



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Seeing the unseen

*The importance of prenatal screening*

Lugthart, M.A.

### Publication date

2024

[Link to publication](#)

### Citation for published version (APA):

Lugthart, M. A. (2024). *Seeing the unseen: The importance of prenatal screening*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

### General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

### Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

CHAPTER  
*12*

NEDERLANDSE  
*Samenvatting*

## Achtergrond

“Het zien van het onzichtbare”. Middels prenatale screening trachten we de ongeziene aspecten van de foetus zichtbaar te maken, te ontdekken en te begrijpen. Het biedt mogelijkheden, vermindert risico's en evalueert de foetale gezondheid. De afgelopen tien jaar heeft het domein van de prenatale screening enorme vooruitgang geboekt. Waar voorheen invasief onderzoek slechts beschikbaar was voor een selecte groep, wordt heden screening op chromosomale afwijkingen aangeboden aan alle zwangeren. Dit gebeurt niet langer via de combinatietest, maar via analyse van cel-vrij foetaal DNA (cfDNA) in het maternale bloed met behulp van de niet-invasieve prenatale test (NIPT). Voor het detecteren van structurele afwijkingen worden echo's aangeboden in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap. Foetale echografie maakt gedetailleerde evaluatie van de foetale anatomie mogelijk, waardoor niet alleen grote afwijkingen maar ook subtiele markers (zoals een verdikte nekplooi) van chromosomale en genetische syndromen kunnen worden opgespoord.

Indien een subtiele marker of foetale afwijking wordt gevonden, krijgen aanstaande ouders invasief onderzoek aangeboden in de vorm van een vruchtwaterpunctie of vlokcentest waarbij in eerste instantie alleen getest wordt numerieke chromosoomafwijkingen, zoals trisomie 13, 18, 21 en het syndroom van Turner (aneuploidie). Dit wordt meestal door middel van een sneltest, QF-PCR (quantitative fluorescent-polymerase chain reaction), gedaan. Indien geen afwijkingen worden gevonden, kunnen vervolgonderzoeken zoals Chromosomale Microrarray Analyse (CMA) of Whole Exome Sequencing (WES) worden overwogen. We weten dat sommige structurele afwijkingen, met name hartafwijkingen, vooral gepaard kunnen gaan met genetische afwijkingen, hetgeen ook van belang is om te weten voor een eventuele volgende zwangerschap. Indien een foetale afwijking vroeg in de zwangerschap gedetecteerd wordt, biedt het ouders de tijd om te bedenken of zij genetisch onderzoek wensen en om autonome reproductieve keuzes te maken, waarbij een zwangerschapsafbreking ook tot de mogelijkheden behoort.

Desalniettemin brengt prenatale screening, inclusief prenatale diagnostiek, in sommige gevallen onzekerheid met zich mee. Een subtiele marker blijkt uiteindelijk niet altijd gepaard te gaan met een slechte zwangerschapsuitkomst en middels foetale echografie valt niet elke afwijking op te sporen. Daarom is het essentieel om niet alleen het belang, maar ook de uitdagingen en onzekerheden van prenatale screening met ouders te bespreken, zodat realistische verwachtingen worden geschetst. Soms blijft het onzichtbare namelijk toch onzichtbaar.

## Deel I – Subtiele markers en chromosomale afwijkingen

Elke zwangere krijgt in het eerste trimester een echo aangeboden om de uitgerekende datum vast te stellen door middel van het meten van de foetale kop-romplengte. Idealiter wordt deze termijnnecho

rond de 11 weken zwangerschap uitgevoerd, maar in het tijdperk van de NIPT wordt dit vaker vanaf 9/10 weken gedaan omdat een uitgerekende datum een vereiste is voor het uitvoeren van de NIPT. Bij een termijnecho kan een verdikte nekplooi worden gezien. Een verdikte nekplooi kan wijzen op een aangeboren afwijking, maar betrouwbare normaalwaarden zijn alleen beschikbaar tussen de 11 en 14 weken zwangerschap. Tot op heden bestaan er geen normaalwaarden voor een verdikte nekplooi vroeg in de zwangerschap, dus voor de 11 weken. In **Hoofdstuk 2** presenteren we daarom in een retrospectief cohort de resultaten van een vroege verdikte nekplooi en zwangerschapsuitkomsten. We onderzochten ook of de nekplooi zich normaliseerde of verdikt bleef, en of dit invloed had op de zwangerschapsuitkomsten. Een vroege verdikte nekplooi was gedefinieerd als een nekplooi gelijk aan of groter dan 2.5 mm voor de 11 weken zwangerschap. In 66.7% van de zwangerschappen (80 van de 120) werd een abnormale uitkomst gezien, meestal veroorzaakt door een chromosomale afwijking. Indien de nekplooi normaliseerde na 11 weken, vonden we alsnog een abnormale uitkomst in 24% van de gevallen. Doordat het een retrospectieve studie betreft, trad er waarschijnlijk selectiebias op, omdat vooral de meest ernstige gevallen werden verwezen naar het Amsterdam UMC en derhalve geïnccludeerd in de studie. Daarom evalueerden we de resultaten ook in een prospectief cohort, beschreven in **Hoofdstuk 3**. Deze prospectieve studie omvatte 109 foetussen met een verdikte nekplooi vóór de 11 weken zwangerschap, met een follow-up van 4 weken na de bevalling. Er werden minder abnormale zwangerschapsuitkomsten gevonden dan in het retrospectieve cohort, namelijk in 35.8% van de gevallen in plaats van 66.7%. In de groep foetussen met een nekplooi boven de 4.5 mm werden de slechtste uitkomsten gevonden. Indien de nekplooi genormaliseerd was na 11 weken en er verder geen echoscopische afwijkingen aanwezig waren, vonden we alsnog een abnormale zwangerschapsuitkomst in 8.5% van de gevallen. Op basis van deze resultaten adviseren wij, indien de nekplooi verdikt lijkt bij de termijnecho, deze op te meten. Indien de nekplooi groter is of gelijk aan 2.5 mm voor de 11 weken zwangerschap (CRL = 45mm), moeten ouders worden verwezen naar een centrum voor prenatale diagnostiek. Hier zal uitgebreid echoscopisch onderzoek plaatsvinden en kunnen ouders worden voorgelicht over het eventueel verrichten van invasief onderzoek, voordat alleen de NIPT wordt aangeboden.

Een triploidie is een zeldzame chromosomale afwijking die niet met het leven verenigbaar is, en waarbij alle chromosomen in drievoud aanwezig zijn. Deze extra enkele set chromosomen kan van moeder (maternaal) of van vader (paternaal) afkomstig zijn. In **hoofdstuk 4** onderzochten we in een retrospectieve studie de echografische kenmerken van beide vormen en bekeken we of we door middel van echografie de ouderlijke oorsprong konden beoordelen. We includeerden 120 casus waarbij de ouderlijke oorsprong in 38.3% van de gevallen (46 van de 120) middels DNA-analyse was onderzocht. Asymmetrische groeirestrictie met een ernstige discrepantie tussen hoofd- en buikomtrek was pathognomonisch voor een triploidie van maternale oorsprong. Placentaire molaire veranderingen (wijzend op een partiële mola), een verdikte nekplooi en een

symmetrische groeirestrictie van de foetus duiden op een triploidie van paternale oorsprong. In 65.2% van de gevallen (30 van de 46) was een voorspelling gedaan over de ouderlijke oorsprong op basis van de echografische kenmerken, en dit was juist in 100% van de gevallen. Indien er een goede voorspelling middels echografie gedaan kan worden kunnen we concluderen dat DNA-analyse naar de ouderlijke oorsprong overbodig is.

De resultaten van een literatuuronderzoek naar de kans op maligne ontaarding van een partiële molazwangerschap (paternale triploidie) staan beschreven in **Hoofdstuk 5**. Deze maligne ontaarding wordt gestational trophoblastic neoplasia (GTN) genoemd. Daarnaast onderzochten we of een medicamenteuze afbreking een hogere kans geeft op GTN dan een curettage. De gepoolde GTN-incidentie in partiële mola zwangerschappen met alleen een histopathologische diagnose was 1.59% (95% CI 1.05-2.13) tegenover 0.51% (95% CI 0.01-1.01) van de partiële mola zwangerschappen met aanvullend cytogenetisch onderzoek. Een deel van de histopathologisch gediagnosticeerde partiële mola zwangerschappen waren verkeerd gediagnosticeerd, omdat ze eigenlijk complete mola zwangerschappen waren. Complete molazwangerschappen hebben een hogere a priori kans op het ontwikkelen van GTN dan partiële mola zwangerschappen. De werkelijke incidentie van GTN volgt daarom uit onze analyse van cytogenetisch gediagnosticeerde partiële mola zwangerschappen en is zeer zeldzaam (0.51%). Het was niet mogelijk om de GTN-incidentie te vergelijken tussen de twee methoden van afbreken doordat er heel weinig casus medicamenteus werden afgebroken (n=6). Hieruit kunnen we concluderen dat er een hiaat bestaat in de literatuur met betrekking tot het risico op het ontwikkelen van GTN na een medicamenteuze afbreking.

In **Hoofdstuk 6** presenteren we daarom de resultaten van een retrospectieve cohortstudie waarin we 57 patiënten includeerden met een partiële molazwangerschap. Mifegyne en misoprostol werd gebruikt als methode van afbreken bij 47.4% (27 van de 57) van de patiënten en 52.6% (30 van de 57) onderging een curettage. Geen van de 57 geïnccludeerde patiënten ontwikkelden GTN. Curettage werd vaker toegepast in het eerste trimester, terwijl mifegyne en misoprostol vaker in het tweede trimester werd gebruikt. We vonden geen significant verschil tussen de groepen met betrekking tot het optreden van een fluxus of een extra chirurgische interventie, maar in totaal waren er mee ongunstige uitkomsten na het gebruik van mifegyne en misoprostol dan na een curettage (44.4% versus 13.3%). Na een curettage in het eerste trimester vonden we ook een lagere incidentie van ongunstige uitkomsten dan na gebruik van mifegyne en misoprostol (14.2% versus 50%). We concludeerden dat een afbreking middels mifegyne en misoprostol even veilig is als een curettage wat betreft het risico op GTN. Elk van de methoden heeft echter zijn eigen risicoprofiel qua bijwerkingen, die met patiënten besproken dienen te worden. Het counselinggesprek moet de voor- en nadelen van beide opties omvatten en hierin moet benadrukt worden dat een curettage in het eerste trimester mogelijk een lager risico geeft op ongunstige uitkomsten dan mifegyne en misoprostol.

## Deel II – Detectie van structurele afwijkingen in het eerste- en tweede trimester

**Hoofdstuk 7** is een opzet voor een protocol die een samenvatting geeft van de huidige literatuur over de voorspellende waarde van echoscopische screening naar aangeboren structurele afwijkingen. Het belangrijkste doel van dit review is om de diagnostische nauwkeurigheid van screening op foetale afwijkingen in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap te beoordelen. Aangezien de meerderheid van de ernstige structurele afwijkingen optreedt bij zwangerschappen zonder bekende of pre-existente risicofactoren, richtten we ons op populaties met een laag risico. Hierbij wordt gekeken naar het aantal gevallen dat voor de geboorte wordt ontdekt, evenals het percentage foutpositieve diagnoses. De sensitiviteit van alleen een tweede trimester echo wordt vergeleken met het uitvoeren een eerste- én tweede trimester echo. Het definitieve artikel is ondertussen ingediend bij een tijdschrift, maar niet opgenomen in dit proefschrift.

In **hoofdstuk 8** beschrijven we in een grote retrospectieve studie of de afschaffing van de combinatietest, en daarmee het verdwijnen van een eerste trimester echo, effect heeft op de prenatale detectie van grove afwijkingen in het eerste trimester. Van 2011 tot 2020 identificeerden we alle foetussen met prenataal gedetecteerde ernstige schedeldak- en hersenafwijkingen (anencefalie, holoprosencefalie, encefalocèle) buikwanddefecten (gastroschisis, omfolocèle en overige) en ernstige aangeboren hartafwijkingen (atrioventriculair septum defect (AVSD) en hypoplastisch linkerhartsyndroom (HLHS)). In totaal includeerden we 705 casus en verdeelden deze in twee groepen: de periode *vóór* (396 casus) en *na* (309 casus) de introductie van cfDNA middels NIPT. We vonden een daling van de eerste trimester detectie (<14 weken) van AVSD, HLHS en gastroschisis in de periode *na* de introductie van de NIPT, respectievelijk 54.5% versus 18.5%, 45.9% versus 26.9%, and 30.0% versus 3.4%. Na het excluderen van chromosomale afwijkingen detecteerbaar middels cfDNA, bleef deze daling bestaan voor niet-chromosomale AVSD (43.3% versus 9.5%). Dit leidde mogelijk tot eerder afbreken van de zwangerschap. Meer patiënten werden verwezen na echo's uitgevoerd tussen de 11-14 weken zwangerschap, vaak omdat er tijdens de echo van de combinatietest afwijkingen werden gezien. Zonder deze echo waren deze afwijkingen pas later ontdekt. Dit onderstreept de toegevoegde waarde van een eerste trimester echo bij het opsporen van deze afwijkingen.

Met een prevalentie van 5-8 per 1000 geboorten, is de aangeboren hartafwijking de meest voorkomende aangeboren aandoening. Het kan de overlevingskansen van een kind ernstig in gevaar brengen en is de belangrijkste oorzaak van kindersterfte. Ongeveer een derde van deze gevallen betreft ernstige hartafwijkingen, wat inhoudt dat chirurgische ingrepen binnen het eerste levensjaar noodzakelijk zijn. Daarom onderzochten we in **hoofdstuk 9** in een retrospectieve studie met 264 geïsoleerde hartafwijkingen (chromosomale afwijkingen zijn geëxcludeerd) de waarde van een additionele eerste trimester echo op de prenatale detectie en zwangerschapsuitkomsten

van geïsoleerde ernstige hartafwijkingen, in vergelijking met alleen een tweede trimester echo. Een eerste trimester echo was gedefinieerd als een echo tussen de 11+0 and 13+6 weken zwangerschap. De prenatale detectiegraad was significant verschillend met 70% (106 van de 151) in de groep met een echo in het eerste én tweede trimester en 58% (66 van de 113) in de groep met alleen een echo in het tweede trimester. De mediane zwangerschapsduur bij detectie verschilde ook, waarbij mediane zwangerschapsduur in de groep met een eerste- en tweede trimester echo 19+6 (interkwartielafstand (IQR) 15+4 - 20+5) was in vergelijking met 20+3 (IQR 20+0 - 21+1) in de groep met alleen een tweede trimester echo. Daarnaast waren er meer afbrekingen in de groep met een eerste- en tweede trimesterecho, 48% (48 van de 99) in vergelijking met 27% (18 van de 66). Ouders kozen voornamelijk voor een afbreking indien zij zwanger waren van een foetus met een HLHS of een andere univentriculaire hartafwijking. Op basis van deze bevindingen kunnen we concluderen dat het toevoegen van een extra echo in het eerste trimester een gunstige invloed kan hebben op de prenatale detectie van zwangerschappen gecompliceerd door een geïsoleerde hartafwijking. Daarnaast lijkt het uitvoeren van twee echo's te leiden tot een lagere drempel om de zwangerschap te beëindigen, maar niet tot het eerder afbreken van de zwangerschap.

Hoewel het algemeen bekend is dat er een associatie bestaat tussen aneuploidie en hartafwijkingen, zijn ook submicroscopische deleties of duplicaties, ook wel copy number variaties (CNV's), gerapporteerd in 10-15% van de kinderen met een hartafwijking. Hiervoor is CMA het aangewezen onderzoek, maar het is niet ongebruikelijk dat bij een deel van de hartafwijkingen een genetisch syndroom wordt gediagnosticeerd na de geboorte omdat sequentievarianten onopgemerkt blijven bij CMA. Hiervoor zou exome sequencing (ES) mogelijk een uitkomst bieden. Daarom gaat **hoofdstuk 10** over een retrospectieve studie van de PRECOR-database waarbij de prevalentie van chromosoomafwijkingen en sequentievarianten bij foetussen met een ernstige hartafwijking is onderzocht, evenals de potentiële opbrengst van ES. Dankzij de samenwerking tussen het LUMC en het Amsterdam UMC middels het Centrum voor Aangeboren Hartafwijkingen Amsterdam-Leiden (CAHAL) worden sinds 2002 worden alle foetussen en zuigelingen die binnen deze regio zijn gediagnosticeerd met een ernstige aangeboren hartafwijking geregistreerd in het PRECOR-register. In totaal werden 919 foetussen met een ernstige hartafwijking gedetecteerd en na exclusie van aneuploidieën werd een genetische diagnose gevonden in 15.7% van de gevallen (111 van de 708). In 5.8% (41 van de 708) werden sequentie varianten gevonden die onopgemerkt zouden blijven met CMA. Concluderend worden in een aanzienlijk deel van de hartafwijkingen structurele chromosoomafwijkingen en sequentie varianten geïdentificeerd nadat een aneuploidie is uitgesloten. Daarom is het belangrijk dat ouders na een normaal resultaat van CMA, indien mogelijk, ook sequentieel exome sequencing aangeboden krijgen. Dit is vooral belangrijk wanneer de hartafwijking gepaard gaat met andere structurele afwijkingen, gezien de diversiteit aan genetische syndromen welke de diagnose en de neonatale uitkomst aanzienlijk kunnen beïnvloeden.