

VU Research Portal

Prenatal screening in twin pregnancies

Linskens, I.H.

2011

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Linskens, I. H. (2011). *Prenatal screening in twin pregnancies*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

.....

... Prenatale screening bij tweelingzwangerschappen

Het doel van prenatale screening is om tijdens de zwangerschap vrouwen met een verhoogde kans op het dragen van een foetus met een bepaalde afwijking op te sporen. Prenatale testen voor trisomie 21 (Down syndroom=DS) zijn een integraal onderdeel van de verloskundige zorg in Nederland, met de 1e trimester combinatie-test als de voorkeurstest bij een eenlingzwangerschap. Deze combinatie-test berekent aan de hand van de maternale leeftijd, de echoscopische meting van de nuchal translucency (de 'nekplooï'=NT), en een tweetal serumwaarden

(vrij β -hCG en PAPP-A) de individuele kans van een vrouw op een foetus met DS. De screening op aangeboren afwijkingen bij tweelingzwangerschappen is gecompliceerder dan bij eenlingzwangerschappen. Er zijn verschillende mogelijkheden: beide foetussen zijn niet aangedaan met een bepaalde afwijking, slechts één foetus is aangedaan (discordant) of beiden zijn aangedaan/niet aangedaan (concordant). Bij DS screening moeten 'foetusspecifieke' kenmerken (NT metingen) en 'zwangerschapsspecifieke' kenmerken (serummarkers) in overweging genomen worden bij een tweelingzwangerschap. Bovendien hebben tweelingzwangerschappen in het algemeen een verhoogde kans op een gecompliceerde zwangerschap uitkomst in vergelijking met een eenlingzwangerschap. In dit proefschrift worden screeningmethoden voor het opsporen van een afwijkend aantal chromosomen (aneuploidie) en van structurele afwijkingen bij tweelingzwangerschappen beschreven met inbegrip van oude en nieuwe screeningmarkers en het screenen op een gecompliceerde uitkomst van de zwangerschap.

Hoofdstuk 1 begint met een korte algemene introductie over tweelingzwangerschappen en prenatale screening. Het beschrijft vervolgens de opbouw en hoofdlijnen van dit proefschrift.

In **hoofdstuk 2** is onderzocht of voor het gebruik van maternaal serum bij de combinatie-test voor DS een correctie nodig is voor tweelingchorioniteit. Serum van 200 euploïde tweelingen (normaal aantal chromosomen) is gebruikt voor het opzetten van referentiewaarden van vrije β -hCG en PAPP-A. Een significant lagere mediane vrije β -hCG MoM werd gevonden bij monochoriale tweelingen in vergelijking met dichoriale, namelijk 1.55 MoM (n=37) en 2.11 MoM (n=163). Eveneens werden voor PAPP-A significant lagere MoM waarden gevonden in monochoriale in vergelijking met dichoriale tweelingen, namelijk 1.59 MoM (n=37) en 2.40 MoM (n=168). De resultaten van deze studie benadrukken de noodzaak om bij de combinatie-test een correctie aan te brengen voor tweelingchorioniteit en serummarkers.

A Disintegrin And Metalloprotease 12s (ADAM12s) is een mogelijke eerste trimester screening marker voor een afwijkend aantal chromosomen en/of gecompliceerde zwangerschap uitkomst.

In **hoofdstuk 3** worden de resultaten van een validatie- en stabiliteitsstudie van ADAM12s beschreven. In deze studie is ondermeer gekeken naar reproduceerbaarheid, matrixinterferentie en stabiliteit van ADAM12s in serum. De ADAM12s is stabiel, mits bewaard bij -20°C, gedurende tenminste 25 dagen en bij 4°C gedurende tenminste 4 dagen. ADAM12s concentratie werd niet beïnvloed door herhaalde vries-dooicycli. Duidelijk werd dat bloedmonsters bewaard kunnen worden tot 96 uur alvorens deze te centrifugeran. Deze kenmerken van de ADAM12s assay zorgen voor goede toepassingsmogelijkheden in het klinisch chemisch laboratorium.

In de **hoofdstukken 4, 5** en **6** is gekeken naar ADAM12s als screeningsmarker voor een aneuploidie en gecompliceerde zwangerschap uitkomst bij zowel eenling- als tweelingzwangerschappen.

In **hoofdstuk 4** staan de resultaten beschreven van een case-controle studie met ADAM12s als screeningsmarker voor foetale trisomie. In totaal zijn 218 met trisomie 21 aangedane eenlingzwangerschappen, 62 met trisomie 18 en 29 met trisomie 13 vergeleken met gematchte controles. De mediane ADAM12s MoM was 1.00 bij de controles en in de trisomie 21 casus bij 8, 9, 10, 11, 12, 13 weken zwangerschap, respectievelijk 0.45 (n=3), 0.73 (n=22), 0.74 (n=53), 0.85 (n=37), 0.92 (n=71), 1.06 (n=32) MoM. De mediane ADAM12s MoM was 0.85 in de trisomie 18 groep en 0.63 in de trisomy 13 groep. Alle ADAM12s MoM's waren duidelijk verlaagd in het vroege eerste trimester van de zwangerschap voor alle trisomieën. Een uitbreiding van de huidige combinatie-test met ADAM12s leidde echter niet tot een sterke verbetering van de detectiegraad van trisomie 21 of een daling van het aantal fout-positieven. ADAM12s kan wel gebruikt worden als additionele screeningsmarker voor trisomieën anders dan trisomie 21.

In **hoofdstuk 5** worden de resultaten van ADAM12s en Placental Protein 13 (PP13) beschreven als eerste trimester voorspellers van een gecompliceerde zwangerschap uitkomst, zoals hypertensieve aandoeningen en foetale groeirestrictie bij eenlingen. In een retrospectieve case-controle studie zijn 55 cases, 17 preeclampsie (PE), 30 zwangerschapshypertensie (GH), 8 groeirestrictie (SGA), vergeleken met 165 gematchte controles. Mediane ADAM12s MoM waren 0.90, 0.77 en 0.88 voor PE, GH en SGA. Mediane PP13 MoM waren 0.77, 0.95 en 0.89 voor PE, GH en SGA. ROC curves lieten een area-under-the-curve (AUC) zien voor ADAM12s en PP13 van 0.63 en 0.59 voor PE, 0.68 en 0.57 voor GH en 0.59 en 0.62 voor SGA. Gecombineerde ADAM12s en PP13 bepalingen verbeterden de screeningresultaten niet. Bij een specificiteit van 0.80, was de bijbehorende sensitiviteit van ADAM12s 52% voor GH. Uit deze resultaten blijkt dat verlaagd eersttrimester ADAM12s een screeningmarker is voor zwangerschapshypertensie bij eenlingen. Hoewel de PP13 levels verlaagd waren, werd in deze studie geen verband gevonden met een gecompliceerde zwangerschap uitkomst. Een gecombineerde screening voor een gecompliceerde zwangerschap uitkomst met ADAM12s en PP13 heeft eveneens geen toegevoegde waarde.

In **hoofdstuk 6** wordt ADAM12s geëvalueerd in maternaal serum van ongecompliceerde en gecompliceerde tweelingzwangerschappen. In totaal zijn 215 tweelingen onderzocht, waarin de mediane ADAM12s MoM bij euploïde tweelingen significant verhoogd (1.61 MoM, n=209) was in vergelijking met een eenling controlegroep, maar niet typisch verduubeld,

zoals andere te trimester serummarkers als vrije β -hCG en PAPP-A. Monochoriale tweelingen hebben een significant lagere mediane ADAM12s MoM in vergelijking met dichoriale tweelingen, namelijk 1.36 (n=4) versus 1.67 MoM (n=168). Er zijn te weinig data beschikbaar om een conclusie te trekken over de prestatie van ADAM12s als screeningmarker voor DS bij tweelingzwangerschappen. Bij tweelingen is ADAM12s geen geschikte marker voor het voorspellen van een gecompliceerde zwangerschap. De mediane ADAM12s MoMs zijn niet significant anders bij tweelingen met een normale uitkomst dan met een gecompliceerde uitkomst (hypertensieve aandoeningen of groeirestrictie van de foetus).

Ongeveer 10-15% van alle monochoriale tweelingzwangerschappen wordt gecompliceerd door het Tweeling Transfusie Syndroom (TTS). Zonder interventie is TTS een veroorzaker van ernstige morbiditeit, veelal geassocieerd met vroeggeboorte, en mortaliteit van één of beide foetussen. Vroege identificatie en behandeling van TTS leidt tot een verbeterde uitkomst van de zwangerschappen.

In **hoofdstuk 7** en **8** is gekeken of de huidige markers uit de combinatie-test bepalend en mogelijk voorspellend zijn voor TTS.

In **hoofdstuk 7** wordt de relatie onderzocht tussen NT discordantie ('nekplooi') en het ontwikkelen van TTS bij monochoriale tweelingen. Bij 61 monochoriale diamniotische tweelingen is gekeken naar het verschil in NT en kop-stuitlengte (crown-rump-length=CRL) tussen de beide foetussen en de latere ontwikkeling van TTS. Als er een groter verschil dan 20% in de NT metingen werd gevonden bij een tweelingpaar dat geassocieerd is met een verhoogde kans op TTS, waarbij de symptomen van TTS zich ook eerder in de zwangerschap manifesteerden.

In **hoofdstuk 8** is onderzoek gedaan naar de te trimester serummarkers, vrij β -hCG en PAPP-A, in relatie tot monochoriale tweelingen gecompliceerd door TTS. Data van 56 monochoriale tweelingen, waarbij 12 gecompliceerd door TTS, zijn geanalyseerd. Een trend naar een hogere mediane vrije β -hCG MoM werd gezien in de TTS groep (n=12) in vergelijking met de ongecompliceerde MC tweelingen (n=39) (1.99 versus 1.53 MoM), maar het verschil was niet significant. Een vergelijkbare tendens werd gevonden voor de mediane PAPP-A MoM, namelijk 1.94 in de TTS groep (n=12), versus 1.69 in de ongecompliceerde MC tweelingen. Bij monochoriale tweelingen, die later in de zwangerschap TTS ontwikkelden, bestaat een tendens naar hogere mediane MoM van het vrije β -hCG en PAPP-A. Uitgebreidere studies zijn noodzakelijk om deze data te bevestigen en voorspellende waarden te berekenen.

In **hoofdstuk 9** staan de resultaten beschreven van het zwangerschapsverloop bij een cohort aan tweelingen, waarbij één structureel afwijkende foetus gevonden werd bij het 'Structureel Echoscopisch Onderzoek' tussen 18-22 weken zwangerschap. In totaal werden 38 tweelingzwangerschappen onderzocht met één afwijkende foetus (ernstig of mild). Het ging hierbij voornamelijk om afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (n=5), het skelet (n=7), urogenitaal (n=6) en de navelstreng (n=5). De mediane zwangerschapsduur ten tijde van de bevalling was niet significant langer bij tweelingen zonder structurele afwijkingen dan bij tweelingen met één afwijkende foetus. In dit

cohort zagen wij een neiging naar meer afwachtend beleid op verzoek van de ouders voor discordante tweelingen met ernstige (lethale) afwijkingen. Selectieve foetocide was een optie bij een beperkt aantal gevallen met ernstige maar niet lethale afwijkingen.

In **hoofdstuk 10** worden, na een algemene discussie, toekomstperspectieven voor tweelingzwangerschappen beschreven. De conclusie is dat prenatale screening bij tweelingzwangerschappen gecompliceerder is dan bij eenlingzwangerschappen. Geadviseerd wordt om screeningresultaten te rapporteren per foetus in plaats van per zwangerschap. Eerste trimester screening heeft de voorkeur boven tweede trimester screening, maar in elk geval hebben beide methoden de voorkeur boven screening op basis van alleen de maternale leeftijd. Op dit moment is screening op basis van alleen nekplooi metingen toereikend voor een meerlingzwangerschap met vergelijkbare resultaten als bij eenlingzwangerschappen. Echter het gebruik van de te trimester combinatie-test kan leiden tot een daling van het aantal fout-positieve uitslagen. In de nabije toekomst moeten screeningprogramma's, waarin de nekplooi metingen zijn opgenomen, ook de interfoetus correlatie efficiënt implementeren. Daarnaast zal het noodzakelijk zijn om correctiefactoren voor serummarkers en tweelingchorioniciteit te implementeren wanneer er gebruik gemaakt wordt van de te trimester combinatie-test. Verder onderzoek naar andere co-variabelen, zoals een nauwkeurigere bepaling van zwangerschapsduur, conceptie en ethniciteit, is nodig, zodat de kansberekening op Down syndroom bij de zwangere geïndividualiseerd kan worden. Bestudering van aanvullende echomarkers bij de screening op aneuploidie bij tweelingzwangerschappen is aan te bevelen, zodat het risico van de foetus op een dergelijke afwijking nog nauwkeuriger bepaald kan worden. Daarnaast is de introductie van een berekening van NT discordantie bij monochoriale tweelingen gewenst, zodat de voorspellende waarden hiervan berekend kunnen worden in een ongeselecteerde patiëntengroep. Tenslotte moeten de huidige serummarkers van de combinatie-test en eventuele nieuwe serummarkers als voorspellers van een gecompliceerde zwangerschap uitkomst bij tweelingen verder onderzocht worden.