren die een positieve NBD-screening hadden tussen 1994-2000 één zwangerschap was met een levende foetus met een neuralebuisdefect. Verder was de NBD-screening positief bij 3 gevallen van intra-uterine vruchtdood, waarbij één van de foetussen een neuralebuisdefect had; bij de overige twee waren er andere, minder duidelijke defecten. Drie maal (waarvan één maal in het jaar 2000) is er een kind met een neuralebuisdefect geboren terwijl de NBD-screening negatief was. Hier is uiteraard sprake van ongewenst missen. Andere resultaten verkregen in de follow-up zijn vermeld in tabel 1.

DISCUSSIE

Ruim 5 jaar verrichten wij screenend serumonderzoek naar de aanwezigheid van het syndroom van Down en neuralebuisdefecten in de zwangerschap. De vrouwen die bij ons onderzoek naar DS lieten verrichten hadden over het algemeen een duidelijk hogere leeftijd dan de gemiddelde zwangere in Nederland en waren overwegend van het blanke ras. Onder de ruim 2000 vrouwen die wij onderzochten door

Tabel 1. Definitieve resultaten na chromosoomonderzoek tijdens de zwangerschap en/of terugrapportage na de geboorte

	1-11-1994- 31-12-1999	1-1-2000 - 31-12-2000	Screenings- resultaat neg/pos (DS-kans; AFP MoM)	Leeftijd ten tijde van de screening (jaar)
Totaal aantal teruggemeld (alle eenlingzwangerschappen)	2147 89,1 %	nog zeer onvolledig		
Trisomie-21 geconstateerd na chromosoomonderzoek na vruchtwaterpunctie, volgend op een complete DS-screening (hCG+AFP)	5	1	DS: POS (1:16) DS: POS (1:191) DS: POS (1:41) DS: POS (1:103) DS: POS (1:82) DS: POS (1:23)	35 32 35 37 35 36
Andere chromosoomafwijkingen bij chromosoomonderzoek na vruchtwaterpunctie na DS-screening	0			
Trisomie-21 vastgesteld na de geboorte na complete DS-screening (hCG+AFP)	1		DS: NEG (1:350)	35
Neuralebuisdefect vastgesteld intra-uterien	1		NBD: POS (AFP 3,43 MoM)	41
Intra-uterine vruchtdood door diverse oorzaken, uitgezonderd chromosoomafwijkingen; een hiervan met NBD ¹⁾	13		NBD: 3 x POS NBD: 10 x NEG DS: 2 x POS DS: 9 x NEG	
Neuralebuisdefect vastgesteld na de geboorte	2	1	NBD: NEG (AFP 2,38 MoM) NBD: NEG (AFP 1,73 MoM) NBD: NEG (AFP 0,69 MoM)	35 37 36
Aangeboren / erfelijke afwijking, zonder aantoonbare chromosoomafwijking ¹⁾	9		NBD: 0 x POS NBD: 9 x NEG DS: 1 x POS DS: 5 x NEG	
Kind overleden kort na de geboorte ¹⁾	9		NBD: 1 x POS NBD: 8 x NEG DS: 1 x POS DS: 5 x NEG	

1): In de kolom 'Screeningsresultaat' is aangegeven het aantal vrouwen met een positieve of negatieve DS- en NBD-screening. Het aantal DS-screeningen samen genomen is minder dan het aantal NBD-screeningen samen genomen (en het totaal in de kolom '94-'99) omdat niet alle vrouwen om een volledige DS+NBD-screening vroegen, soms alleen NBD-screening.

middel van screenend serumonderzoek, zijn tot op heden in daarop volgend chromosoomonderzoek 6 van de 7 zwangerschappen met een foetus met DS onderkend. Eén DS-zwangerschap werd na uitvoering van een DS-screening gemist. Deze getallen, alhoewel klein, impliceren een sensitiviteit van ons screeningsprogramma die tenminste gelijkwaardig is aan die gerapporteerd in de literatuur voor screeningsprogramma's waarbij gewerkt wordt met AFP en hCG (4).

De opbrengst van de NBD-screening, die automatisch werd uitgevoerd voor allen die zich lieten screenen voor DS, plus voor een groep vrouwen (voornamelijk ouder dan 36 jaar) die reeds een chromosoomonderzoek hebben gehad na een vlokcentest, is lastiger in kaart te brengen omdat voor dit onderzoek geen een-

duidelijk eindpunt geldt. Verhoogd AFP kan duiden op verschillende soorten congenitale defecten bij de foetus, niet alleen afwijkingen in de neurale buis, maar ook omfalocèle en gastroschisis bij de foetus, en op oligohydramnie, afwijkingen in de placenta, bloedingen uit de uterus en intra-uteriene vruchtdood (7). Indien de NBD-screening positief uitvalt worden de zwangeren doorgaans uitgebreid onderzocht door middel van echoscopie of vruchtwateronderzoek om na te gaan wat er aan de hand is. Onze resultaten suggereren dat het rendement van de NBD-serumscreening niet erg hoog is. Slechts twee van de vijf zwangerschappen met een NBD werden als resultaat van de serumscreening opgespoord. Het is niet geheel duidelijk waarom bij ons de opbrengst van de NBD-serumscreening zoveel lager blijkt dan wat door an-

deren is gerapporteerd (6,7). Uiteraard kan de statistische variatie bij kleine getallen hier een rol spelen. De lage opbrengst van de NBD-screening wordt echter zeker ook in de hand gewerkt doordat nagenoeg alle vrouwen voorafgaand aan de screening echoscopie hebben ondergaan, waardoor veel defecten al kunnen worden opgespoord. Een dergelijk effect van echoscopie op het resultaat van de NBD-serumscreening is eerder door anderen gesignaleerd (11). Onze resultaten suggereren in ieder geval dat voor het vaststellen of uitsluiten van NBD tijdens de zwangerschap beter op andere onderzoeksmethoden dan serumscreening kan worden vertrouwd, bijvoorbeeld echoscopie. Dit geldt zeker voor de geïsoleerde NBD-serumscreening die wordt gedaan nadat reeds een vlokcentest is uitgevoerd om chromosoomonderzoek te verrichten. Niet alleen wordt namelijk bij de vlokcentest echoscopie verricht, ook chromosomaal syndromen die leiden tot NBD kunnen bij het aansluitende chromosoomonderzoek nog eens worden onderkend. Bij de serumscreening op DS vanaf week 15 anderzijds, is de NBD-screening een automatisch bijproduct. Voor DS-screening wordt nu eenmaal toch AFP gemeten. Ons inziens blijft het zinvol bij de DS-screening van de kans op NBD (+ andere zwangerschapscomplicaties) melding te blijven maken, met dien verstande, dat betrokkenen zich realiseren dat een negatieve NBD-screening de zwangerschap allerminst vrijwaart van NBD (en aanverwante defecten). Het is overigens goed om op te merken dat in veruit de meeste gevallen met een positieve NBD-screening de zwangerschap eindigde in bevalling van een kind zonder zichtbare afwijkingen.

Met het screenend serumonderzoek naar DS en NBD en de verkregen resultaten dient zeer zorgvuldig te worden omgegaan, uit menselijke en ethische overwegingen, doch ook omdat deelname aan het onderzoek ingrijpende keuzen van de participanten met zich meebrengt. Hierover is het nodige gepubliceerd (17,18,19,20). Volgens de Wet op het Bevolkingsonderzoek die op 1-7-1996 in werking is getreden, is het in Nederland behandelaars niet toegestaan zonder indicatie actief prenataal screeningsonderzoek onder de aandacht van zwangeren te brengen (21). Een verzoek om onderzoek dat van de zwangere zelf uitgaat mag echter worden gehonoreerd. Het is noodzakelijk dat er op dat moment goede uitleg plaatsvindt, door behandelaars (artsen, verloskundigen) en met behulp van voorlichtingsbrochures. Ook voor overleg over de resultaten van de serumscreening en andere vervolgonderzoeken dient er goede begeleiding beschikbaar te zijn. Van groot belang is het onder de aandacht te brengen dat het screenend onderzoek een kansberekening oplevert, met een inschatting, doch geen zekerheid over het wel of niet aanwezig zijn van een foetus met DS of NBD. Het dient gemeld te worden dat er weliswaar een reële mogelijkheid is dat een DS-zwangerschap wordt opgespoord, maar dat er ook een zekere kans is, dat deze wordt gemist. Nagenoeg absolute zekerheid verkrijgt men alleen door middel van kostbaar chromosoomonderzoek. Dit wordt in Nederland echter alleen aan vrouwen van 36 jaar en ouder systematisch aangeboden en vergoed.

Het screenend serumonderzoek levert voor participanten de mogelijkheid vast te stellen of zij een kans hebben op DS die overeenkomt, hoger is, of lager dan die van een 36-jarige vrouw. Dit komt omdat de ingestelde beslisgrens van 1:250 overeenkomt met de kans op DS van een 36-jarige. Duidelijk is, dat bij ongeveer 20% van de vrouwen ouder dan 36 jaar de DS-screening positief uitkomt, zodat men zich kan afvragen of het voor deze vrouwen zin heeft om dit onderzoek te laten doen. Van de 78,8 % van de vrouwen ouder dan 36 jaar die bij ons screen-negatief uitkwamen zou echter gezegd kunnen worden dat zij het chromosoomonderzoek (waarop zij vanwege hun leeftijd 'recht' hebben) terecht achterwege hebben gelaten. Daarmee vermeden zij het (kleine) risico op een miskraam die als gevolg van een dergelijk onderzoek kan ontstaan (22). Voor vrouwen jonger dan 36 jaar wordt door middel van het screenend serumonderzoek de indicatiestelling voor chromosoomonderzoek als het ware opgerekt, waardoor dit onderzoek binnen hun bereik komt (nl. indien de DS-screening positief is). Feit is dat het risico op DS met toenemende leeftijd groter wordt. Gegeven de Nederlandse regelgeving lopen vrouwen met een leeftijd die de 36 jaar nadert daarom de grootste kans een niet opgemerkte DS-zwangerschap te hebben. Van hen zou gezegd kunnen worden dat het verstandig is dat zij zich aanmelden voor een DS-screeningsonderzoek. Onze resultaten ondersteunen dat. Of men zo ver zou moeten gaan aan alle zwangere vrouwen een screenend serumonderzoek naar DS en NBD aan te bevelen is veel minder helder, en hangt behalve van persoonlijke motieven ook sterk af van de sociaal-ethische en economische opvattingen zoals die in ons land bestaan.

Dankbetuiging

Hartelijk danken wij M.D. Kloosterman, gynaecoloog, voor het kritisch doornemen van het manuscript en Mw. J. van Roij voor het uitvoeren van de telefonische follow-up.

Literatuur

1. Noble J. Natural history of Down's syndrome: a brief review for those involved in antenatal screening. *J Med Screen* 1998; 5: 172-177.
2. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988; 297: 883-887.
3. Evans MI, O'Brein JE, Dvorin E, Johnson MP. Biochemical screening. *Curr Op Obstet Gynaecol* 1994; 6: 453-458.
4. Cuckle H. Established markers in second trimester maternal serum. *Early Hum Dev* 1996; 47 Suppl: 27-29.
5. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341: 461-467.
6. Beekhuis JR, Mantingh, de Wolf BTHM, van Lith JMM, Breed, ASPM. Serumscreening van zwangeren op foetale neurale-buisdefecten en Down-syndroom; eerste ervaringen in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1303-1307.
7. Kriek R, Korenromp MJ, Christiaens GCML, Bruinse HW. Screening op foetale neuralebuisdefecten. *Med Contact* 1994; 49: 321-324.
8. Wildhagen MF, Christiaens GCML, Habbema JDF. Serumscreening bij zwangeren voor Down-syndroom en open neurale-buisdefecten; toetsing aan de Gezondheidsraad-criteria voor genetische screening. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 85-89.

9. Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 957-962.
10. Steegers EAP, Thomas CMG, de Boo TM, Knapen MFCM, Merkus JMWM. Klinisch-chemische referentiewaarden in de zwangerschap. Elsevier/Bunge, Maarssen 1999: hfdst.8
11. Van Rijn M, Christiaens GCML, van der Schouw YT, Hagenaars AM, de Pater JM, Visser GH. Maternale serum-screening op Down-syndroom en neuralebuisdefecten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 409-415.
12. Kulch P, Keener S, Matsumoto M, Crandall BF. Racial differences in maternal serum human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol levels. *Prenat Diagn* 1993; 13: 191-195.
13. Kramer RL, Yaron Y, O'Brein JE, et al. Effect of adjustment of maternal serum alpha-fetoprotein levels in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med Genet* 1998; 13: 176-178.
14. Bartels I, Hoppe-Sievert B, Bockel B, Herold S, Caesar J. Adjustment formulae for maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated oestriol to maternal weight and smoking. *Prenat Diagn* 1993; 13: 123-130.
15. Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE, Canick JA, Wald NJ, Kennard A. Cigarette smoking and levels of maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol and hCG: impact on Down syndrome screening. *Obstet Gynaecol* 1993; 81:675-678.
16. Palomaki GE, Haddow JE, Knight, et al. Risk-based prenatal screening for trisomie 18 using alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin. *Prenat Diagn* 1995; 15: 713-723.
17. Kamerbeek LI, Roelofsen EEC, Beekhuis JR, Tijnstra T, Mantingh. Hoe vrouwen omgaan met de uitslag van maternale-serumscreening op foetale neuralebuisdefecten en Down-syndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1308-1311.
18. De Beaufort ID. Van blijde naar bezorgde verwachting? Enkele ethische vragen naar aanleiding van de triplettest. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 2024-2025.
19. Tijnstra T, Bosboom GJM, Bouman K. Ervaringen van vrouwen die besloten de zwangerschap uit te dragen na de diagnose 'Down-syndroom'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 2104-2107.
20. Van Diem MT, Tijnstra T, Verschuuren-Bemelmans CC, Cornel MC. Het recht om te weten. *Med Contact* 2000; 55: 1065-1066.
21. Storm JR. Kernpunten van de Wet op het Bevolkingsonderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 35: 1776-1778.
22. Kornman LH, Beekhuis JR, Mantingh A, Morssink LP. Serumscreening voor foetale Down-syndroom bij zwangeren met een leeftijdsindicatie voor prenatale diagnostiek: minder amniocentesen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 139: 1840-1844.

Summary

Results of five year serum screening of pregnant women on Down syndrome and neural tube defects.

Janssens PMW and Beumer R. Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 149-155.

During 5 years of serum screening on Down syndrome (DS) and neural tube defects (NTD), more than 2000 pregnant women have been investigated. Women requesting complete DS+NTD screening had a median age of 35 years. The false-positive rate over all ages of the DS-screening program was 10.9%, which is in accordance with the relatively high age of the pregnant women. Six pregnancies with DS were discovered by serum screening, one pregnancy with DS was missed. This suggests an acceptable sensitivity of the DS-screening program, comparable to other programs which make use of AFP and hCG. Two pregnancies with NTD were discovered by serum screening, but three were not and babies with NTD were born. Our results suggest that for women with an age around 35 years, who in The Netherlands are considered too young for chromosome investigation just because of age (the limit is 36 years), it is wise to ask for DS-serum screening. In contrast, the reliability of the serum screening for NTD seems questionable.

Key-words: Down syndrome; neural tube defects; serum screening; alpha fetoprotein; AFP; hCG.