

Chapter

11

Samenvatting en algemene discussie

SAMENVATTING

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding en beschrijft het doel van dit proefschrift.

In **hoofdstuk 2** hebben wij, bij foetussen met een verdikte NT en normaal karyotype, het effect onderzocht van het foetale geslacht op de zwangerschapsuitkomst. Wij onderzochten een cohort van 7072 foetussen met een normale NT, in deze groep was de verhouding tussen jongens en meisjes gelijk aan de normale verdeling in Nederland. Daarnaast onderzochten wij een groep foetussen met een verdikte NT, dit waren 365 jongens (57.4%) en 271 meisjes (42.6%). In deze groep was de zwangerschapsuitkomst normaal bij 56.3% van de jongens en 39.4% van de meisjes. Het relatieve risico op een slechte uitkomst voor jongens met een marginaal verdikte NT (p95-p99) was 0.47, ten opzichte van meisjes. Een marginaal verdikte NT bij jongens zonder genetische of structurele afwijkingen kan worden gezien als een teken van versnelde groei. Een alternatieve verklaring kan een vertraging in de rijping van het cardiovasculaire systeem zijn, zoals vaker wordt gezien bij foetussen van het mannelijke geslacht. Dit kan de hogere incidentie van matig verdikte NT's bij jongens verklaren.

In **hoofdstuk 3** hebben wij het effect onderzocht van het foetale geslacht en roken door de moeder op de uitkomst van de eerste trimester Down syndroom screening in Nederland. De onderzoeksgroep bestond uit 4538 foetussen die de combinatietest ondergingen (NT, β -hCG en PAPP-A). Bij vrouwen die zwanger zijn van een meisje, zij de bloedwaarden van het β -hCG 22% hoger. Dit leidt ertoe dat vrouwen die zwanger zijn van een meisje een 1.3% hogere kans hebben om positief te screenen (berekend Down syndroom risico > 1:200) dan vrouwen die zwanger zijn van een jongen. De NT was 2% dikker bij jongens. De bloedwaarden van PAPP-A waren 21% lager bij vrouwen die rookten. Rooksters screenen 1.3 keer vaker positief dan niet-rooksters (Likelihood ratio 1.3). Gegevens over het rookgedrag van de aanstaande moeder moeten worden meegenomen in de berekening van het risico op Down syndroom, zodat rooksters niet ten onrechte als hoog risico worden geclassificeerd. Informatie over het foetale geslacht kan worden gebruikt om het screeningsalgoritme in tweede instantie verder te verfijnen. Het effect van variabelen die invloed hebben op de eerste trimester risicoberekening is vooral van belang voor vrouwen met een hoge vooraf kans op Down syndroom. Zij zijn kwetsbaarder voor veranderingen in de risicoberekening en hebben daarmee een grotere kans om positief te screenen.

Hoofdstuk 4 evalueert de invloed van NT, PAPP-A en β -hCG in het eerste trimester op het geboortegewicht, met de nadruk op de voorspelling van macrosomie. We bestudeerden een cohort van 6503 foetussen met een normaal karyotype, waarvan er

315 (4.8%) een verdikte NT ($\geq P95$) hadden. Geboortegewicht percentielen (P) werden berekend, gecorrigeerd voor geslacht, pariteit en zwangerschapstermijn bij de geboorte. Multivariabel lineaire regressie toonde aan dat NT MoM en PAPP-A MoM significant bijdroegen aan de voorspelling van de geboortegewicht percentiel. De mediane geboortegewicht percentiel was significant lager (P42 vs P52) wanneer PAPP-A verlaagd was. Macrosomie (geboortegewicht $>P95$) kwam vaker voor (11% vs 7%) bij gezonde foetussen die in het eerste trimester een verdikte NT hadden. In dit scenario kan een marginaal verdikte NT bij een mannelijke foetus, zonder genetische of structurele afwijkingen, een vroege manifestatie zijn van een gezonde grote baby. Aangezien foetale groei sterk afhankelijk is van insuline en IGF (insulin like growth factor), is het mogelijk dat individuele verschillen in insuline resistentie een rol spelen in de etiologie van een verdikte NT.

In **hoofdstuk 5** onderzochten we of het meten van de weerstand in de doorstroming van de ductus venosus (ductus venosus pulsatility index for veins, DV-PIV) en de DV a-wave de nauwkeurigheid kan verhogen van de eerste trimester Down syndroom screening in een hoog-risico populatie. Door middel van multivariabele logistische regressie werd een model ontwikkeld om de kans op chromosoomafwijkingen te voorspellen bij iedere maternale leeftijd, NT MoM en DV-PIVMoM. Het discriminerend vermogen van het model hebben wij geëvalueerd met behulp van receiver-operating characteristics (ROC) analyse. We onderzochten 445 foetussen met een verhoogd eerste trimester risico op Down syndroom. In dit cohort werd 80% van de chromosoomafwijkingen geïdentificeerd door een verhoogde DV-PIV en 68% door een abnormale a-wave. De kans op chromosoomafwijkingen nam met een factor 4.2 toe per MoM toename in DV-PIV, gecorrigeerd voor NT en maternale leeftijd. Na correctie voor DV-PIV had de DV a-wave geen toegevoegde voorspellende waarde. Concluderend werd in deze hoog-risico populatie de nauwkeurigheid van de screening op chromosoomafwijkingen verbeterd door NT, DV-PIV en maternale leeftijd te combineren in een logistisch regressie model.

Hoofdstuk 6 beschrijft hoe de DV-PIV een bijdrage kan leveren aan de identificatie van congenitale hartafwijkingen bij foetussen met een verdikte NT en normaal karyotype. Van de 792 onderzochte foetussen, had 40% een verdikte NT. De DV-PIV was verhoogd bij 42% van de foetussen met een verdikte NT en de a-wave was abnormaal bij 30%. Vijfendertig foetussen hadden een congenitale hartafwijking, waarvan er 33 een verdikte NT hadden.

Door DV-PIV toe te voegen aan de screening, kan 73% van de hartafwijkingen worden geïdentificeerd, met een specificiteit van 62%. In de groep met een verdikte NT was de sensitiviteit van een abnormale DV-PIV voor hartafwijkingen 73%, die van een abnormale a-wave 55%. De bijbehorende specificiteit was respectievelijk 62% en 73%. Logistische regressie analyse toonde aan dat in deze groep de DV-PIV MoM (geanalyseerd als continue

variabele) significant was geassocieerd met de kans op congenitale hartafwijkingen (odds ratio 2.4), onafhankelijk van de mate waarin de NT was verdikt. De DV a-wave had geen toegevoegde voorspellende waarde.

Concluderend kan DV-PIV als continue variabele worden geanalyseerd in combinatie met NT. Samen kunnen zij specifiekere screenen op congenitale hartafwijkingen dan NT alleen.

In **hoofdstuk 7** onderzochten we de doorstroming van de arteria hepatica in eerste trimester foetussen. Tot nu toe werd het stroomprofiel van de arteria hepatica alleen bij toeval gezien tijdens de eerste trimester echo bij foetussen met een verdikte NT. Wij hebben deze doorstroming prospectief gemeten bij 34 foetussen met een verdikte NT en 25 controles. Tevens werd de DVIV gemeten. Van de studiegroep met een verdikte NT hadden 16 foetussen een abnormaal karyotype. Twee zwangerschappen werden beëindigd vanwege foetale afwijkingen. Bij drie kinderen werd na de geboorte een afwijking vastgesteld (Noonan syndroom, specifiek genetisch syndroom, hartafwijking). De overige 13 foetussen met een verdikte NT en alle controles hadden een normale uitkomst. De gemiddelde pulsatility index in de arteria hepatica (HA-PI) was significant lager bij foetussen met een slechte uitkomst (chromosoomafwijkingen 1.60; slechte uitkomst met normaal karyotype 1.66) dan bij de controles (2.03). HA-PI was omgekeerd evenredig met NT en DV-PIV.

Deze studie toont aan dat een lage weerstand in de doorstroming van de arteria hepatica aan het eind van het eerste trimester kan worden waargenomen. Dit suggereert dat endotheel respons op vasoactieve stoffen al aanwezig is bij deze termijn. Gezien de associatie met een slechte uitkomst, kan een lage weerstand in de doorstroming van de arteria hepatica worden beschouwd als een ongunstig teken.

Hoofdstuk 8 beschrijft de associatie tussen een verdikte NT en cheilo/gnato/palato schisis. Wij hebben een cohort bestudeerd van 8347 foetussen bij wie een NT meting is verricht in ons centrum. Hiervan hadden 513 foetussen een verdikte NT. Allen hadden een normaal karyotype. In 18 gevallen werd een schisis vastgesteld (incidentie 2.2:1000), waarvan 10 met een verdikte NT (19.5:1000). Hiermee was het relatieve risico op schisis negentien bij foetussen met een verdikte NT, ten opzichte van foetussen met een normale NT. Wanneer foetussen met een normale NT een schisis hadden, was dit bijna altijd een geïsoleerde afwijking. Bij foetussen met een verdikte NT daarentegen, werd een schisis vaak gezien in combinatie met multiple congenitale afwijkingen of als onderdeel van een genetisch syndroom. Een gedetailleerde echo met speciale aandacht voor het gezicht is daarom geïndiceerd bij alle foetussen met een verdikte NT.

In **hoofdstuk 9** geven wij een overzicht van de uitkomst van foetussen met een verdikte NT en een normaal karyotype. Wanneer het conventionele karyotype normaal is, is een verdikte NT een sterke marker voor slechte zwangerschapsuitkomsten, zoals miskramen,

intra-uteriene foetale sterfte, congenitale hartafwijkingen, talloze andere structurele afwijkingen en genetische syndromen. Hoe groot het risico op een slechte uitkomst is, hangt samen met de mate waarin de NT verdikt is. In dit hoofdstuk geven we een overzicht van de literatuur over structurele en genetische afwijkingen die voorkomen bij foetussen met een verdikte NT. Hoewel de meeste structurele afwijkingen zijn op te sporen met echoscopisch onderzoek, komen sommige specifieke genetische syndromen met ontwikkelingsachterstand pas na de geboorte aan het licht. Ongerustheid over deze aandoeningen, die voor de geboorte niet zijn te detecteren, is een grote last voor de aanstaande ouders. Echter, ook na een verdikte NT resulteert het grootste deel van de zwangerschappen, wanneer bij gedetailleerd echoscopisch onderzoek geen afwijkingen worden gezien, in de geboorte van een gezond kind. Counseling moet hierop de nadruk leggen en de ouders helpen opnieuw vertrouwen te krijgen in een goede uitkomst van de zwangerschap en normale ontwikkeling van het kind.

DISCUSSIE

Met de introductie van de combinatietest in 2007, kregen alle zwangere vrouwen in Nederland de mogelijkheid tot screening op Down syndroom. De laatste jaren zijn steeds striktere criteria opgesteld om de screening op Down syndroom in het eerste trimester van de zwangerschap te verbeteren, de detectiegraad te verhogen en het aantal fout-positieven te verlagen. In deze context is gedegen kennis over variabelen die de screening kunnen beïnvloeden van groot belang. Dit proefschrift beschrijft verschillende variabelen die de accuratesse van de screening kunnen beïnvloeden. Daarnaast worden enkele andere eerste trimester echo markers besproken. Ook wordt de uitkomst bestudeerd van foetussen die in het eerste trimester een verhoogd risico op Down syndroom hadden.

Overzicht

Ruim twintig jaar geleden werd nuchal translucency (NT) screening uitsluitend geïntroduceerd als screenings methode voor het Down syndroom. Al snel werd duidelijk dat een verdikte NT ook is geassocieerd met een breed scala aan aangeboren afwijkingen, met name als op de echo bij 12 weken zwangerschap ook andere markers of afwijkingen worden gezien.

In dit proefschrift wordt beschreven dat het risico op chromosoomafwijkingen toeneemt wanneer niet alleen de NT verdikt is, maar ook de pulsatility index in de ductus venosus (DV-PIV) verhoogd is. De kans op chromosoomafwijkingen wordt 4.2 keer zo groot per MoM toename in DV-PIV, gecorrigeerd voor NT en maternale leeftijd. Daarnaast beschrijven wij voor het eerst dat een lage doorstromingsweerstand in de arteria hepatica in het eerste trimester van de zwangerschap een marker is voor chromosoomafwijkingen.

Tot nu toe werd het stroomprofiel van de arteria hepatica alleen bij toeval gezien tijdens de eerste trimester echo bij foetussen met een verdikte NT. Wij hebben deze doorstroming prospectief gemeten in een cohort foetussen met een verdikte NT. Hieruit is gebleken, dat de lage weerstand in de doorstroming van de a hepatica in het eerste trimester een onmeisig signaal is, waarbij 60% van de foetussen een ongunstige uitkomst heeft.

Wanneer het karyotype normaal is, hebben foetussen met een verdikte NT een verhoogd risico op verschillende structurele afwijkingen. Het is bekend dat een verdikte NT een sensitievere methode is om te screenen op hartafwijkingen dan de familie anamnese. Wij hebben beschreven hoe de DV-PIV een bijdrage kan leveren aan de identificatie van congenitale hartafwijkingen bij foetussen met een verdikte NT. Door DV-PIV toe te voegen aan de screening, kan 73% van de hartafwijkingen worden geïdentificeerd, met een specificiteit van 62%.

Een andere associatie die wij hier beschrijven is de negentien keer hogere kans op een (cheilo/gnato/palato) schisis bij foetussen met een verdikte NT. Wanneer foetussen met een normale NT een schisis hadden, was dit bijna altijd een geïsoleerde afwijking. Bij foetussen met een verdikte NT daarentegen, werd een schisis vaak gezien in combinatie met multiple congenitale afwijkingen of als onderdeel van een genetisch syndroom.

Bij foetussen waarbij de verdikte NT verdwijnt en uitgebreid echoscopisch onderzoek geen andere afwijkingen laat zien, is daarna de kans op structurele afwijkingen of ontwikkelingsproblematiek waarschijnlijk niet hoger dan in de algemene populatie. Bij deze foetussen kan de (licht) verdikte NT beïnvloed zijn door verschillende variabelen.

In dit proefschrift hebben wij, bij foetussen met een verdikte NT en normaal karyotype, het effect onderzocht van het foetale geslacht op de zwangerschapsuitkomst. Van deze foetussen was 57% jongen en 43% meisje. In deze groep vonden wij een normale zwangerschapsuitkomst bij 56% van de jongens en 39% van de meisjes. Het relatieve risico op een slechte uitkomst voor jongens met een marginaal verdikte NT (p95-p99) was 0.47, ten opzichte van meisjes. Daar staat tegenover dat bij vrouwen die zwanger zijn van een meisje, de bloedwaarden van het β -hCG 22% hoger zijn. Dit leidt ertoe dat vrouwen die zwanger zijn van een meisje een 1.3% hogere kans hebben om positief te screenen (berekend Down syndroom risico > 1:200) dan vrouwen die zwanger zijn van een jongen. In een ander hoofdstuk van dit proefschrift wordt de invloed beschreven van de NT op het geboortegewicht. Macrosomie (geboortegewicht >P95) kwam vaker voor (11% vs 7%) bij gezonde foetussen die in het eerste trimester een verdikte NT hadden. In dit scenario kan een marginaal verdikte NT bij een mannelijke foetus, zonder genetische of structurele afwijkingen, een vroege manifestatie zijn van een gezonde grote baby.

Etiologie

Het mechanisme dat leidt tot het ontstaan van NT is nog steeds niet ontrafeld. Mogelijke verklaringen voor dit voorbijgaande fenomeen zijn onder meer gezocht in haemodynamische

stoornissen die tijdelijk hartfalen veroorzaken, veranderingen in de extracellulaire matrix en/of verstoorde lymfangiogenese in combinatie met endotheeldysfunctie.

Ook het pathofysiologisch mechanisme dat NT, congenitale hartafwijkingen en abnormale DV doorstroming met elkaar verbindt, is nog onbekend. In het tweede trimester is abnormale doorstroming van de DV vaak geassocieerd met hartfalen. Het is verleidelijk om dit te extrapoleren naar eerste trimester foetussen met een verdikte NT. Abnormale DV doorstroming kan een teken zijn van afgenomen atriale contractiekracht en verminderde compliantie van het myocard, met vochtophoping zoals die ook wordt gezien bij falen van het rechter ventrikel. Het terugstromen van bloed door de tricuspidaal klep, dat ook vaak wordt gezien bij eerste trimester foetussen met een hartafwijking, wijst in dezelfde richting, net als het overmatig vaak voorkomen van atrio-ventriculaire (AV) septumdefecten en hypoplastisch linker hartsyndromen in ons cohort. In deze situaties kan toegenomen druk in het rechter atrium worden verwacht, als gevolg van de terugstroom van bloed over de AV-kleppen of een links-rechts shunt over het foramen ovale. Onderzoek naar de snelheid van bloedstromen door de AV-kleppen wijst erop dat de abnormale DV doorstroming de weerspiegeling kan zijn van veranderingen in de rechter hartfunctie.

In dit proefschrift vonden we een verschil in NT dikte tussen jongens en meisjes. Tot op heden is er geen eenduidige verklaring voor dit verschil. We kunnen speculeren dat vertraagde rijping vaker voorkomt bij mannelijke foetussen. Een vertraging in de rijping van het myocard van mannelijke foetussen is eerder genoemd als mogelijke verklaring voor de hogere weerstand in de DV doorstroming en voor de dikkere NT bij jongens. Daarnaast kunnen geslachtelijke en individuele verschillen in insulinegevoeligheid een rol spelen in de etiologie van NT. Aangezien foetale groei sterk afhankelijk is van insuline en IGF (insulin like growth factor), lijkt het vermoeden gerechtvaardigd dat een (zeer) lage insulineresistentie zowel een verdikte NT als macrosomie kan veroorzaken. Dit mogelijke verband wordt ondersteund door het feit dat mannelijke foetussen, die minder insuline resistent zijn dan vrouwelijke, iets dikkere NT's hebben en hogere geboortegewichten. Dit ondersteunt ons beeld dat wanneer er geen afwijkingen worden gevonden, een verdikte NT een vroege uiting kan zijn van een gezonde grote (mannelijke) foetus.

Counseling

NT metingen worden al twintig jaar verricht. Toch is er nog steeds geen consensus over hoe ouders gecounseld moeten worden in geval van een verdikte NT bij een euploide foetus. Het feit dat de foetus een verhoogde kans heeft op afwijkingen is een grote last voor aanstaande ouders. Vooral de het zien van de vochtophoping in de nek kan angst veroorzaken over de toekomstige ontwikkeling en postnatale uitkomst van het kind. Het is zeer belangrijk dat de counseling niet alleen is gebaseerd op het berekende risico op Down syndroom, maar dat een gedetailleerde eerste trimester echo wordt verricht. Het risico op chromosoomafwijkingen is met name hoog, wanneer echografisch structurele

afwijkingen of andere markers worden gezien, zoals abnormale DV doorstroming. Wanneer het conventionele karyotype normaal is, is een verdikte NT een sterke marker voor een slechte zwangerschapsuitkomst. Een verdikte NT is geassocieerd met miskramen, intra-uteriene foetale sterfte, congenitale hartafwijkingen en talrijke andere structurele afwijkingen en genetische syndromen. Hoe groot het risico op een slechte uitkomst is, hangt samen met de mate waarin de NT verdikt is.

Wij pleiten voor een screeningsprogramma in twee stappen, waarbij foetussen met een verdikte NT of andere echomarkers bij 12 weken, worden verwezen naar centra die gespecialiseerd zijn in foetale echoscopie. Deze centra zijn volledig toegerust voor de meer gespecialiseerde echo's en counseling van de aanstaande ouders. Bij alle foetussen met een verhoogd risico in het eerste trimester en een normaal karyotype moet een gedetailleerde echo worden verricht in het tweede trimester van de zwangerschap. Wanneer bij deze tweede trimester echo ook maar de geringste afwijkingen worden gezien, moeten extra (echo) onderzoeken worden gedaan en dient bijpassende counseling plaats te vinden.

Hoewel de meeste structurele afwijkingen zijn op te sporen met echoscopisch onderzoek, komen sommige specifieke genetische syndromen met ontwikkelingsachterstand pas na de geboorte aan het licht. Ongerustheid over deze aandoeningen, die voor de geboorte niet zijn te detecteren, is een grote last voor de aanstaande ouders. Echter, het grootste deel van de zwangerschappen waarbij (na een verdikte NT) echoscopisch geen afwijkingen worden gezien, resulteert in de geboorte van een gezond kind. Op basis van onze huidige kennis kunnen we daarom, wanneer de verdikte NT verdwijnt en geen andere afwijkingen worden gevonden, de aanstaande ouders gerust stellen dat de kans op structurele afwijkingen en ontwikkelingsproblematiek waarschijnlijk niet groter is dan in de algemene populatie. Counseling moet hierop de nadruk leggen en de ouders helpen opnieuw vertrouwen te krijgen in een goede uitkomst van de zwangerschap en normale ontwikkeling van het kind.

Toekomst

Zeer binnenkort zal non-invasieve foetale karyotypering in maternaal bloed beschikbaar zijn in Nederland. Het eerste doel van de NT meting, screenen op Down syndroom, zal daarmee verleden tijd zijn. Echter, in dit proefschrift bevestigen we dat de voorspellende waarde van NT veel verder gaat dan Down syndroom screening. Een verdikte NT in het eerste trimester van de zwangerschap is geassocieerd met een breed scala aan foetale afwijkingen. Dit geldt in het bijzonder wanneer er naast de verdikte NT andere markers of afwijkingen worden gevonden.

Zwangere vrouwen geven de voorkeur aan Down syndroom screening in het eerste trimester van de zwangerschap, ook al kan dit angst veroorzaken bij hen die uiteindelijk van een gezonde baby zullen bevallen. Zelfs vrouwen die niet mee willen doen aan de

screening, staan er positief tegenover dat zij over de mogelijkheid van screening zijn geïnformeerd.

Sinds 2007 worden alle zwangere vrouwen in Nederland geïnformeerd over Down syndroom screening, maar informatie over de verdere waarde van de NT meting maakt geen deel uit van deze counseling. Naar onze mening wordt zwangere vrouwen hiermee belangrijke informatie onthouden over de werkelijke waarde van NT screening. Volgens de Hippocratische eed moeten artsen de autonomie van de patiënt respecteren. Dit impliceert dat artsen alle informatie geven die relevant is voor de gezondheid van de patiënt. Het feit dat een beslissing of keuze angst of verdriet bij iemand kan veroorzaken, is geen valide reden om iemand anders te laten beslissen wat het beste is voor diegene. We moeten aannemen dat iedere patiënte normen en waarden heeft ontwikkeld, op basis waarvan zij in staat is om zelf te beslissen welke klinische aanpak het beste overeenkomt met haar belangen. Hoe kunnen we, zo bezien, aannemen dat een zwangere vrouw kan beslissen over Down syndroom screening, maar niet geïnformeerd zou willen worden over andere aandoeningen bij de foetus? Naast respect voor de autonomie van de patiënt, heeft Hippocrates ons het beginsel van "goed doen" geleerd. Artsen moeten het gezondheids-gerelateerde belang van de patiënt dienen. Enkele jaren geleden ging deze zelfde discussie over het informeren van zwangere vrouwen over Down syndroom screening. In die discussie was er één patiënt wiens belang in het geding was: de zwangere vrouw en haar eventuele keuze voor abortus. Nu hebben we de mogelijkheid om te screenen voor grote foetale afwijkingen, waarbij ook de foetus baat kan hebben bij een correcte diagnose door gespecialiseerde echoscopie, intra-uteriene behandeling of gespecialiseerde neonatale zorg. Om deze mogelijkheden te kunnen benutten, moeten we zwangere vrouwen informeren over alle screeningsmethoden. Alleen wanneer zij compleet zijn geïnformeerd, kunnen vrouwen een autonome keuze maken over de mogelijkheden tot screening van de gezondheid van hun kind.

In de prenatale zorg moet in onze ogen meer nadruk komen te liggen op screening op foetale afwijkingen in het eerste trimester. In Nederland, waar alle noodzakelijke behandelingen worden gedekt door de zorgverzekering, moeten zwangere vrouwen die jonger zijn dan 36 jaar, betalen voor de eerste trimester structurele echo. Deze (politieke) keuze kan ten onrechte impliceren dat eerste trimester screening niet zinvol is voor jonge vrouwen. Hoewel het waarschijnlijker is dat jonge vrouwen een lager risico hebben op Down syndroom, is hun risico op andere afwijkingen niet lager dan dat van zwangeren die ouder zijn dan 36 jaar. Wij betreuren het ten zeerste dat kosten een tweede belemmering kunnen vormen voor zwangere vrouwen om een autonome keuze te maken over hun opties voor foetale screening.

Ons dringende advies luidt dan ook om een compleet counselingsprogramma op te zetten over screening in het eerste trimester, dat kosteloos toegankelijk is voor alle zwangere vrouwen. Na deze counseling zouden alle zwangere vrouwen moeten kunnen kiezen

voor een bloedtest voor Down syndroom/ Trisomie 13 en 18 in de tiende week van de zwangerschap. De volgende stap in de individuele risico-analyse zou een gedetailleerde 12 weken echo moeten zijn. Wij pleiten voor een screeningsprogramma in twee stappen. Wanneer bij de 12 weken echo een verdikte NT of andere echomarkers worden gezien, moet de zwangere worden verwezen naar een centrum dat gespecialiseerd is in foetale echoscopie. Deze centra zijn volledig toegerust voor de meer gespecialiseerde echo's en counseling van de aanstaande ouders. In deze setting zal ook ruimte zijn voor geavanceerder DNA onderzoek op materiaal verkregen via een vlokkentest of vruchtwaterpunctie.

Concluderend vertelt de nuchal translucency ons veel meer dan het risico op Down syndroom. Een verdikte NT is geassocieerd met een breed scala aan structurele en genetische afwijkingen. Een gedetailleerde eerste trimester echo is een belangrijke stap in de screening op deze afwijkingen en in de individuele risico-analyse. Alle zwangere vrouwen moeten worden geïnformeerd over de mogelijkheden van screening in het eerste trimester van de zwangerschap. Ook moeten zij kosteloos toegang krijgen tot het screeningsprogramma.