

KNOV-standpunt

*Auteur:
A. de Jonge*

KONINKLIJKE NEDERLANDSE
ORGANISATIE VAN VERLOSKUNDIGEN



Prenatale Diagnostiek

Colofon

Deze uitgave maakt deel uit van de publicaties van de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV). Het standpunt is tot stand gekomen met de projectsubsidie Kwaliteit in samenwerking 2002-2005, toegekend door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Het standpunt is een uitgave van de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen. Bij het standpunt hoort tevens een praktijkkaart.

Ank de Jonge

(c) Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen, mei 2005
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de KNOV.

Druk: Ovimex Grafische Bedrijven Deventer

Alle publicaties zijn te bestellen bij:
KNOV
Postbus 18
3720 AA Bilthoven
Tel: 030 2294299
Fax: 030 2294162
E-mail: info@knov.nl

KNOV-standpunt Prenatale Diagnostiek

Voorwoord

De ontwikkelingen op het gebied van prenatale diagnostiek gaan snel en er is steeds meer mogelijk. Verloskundigen willen daarom meer duidelijkheid over de vereiste zorgverlening rond prenatale diagnostiek. Dit standpunt voorziet in deze behoefte.

Landelijk wordt verschillend met de indicaties voor prenatale diagnostiek omgegaan. Veel experts zijn daarom om advies gevraagd. Vertegenwoordigers van de volgende instellingen en beroepsgroepen hebben commentaar gegeven op eerdere conceptversies:

- alle klinisch-genetische centra in Nederland;
- gynaecologen;
- Inspectie voor de Volksgezondheid;
- Landelijke Werkgroep Preconceptiezorg;
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG);
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG): Werkgroep Prenatale Diagnostiek en bestuur;
- opleidingen Verloskunde;
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM);
- Sylvius Laboratorium, Afdeling Hemoglobinopathieën, Leiden;
- Vereniging Klinische Genetica Nederland;
- Vereniging van Samenwerkende Ouder en Patiënten Verenigingen (VSOP);
- verloskundigen.

De opmerkingen kwamen niet altijd met elkaar overeen en waren soms zelfs tegenstrijdig. Niet alle adviezen zijn daarom overgenomen. Na afweging van de verschillende argumenten zijn keuzes gemaakt. De KNOV is de commentatoren erg dankbaar voor de tijd en energie die zij hebben besteed aan het verbeteren van het standpunt.

De Verloskundigen Adviesraad Standaarden (VAS) is blij u het eindresultaat te kunnen presenteren.

KNOV-standpunten hebben als doel verloskundigen te adviseren in het bepalen van hun verloskundig beleid rondom een actueel onderwerp. De KNOV formuleert standpunten wanneer een snelle stellingname gewenst is als reactie op recente ontwikkelingen in de verloskunde. Afhankelijk van de op dat moment beschikbare wetenschappelijke onderbouwing is een standpunt gebaseerd op wetenschappelijke informatie en/of consensus in de beroepsgroep. Per standpunt zal de mate van onderbouwing beschreven worden.

Dit KNOV-standpunt is opgesteld door Ank de Jonge en vastgesteld door het KNOV-bestuur. Het is geldig tot mei 2008.

Bilthoven mei 2005.

Inhoudsopgave

1. Aanbevelingen	1
1.1. Algemene aandachtspunten met betrekking tot prenatale diagnostiek	1
1.2. Checklist voor het vaststellen van een indicatie voor prenatale diagnostiek	1
1.3. Vervolgacties na consult	2
1.4. Organisatorische aspecten	2
2. Inleiding	3
2.1. Aanleiding	3
2.2. Afbakening van het onderwerp	3
2.3. Onderbouwing	4
3. Vormen van prenatale diagnostiek	5
3.1. Genotypering	5
3.2. AFP (alfafoetoproteïnegehalte) bepaling in vruchtwater (na amniocentese) ^{9;16}	6
3.3. Biochemisch onderzoek (na amniocentese, chorionvillusbiopsie of cordocentese)	7
3.4. Geavanceerd ultrageluidonderzoek (structurele echoscopie) in een tertiair centrum	7
4. Indicaties voor prenatale diagnostiek	9
5. Indicaties voor dragerschapsonderzoek	11
5.1. Recidiverende miskramen	11
5.2. Consanguïniteit (bloedverwantschap)	13
6. Het vaststellen van een verhoogde kans op erfelijke aandoeningen	15
6.1. Obstetrische en algemene anamnese	15
6.2. Familie-anamnese	16
6.3. Bevindingen tijdens de zwangerschap	17
7. Aandachtspunten bij aanbieden van prenatale diagnostiek	19
7.1. Geen garantie voor een gezond kind	19
7.2. Het doel van voorlichting geven over prenatale diagnostiek (informed choice) ³¹	19
7.3. Het belang van vrije keuze	19
7.4. Het belang van goede informatie	19
7.5. Relatie met prenatale screening	20

8. Organisatie en samenwerking	21
8.1. Preconceptioneel advies	21
8.2. Vroege anamnese belangrijk	21
8.3. Waar wordt prenataal onderzoek verricht?	21
8.4. Verwijzing	21
8.5. Karyotypering	22
8.6. Regionale afstemming	22
8.7. Vragen om advies	22

Bijlagen

1. Voorbeeld stamboom cystische fibrose (CF)

2. Informatiebronnen

Referentielijst

1. Aanbevelingen

1.1. Algemene aandachtspunten met betrekking tot prenatale diagnostiek

- a. Door informatie op een niet-directieve manier te geven creëert de verloskundige een klimaat waarin aanstaande ouders hun eigen keuze kunnen maken.
- b. De verloskundige geeft aanstaande ouders voldoende informatie om een bewuste keuze te kunnen maken, maar ook weer niet te gedetailleerd als zij daar geen prijs op stellen. Zij hebben recht op informatie, maar ook het recht om te kiezen voor niet-weten.
- c. De verloskundige geeft de mogelijkheden en beperkingen van de verschillende onderzoeken aan; een gezond kind kan nooit worden gegarandeerd.
- d. Alle vrouwen worden geïnformeerd over prenatale screening. Ook als een vrouw prenatale screening overweegt, blijft het afnemen van een goede anamnese belangrijk om een verhoogde kans op een kind met een aangeboren aandoening op te sporen.

1.2. Checklist voor het vaststellen van een indicatie voor prenatale diagnostiek

- a. De verloskundige inventariseert bijzonderheden in de obstetrische en algemene anamnese. Zoals: leeftijd vanaf 36 jaar in de 18^e week van de zwangerschap, eerder kind met aangeboren aandoeningen, recidiverende miskramen, blootstelling aan schadelijke stoffen/medicatie voor of tijdens de zwangerschap, diabetes, bepaalde infecties.
- b. De verloskundige stelt eventuele verwantschap tussen de aanstaande ouders vast. In dit geval vraagt de verloskundige goed door op de aandoeningen in het gemeenschappelijke deel van de familie. Tevens biedt zij/hij een consult bij de klinisch-geneticus aan. Dragerschapsonderzoek naar CF of HbP, afhankelijk van de etnische afkomst, kan worden overwogen.
- c. De verloskundige gaat na of er in de familie van één van de aanstaande ouders aangeboren aandoeningen voorkomen. Denk aan: doodgeboren en jong overleden kinderen, kinderen die achter zijn gebleven in ontwikkeling, Down-syndroom, een open rug, taaislijmziekte, spierziekten, de ziekte van Huntington, aangeboren hartafwijkingen en erfelijke bloedarmoede.
- d. De verloskundige vraagt in eerste instantie naar aandoeningen bij broers en zussen en hun kinderen, ouders, broers en zussen van ouders en hun kinderen en grootouders. Indien er aandoeningen voorkomen vraagt de verloskundige door of breder in de familie mensen de aandoening hebben of hadden.
- e. De verloskundige stelt bijzonderheden in deze zwangerschap vast die een aanleiding vormen voor prenatale diagnostiek. Denk aan: een verhoogde kans na kansberekenende testen of bijzonderheden bij de verloskundige controle of bij een echo.
- f. Indien er (mogelijk) een verhoogde kans bestaat op aangeboren aandoeningen, gaat de verloskundige na in hoeverre de aanstaande ouders geïnformeerd willen worden over prenatale diagnostiek.
- g. Bij het vermoeden op aangeboren aandoeningen in de familie maakt de verloskundige een stamboom.
- h. De verloskundige informeert de aanstaande ouders over een eventueel verhoogde kans (zie tabel 2) en bespreekt met hen verwijzing voor erfelijkheidsadvisering of prenatale diagnostiek.
- i. De verloskundige geeft informatiemateriaal mee, zoals folders, adressen van relevante websites of video's.

- j. De verloskundige noteert op de zwangerschapskaart dat erfelijkheidsadvisering en prenatale diagnostiek besproken zijn en welke keuzes de aanstaande ouders gemaakt hebben, ook als zij niet geïnformeerd willen worden.

1.3. Vervolgacties na consult

- a. De verloskundige wijst de zwangere en haar partner erop om direct contact op te nemen als zij (na overleg met de familie) belangrijke aanvullende informatie hebben en niet te wachten tot het volgende consult.
- b. Bij twijfel over het bestaan van een indicatie voor prenatale diagnostiek neemt de verloskundige contact op met een klinisch-genetisch centrum. Bij vragen over de gevolgen van blootstelling aan schadelijke stoffen, waaronder medicatie, overlegt de verloskundige met de TIS van het RIVM.
- c. De verloskundige noteert op de zwangerschapskaart met wie is overlegd en welk advies is gegeven.
- d. Afhankelijk van de indicatie verwijst de verloskundige naar een afdeling voor prenatale diagnostiek, een klinisch-genetisch centrum of de huisarts.
- e. Bij een indicatie voor karyotypering (na tenminste 2 miskramen) kan de verloskundige verwijzen, een labformulier meegeven of bloed afnemen en opsturen.

1.4. Organisatorische aspecten

- a. Rond 8 weken amenorroeduur (of bij het eerste contact) inventariseert de verloskundige of er mogelijk sprake is van een verhoogd risico op aangeboren aandoeningen, bij voorkeur door een vroege intake. Als de intake later plaatsvindt: tenminste telefonisch de anamnese afnemen.
- b. Na een tweede miskraam bespreekt de verloskundige de mogelijkheid van dragerschapsonderzoek.
- c. De verloskundige maakt regionaal goede afspraken met de afdelingen prenatale diagnostiek, klinisch-genetische centra en huisartsen over overleg en verwijzing. Bij vragen moet makkelijk overlegd kunnen worden.
- d. De verloskundige overlegt met huisartsen of zij vrouwen vroeg in de zwangerschap willen verwijzen of zelf de anamnese willen afnemen om een indicatie voor prenatale diagnostiek vast te stellen.

2. Inleiding

2.1. Aanleiding

In Nederland heeft ongeveer 4% van de kinderen een aangeboren aandoening¹. Het blijkt dat hulpverleners op verschillende manieren een indicatie stellen voor prenatale diagnostiek. Er is behoefte aan meer eenduidigheid op dit gebied. Dit standpunt geeft verloskundigen een aantal handvatten voor het vaststellen van een verhoogde kans op aangeboren aandoeningen.

2.2. Afbakening van het onderwerp

Vrouwen met een verhoogde kans op een kind met een aangeboren aandoening krijgen prenatale diagnostiek aangeboden. Verloskundigen stellen een verhoogde kans met name vast op grond van de anamnese die bij de intake wordt afgenomen.

Dit standpunt behandelt achtereenvolgens de vormen van prenatale diagnostiek (H3), de indicaties voor prenatale diagnostiek (H4), de indicaties voor dragerschapsonderzoek (H5) en het vaststellen van een verhoogde kans op erfelijke aandoeningen (H6). Daarnaast wordt ingegaan op aandachtspunten bij het aanbieden van prenatale diagnostiek (H7) en organisatie en samenwerking met andere zorgverleners (H8). Er wordt niet ingegaan op verschillende kansberekenende testen om een verhoogd risico op aangeboren aandoeningen vast te stellen. Zie voor het standpunt van de regering over dit onderwerp box 1 en het voorlopige KNOV-standpunt prenatale screening².

In dit standpunt wordt gemakshalve uitgegaan van de situatie waarbij de partner van de zwangere de biologische vader van het kind is.

Box 1: Prenatale screening¹

Het kabinet heeft in juni 2004 het volgende standpunt ingenomen ten aanzien van prenatale screening:³⁶

- alle zwangeren moeten over kansbepalende testen geïnformeerd worden ongeacht of ze een verhoogde kans hebben op aangeboren aandoeningen.

- aan vrouwen van 36 jaar en ouder of met een medische indicatie anders dan leeftijd moeten kansbepalende testen **én** prenatale diagnostiek worden aangeboden.

Vrouwen onder 36 jaar betalen deze testen in principe zelf maar eventueel vervolg onderzoek wordt wel vergoed.

Volgens de Gezondheidsraad heeft de vroege serumscreening gecombineerd met de Nuchal Translucency (NT) meting in het eerste trimester de voorkeur voor het bepalen van de kans op een kind met Down-syndroom.³⁷ In sommige regio's zal alleen een tweede trimester screening aangeboden kunnen worden, de zogenaamde 'triple test', omdat de andere testen nog niet mogelijk zijn. Deze test is minder betrouwbaar voor de kansbepaling voor Down-syndroom dan de combinatietest.³⁷ Wel kan met deze test ook de kans bepaald worden op het krijgen van een kind met een neurale-buisdefect.³⁸

Nadere informatie van de staatssecretaris zal nog volgen over de tweede trimester screeningsecho. Op grond van de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) moeten vrouwen informatie krijgen als ze om een echo vragen. Die informatie betreft de mogelijkheden en beperkingen van deze echo.

Voor verdere informatie zie KNOV-standpunt prenatale screening op de KNOV-ledensite².

2.3. Onderbouwing

In 1996 hebben de Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica en Zorgverzekeraars Nederland een overeenkomst opgesteld waarin de indicaties zijn vastgesteld voor prenatale diagnostiek³. Deze indicaties zijn min of meer verwoord in de NVOG-richtlijnen Indicaties voor Prenatale Diagnostiek⁴ en Habituele abortus⁵ en in de NHG-standaarden Zwangerschap en Kraamperiode⁶ en Miskraam⁷. Via Zorgverzekeraars Nederland is informatie verkregen over de aanvullingen op deze overeenkomst sinds 1996. Bij de klinisch-genetische centra is advies ingewonnen over hoe in de praktijk met deze indicaties wordt omgegaan. Waar nodig zijn gegevens onderbouwd met aanvullende literatuur.

3. Vormen van prenatale diagnostiek^a

De volgende vormen van prenataal onderzoek zijn mogelijk^{9;11} (zie tabel 1):

Tabel 1a: Vormen van prenatale diagnostiek

1. **Genotypering (na chorionvillusbiopsie, amniocentese of cordocentese)^a**
 - Karyotypering (chromosoomonderzoek)
 - DNA-onderzoek (onderzoek naar gen-defecten)
 - Autosomaal dominante aandoeningen
 - Autosomaal recessieve aandoeningen
 - Geslachtsgebonden recessieve aandoeningen
 - Mitochondrieel DNA onderzoek
2. **AFP (alfafoetoproteïnegehalte) bepaling in vruchtwater (na amniocentese)**
3. **Biochemisch onderzoek (na amniocentese, chorionvillusbiopsie of cordocentese)**
4. **Geavanceerd ultrageluidonderzoek (structurele echoscopie) in een tertiair centrum**

Tabel 1b: Technieken voor afname foetaal materiaal¹⁹

1. **Chorionvillusbiopsie**
 - chorionvilli transcervicaal (via katheter) of transabdominaal (via naald) verkregen
 - tussen 10e en 12e zwangerschapsweek
 - 0,5% kans op een miskraam t.g.v. de procedure
2. **Amniocentese**
 - Vruchtwater abdominaal via naald verkregen
 - tussen 16e en 17e zwangerschapsweek
 - 0,3% kans op foetale sterfte t.g.v. de procedure
3. **Cordocentese**
 - foetaal bloed verkregen via aanprikken van de navelstreng
 - vanaf 18^e zwangerschapsweek
 - 1% tot 5% kans op foetale sterfte t.g.v. de procedure

3.1. Genotypering

Hieronder vallen chromosoomonderzoek en DNA-onderzoek naar gendefecten en mitochondrieel erfelijke aandoeningen. Het te onderzoeken materiaal wordt verkregen via een amniocentese (vruchtwaterpunctie), chorionvillusbiopsie (vlokkentest) of cordocentese (foetale bloedafname).

Karyotypering (chromosoomonderzoek)¹²

Men kan chromosoomafwijkingen op het spoor komen via microscopisch onderzoek. Voorbeelden van chromosoomafwijkingen zijn: een numerieke afwijking (monosomie, trisomie 21, trisomie 18, enz., waarbij het aantal chromosomen afwijkt), een deletie (waarbij een stukje chromosoom ontbreekt) of een translocatie (waarbij een stukje chromosoom is verplaatst naar een ander chromosoom).

Sommige afwijkingen aan de chromosomen zijn moeilijk te zien onder de microscoop. Met geavanceerde technieken, zoals fluorescentie in-situ-hybridisatie (FISH), kunnen deze beter zichtbaar gemaakt worden.

^a In de toekomst kan mogelijk ook prenatale diagnostiek worden uitgevoerd met foetale cellen die zich in maternaal bloed bevinden. Deze methode lijkt hoopvol maar moet verder ontwikkeld worden⁸.

DNA-onderzoek (onderzoek naar gen-defecten) ¹³

Een gen is een stukje DNA op een chromosoom (een autosoom of geslachtschromosoom) dat een erfelijke eigenschap bepaalt. Iemand is homozygoot voor een gen als de allelen van een chromosomenpaar identiek zijn en heterozygoot als ze verschillend zijn.

Het gaat in deze paragraaf om monogene aandoeningen, d.w.z. aandoeningen die door één gen bepaald worden. Deze aandoeningen worden overgeërfd via Mendeliaanse overervingspatronen.

Multifactoriële aandoeningen komen veel vaker voor ¹⁴. Bij deze aandoeningen spelen naast verschillende genen ook omgevingsfactoren een rol. De herhalingskansen zijn veel lager. Een voorbeeld is spina bifida.

Autosomaal dominant

Een autosomaal dominante aandoening is een aandoening die veroorzaakt wordt door één afwijkend allel op een chromosomenpaar (heterozygotie). In een stamboom van een familie valt vaak op dat het ziektebeeld zich meerdere malen en in opeenvolgende generaties voordoet, waarbij de ernst van de aandoening kan wisselen (variabele expressie). Mensen met de aandoening geven deze aan gemiddeld de helft van hun kinderen door. Een voorbeeld is de ziekte van Huntington.

Autosomaal recessief

Bij een autosomaal recessieve aandoening treedt de aandoening alleen op als beide allelen afwijkend zijn (homozygotie). De ouders van iemand met zo'n aandoening zijn zelf meestal gezonde dragers. Als beide aanstaande ouders drager zijn heeft hun kind gemiddeld 25% kans om de aandoening te krijgen. Deze aandoeningen komen met name binnen een gezin voor, en komen vaker voor bij consanguïteit (bloedverwantschap tussen de ouders). Voorbeelden zijn cystische fibrose en hemoglobinopathieën ^{10;13}. Wanneer beide allelen van een gen een verschillende afwijking hebben, spreekt men ook vaak van homozygotie. Eigenlijk is er in dit geval echter sprake van samengestelde heterozygotie. Een voorbeeld is een combinatie van sikkelcelziekte en β -thalassemie ¹⁰.

Geslachtsgebonden recessief

Een recessief geslachtsgebonden aandoening wordt veroorzaakt door een genafwijking op het X-chromosoom. Vrouwelijke dragers van deze afwijking zijn zelf meestal niet aangedaan, maar hun zonen hebben 50% kans om de aandoening te krijgen en hun dochters hebben 50% kans om draagster te zijn. Voorbeelden zijn hemofilie en de spierdystrofie van Duchenne. Deze aandoeningen slaan soms een generatie over wanneer alleen draagsters in één generatie voorkomen.

Mitochondrieel DNA-onderzoek

Mitochondriën zijn celonderdeeltjes die betrokken zijn bij de energie-stofwisseling in de cel ¹⁵. Afwijkingen van het DNA in de mitochondriën kunnen leiden tot bijvoorbeeld bepaalde spierziekten en defecten in de ademhalingsketen. Deze aandoeningen kunnen spontaan ontstaan of worden overgeërfd via de eicel van de moeder. De verschijnselen hangen af van de verhouding normaal/gemuteerd DNA in de mitochondriën ¹⁶.

3.2. AFP (alfafoetoproteïnegehalte) bepaling in vruchtwater (na amniocentese) ^{9;16}

Bij open neurale-buisdefecten kan het eiwit AFP doorleken vanuit foetale bloedvaten via aan vruchtwater blootgestelde hersen- of ruggenmergoppervlakten. In het vruchtwater wordt dan een verhoogd AFP-gehalte gevonden. Het is niet mogelijk via een vlokentest het AFP-gehalte te bepalen.

3.3. Biochemisch onderzoek (na amniocentese, chorionvillusbiopsie of cordocentese)^b

Sommige erfelijke stofwisselingsziekten kunnen worden opgespoord door biochemische analyse van foetaal materiaal. Een voorbeeld is de ziekte van Pompe¹⁷.

Steeds vaker wordt echter DNA-onderzoek verricht voor het opsporen van stofwisselingsziekten. Dit komt doordat van een toenemend aantal van deze ziekten bekend is welke genetische afwijking eraan ten grondslag ligt¹¹.

3.4. Geavanceerd ultrageluidonderzoek (structurele echoscopie) in een tertiair centrum

Het betreft hier geavanceerd ultrageluidonderzoek dat in een tertiair centrum wordt verricht. Door middel van dit onderzoek in de 18^e tot 21^e week van de zwangerschap kunnen structurele aandoeningen zoals neurale-buisdefecten, hart- en nierafwijkingen worden opgespoord^{11;18}. Er is alleen een indicatie voor zo'n ultrageluidonderzoek als er sprake is van een verhoogde kans op een aandoening die met echoscopie te zien is.

Mogelijk krijgen alle zwangeren in de toekomst een routine tweede trimester echo aangeboden, maar dat is geen geavanceerd ultrageluidonderzoek zoals hier bedoeld.

^b De vroege en tweede trimester serumscreening vallen ook onder de noemer biochemisch onderzoek. Deze testen worden in dit standpunt echter niet besproken.

4. Indicaties voor prenatale diagnostiek

In tabel 2 staan de indicaties vermeld voor prenatale diagnostiek^{3;4;6;11;19}.

Bij een verhoogde kans op een neurale-buisdefect is er in bepaalde gevallen een indicatie voor zowel een AFP-bepaling in vruchtwater als voor geavanceerd ultrageluidonderzoek. Welk onderzoek wordt gedaan, is afhankelijk van het beleid in de diverse centra en van de keuze van de zwangere. Vaak gaat de voorkeur uit naar ultrageluidonderzoek eventueel in combinatie met een AFP-bepaling. Na een AFP-bepaling wordt altijd ultrageluidonderzoek verricht.

Het voordeel van vruchtwateronderzoek is dat tevens naar chromosoomafwijkingen kan worden gezocht. Er is wel een klein risico (0,3%) op het veroorzaken van een miskraam en gesloten neurale-buisdefecten worden vrijwel niet gevonden. Ultrageluidonderzoek daarentegen is niet invasief en ook gesloten neurale-buisdefecten kunnen opgespoord worden. Daarnaast kan de zwangere ook voor een *triple test* kiezen (zie box 1, pagina 3).

Tabel 2: Indicaties voor prenatale diagnostiek

Indicaties voor prenatale genotypering^a (na amniocentese, chorionvillusbiopsie of cordocentese)

- Zwangere die in de 18^e week van de zwangerschap 36 jaar of ouder is
- Zwangere bij wie op een andere erkende indicatie al vruchtwater of chorionvillismateriaal afgenomen is (bijvoorbeeld voor biochemisch onderzoek)
- Zwangere of partner is drager van een chromosoomafwijking
- Zwangere bij wie door middel van ultrageluidonderzoek aanwijzingen zijn gevonden voor een foetale misvorming die kan berusten op een genoomafwijking
- Zwangere of partner met een eerder kind of vrucht (na tenminste 16 weken zwangerschap) met een (klinisch-genetisch aannemelijk gemaakte) chromosoomafwijking
- Zwangere bij wie in een eerdere graviditeit een chromosomaal afwijkende vrucht is vastgesteld door middel van prenatale genotypering
- Zwangere of partner met een verhoogde kans op een kind met een autosomaal dominant, autosomaal recessief of X-chromosomaal overervende aandoening
- Zwangere met een mitochondrieel erfelijke aandoening, zoals bepaalde spierziekten
- Zwangere die op grond van kansbepalende testen een verhoogd risico heeft op een kind met Down-syndroom
- Zwangere bij wie op grond van echoscopisch onderzoek een chromosoomafwijking of gen-defect bij de foetus wordt vermoed
- Zwangerschap via ICSI

Indicaties voor bepaling van AFP in vruchtwater en/of geavanceerd ultrageluidonderzoek

- Een eerder kind met een neurale-buisdefect^b
- Zwangere of partner heeft een neurale-buisdefect^b
- Gebruik van geneesmiddelen waarvan wordt vermoed dat zij een neurale-buisdefect kunnen veroorzaken, met name anti-epileptica (valproaat en carbamazepine)
- Zwangere met een reeds voor de zwangerschap bestaande diabetes mellitus
- Een verhoogde kans op een neurale-buisdefect op grond van kansbepalende testen

Overige indicaties voor bepaling van AFP in vruchtwater (na amniocentese)

- Zeldzame aandoeningen die met AFP in het vruchtwater te detecteren zijn
- Als op een andere geldige indicatie amniocentese is verricht

Overige indicaties voor geavanceerd ultrageluidonderzoek

- Ouder, broer of zus van de zwangere of partner heeft een neurale-buisdefect
- Meerdere verderegraads familieleden hebben een neurale-buisdefect
- Bekend verhoogd risico op een bepaalde aangeboren afwijking of samenstel van afwijkingen
- Blootstelling aan schadelijke stoffen tijdens de zwangerschap waaronder teratogene medicijnen, harddrugs
- Zwangerschap via ICSI
- Vermoeden op structurele afwijking(en) bij verloskundige controle of echo

Indicaties voor prenataal biochemisch onderzoek (na amniocentese, chorionvillusbiopsie of cordocentese)

- Verhoogd risico op een kind met een erfelijke, detecteerbare stofwisselingsziekte zoals de ziekte van Pompe

^aOnder prenatale genotypering wordt verstaan: alle chromosoom- en DNA-onderzoek aan een ongeboren vrucht of aan materiaal van de ongeboren vrucht, waaronder vruchtwater en chorioncellen³.

^bOnder neurale-buisdefecten wordt mede verstaan een spina bifida occulta met minimaal twee open wervelbogen³.

5. Indicaties voor dragerschapsonderzoek

Bij een verhoogde kans op bepaalde erfelijke aandoeningen kunnen de aanstaande ouders op dragerschap worden getest. Twee voorbeelden van dragerschapsonderzoek worden nader toegelicht, namelijk na twee of meer miskramen en bij consanguïniteit.

Tabel 3: Indicaties voor dragerschapsonderzoek bij de aanstaande ouders

Deze testen worden bij voorkeur preconceptioneel verricht
Indien het onderzoek niet heeft plaatsgevonden in de preconceptionele periode, wordt dit alsnog prenataal aangeboden

1. Karyotypering (via bloedafname)

Karyotypering van vrouw en haar partner na twee of meer miskramen (hoeven niet opeenvolgend te zijn)
Vastgesteld dragerschap bij één van de ouders is een indicatie voor genetische counseling en prenatale diagnostiek

2. Hematologisch HbP onderzoek (via bloedafname) te overwegen in geval van:

Consanguïniteit bij aanstaande ouders afkomstig uit:

Afrika (o.a. Marokko, Algerije, Egypte, Somalië, Ghana)

Caribische gebied (o.a. Suriname, Curaçao, Nederlandse Antillen)

Middellandse-Zeegebied (o.a. Turkije, Italië, Griekenland, Cyprus, voormalig Joegoslavië)

Midden Oosten (o.a. Libanon, Saoedië Arabië, Iran, Irak)

Azië (o.a. Indonesië, China, India, Sri Lanka)

Vrouw en eventueel partner worden onderzocht op hemoglobinoopathiën (HbP)-dragschap. Vastgesteld dragerschap bij beide ouders is een indicatie voor prenatale diagnostiek.

3. DNA-onderzoek (via bloedafname of monster van wangslijmvlies) te overwegen in geval van:

Consanguïniteit bij aanstaande ouders afkomstig uit Noord-Europa

Vrouw en eventueel partner worden onderzocht op dragerschap cystische fibrose (CF). Vastgesteld dragerschap bij beide ouders is een indicatie voor prenatale diagnostiek.

5.1. Recidiverende miskramen

Ongeveer de helft van alle miskramen is het gevolg van chromosoomafwijkingen, waarvan de meeste toevallig zijn ontstaan²⁰. Het herhalingsrisico bij toevallige chromosoomafwijkingen is waarschijnlijk laag²⁰. Na één miskraam wordt daarom geen onderzoek naar chromosoomafwijkingen aangeboden⁵.

Na twee of meer miskramen wordt aan de zwangere en haar partner karyotypering via een bloedtest aangeboden om een eventuele gebalanceerde translocatie op te sporen^{3;5;7}.

Box 2: Gebalanceerde translocatie

Bij een translocatie is een stukje chromosoom verplaatst naar een ander chromosoom. Iemand ondervindt zelf meestal geen gevolgen van een gebalanceerde translocatie, omdat de juiste hoeveelheid erfelijk materiaal wel aanwezig is. Een drager van zo'n translocatie kan aan een kind het volgende doorgeven:

- twee normale chromosomen (het kind is gezond en geen drager)
- een gebalanceerde translocatie (het kind is gezond maar zelf ook weer drager)
- een ongebalanceerde translocatie (het kind heeft de aandoening)

In het laatste geval kan de zwangerschap opnieuw eindigen in een miskraam of leiden tot de geboorte van een kind met multiple congenitale afwijkingen.

De kans op het krijgen van een kind met een chromosoomafwijking hangt af van de aard van de translocatie en kan variëren van 1 tot 20% (en is in zeldzame gevallen hoger)⁴³. Dragerschap is tijdens de zwangerschap een indicatie voor invasieve prenatale diagnostiek.

Zo'n gebalanceerde translocatie wordt na twee of meer miskramen bij 4-6% van de paren bij één der partners gevonden²⁰. Dit is tenminste 10 keer zo vaak als in de algemene populatie. Daarbij maakt het niet uit of een paar naast meerdere miskramen ook gezonde kinderen heeft gehad. In geval van dragerschap wordt de translocatie immers niet altijd ongebalanceerd doorgegeven. Overigens zal door middel van karyotypering van de ouders in circa 95% van de gevallen dus geen oorzaak worden gevonden voor de miskramen.

Het verdient de voorkeur om onderzoek te verrichten vóór een eventuele volgende zwangerschap. Er is dan minder tijdsdruk, het paar heeft ook meer keuzemogelijkheden als dragerschap wordt vastgesteld. Behalve voor prenatale diagnostiek of pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD)^c kunnen zij ervoor kiezen om af te zien van een zwangerschap. Ook kunnen de ouders kiezen voor adoptie of kunnen zij de kans op een kind met een aangeboren aandoening accepteren. Tevens is in-vitro fertilisatie (IVF) met een donoreicel of donorzaad een mogelijkheid¹¹.

Als nog geen onderzoek is verricht en de vrouw opnieuw zwanger is, dan biedt de verloskundige aan om alsnog met spoed de karyotypering te laten uitvoeren. Een spoed chromosoomonderzoek duurt maximaal enkele weken.

Na drie of meer miskramen overlegt de verloskundige met de cliënt of zij verwezen wil worden voor een consult bij de gynaecoloog⁵. Deze kan onderzoek doen naar pathologie die mogelijk ten grondslag ligt aan de miskramen, zoals de aanwezigheid van immunologische factoren. In veel gevallen wordt echter geen oorzaak gevonden of is het nut van een eventuele behandeling nog niet bewezen^{5,7}.

Na het optreden van één, twee of drie miskramen is de kans dat de volgende zwangerschap weer eindigt in een miskraam respectievelijk 16%, 25% en 45%²¹. De kans op een goed verlopende zwangerschap is dus respectievelijk 84%, 75% en 55%. Naarmate vrouwen ouder worden neemt de kans op een miskraam toe²². Recidiverende miskramen zijn geen reden voor zwangerschapsbegeleiding in de tweede lijn.

^c PGD is een bijzondere vorm van prenatale diagnostiek. Embryo's, verkregen via IVF, worden getest op erfelijke aandoeningen en daarna teruggeplaatst.

5.2. Consanguïniteit (bloedverwantschap)

Als aanstaande ouders familie van elkaar zijn is het van belang dat de verloskundige de familie-anamnese zorgvuldig afneemt, met name voor wat betreft het gemeenschappelijke deel van de familie.

De kans op een kind met een genetische aandoening in een neef-nicht relatie is 7-8%, ongeveer twee keer zo groot als in de algemene populatie mits verder in de familie geen aangeboren aandoeningen en geen consanguïniteit voorkomen.^{1;23} Kinderen van een achterneef en achternicht hebben tot 5% kans¹. Met name de kans op autosomaal recessieve aandoeningen is groter. In een neef-nicht relatie komen deze tien keer zo vaak voor als in de algemene populatie²⁴.

Afhankelijk van de etnische afkomst van de aanstaande ouders is er een verhoogde kans op aandoeningen die in de betreffende etnische groep veel voorkomen.

In mensen van Noord-Europese oorsprong is dit cystische fibrose (CF).

Hemoglobinopathieën (HbP) komen veel voor in Afrika, het Caribische gebied, het Middellandse-Zeegebied, het Midden Oosten en Azië^{10,39}. In bijvoorbeeld Mediterrane landen en in Engeland worden zwangere vrouwen die uit deze gebieden afkomstig zijn gescreend op HbP-dragerschap^{39,40}. In ons land is nog discussie over de wenselijkheid van screening op HbP-dragerschap^{41,42}.

Gezien de verhoogde kans bij consanguïniteit kan screening in dit geval wel worden overwogen.

Dragers van cystische fibrose worden opgespoord via bloed- of wangslijmvliesonderzoek.

Dragerschap van hemoglobinopathieën (sikkelcelziekte en thalassemie) wordt door bloedonderzoek vastgesteld¹⁰. Het bloed wordt onderzocht door middel van prenataal hematologisch laboratorium onderzoek (HPLC) of Hb-electroforese. Bij een afwijkende uitslag is nader bloedonderzoek nodig ter bevestiging van de diagnose. Zo wordt het vermoeden op dragschap van sikkelcelziekte bevestigd door een sikkelceltest.

Als beide ouders drager zijn van een HbP is dat een indicatie voor foetaal DNA-onderzoek.

Gezien de controverse over dit onderwerp kan regionaal het beleid bij consanguïniteit verschillen. De verloskundige biedt de aanstaande ouders een consult aan bij de klinisch-geneticus voor verdere counseling. Het is daarbij niet van belang in welke mate de ouders verwant aan elkaar zijn.

6. Het vaststellen van een verhoogde kans op erfelijke aandoeningen

Op grond van de obstetrische, algemene of familie-anamnese bepaalt de verloskundige of er mogelijk een verhoogde kans bestaat op een kind met een aangeboren aandoening. Bij twijfel wordt met de klinisch-geneticus overlegd. Een verhoogde kans kan een indicatie voor prenatale diagnostiek zijn. Daarnaast kunnen bevindingen tijdens de zwangerschap aanleiding zijn voor het aanbieden van prenatale diagnostiek.

6.1. Obstetrische en algemene anamnese

Leeftijd van de moeder

Met het toenemen van de maternale leeftijd neemt de kans op een kind met een chromosomale aandoening toe¹². Down-syndroom komt onder levendgeborenen het meest frequent voor. Als een vrouw tenminste 36 jaar is in de 18^e week van haar zwangerschap krijgt zij een amniocentese of chorionvillusbiopsie aangeboden. De zwangere kan ook in eerste instantie kiezen voor kansberekenende testen (zie box 1). Leeftijd is geen indicatie voor het aanbieden van geavanceerd ultrageluidonderzoek, omdat dit onderzoek weinig sensitief is; d.w.z. dat weinig kinderen met Down-syndroom worden geïdentificeerd.

Eerder kind met een chromosoomafwijking

Als één van de aanstaande ouders eerder een kind heeft gehad met een (waarschijnlijke) chromosoomafwijking, dan is er een indicatie voor amniocentese of chorionvillusbiopsie. Het kind of de vrucht moet tenminste 16 weken oud zijn geweest, tenzij een chromosoomafwijking vroeg in de zwangerschap is vastgesteld via prenatale genotypering. Als de chromosoomafwijking het Down-syndroom betreft, dan kan tevens in eerste instantie voor kansbepalende testen gekozen worden (zie box 1).

Eerder kind met een niet-chromosomale, aangeboren aandoening

Hierbij is het van belang om na te gaan om welke aandoening het gaat, wat de oorzaak is van die aandoening en of er sprake is van een verhoogd herhalingsrisico. Vaak is overleg met of verwijzing naar een klinisch-geneticus noodzakelijk om het eventuele herhalingsrisico vast te stellen en om te beoordelen of er een indicatie is voor prenatale diagnostiek.

Blootstelling aan schadelijke stoffen

Blootstelling aan schadelijke stoffen in het begin van de zwangerschap kan een indicatie zijn voor prenatale diagnostiek⁴. Of dit het geval is kan overlegd worden met de Teratologie Informatie Service (TIS) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Te denken valt aan het gebruik van medicijnen (al dan niet op recept), harddrugs of blootstelling aan gevaarlijke stoffen op het werk. Ook het gebruik van sommige stoffen in de preconceptieperiode kan foetale schade veroorzaken.

Als tijdens de zwangerschap geneesmiddelen zijn gebruikt die een neurale-buisdefect kunnen veroorzaken, zoals de anti-epileptica valproaat en carbamazepine²⁵, dan is er een indicatie voor geavanceerd ultrageluidonderzoek en tevens voor een AFP-bepaling in het vruchtwater. Dit geldt ook als de moeder diabetes mellitus heeft.

Een doorgemaakte infectie aan het begin van de zwangerschap, zoals toxoplasmose, kan een reden zijn om prenatale diagnostiek aan te bieden²⁶.

6.2. Familie-anamnese

Aangeboren aandoeningen in de familie van de zwangere of haar partner kunnen een indicatie zijn voor prenatale diagnostiek. Net als bij de obstetrische anamnese is ook hier de soort aandoening, de oorzaak en de mate van het eventuele herhalingsrisico van belang. Wederom zal vaak overleg met of verwijzing naar een klinisch-geneticus noodzakelijk zijn.

Naar welke aandoeningen wordt gevraagd?

Naast de algemene vraag of er erfelijke aandoeningen in één van beide families voorkomen is het zinvol te vragen naar doodgeboren en jong overleden kinderen en kinderen die speciaal onderwijs krijgen of kregen in verband met een tragere ontwikkeling. Bij een combinatie van een verstandelijke handicap en doodgeboorten en/of meerdere miskramen kan sprake zijn van een erfelijke chromosoomafwijking.

Omdat het genetisch karakter van bepaalde ziekten niet voor iedereen duidelijk is, kunnen een aantal voorbeelden genoemd worden, zoals: Down-syndroom, een open rug (spina bifida), taaislijmziekte (CF), spierziekten, de ziekte van Huntington, aangeboren hartafwijkingen en erfelijke bloedarmoede (HbP).

Hoe ver doorvragen?

In eerste instantie informeert de verloskundige naar aandoeningen bij broers en zussen en hun kinderen, ouders, broers en zussen van ouders en hun kinderen en grootouders. Als er aandoeningen voorkomen, wordt verder doorgevraagd om te achterhalen of er een duidelijk erfelijk patroon te herkennen valt. Extra aandacht is vereist bij consanguïteit (zie § 5.2).

In het algemeen is het risico op aangeboren aandoeningen, waarvan de meeste multi-factorieel zijn, groter naarmate deze dichterbij in de familie voorkomen. Toch kan ook bij een aandoening van een ver familielid sprake zijn van een verhoogd risico. Omdat wel het dragerschap wordt doorgegeven maar niet de aandoening, kunnen met name geslachtsgebonden recessieve aandoeningen en chromosomale translocaties generaties overslaan.

Familiegraden

Bij neurale-buisdefecten wordt de indicatie voor een vruchtwaterpunctie of structurele echo bepaald door de familiegraad waarin de aandoening voorkomt. De familiegraad wordt vanuit het ongeborn kind gezien; de aanstaande ouders en eventuele andere kinderen van de ouders zijn eerstegraads familieleden van het kind en bijvoorbeeld een zus van de vader is een tweedegraads familielid.

De populatiekans is ongeveer 1 op 700^{11;25} en deze kan verminderd worden door gebruik van foliumzuur rond de conceptie²⁷. Heeft een eerstegraads familielid een neurale-buisdefect, dan bedraagt het herhalingsrisico circa 2% en is er een indicatie voor een amiocentese en/of geavanceerd ultrageluidonderzoek^{11;16;44}.

Als het risico op een neurale-buisdefect tenminste een half procent is, wat overeenkomt met het voorkomen ervan bij één tweedegraads familielid, is er een indicatie voor geavanceerd ultrageluidonderzoek^{3;16}. Bij neurale-buisdefecten ‘verder weg’ in de familie bestaat alleen eventueel een indicatie voor geavanceerd ultrageluidonderzoek als het defect meerdere malen voorkomt. Voor andere indicaties, zoals hartafwijkingen, zijn de indicaties in relatie tot familiegraden niet omschreven^d.

^d Structurele afwijkingen kunnen onderdeel zijn van een syndroom. Dit is één van de redenen waarom overleg met een klinisch geneticus, ook bij aandoeningen breder in de familie, is aangewezen.

Stamboom

Als er aandoeningen in een familie voorkomen wordt een stamboom gemaakt van deze familie (zie bijlage 1). Dit vergemakkelijkt het gesprek met de aanstaande ouders en het overleg met een klinisch-geneticus. Belangrijk is te weten om welke aandoening(en) het precies gaat, welke familieleden zijn aangedaan en welk geslacht deze familieleden hebben. Ook kan het zinvol zijn om te weten welk geslacht de gezonde familieleden hebben. Zo zal een X-gebonden aandoening meestal alleen bij mannen voorkomen. Als er veel miskramen en/of doodgeboorten in een familie voorkomen kan dit wijzen op het voorkomen van een gebalanceerde translocatie en dus dragerschap van een chromosoomafwijking.

Hoe ver doorzoeken?

Een aangeboren aandoening is niet altijd erfelijk^{28;29}. Zo is Down-syndroom bij circa 1% van de mensen met deze afwijking het gevolg van een gebalanceerde translocatie van het chromosoom 21 bij één van de ouders²⁹. In alle andere gevallen gaat het om een niet-erfelijke aandoening (een ‘losse’ trisomie 21) of een spontaan opgetreden (‘de novo’) translocatie. Om te onderzoeken of het een erfelijke aandoening betreft wordt (als dit nog niet bekend is) karyotypering verricht bij het familielid met de aandoening.

Vaak is niet bekend of een aandoening bij een familielid erfelijk is. De verloskundige gaat na in hoeverre de aanstaande ouders zelf bezorgd zijn over de aandoening en nader onderzoek willen. Zij kunnen zelf via de eigen familie proberen te achterhalen of hier gegevens over bekend zijn, bijvoorbeeld bij de huisarts van het familielid, en met die informatie weer contact met de verloskundige opnemen. Als het familielid al is overleden, in het buitenland woont of er is geen contact meer, dan lukt het vaak niet om deze informatie boven tafel te krijgen. Met een klinisch-genetisch centrum kan worden overlegd of een verwijzing zinvol is^e.

Aanvullende belangrijke informatie

Vaak schiet mensen na het consult nog iets te binnen of komen na overleg met familieleden belangrijke gegevens aan het licht. De verloskundige adviseert de aanstaande ouders om in dat geval direct contact op te nemen en niet te wachten tot het volgende consult. Bij een indicatie voor prenatale diagnostiek is verwijzing immers zo vroeg mogelijk in de zwangerschap aangewezen.

6.3. Bevindingen tijdens de zwangerschap

Als op grond van kansberekenende testen een verhoogde kans op aangeboren aandoeningen is vastgesteld, wordt prenatale diagnostiek aangeboden.

Bevindingen tijdens verloskundige controles of ‘eenvoudige’ echoscopie kunnen aanleiding geven tot vermoedens van aangeboren aandoeningen. De verloskundige in de eerste lijn zal dan vaak verwijzen naar de tweede lijn voor nadere diagnostiek. Indien nodig wordt vanuit de tweede lijn verder doorverwezen naar een klinisch-genetisch centrum.

^e In het klinisch-genetisch centrum zal men alsnog proberen gegevens boven water te halen of de meest waarschijnlijke erfelijke aandoening onderzoeken. Eventueel wordt onderzoek aangeboden om dragerschap van een erfelijke chromosoomafwijking uit te sluiten.

7. Aandachtspunten bij aanbieden van prenatale diagnostiek

7.1. Geen garantie voor een gezond kind

Het is van belang te benadrukken dat geen enkel prenataal onderzoek een gezond kind kan garanderen. Afhankelijk van het type onderzoek wordt slechts naar enkele aandoeningen gezocht. Veel aandoeningen kunnen niet met prenatale diagnostiek worden opgespoord.

7.2. Het doel van voorlichting geven over prenatale diagnostiek (informed choice)³¹

De informatie over een verhoogde kans op een kind met een aangeboren aandoening maakt het aanstaande ouders mogelijk om weloverwogen keuzes te maken ten aanzien van prenatale diagnostiek. De aanstaande ouders moeten aan kunnen geven hoeveel informatie zij willen hebben en of zij van een eventueel aanbod van prenatale diagnostiek gebruik willen maken. Door informatie op een niet-directieve manier te geven scheidt de verloskundige een klimaat waarin de zwangere en haar partner zoveel mogelijk hun eigen keuzes kunnen maken³².

7.3. Het belang van vrije keuze

Als er (mogelijk) een indicatie bestaat voor prenatale diagnostiek naar een aandoening die niet te behandelen is, is het zinvol om dit vooraf duidelijk te maken. Als een dergelijke aandoening wordt vastgesteld kunnen mensen kiezen voor acceptatie van het kind of voor afbreking van de zwangerschap. Zwangeren en hun partners die nooit voor afbreking willen kiezen, zien daarom soms liever af van prenatale diagnostiek. Door eerst helder te krijgen hoe mensen hierin staan, kan de verloskundige voorkomen dat zij/hij een overdaad aan informatie geeft over testmogelijkheden waar de ouders helemaal geen behoefte aan hebben.

Wanneer bepaalde aandoeningen eenmaal geconstateerd zijn, zoals ernstige hartafwijkingen, kan de opvang van het kind direct na de bevalling goed geregeld worden. Aanstaande ouders moeten van deze mogelijkheden op de hoogte zijn om een weloverwogen keuze te kunnen maken.

De verloskundige probeert een evenwicht te vinden tussen het geven van voldoende informatie zonder mensen te belasten met een *information overload*³². Mensen hebben recht op informatie, maar kunnen ook kiezen voor het recht op niet-weten³⁷. Op de zwangerschapskaart wordt vermeld dat prenatale diagnostiek is besproken en waar de aanstaande ouders voor hebben gekozen.

7.4. Het belang van goede informatie

Als de aanstaande ouders prenatale diagnostiek overwegen, verwijst de verloskundige hen door naar een afdeling voor prenatale diagnostiek of een klinisch-genetisch centrum. Zij krijgen daar in een intakegesprek veel voorlichting over de prenatale diagnostiek.

Verloskundigen kunnen natuurlijk zelf de eerste, globale informatie geven. Informatiemateriaal zoals een brochure of een video kan een hulpmiddel voor mensen zijn om zich voor te bereiden.

Ook kan de verloskundige verwijzen naar diverse websites. Op deze sites is ook voor hulpverleners informatie te vinden over verschillende aandoeningen, testmogelijkheden en erfelijkheidsadvisering.

Op de sites van de verschillende patiëntenorganisaties is informatie te vinden van ervaringsdeskundigen over hoe het is om met een bepaalde aandoening te leven.

Via de verschillende websites kan doorgelinkt worden naar sites in buitenlandse talen. Daarnaast wordt ook op de cd-rom “In gesprek over geboorte” voor anderstalige zwangeren aandacht besteed aan prenatale diagnostiek. Zie ook bijlage 2.

7.5. Relatie met prenatale screening

Als een vrouw prenatale screening overweegt is het toch van belang goed na te gaan of zij een verhoogde kans heeft op een kind met een aangeboren aandoening. De aard van deze verhoogde kans kan de vrouw en haar partner beïnvloeden in hun keuze om wel of niet van het screeningsaanbod gebruik te maken. Daarnaast kan er op grond van de verhoogde kans een indicatie zijn voor een andere vorm van diagnostiek dan op grond van screening wordt aangeboden.

8. Organisatie en samenwerking

8.1. Preconceptioneel advies

Onderzoek naar dragerschap kan beter al voor de zwangerschap (preconceptioneel) plaatsvinden. Bij de nacontrole na een tweede miskraam wijst de verloskundige op de mogelijkheden van dragerschapsonderzoek.

8.2. Vroege anamnese belangrijk

Hoe vroeger in de zwangerschap een verhoogd risico op aangeboren aandoeningen wordt vastgesteld, hoe meer tijd de aanstaande ouders krijgen om keuzes te maken rond prenatale diagnostiek. Bovendien worden sommige onderzoeken vroeg in de zwangerschap verricht. Een chorionvillusbiopsie, bijvoorbeeld, wordt bij voorkeur gedaan tussen 10 en 12 weken amenorroeduur¹⁹. Het is daarom aan te bevelen om de intake al rond 8 weken amenorroeduur te laten plaatsvinden.

Wellicht kan dit probleem van tijdsdruk opgelost worden door de intake telefonisch af te nemen als zwangeren bellen om een afspraak te maken, eventueel aangevuld met het opsturen van informatiemateriaal en een vragenlijst.

8.3. Waar wordt prenataal onderzoek verricht?

Ziekenhuizen en instellingen mogen bepaalde verrichtingen alleen met een vergunning uitvoeren³³. Hieronder vallen prenataal chromosoomonderzoek, DNA-onderzoek, biochemisch onderzoek, het afnemen van foetaal materiaal en geavanceerd ultrageluidonderzoek.

De klinisch-genetische centra hebben een vergunning voor het uitvoeren van deze verrichtingen.

Ziekenhuizen kunnen (een deel van) deze verrichtingen uitvoeren als ze met een erkend klinisch-genetisch centrum een overeenkomst hebben afgesloten, waarin onder andere samenwerkingsafspraken en kwaliteitseisen staan vermeld. Op een afdeling prenatale diagnostiek van een tweedelijns ziekenhuis kan bijvoorbeeld wel foetaal materiaal worden afgenomen via een vruchtwaterpunctie of vlokkentest, maar dit materiaal wordt vervolgens voor onderzoek opgestuurd naar het klinisch-genetisch centrum.

Het hangt van de expertise van de gynaecologen op een afdeling voor prenatale diagnostiek af in hoeverre zij geavanceerd ultrageluidonderzoek kunnen verrichten. Bij gevonden afwijkingen wordt voor een second opinion vaak verwezen naar een klinisch-genetisch centrum.

8.4. Verwijzing

Een verloskundige kan rechtstreeks verwijzen voor de indicatie maternale leeftijd.

Officieel moet de huisarts of gynaecoloog verwijzen naar het klinisch-genetisch centrum voor andere indicaties, maar in de praktijk worden ook verwijzingen van verloskundigen geaccepteerd en vergoed³³.

Regionaal wordt overlegd hoe de huisarts wordt geïnformeerd over het consult.

8.5. Karyotypering

Na twee miskramen kan in een klinisch-genetisch centrum of op een afdeling prenatale diagnostiek bloed afgenomen worden voor chromosoomonderzoek. Ook de verloskundige of huisarts kan bloed afnemen en dit opsturen naar een laboratorium. Bij vastgesteld dragerschap van een chromosoomafwijking verwijst de huisarts of de verloskundige de aanstaande ouders naar een klinisch-genetisch centrum⁷.

Gezien de tijdsdruk waaronder karyotypering tijdens de zwangerschap plaatsvindt, is het een voordeel als de verloskundige zelf bloed afneemt. Met het klinisch-genetisch centrum worden afspraken gemaakt over de procedure (welke formulieren en bloedbuizen worden gebruikt, hoe snel moet het bloed in het laboratorium zijn, enz.). De verloskundige moet in staat zijn om ouders voor te lichten over bijvoorbeeld de eigenschappen van de test, de kans op een ongunstige uitslag en de gevolgen van de uitslag.

8.6. Regionale afstemming

Verloskundigen maken regionaal goede afspraken met gynaecologen van de afdelingen prenatale diagnostiek, het klinisch-genetisch centrum en huisartsen. Die afspraken betreffen de indicaties waarvoor naar wie moet worden verwezen en bereikbaarheid voor overleg. Ook moet duidelijk zijn welke informatie de verloskundige geeft en welke informatie de gynaecoloog, de klinisch-geneticus of de huisarts.

Sommige vrouwen gaan eerst naar de huisarts als ze zwanger zijn. Met huisartsen zal overlegd worden of zij zelf verwijzen bij een indicatie voor prenatale diagnostiek of dat ze al vroeg in de zwangerschap naar de verloskundige verwijzen.

De publicatie van dit standpunt kan een aanleiding zijn om dit onderwerp regionaal te bespreken.

8.7. Vragen om advies

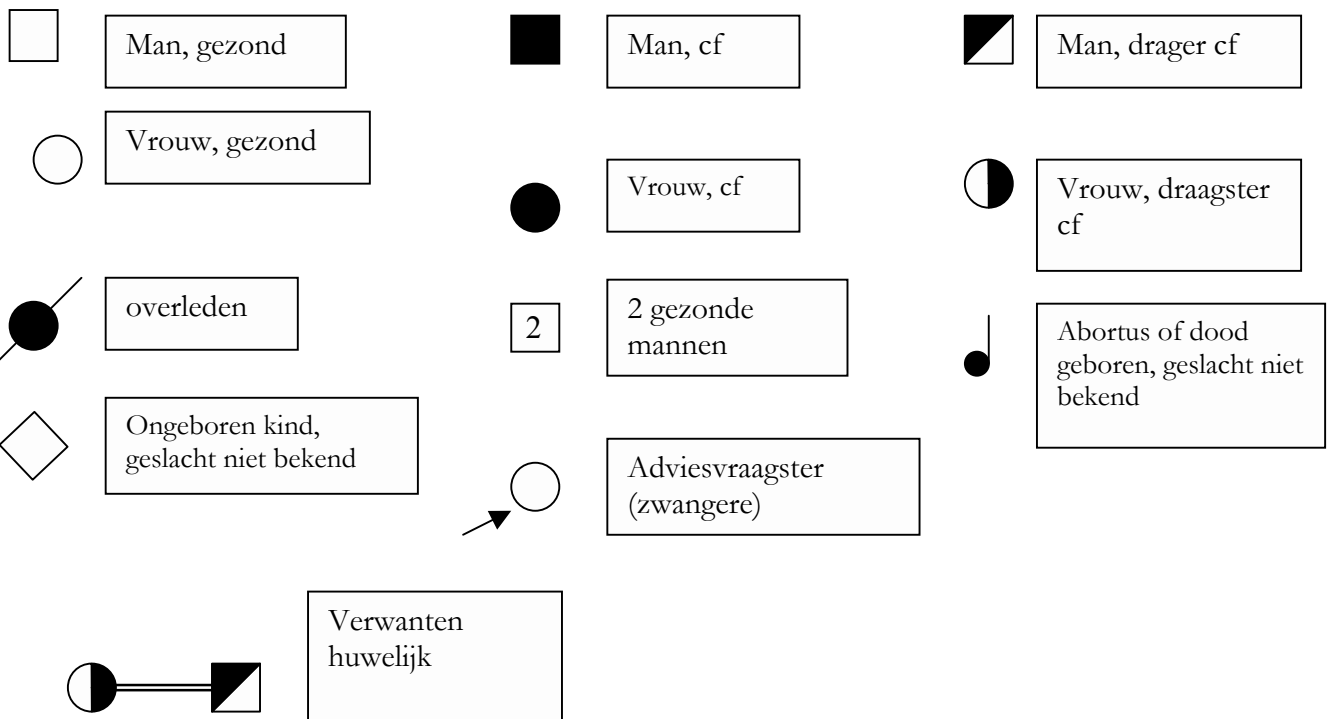
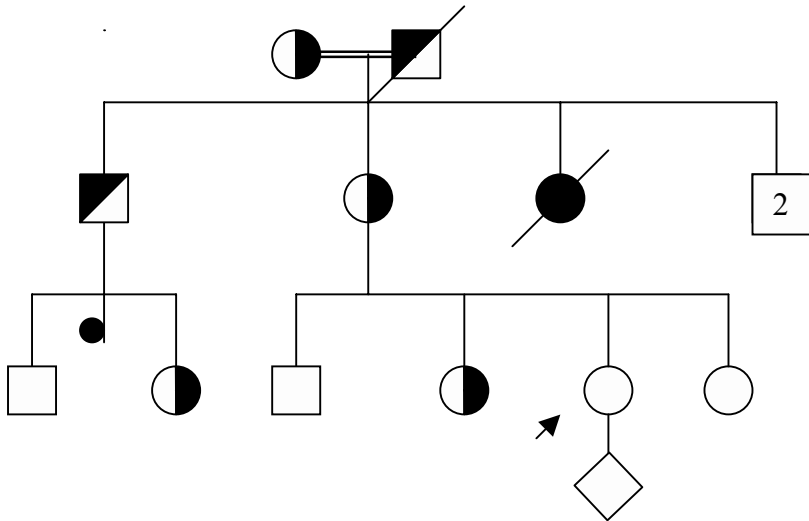
Bij twijfel over de aanwezigheid van een verhoogd risico overlegt de verloskundige telefonisch met een klinisch-genetisch centrum.

Informatie over de schadelijkheid van medicijnen is te vinden in Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding van het RIVM³⁴. Voor vragen over blootstelling aan schadelijke stoffen, waaronder geneesmiddelen, kan de verloskundige telefonisch contact opnemen met de TIS van het RIVM. Het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid geeft een brochure uit waarin een lijst zit van stoffen die de voortplanting kunnen schaden³⁵.

Zie ook bijlage 2.

Bijlagen

Bijlage 1 Voorbeeld stamboom cystische fibrose (CF)



KONINKLIJKE NEDERLANDSE
ORGANISATIE VAN VERLOSKUNDIGEN



[Ⓜ]
KNOV

Bijlage 2 Informatiebronnen

Deze informatie is aan verandering onderhevig, voor actuele informatie zie www.knov.nl

Websites

- Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV): www.knov.nl (via thema prenataal onderzoek, bevat links naar veel andere organisaties).
- Erfocentrum (www.erfelijkheid.nl, www.zwangernu.nl, de Turkse website: www.kalitim.nl).
- Vereniging van Samenwerkende Ouder en Patiënten Verenigingen (www.vsop.nl).
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (www.rivm.nl).
- In gesprek over geboorte (www.igog.nl): handleiding bij gelijknamige cd-rom. Cd-rom wordt naar alle verloskundige praktijken toegestuurd en is ook te bestellen via de website.

Ervaringsdeskundigen

Sites van ervaringsdeskundigen; deze sites hebben vaak links naar buitenlandstalige sites:

- Stichting Down's syndroom: www.downsyndroom.nl.
- Organization for Sickle Cell Anemia Relief (OSCAR); site over sikkelcelanemie en thalassemie: www.sikkelcel.nl.
- Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting: www.ncfs.nl.
- Spina bifida: <http://spinabifida.pagina.nl>.

Folders en brochures

- Informatiefolders voor zwangeren en hun partners over verschillende aandoeningen kan men bestellen via het erfocentrum.
- Informatiefolder over stoffen die de voortplanting kunnen schaden: Ministerie van Sociale Zaken: <http://home.szw.nl>, tel. 0800-9051 of via Sdu Uitgeverij, telefoon (070) 378 98 80.

Advies

- Klinisch-genetische centra (zie KNOV Almanak voor adressen en telefoonnummers).
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), afdeling Teratologie Informatie Service (TIS), telefoon (030) 274 20 17, 13.30 – 16.00 uur en dinsdag, woensdag en donderdag ook van 10.00 – 12.00 uur.

KONINKLIJKE NEDERLANDSE
ORGANISATIE VAN VERLOSKUNDIGEN



[Ⓜ]
KNOV

Referentielijst

1. VSOP. Bloedverwantschap. Soestdijk: VSOP; 2001.
2. Daemers D.O.A., Offerhaus P.M., and Waelput A.J.M. KNOV-standpunt prenatale screening. Bilthoven: KNOV (Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen); 2004.
3. Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o.en Zorgverzekeraars Nederland. Overeenkomst klinische genetica in Nederland anno 1996, indicaties en machtigingen. Houten; 1995.
4. Wildschut H.IJ. Richtlijn. Indicaties voor prenatale diagnostiek. Utrecht: NVOG (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie); 2000.
5. Exalto N. and Hamilton C.J.C.M. Richtlijn. Habituele abortus. Utrecht: NVOG (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie); 1999.
6. Oldenzijl J.H, Flikweert S., Daemers D.O.A., Groenendijk B., Lo Fo Wong S.H., Wiersma Tj. NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode (eerste herziening). Huisarts Wet 2003;46(7):369-87.
7. Flikweert S., Wieringa-de Waard, Meijer L.J., De Jonge A., Van Balen J.A.M. NHG-Standaard Miskraam (tweede herziening). Huisarts Wet 2004;47(3):147-55.
8. Rijnders R.J., Christiaens G.C., de Haas M.F., van der Schoot C.E. Foetaal DNA in matернаal bloed. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2004 Jan 24;148(4):170-4.170-4.
9. Brandenburg H. Methoden van onderzoek, invasieve prenatale diagnostiek: techniek en risico's. In: Brandenburg H, editor. Prenatale diagnostiek. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 1997. p.19-24.
10. Giordano P.C. Draggerschapsanalyse van de hemoglobinoopathieën. Analyse 2002; 57(5):128-32.
11. Leschot N.J., Wildschut H.IJ., Prenatale en pre-implantatiediagnostiek. In: Pronk JC, Leschot NJ, Bijlsma EK, Beemer FA, Geraedts JPM, Liebaers I, editors. Leerboek medische genetica. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 1999. p. 303-18.
12. Geraedts J.P.M., Engelen J.J.M. Cytogenetica. In: Pronk JC, Leschot NJ, Bijlsma EK, Beemer FA, Geraedts JPM, Liebaers I, editors. Leerboek medische genetica. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 1999. p 203-14.
13. Leschot N., Mannens M.M.A.M. Monogene overervingspatronen. In: Pronk JC, Leschot NJ, Bijlsma EK, Beemer FA, Geraedts JPM, Liebaers I, editors. Leerboek Medische Genetica. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 1999. p. 123-40.

14. Frants R.R., Ten Kate L.P. Multifactoriële erfelijkheid. In: Pronk JC, Leschot NJ, Bijlsma EK, Beemer FA, Geraedts JPM, Liebaers I, editors. *Leerboek Medische Genetica*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 1999. p. 141-56.
15. Tortora G.J., Reynolds Grabowski S. The cellular level of organization. In: *Principles of Anatomy and Physiology*. New York: Harper Collins College Publishers; 1993. p. 56-95.
16. Niermeijer M.F., Los F.J., Brandenburg H. Indicaties voor prenatale diagnostiek. In: Brandenburg H, editor. *Prenatale diagnostiek*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 1997. p. 1-9.
17. Beemer F.A., Poll-The B.T. Metabole aandoeningen. In: Leschot NJ, Brunner HG, editors. *Klinische genetica in de praktijk*. Maarssen: Elsevier/ Bunge; 1998. p. 137-44.
18. Wladimiroff J.W., Stoutenbeek Ph. Methoden van onderzoek. Geavanceerd ultrageluidsonderzoek: mogelijkheden en onmogelijkheden. In: Brandenburg H, editor. *Prenatale diagnostiek*, Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1997. p. 25-31.
19. Christiaens G.C.M.L, Vandenbussche F.P.H.A. Prenatale screening, prenatale diagnostiek en onderzoek bij intra-uterine vruchtdood. In: Heineman MJ, Bleker OP, Evers JLH, Heintz APM, editors. *Obstetrie en gynaecologie. De voortplanting van de mens*. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg; 2004. p. 229-55.
20. Goddijn M.F, Leschot N.J. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000 Oct;14(5):855-65.
21. Knudsen U.B., Hansen V.F., Juul S, Secher N.J. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991 Mar 21;39(1):31-6.
22. Nybo Andersen A.M., Wohlfahrt J.F., Christens P.F., Olsen J.F., Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000 Jun 24;320(7251):1708-12.
23. Zlotogora J. What is the birth defect risk associated with consanguineous marriages? *Am J Med Genet* 2002 Apr 15;109(1):70-1.
24. Sandkuijl L.A., Ten Kate L.P.. *Populatiegenetica*. In: Pronk JC, editor. *Leerboek medische genetica*. Maarssen: Elsevier/ Bunge; 2001. p. 83-96.
25. Van Slobbe-Knoers V.V.A.M., Kremer B. Aandoeningen van het centraal zenuwstelsel. In: Leschot NJ, Brunner HG, editos. *Klinische genetica in de praktijk*. Maarssen: Elsevier/ Bunge; 1998. p.29-38.
26. Boer K., Visser G.H.A., Donders G.G.G. Ziekte en zwangerschap. In: Heineman MJ, Bleker OP, Evers JLH, Heintz APM, editors. *Obstetrie en Gynaecologie*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 2004. p. 401-438.

27. Mitchell L.F., Adzick N.S., Melchionne J., Melchionne J.F., Pasquariello P.S., Sutton L.N., Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet* 2004 Nov 20;364(9448):1885-95.
28. Beekhuis J.R. Screening voor prenatale diagnostiek. In: Brandenburg H, editor. *Prenatale diagnostiek*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 1997. p. 10-18.
29. McKinlay Gardner R.J., Sutherland G.R. Down syndrome, other full aneuploidies, and polyploidy. In: McKinlay Gardner RJ, Sutherland GR, editors. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. Oxford: Oxford University Press; 2004. p.249-263.
30. Leschot N.J., Brunner H.G. Klinische genetica in de praktijk. In: Leschot NJ, Brunner HG, editors. *Klinische genetica in de praktijk*. Maarssen: Elsevier/Bunge; 1998. p.1-22.
31. Marteau T.M., Dormandy E. Facilitating informed choice in prenatal testing: how well are we doing? *Am J Med Genet* 2001 Fall;106(3):185-90.
32. de Wert G, Schrander-Stumpel C.T.R.M., De Nijs Bik H. Klinische Genetica: ethische aspecten van erfelijkheidsvoorlichting en prenatale diagnostiek. *Patient Care* 2001;28:33-7.
33. Leschot N.J., Organisatie en beleid van prenatale diagnostiek in Nederland. In: Brandenburg H, editor. *Prenatale diagnostiek*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1997. p.121-133
34. Huyts J.K., van der Laan J.W. Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding. Houten/ Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) / Stichting HealthBase; 2000.
35. Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW). Registratie van stoffen die de voortplanting kunnen schaden. Den Haag: Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid; 2000.
36. Ross-van Dorp C., Standpunt prenatale screening (2). Brief van de staatssecretaris aan de Tweede Kamer (7 juni 2004, kenmerk IBE/E/2488853). 2004.
37. Gezondheidsraad. Prenatale screening (2); Downsyndroom, neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004.
38. Van Slobbe-Knoers V.V.A.M., Kremer B. Aandoeningen van het centraal zenuwstelsel. In: Leschot NJ, Brunner HG, editors. *Klinische Genetica in de praktijk*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 1998. p.29-38.
39. Weatherall D.J., Clegg J.B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001;79(8):704-712 .
40. Streetly, A. NHS sickle cell and thalassaemia screening programme: update. [pdf-document on the internet]. London: National Screening Committee; 2004. [cited 2004 Mar 31]. Available from: <http://www.kcl-phs.org.uk/haemscreening/Documents/AntenatalPolicy2Dec03.pdf>

41. De Jong A.F., De Wert G. Van gen naar ziekte; van hemoglobinegenen naar sikkelcelanemie. Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde 2001 Dec 16;144(51):2480-2481.
 42. Giordano P.C., Breuning M.H. Van gen naar ziekte; van hemoglobinegenen naar sikkelcelanemie. Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde 2000 Sep 30;144(40):1910-1913
 43. McKinlay Gardner R.J., Sutherland A.R. Autosomal reciprocal translocations. In: McKinlay Gardner RJ, Sutherland GR, editors. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 59-97.
 44. Liebaers I., Hamel B.C.J. Erfelijkheidadvijering. In: Pronk JC, Leschot NJ, Bijlsma EK, Beemer FA, Geraedts JPM, Liebaers I, editors. Leerboek medische genetica. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 1999. p. 285-301.
-