should be encouraged. In case of ABO incompatibility, donors could be exchanged via the organ exchange institution. Live donation of liver segments by an adult to benefit a child recipient is justified. In case of an adult recipient this should be performed only under exceptional circumstances. Live donation of lung lobes and segments of intestine is still in a developmental phase. Postmortem donation of kidneys and livers from donors in whom the heart is no longer beating should also be encouraged. Donation of the lungs and pancreas from these donors is still an experimental procedure.

LITERATUUR

1 Gezondheidsraad. Nieuwe wegen naar orgaandonatie. Nr 2003/01. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003.
2 Cho YW, Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW. Transplantation of kidneys from donors whose hearts have stopped beating. N Engl J Med 1998;338:221-5.
3 Kasiske BL, Ravenscraft M, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM. The elevation of living renal transplant donors: clinical practice guidelines. Ad Hoc Clinical Practice Guidelines Subcommittee of the Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. J Am Soc Nephrol 1996;7:2288-313.
4 Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, Tyden G, Groth CG. Kidney donors live longer. Transplantation 1997;64:976-81.
5 Figueras J, Parés D, Munar-Qués M, Torras J, Fabregat J, Raferas A, et al. Experience with domino or sequential livertransplantation in familial patients with amyloid polyneuropathy. Transplant Proc 2002;34:307-8.
6 Iwatsuki S, Starzl TE. Personal experience with 411 hepatic resections. Ann Surg 1988;208:421-32.
7 Kim DG, Na SE, Chung ES, Moon IS, Lee MD, Kim IC. Donor safety in liver transplantation using the right lobe. Transplant Proc 2003;35:53-4.
8 Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe. Report of the European Liver Transplant Registry. Liver Transpl 2003;9:1231-43.
9 Yoon HE, Huddleston CB, Miyoshi S, Matsuda H, Kamiike W, Patterson GA. Pulmonary function after living donor transplantation. Transplant Proc 2001;33:1626-7.
10 Hodson ME. Transplantation using lobes from living donors. J Med Ethics 2000;6:419-21.
11 Matas AJ, Garvey CA, Jacobs CL, Kahn JP. Nondirected donation of kidneys from living donors. N Engl J Med 2000;343:433-6.
12 Younger SJ, Arnold RM, DeVita MA. When is dead? Hastings Cent Rep 1999;29:14-21.
13 Herdman R, Beauchamp TL, Potts JT. The Institute of Medicine's report on non-heart-beating organ transplantation. Kennedy Inst Ethics J 1998;8:83-90.
14 Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambuhl PM, Clavien PA. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. N Engl J Med 2002;347:248-55.
15 D'Allesandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, Odorico JS, Becker YT, Musat A, et al. Livertransplantation from controlled non-heart-beating donors. Surgery 2000;128:579-88.

Aanvaard op 8 december 2003

Capita selecta

Foetaal DNA in maternaal bloed

R.J.P.RIJNDERS, G.C.M.L.CHRISTIAENS, M.DE HAAS EN C.E.VAN DER SCHOOT

De ontdekking dat vrij foetaal DNA circuleert in maternaal plasma en serum heeft geleid tot een aantal klinische toepassingen.[1] In dit stuk geven wij een overzicht van de achtergronden van het fenomeen vrij foetaal DNA in de maternale circulatie, de bepalingswijze, de onderzoeksresultaten tot op heden en tenslotte de klinische toepassingen.

ACHTERGRONDEN

In iedere zwangerschap treedt wel enige foetomaternale transfusie op.[2] Foetale cellen zijn door de kleine aantallen in het maternale bloed lastig te isoleren. Tevens zijn ze vaak jaren na de bevalling nog aantoonbaar.[3] Dit komt waarschijnlijk doordat sommige foetale cellen in de maternale circulatie tot proliferatie overgaan.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, divisie Perinatologie en Gynaecologie, KE 04.123.1, Postbus 85.090, 3508 AB Utrecht.
Hr.dr.R.J.P.Rijnders en mw.dr.G.C.M.L.Christiaens, gynaecologen.
Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusie, Stichting Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam.
Mw.dr.M.de Haas en mw.dr.C.E.van der Schoot, immunologisch hematologen.
Correspondentieadres: hr.dr.R.J.P.Rijnders (r_rijnders@hotmail.com).

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

Theoretisch zouden er tijdens een zwangerschap dus nog foetale cellen van een voorgaande zwangerschap kunnen circuleren. De mogelijkheden voor prenatale diagnostiek met intacte foetale cellen zijn daardoor, ondanks grote inspanningen in het verleden, beperkt gebleven.[4]

Sinds 1996 is gerapporteerd over de aanwezigheid van tumorspecifiek DNA in plasma en serum van kankerpatiënten.[5] Er zijn veel overeenkomsten tussen maligne tumoren en de placenta. Sommigen noemen de placenta dan ook een pseudo-maligne orgaan.[6] Zo is de gedachte ontstaan dat ook in de zwangerschap foetaal DNA in maternaal bloed circuleert. Lo et al. waren de eersten die aantoonden dat dit inderdaad zo is: in de vroege zwangerschap is 3,4% (uitersten: 0,39-11,9) van het totale celvrije plasma-DNA van foetale origine en in de late zwangerschap 6,2% (uitersten: 2,33-11,4).[7] De concentratie neemt geleidelijk toe met de duur van de zwangerschap, vooral in de laatste tien weken. De absolute concentratie blijft echter laag: aan het einde van het eerste trimester ligt deze gemiddeld rond de 250 pg/ml, dit

SAMENVATTING
– In iedere zwangerschap vindt enige foetomaternale transfusie plaats. Mogelijkheden van prenatale diagnostiek met intacte foetale cellen zijn beperkt. 'Real-time'-PCR-technieken laten sinds kort toe vrij foetaal DNA in de maternale circulatie aan te tonen en te kwantificeren.
– De specificiteit van Y-chromosoom-PCR voor foetale geslachtsbepaling is 100%. De sensitiviteit is 96%, maar neemt toe met de zwangerschapsduur en benadert vanaf 10 weken de 100%. De techniek kan bij X-chromosomaal overervende aandoeningen een 50%-reductie van invasieve prenatale diagnostiek geven. Bij een foetus met een verhoogd risico op adrenogenitaal syndroom kan deze tevens de duur van maternale dexamethasontoediening voor de preventie van virilisatie van een vrouwelijke foetus verkorten.
– Bij 16-17 weken liet foetale *RHD*-gendetectie een sensitiviteit en specificiteit van beide 100% zien. In de toekomst zal hierdoor bij RhD-negatieve zwangeren met een RhD-negatieve foetus profylactische toediening van anti-D-immunoglobuline overbodig zijn.
– Theoretisch kunnen alle de novo of paternaal overervende aandoeningen waarvan het gendefect bekend is in maternaal plasma gedetecteerd worden. Hiervan zijn al enkele voorbeelden beschreven.
– Recente publicaties beschrijven bij kleine patiëntengroepen verhoogde vrije foetale DNA-concentraties in maternaal plasma bij (dreigende) vroeggeboorte, preëclampsie en aneuploïdie. Deze bevindingen zullen in grootschaliger onderzoek hun waarde moeten bewijzen.

komt overeen met de hoeveelheid DNA van slechts 25 cellen. De klaring van vrij foetaal DNA is bijzonder snel. De gemiddelde halfwaardetijd in plasma is 16,3 min (uitersten: 4-30).[8]

Recent verscheen een Italiaanse studie waarin bij een grote groep vrouwen jaren na de bevalling hoge plasmaconcentraties vrij foetaal DNA werden aangetoond.[9] Deze verontrustende resultaten staan haaks op het ontbreken van fout-positieve resultaten in diverse grote studies. Als reactie op het artikel werd hetzelfde onderzoek bij in totaal 214 vrouwen herhaald die allen in het verleden een jongetje gebaard hadden. Het betrof hier niet-zwangeren en vrouwen zwanger van een meisje. Bij geen enkele vrouw werd mannelijk foetaal DNA gedetecteerd.[10 11] Ook wijzelf hebben in plasma van 69 niet-zwangeren met één of meer zonen geen circulerend mannelijk DNA kunnen aantonen. Waarschijnlijk zijn de bloedsamples in het Italiaanse onderzoek onvoldoende gecentrifugeerd, zodat een cellulaire fractie (met hierin foetale cellen) in het plasma is achtergebleven. Wij concluderen dat de kans op fout-positieve bepalingen in goed gecentrifugeerd of gefiltreerd plasma ten gevolge van foetaal DNA uit voorafgaande zwangerschappen vrijwel uitgesloten is.

HERKOMST VAN VRIJ FOETAAL DNA

Verscheidene mechanismen zouden de aanwezigheid van vrij foetaal DNA in de maternale circulatie kunnen verklaren. Een eerste mogelijkheid is continue lekkage van foetale cellen door de placenta. Het maternale immuunsysteem vernietigt deze vrijwel direct, maar laat een fractie vrij DNA achter. Echter, er is geen correlatie gevonden tussen foetale DNA-concentraties en aantal foetale cellen in de moederlijke circulatie, hetgeen deze verklaring onwaarschijnlijk maakt.

Een tweede, meer plausibele verklaring is dat er voortdurend remodellering van de placenta en het foetomaternale scheidingsvlak gaande is. Dit resulteert in trofoblastaire cellysis, waardoor foetaal DNA vrijkomt.[12]

TOEPASSINGEN

Foetaal DNA kan aangetoond worden door middel van een PCR-bepaling waarbij specifiek één of meerdere DNA-sequenties worden geamplificeerd die wél in het foetale en niet in het maternale genoom voorkomen. Bij een mannelijke foetus kunnen hiervoor op het Y-chromosoom gelegen genen gebruikt worden. Om te controleren of daadwerkelijk foetaal DNA geamplificeerd wordt, kan een PCR verricht worden gericht op meerdere insertie- of deletiepolymorfismen, waarvoor de moeder homozygoot is en waarbij de vader drager is van tenminste één ander allel ('paternale multiplex'). Met kwantitatieve 'real-time'-PCR-technieken kan zelfs de concentratie van het foetale DNA bepaald worden. Omdat deze zeer laag is, is het van belang dat er uit minimaal 1 ml plasma DNA wordt geïsoleerd.

Geslachtsbepaling. De meest gebruikte Y-chromosoomspecifieke sequentie voor foetale geslachtsbepaling in maternaal bloed is de sequentie die ervoor zorgt dat de drager van een Y-chromosoom ook fenotypisch een man is, het zogenaamde seksregulerend Y-gen (*SRY*-gen), maar in theorie is elke Y-specifieke sequentie geschikt. Een overzicht van de literatuur leert dat de sensitiviteit voor foetale geslachtsbepaling uit maternaal bloed met de huidige technieken 96% is (95%-BI: 93,7-97,7) (tabel).[1 13-20] Wanneer goede maatregelen genomen worden om contaminatie te voorkomen, is de specificiteit 100% (95%-BI: 98,9-100).

Vroegtijdige foetale geslachtsbepaling kan van belang zijn en werd reeds klinisch toegepast bij draagsters van recessief geslachtsgebonden afwijkingen en kan het aantal vlokkentests of vruchtwaterpuncties halveren. Bij het adrenogenitaal syndroom kan eventuele virilisatie van een vrouwelijke foetus door dexamethasonbehandeling van de moeder voorkomen worden. Met deze medicatie dient zo vroeg mogelijk in de zwangerschap gestart te worden, nog vóór het foetale geslacht via karyotypering na een vlokkentest bekend is. Wanneer uit karyotypering en DNA-onderzoek van de vlokken blijkt dat het gaat om een mannelijke of een niet-aangedane vrouwelijke foetus, kan het medicatiegebruik worden gestaakt. Door vroege, niet-invasieve foetale geslachtsbepaling in het maternale plasma kan in het geval van een jongetje een vlokkentest vermeden worden én het dexamethasongebruik door de moeder reeds eerder worden gestaakt.[17]

Bij welke zwangerschapsduur de detectiedrempel ligt, is nog niet op grote schaal onderzocht. Lo et al. konden uit plasma vanaf 7 weken (zwangerschappen door in-vitrofertilisatie) het *SRY*-gen aantonen en hadden bij

Sensitiviteit en specificiteit van foetale geslachtsbepaling uit maternaal bloed

1e auteur; jaar van publicatie	*aantal foetussen (♂; ♀)*	*sensitiviteit*	*specificiteit*	*amenorroeduur (in weken)*
Lo; 1997[1]	43 (30; 13)	80% (24/30)	100% (13/13)	12-40
Houfflin-Debarge; 2000[16]	54 (36; 18)	89% (32/36)	100% (18/18)	10-40
Rijnders; 2001[17]	45 (24; 21)	96% (23/24)	100% (21/21)	8-17
Honda; 2001[14]	61 (31; 30)	100% (31/31)	100% (30/30)	10-17
Costa; 2001[13]	121 (61; 60)	100% (61/61)	100% (60/60)	8-14
Zhong; 2001[19]	34 (18; 16)	100% (18/18)	100% (16/16)	10-21
Sekizawa; 2001[18]	302 (143; 159)	97% (139/143)	100% (159/159)	7-16
Honda; 2002*[15]	26 (26; 0)	100% (26/26)	nvt	5-10
Rijnders; 2004[20]	70 (39; 31)	97% (38/39)	100% (31/31)	9-19
totaal	756 (408; 348)	96% (392/408)	100% (348/348)	

*Honda et al. pasten de techniek toe bij 26 vrouwen bij wie reeds vaststond dat het een jongetje betrof.

10 weken een sensitiviteit van 100%.[7] De nog niet gepubliceerde resultaten uit het Universitair Medisch Centrum Utrecht laten zien dat reeds bij 5,5 week foetaal DNA aantoonbaar is. Ook wij vonden een sensitiviteit en specificiteit van beide 100% bij 10 weken.

RHD-gentypering. Een tweede veelbelovende toepassing is de detectie van het foetale *RHD*-gen bij RhD-negatieve moeders. Momenteel is een doelmatigheidsstudie (gesubsidieerd door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek) gaande waarin geevalueerd wordt of de foetale RhD-typering gebruikt kan worden als basis voor het wel of niet verstrekken van antenatale anti-D-immunoglobulineprofylaxe. Wanneer sensitiviteit en specificiteit van deze test bevredigend zijn, zal bij RhD-negatieve zwangeren met een RhD-negatieve foetus anti-D-immunoglobulineprofylaxe tijdens de graviditeit overbodig zijn. Het anti-D-immunoglobuline is een bloedproduct dat wordt bereid uit plasma van vrijwillig geïmmuniseerde donoren. Een gerichte toediening van dit wereldwijd schaarse bloedproduct is wenselijk.

Publicaties tot op heden zijn bemoedigend en laten voor detectie van het *RHD*-gen in maternaal plasma of serum een grote betrouwbaarheid zien. Door 4 verschillende onderzoeksgroepen zijn inmiddels bijna 500 monsters getest die waren afgenomen rond de 16e-18e week, voorafgaand aan een vruchtwaterpunctie; er werden slechts 3 fout-negatieve uitslagen gerapporteerd en geen enkele fout-positieve uitslag.[20]

Op dit moment is het technisch nog niet goed mogelijk om met foetaal DNA in het maternale bloed voor andere bloedgroepen te typeren.

Prenatale diagnostiek. Theoretisch kunnen alle de novo of paternaal overervende aandoeningen waarvan het gendefect bekend is met PCR in het maternale plasma gedetecteerd worden. Zo werden reeds prenatale toepassingen beschreven bij myotone dystrofie,[21] cystische fibrose[22] en de ziekte van Huntington.[23]

TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN

Vroeggeboorte. De geleidelijke toename van de hoeveelheid vrij foetaal DNA in maternaal plasma en een sterke stijging tegen het einde van de zwangerschap hebben geleid tot de hypothese dat deze sterke stijging in het geval van vroeggeboorte eerder op zou treden. Zo is er een statistisch significant grotere gemiddelde hoeveelheid vrij foetaal DNA beschreven bij vrouwen die opgenomen werden wegens dreigende vroeggeboorte (125 genoomequivalenten/ml) vergeleken met controlepatiënten met dezelfde zwangerschapsduur (66 genoomequivalenten/ml).[24] Bij de subgroep patiënten die opgenomen werden wegens een dreigende vroeggeboorte, maar uiteindelijk aterm bevielen, werd geen verschil met de controlegroep gezien.

Preëclampsie. Bij preëclampsie is er een gestoorde trofoblastinvasie van de spiraalarteriën, die leidt tot een hypoperfusie van de foetomaternale eenheid. De daardoor hypoxisch beschadigde placenta zou één of meer nog onbekende factoren (factor X) vrij- of doorlaten in de maternale circulatie, die vervolgens op afstand de functie van het maternale endotheel verstoren. Het idee is geopperd dat deze factor X microfragmentjes van de syncytiotrofoblast zou kunnen zijn. Wanneer dit waar is, zou er ook een verhoging van het vrij foetaal DNA in het maternale plasma waarneembaar moeten zijn. Er is inderdaad een 5 maal zo grote foetale DNA-concentratie in maternaal plasma gerapporteerd bij patiënten met een preëclampsie vergeleken met gezonde controlepatiënten met dezelfde zwangerschapsduur.[25] Anderen vonden in een studie bij 44 vrouwen met een preeclampsie en 53 normotensieve controlepatiënten zelfs een 10 maal zo hoge concentratie.[26] Dit gold zowel voor het foetale als voor het maternale vrije DNA, wat erop zou kunnen wijzen dat de gevonden stijging niet het gevolg is van een verhoogd aanbod van plasma-DNA, maar van een verminderde klaringscapaciteit bij preeclampsie. Onderzoek zal moeten uitwijzen of foetale DNA-concentraties in maternaal plasma voldoende predictieve waarde hebben om preëclampsie te voorspellen.

Aneuploïdie. Bij moeders van foetussen met trisomie 21 werd een 2 tot 3 maal zo hoge concentratie vrij foetaal DNA aangetoond vergeleken met een controlegroep die was gematcht voor zwangerschapsduur.[27] De groepen waren echter klein en er was een vrij grote overlap tussen normale en afwijkende foetussen. Toekomstig

onderzoek zal moeten aantonen of foetale DNA-concentraties in maternaal plasma als marker voor trisomieën geschikt zijn. Er wordt veel onderzoek gedaan naar methoden om het celvrije foetale DNA te scheiden van het celvrije maternale DNA. Als dat mogelijk zou blijken te zijn, kunnen numerieke chromosomale afwijkingen direct worden aangetoond met een kwantitatieve PCR. Recent is ook gevonden dat er placentair 'messenger'-RNA uit plasma geïsoleerd kan worden. Dit opent weer geheel nieuwe diagnostische mogelijkheden.[28] Zo zou bijvoorbeeld een polymorf gen dat alleen in foetaal weefsel tot expressie komt en op chromosoom 21 ligt, gebruikt kunnen worden om de verhouding van 2 allelen te bepalen om niet-invasief een trisomie 21 aan te tonen.

CONCLUSIE

Het identificeren en kwantificeren van foetaal DNA in de maternale circulatie biedt nieuwe mogelijkheden voor non-invasieve prenatale diagnostiek, zoals foetale geslachtsbepaling bij draagsters van recessieve geslachtsgebonden aandoeningen en bij patiënten met het risico op een foetus met het adrenogenitaal syndroom. Hierdoor kan een aanzienlijke reductie van invasieve prenatale diagnostiek en van dexamethasonmedicatie bereikt worden. Verder zal waarschijnlijk in de toekomst door RhD-typering van de foetus gerichter anti-D-immunoprofylaxe bij RhD-negatieve vrouwen kunnen worden gegeven. De techniek zal waarschijnlijk tevens leiden tot beter inzicht in de foetomaternale uitwisseling en de oorzaken van preëclampsie.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Foetal DNA in maternal blood

– There is a certain degree of foetal-maternal transfusion in every pregnancy. The possibilities for using intact foetal cells extracted from maternal blood for prenatal diagnosis are limited. Recently real-time polymerase chain reaction (PCR) techniques have allowed the identification and quantification of foetal DNA in the maternal blood.

– Foetal sex determination with Y-chromosome-PCR has been found to have a specificity of 100%. The sensitivity is 96% but increases with gestational age, so that from 10 weeks onwards the sensitivity approaches 100%. In the case of X-linked diseases, this technique can reduce invasive prenatal diagnosis by 50%. In the case of a foetus with an elevated risk for congenital adrenal hyperplasia, early non-invasive foetal sexing can also shorten the period of maternal dexamethasone use so as to prevent virilisation in the female foetus.

– Early second trimester non-invasive foetal RhD genotyping with an RhD-PCR has a sensitivity and specificity of 100% each. Therefore in the future, anti-D immunoprophylaxis will be superfluous in RhD-negative women with an RhD-negative foetus.

– Theoretically all new and paternal inherited disorders with a known gene defect can be detected in maternal plasma. Some examples have already been described.

– Recently published small scale studies describe elevated concentrations of free foetal DNA in maternal plasma in (threatening) preterm labour, pre-eclampsia and aneuploidy. Large-scale studies are necessary to demonstrate the value of these findings.

LITERATUUR

1 Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet 1997;350:485-7.
2 Walknowska J, Conte FA, Grumbach MM. Practical and theoretical implications of fetal-maternal lymphocyte transfer. Lancet 1969; 1(7606):1119-22.
3 Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:705-8.
4 Bischoff FZ, Hahn S, Johnson KL, Simpson JL, Bianchi DW, Lewis DE, et al. Intact fetal cells in maternal plasma: are they really there? Lancet 2003;361:139-40.
5 Chen XQ, Stroun M, Magnenat JL, Nicod LP, Kurt AM, Lyautey J, et al. Microsatellite alterations in plasma DNA of small cell lung cancer patients. Nat Med 1996;2:1033-5.
6 Strickland S, Richards WG. Invasion of the trophoblasts. Cell 1992; 71:355-7.
7 Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. Am J Hum Genet 1998;62:768-75.
8 Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. Am J Hum Genet 1999;64:218-24.
9 Invernizzi P, Biondi ML, Battezzati PM, Perego F, Selmi C, Cecchini F, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma decades after pregnancy. Hum Genet 2002;110:587-91.
10 Benachi A, Steffann J, Gautier E, Emault P, Olivi M, Dumez Y, et al. Fetal DNA in maternal serum: does it persist after pregnancy? Hum Genet 2003;113:76-9.
11 Smid M, Lagona F, de Benassuti L, Ferrari A, Ferrari M, Cremonesi L. Evaluation of different approaches for fetal DNA analysis from maternal plasma and nucleated blood cells. Clin Chem 1999;45: 1570-2.
12 Bianchi DW. Fetal DNA in maternal plasma: the plot thickens and the placental barrier thins. Am J Hum Genet 1998;62:763-4.
13 Costa JM, Benachi A, Gautier E, Jouannic JM, Ernault P, Dumez Y. First-trimester fetal sex determination in maternal serum using real-time PCR. Prenat Diagn 2001;21:1070-4.
14 Honda H, Miharu N, Ohashi Y, Ohama K. Successful diagnosis of fetal gender using conventional PCR analysis of maternal serum. Clin Chem 2001;47:41-6.
15 Honda H, Miharu N, Ohashi Y, Samura O, Kinutani M, Hara T, et al. Fetal gender determination in early pregnancy through qualitative and quantitative analysis of fetal DNA in maternal serum. Hum Genet 2002;110:75-9.
16 Houfflin-Debarge V, O'Donnell H, Overton T, Bennett PR, Fisk NM. High sensitivity of fetal DNA in plasma compared to serum and nucleated cells using unnested PCR in maternal blood. Fetal Diagn Ther 2000;15:102-7.
17 Rijnders RJ, Schoot CE van der, Bossers B, Vroede MA de, Christiaens GC. Fetal sex determination from maternal plasma in pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia. Obstet Gynecol 2001;98:374-8.
18 Sekizawa A, Kondo T, Iwasaki M, Watanabe A, Jimbo M, Saito H, et al. Accuracy of fetal gender determination by analysis of DNA in maternal plasma. Clin Chem 2001;47:1856-8.
19 Zhong XY, Holzgreve W, Hahn S. Risk free simultaneous prenatal identification of fetal Rhesus D status and sex by multiplex real-time PCR using cell free fetal DNA in maternal plasma. Swiss Med Wkly 2001;131:70-4.
20 Rijnders RJ, Christiaens GC, Bossers B, Smagt JJ van der, Schoot CE van der, Haas M de. Clinical applications of cell-free fetal DNA from maternal plasma. Obstet Gynecol 2004;103:157-64.
21 Amicucci P, Gennarelli M, Novelli G, Dallapiccola B. Prenatal diagnosis of myotonic dystrophy using fetal DNA obtained from maternal plasma. Clin Chem 2000;46:301-2.

22 Gonzalez-Gonzalez MC, Garcia-Hoyos M, Trujillo MJ, Rodriguez de Alba M, Lorda-Sanchez I, Diaz-Recasens J, et al. Prenatal detection of a cystic fibrosis mutation in fetal DNA from maternal plasma. Prenat Diagn 2002;22:946-8.
23 Gonzalez-Gonzalez MC, Trujillo MJ, Rodriguez de Alba M, Garcia-Hoyos M, Lorda-Sanchez I, Diaz-Recasens J, et al. Huntington disease-unaffected fetus diagnosed from maternal plasma using QF-PCR. Prenat Diagn 2003;23:232-4.
24 Leung TN, Zhang J, Lau TK, Hjelm NM, Lo YM. Maternal plasma fetal DNA as a marker for preterm labour. Lancet 1998;352:1904-5.
25 Lo YM, Leung TN, Tein MS, Sargent IL, Zhang J, Lau TK, et al. Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia. Clin Chem 1999;45:184-8.
26 Zhong XY, Laivuori H, Livingston JC, Ylikorkala O, Sibai BM, Holzgreve W, et al. Elevation of both maternal and fetal extracellular circulating deoxyribonucleic acid concentrations in the plasma of pregnant women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:414-9.
27 Lo YM, Lau TK, Zhang J, Leung TN, Chang AM, Hjelm NM, et al. Increased fetal DNA concentrations in the plasma of pregnant women carrying fetuses with trisomy 21. Clin Chem 1999;45:1747-51.
28 Ng EK, Tsui NB, Lau TK, Leung TN, Chiu RW, Panesar NS, et al. mRNA of placental origin is readily detectable in maternal plasma. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:4748-53.

Aanvaard op 19 augustus 2003

Voor de praktijk

Galstenen na forse gewichtsreductie en aanbevelingen ter preventie

G.S.MIJNHOUT, Y.M.SMULDERS EN M.E.CRAANEN

Overgewicht is een volksgezondheidsprobleem van toenemend belang.[1] In Nederland heeft 48% van de mannen en 40% van de vrouwen overgewicht ('body mass index' (BMI) > 25 kg/m^2) (http://statline.cbs.nl/StatWeb/).[2] Obesitas (BMI > 30 kg/m^2) komt voor bij 11% van de mannen en bij 12% van de vrouwen boven de 20 jaar.[1] Morbide obesitas (BMI > 40 kg/m^2) is zeldzaam.

Zowel adipositas als gewichtsreductie gaat samen met een verhoogd risico op galstenen. Van de patiënten krijgt 10-40% tijdens snelle gewichtsreductie de novo galstenen. Deze nieuwgevormde galstenen worden bij 30 tot 40% van de patiënten symptomatisch.[3-5] Dit leidt tot aanzienlijke morbiditeit (cholecystitis, choledocholithiasis en biliaire pancreatitis) en kostbare behandelingen (ziekenhuisopnamen, endoscopische retrograde cholangio-pancreaticografieën (ERCP's) en cholecystectomieën). De laatstgenoemde ingrepen zijn bovendien niet zonder complicaties. Preventie van galsteenvorming tijdens snelle gewichtsreductie zou kunnen leiden tot een aanzienlijke vermindering van morbiditeit en besparing van kosten.

Met de navolgende casussen illustreren wij het risico op galsteenlijden na gewichtsreductie. Daarna gaan wij in op de vraag of er specifieke preventieve maatregelen zijn die deze complicatie zouden kunnen voorkomen.

SAMENVATTING
– Overgewicht is een toenemend volksgezondheidsprobleem. Veel mensen proberen af te vallen met een dieet of door deelname aan gewichtsreductieprogramma's.
– Gewichtsreductie gaat samen met een verhoogd risico op symptomatisch galsteenlijden.
– Preventieve maatregelen zijn beperking van de snelheid van het gewichtsverlies tot minder dan 1,5 kg per week en inname van tenminste 7 g vet per dag.
– Indien te verwachten valt dat het gewichtsverlies sneller of oncontroleerbaar verloopt, zoals na bariatrische chirurgie, kan profylaxe met ursodeoxycholzuur worden overwogen.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 27-jarige vrouw, werd opgenomen op de afdeling Inwendige Geneeskunde in verband met hevige pijn in de bovenbuik. Zij was bekend wegens morbide adipositas (lichaamsgewicht: 137 kg; lengte: 1,79 m; BMI: 42,8 kg/m^2) en was in 5 weken zelfstandig 13 kg afgevallen met een dieet. De verdere medische voorgeschiedenis was blanco. Zij had geen koorts. Bij laboratoriumonderzoek waren de uitslagen (tussen haakjes referentiewaarden): bilirubine: 54 µmol/l; alkalische fosfatase: 89 U/l (40-120); γ-glutamyltransferase (γGT): 571 U/l (5-35); aspartaataminotransferase (ASAT): 262 U/l (10-40); alanineaminotransferase (ALAT): 402 U/l (5-45) en amylase 1262 U/l (60-220). Bij echografie van het abdomen werd cholecystolithiasis gezien met slanke galwegen. Omdat het pancreas niet à vue kwam, werd CT van het abdomen verricht, waarop een oedemateus pancreas werd gezien. Eén dag na opname waren de uitslagen van bilirubine en amylase gedaald tot normale waarden. Vanwege aanwijzingen voor een geringe pancreatitis op basis van een gepasseerde galsteen werd afgezien van een ERCP en werd patiënte aangemeld voor een laparoscopische cholecystectomie. Enkele dagen later kreeg zij koorts; op de CT werd nu een ernstige pancreatitis met meerdere vochtophopingen in de bovenbuik gezien die pasten bij pseudocysten. Het beleid was expectatief. Na een aantal weken kon patiënte naar huis, in afwachting van verder herstel van haar algemene conditie en een electieve cholecystectomie.

Patiënt B, een 32-jarige vrouw, had een blanco medische voorgeschiedenis. In verband met haar overgewicht (77 kg bij een lengte van 167 cm (BMI 27,6 kg/m^2) met voornamelijk rompadipositas) ging zij voor een 'afslankvakantie' naar een Zuid-Europees land. Met een dieet bestaande uit louter vruchtensap, alsmede een activiteitenprogramma, viel zij in 3 weken tijd

VU Medisch Centrum, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.
Afd. Interne Geneeskunde: mw.dr.G.S.Mijnhout, assistent-geneeskundige; hr.dr.Y.M.Smulders, internist.
Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: hr.dr.M.E.Craanen, maag-darm-leverarts.
Correspondentieadres: mw.dr.G.S.Mijnhout (gs.mijnhout@vumc.nl).