

University of Groningen

Challenges in prenatal screening and diagnosis in the Netherlands

Bakker, Merel

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Bakker, M. (2017). *Challenges in prenatal screening and diagnosis in the Netherlands*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, 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), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

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.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

10

Summary

M. Bakker

Summary

M. Bakker

Summary - English

Chapter 1 provides a general introduction and describes the aims and outlines of this thesis. The uptake of the combined test in the Netherlands is low.

In *Chapter 2* we evaluate which of the following factors affect the uptake of the combined test in the Netherlands: women's socio-demographic background, attitude towards Down syndrome, attitude towards termination of pregnancy, counseling process, reimbursement policy, and knowledge on the aim of the CT.

We found that the main reason for the low uptake is the relatively positive attitude towards Down syndrome and a negative attitude towards TOP. Moreover, the perception of maternal age as strong predictor of Down syndrome risk and the inequality of access to care, due to the financial threshold for younger women, are likely to affect participation in screening also.

In *Chapter 3* we examine the intra-operator and inter-operator differences of the manual and semi-automated nuchal translucency measurements and we evaluate if these differences alter women's risk status. We concluded that well-trained operators do not seem to benefit from the use of the semi-automated measurement methods. Furthermore, changes in risk status occurred between the manual and inner-middle method resulting in different clinical policies in up to 1 out of 20 cases.

In *Chapter 4* we estimate the total and procedure-related fetal loss rate of CVS and AC in the Dutch setting, the background and procedure-related fetal loss rates in different subgroups, and we identify maternal-, operator-, and procedure-related risk factors that modify the overall estimated risks of fetal loss. Maternal, operator and procedure related factors influence iatrogenic fetal losses. Besides these factors, the procedure related loss rate of a TV CVS 1:74 and of a TA CVS is 1:97. Looking at the instruments used during the transcervical procedure the risk was 1:476 when using the forceps, and 1:32 when using the canulla. The procedure related loss rate after AC was 1:208. Pregnancy losses after invasive procedures performed transabdominally (CVS and AC) or transcervically by forceps, are lower than thought and reported in the past when performed by experienced operators.

In *Chapter 5* we discuss that, over the years, it has become clear that increased nuchal translucency is a marker for chromosomal abnormalities, and it is also associated with a wide spectrum of structural anomalies, genetic syndromes, a higher risk of miscarriage, and intrauterine fetal death. These risks are all proportionally related to the degree of nuchal translucency enlargement. After the initial assessment of increased nuchal translucency, parents should be counselled by the fetal medicine specialist about the pos-

sible outcomes and the value of additional karyotyping and array comparative genomic hybridisation. A detailed late first trimester and subsequent 20-week scan should aim at identifying structural anomalies, with special focus on the fetal heart and subtle dysmorphic features. In the absence of structural anomalies or markers, the chance of a favorable outcome is high.

In *Chapter 6* we define sonographic criteria that may improve the prenatal diagnosis of Noonan syndrome by targeted DNA testing. We searched our Fetal Medicine Unit records for all cases with a final diagnosis of Noonan syndrome and a literature review was undertaken to identify the sonographic features of Noonan syndrome fetuses. Information was pooled to define the most common features.

In our database, we identified three cases of Noonan syndrome. The diagnosis was suspected prenatally in two of them. Thirty-nine cases were identified in the literature. In the presented cases we show that suspicion of Noonan syndrome should arise when, after an increased nuchal translucency, ultrasound investigation in the second trimester shows a persistent nuchal fold (NF) or cystic hygroma in combination with at least one of the following features: hydrops fetalis, pleural effusion, cardiac anomalies, polyhydramnios or specific facial abnormalities. We concluded that although prenatal ultrasound findings in Noonan syndrome can be subtle and aspecific, when specific characteristics are present additional targeted DNA analysis is indicated.

In *Chapter 7* we investigate whether the PNT/NBL-ratio, MNM angle, PL, PL-distance and PFSR could be measured in the first trimester of pregnancy. We evaluated the inter-operator agreement and developed normal ranges. Furthermore, we explored these markers in a number of abnormal fetuses.

We concluded that feasibility was the highest for the NBL (74.3-79.7%) and the MNM angle (75.7-79.05%), correlation was good for the NBL, the PNT and the MNM angle (ICC .706-.835) and the mean difference between operators was the lowest for the PNT and PFSR (0.03-0.08). Measurements in abnormal fetuses showed that the majority of trisomy 21 fetuses had either an absent NB or a shorter NBL. The PNT and PNT/NBL ratio were above the 97.5th centile in one third of the cases. Fetuses with facial clefts or micrognathia showed on average a large MNM angle (MoM .96-5.15). However, as other strong first trimester ultrasound and serum markers for aneuploidies are available, it is unlikely that above mentioned parameters will improve existing first trimester screenings' algorithms. Facial markers may especially have a role as adjunct in the early diagnosis of structural anomalies and genetic syndromes other than trisomies.

In *Chapter 8* we evaluated whether the 3D ultrasound technique is superior to the 2D technique in imaging and measurement of the NBL, PNT, PNT/NBL ratio, PFSR, MNM angle and FP line in screening for Down syndrome. With the exception of measurement of larger MNM angles with the 2D technique, no significant differences were found in the rest of the facial parameters between the 2D and 3D technique. Thus the NBL, PNT, FP line, PNT/NBL ratio and PFSR can be confidently used by the 2D technique as Down syndrome screening markers, provided the markers are measured in a midsagittal image, acquired according to strict criteria.

Samenvatting - Nederlands

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding en beschrijft de doelstellingen en hoofdlijnen van dit proefschrift.

De deelname aan de combinatietest in Nederland is laag. In *Hoofdstuk 2* evalueren we welke van de volgende factoren de deelname beïnvloeden: socio-demografische achtergrond, houding ten opzichte van het syndroom van Down, houding ten aanzien van zwangerschapafbreking, counseling, kosten, en kennis van het doel van de CT.

Wij vonden dat de belangrijkste reden voor de lage opname de relatief positieve houding ten opzichte van het syndroom van Down en een negatieve houding ten opzichte van zwangerschapsafbreking is. Bovendien is de perceptie van vrouwen van hun leeftijd als sterkste voorspeller van het Downsyndroom risico en de ongelijke toegang tot de combinatie test vanwege de financiële drempel voor jongere vrouwen, ook van invloed op de deelname aan de combinatietest.

In *Hoofdstuk 3* beoordelen we de intra- en inter-operator verschillen van de handmatige meting en semi-automatische meting van de nekplooiemeting, en evalueren we of eventuele aanwezige verschillen veranderingen geven in het combinatietest risico. We concludeerden dat goed opgeleide operators niet lijken te profiteren van het gebruik van de semi-automatische meetmethoden. Bovendien zijn er verschillen tussen de meetmethoden aanwezig welke resulteren in een ander klinische beleid in maximaal 1 op de 20 gevallen.

In *Hoofdstuk 4* beoordelen we het totale miskraam percentage en het miskraam percentage dat toegeschreven kan worden aan de vlokcentest danwel vruchtwaterpunctie in een Nederlands cohort, bekijken we het totale miskraam percentage en het achtergrondrisico in verschillende subgroepen, en identificeren we maternale, operator en procedure gerelateerde risico factoren welke van invloed zijn op het miskraampercentage. We concluderen dat het procedure gerelateerde miskraamrisico 1:97 is voor een transabdominale vlokcentest, 1:74 voor de transcervicale vlokcentest (wanneer gekeken wordt naar de gebruikte instrumenten is dat 1:467 wanneer een forceps en 1:32 wanneer een canule wordt gebruikt) en 1:208 voor de vruchtwaterpunctie. Het miskraam risico na transabdominale danwel transcervicale (forceps) procedures is lager, dan eerder gedacht en gerapporteerd in de literatuur, wanneer de procedure wordt uitgevoerd door iemand met ervaring.

In *Hoofdstuk 5* bespreken we dat in de loop der jaren duidelijk is geworden dat een verdikte nekplooi niet alleen een marker is voor chromosomale afwijkingen, maar ook is geassocieerd met een breed spectrum van structurele afwijkingen, genetische syndromen, een verhoogd risico op een miskraam en intrauterine foetale dood. Deze risico's neme toe naarmate de nekplooidikte toeneemt. Wanneer een verdikte nekplooi wordt geconstateerd, moeten ouders worden gecounseld over de mogelijke uitkomsten en de waarde van karyotypering en array-comparatieve genomische hybridisatie. Een gedetailleerde beoordeling van de anatomie in het eerste trimester en de daaropvolgende 20 weken echo moeten gericht zijn op het identificeren van structurele afwijkingen, met

speciale aandacht voor het foetale hart en subtiele dysmorphe kenmerken. Wanneer er geen structurele afwijkingen of markers worden gevonden is de kans op een gunstige uitkomst hoog.

In *Hoofdstuk 6* definiëren we echografische criteria die de prenatale diagnose van het syndroom van Noonan door gericht DNA-onderzoek kunnen verbeteren. We zochten in onze database naar alle gevallen met een definitieve diagnose van Noonan syndroom en tevens verrichtten we een literatuurstudie om prenatale echografische kenmerken van het syndroom van Noonan te identificeren.

In onze database hebben we drie gevallen van Noonan syndroom geïdentificeerd. De diagnose werd overwogen in twee prenatale casussen. Negenendertig casussen werden in de literatuur gevonden. We vonden dat een vermoeden op het Noonan syndroom zou moeten ontstaan nadat na een verdikte nekplooi, bij echo onderzoek in het tweede trimester sprake is van een verdikte nuchal vouw of cystic hygroma in combinatie met ten minste een van de volgende afwijkingen: hydrops foetalis, pleurale effusie, cardiale anomalieën, polyhydramnios of specifieke gelaatskenmerken. Wij concludeerden dat, hoewel prenatale echografische kenmerken in Noonan syndroom subtiel en specifiek kunnen zijn, wanneer deze kenmerken aanwezig zijn, gerichte DNA-analyse is aangewezen.

In *Hoofdstuk 7* evalueren we of de PNT/NBL-ratio, MNM angle, PL, PL-distance en PFSR gemeten kunnen worden in het eerste trimester van de zwangerschap. Daarbij is gekeken naar de inter-operator agreement en zijn er normaalwaarden ontwikkeld. Tevens zijn deze markers in een aantal casussen, waarbij sprake was van een structurele danwel chromosomale afwijking, bekeken.

We concludeerden dat de feasibility het hoogst was voor de NBL (74,3 - 79,7%) en de MNM angle (75,7 - 79,05%), de correlatie goed was voor de NBL, de PNT en MNM angle (ICC 0,706 - 0,835) en het gemiddelde verschil tussen de operators het laagst was voor de PNT en PFSR (0,03 - 0,08). De meerderheid van trisomie 21 foetussen hadden of een afwezige NB of een kortere NBL. De PNT en PNT/NBL ratio waren boven de 97,5e percentiel in eenderde van de gevallen. Foetussen met een schisis of micrognathie bleken gemiddeld een vergrootte MNM angle te hebben (MoM 0,96 - 5,15).

Aangezien de bestaande eerste trimester echo en serum markers al een hoge detectie van aneuploidieën oplevert tegen een laag percentage fout positieven, is het onwaarschijnlijk dat bovengenoemde parameters de bestaande algoritmen voor eerste trimester screening zullen verbeteren. Echter markers van het aangezicht kunnen een rol spelen bij de vroege detectie van structurele afwijkingen en genetische syndromen.

In *Hoofdstuk 8* evalueren wij of de 3D echo-techniek superieur is aan de 2D techniek in het in beeld brengen en nauwkeurig meten van de NBL, PNT, PNT/NBL ratio, PFSR, MNM-angle en FP line in screening naar het Down syndroom. Met uitzondering van de MNM angle, die met de 2D techniek groter wordt gemeten, zijn er geen significante verschillen gevonden tussen de twee technieken in het meten van de faciale parameters. De NBL, PNT, FP line, PNT/NBL ratio en PFSR kunnen dus nauwkeurig met de 2D techniek worden gemeten in de screening naar het Down syndroom, mits zij worden gemeten in het midsagittale vlak.

