
Regionaal Protocol

Pre- / neonatale screening Sonomarkers

Beleidsadvies

Onverwachte bevindingen bij het SEO opgesteld door de Werkgroep Foetale Echoscopie

Inleiding

Bij de voorlichting aan het begin van de zwangerschap, dient de zwangere vrouw die informatie over de Prenatale Screening wil, over de mogelijkheden van 1) screening op Downsyndroom (combinatietest in het eerste trimester) en 2) screening op foetale structurele afwijkingen (SEO in het tweede trimester) geïnformeerd te worden. Elke zwangere vrouw wordt geacht om op basis van de verkregen informatie aan te geven of en zo ja, welk onderzoek(en) zij wil ondergaan. Ze wordt daarvoor naar een erkend uitvoerend echocentrum verwezen. Het doel van het Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO) is de detectie van structurele afwijkingen, waarbij na wel overwogen besluitvorming de mogelijkheid van aanpassing van het obstetrische beleid met verbetering van de prognose als mogelijk gevolg of van voortijdige zwangerschapsbeëindiging in het geval van ernstige foetale afwijkingen. Het SEO is dus niet bedoeld als screening voor Down syndroom, dan wel andere chromosomale afwijkingen.

Zwangeren met een erkende medische indicatie voor geavanceerd ultrageluidonderzoek (groep 1 met een à priori risico; groep 2 met een in de betreffende zwangerschap geconstateerde foetale afwijking c.q. zwangerschapscomplicatie conform WBMV (bijlage 1, ref 1), dienen verwezen te worden naar een Centrum voor Prenatale Diagnostiek.* Hiermee vervalt de verwijzing voor het SEO. De uitvoering van het SEO valt onder de WBO-vergunning. De NVOG kwaliteitsnorm (ref 2) en modelprotocol SEO (ref 3) vormen hiervoor de inhoudelijke basis. De in dit modelprotocol genoemde structuren/orgaansystemen (uitgezonderd de cursief gemarkeerde structuren) worden (vooralsnog) systematisch gescreend op afwijkingen bij de uitvoering van het SEO.

** Centrum voor Prenatale Diagnostiek: Universitair Medisch Centrum met hieraan verbonden satellietcentra voor de counseling en uitvoering van Prenatale Diagnostiek. Prenatale screening Downsyndroom en SEO 2008*

Voorafgaande aan het SEO dient de zwangere geïnformeerd te worden over de beperkingen van het SEO en over de kans op onverwachte bevindingen (ref 4) in de vorm van structurele foetale afwijkingen en/of sonomarkers. Bijna alle structurele afwijkingen kunnen gepaard gaan met een chromosoomafwijking. In geval van (verdenking op) structurele afwijkingen zal verwijzing naar een Centrum voor Prenatale Diagnostiek worden aangeboden. Het kan zijn dat, als onderdeel van het diagnostische traject en in kader van de beleidsbepaling, karyotypering geïndiceerd is. Dit betekent dat, terwijl het SEO in opzet niet bedoeld is voor screening op chromosomale afwijkingen, de zwangere onverwacht met een dergelijke diagnose geconfronteerd kan worden. Daarbij is het altijd de keuze van de zwangere vrouw en haar partner om karyotypering wel of niet te ondergaan en ook om, in geval van een ongunstige uitslag, wel of geen consequenties hier aan te verbinden. Deze overwegingen dienen meegenomen te worden bij de keuze wel of geen 2e trimester screening met het SEO te ondergaan (zie www.prenatalescreening.nl onder [keuzehulp](#)).

Sonomarkers

A. Definitie sonomarker

- Een sonomarker is een echoscopische bevinding die op zichzelf *onbelangrijk* is met betrekking tot de uitkomst van de zwangerschap
- *niet specifiek* is en ook frequent voorkomt bij een (chromosomaal) normale foetus,
- vaak van *voorbijgaande* aard is,
- echter de kans op *foetale (chromosomale en niet-chromosomale) afwijkingen of andere oorzaken verhoogt*

B. Classificatie sonomarkers

De afdeling Verloskunde en Prenatale Geneeskunde van het Erasmus MC, Rotterdam (ref 6), heeft op basis van een uitgebreide literatuurstudie een tabel (bijlage 2) samengesteld waarin de prevalentie, de associatie met trisomie 21 en de associatie met andere foetale afwijkingen c.q. obstetrische complicaties van de meest bekende c.q. meest relevante sonomarkers is weer gegeven. Bij het samenstellen van de prevalenties en de likelihood ratio (LR) in deze tabel, werden studies geselecteerd, die algemene populatie bestudeerd hebben, omdat deze populaties het best overeenkomen met de verwachte Nederlandse SEO populatie. Op basis van dit overzicht kunnen sonomarkers in relatie tot de kans op chromosomale afwijkingen, structurele afwijkingen of foetale groei verdeeld worden in 3 categorieën:

Groep 1

Sonomarkers met name geassocieerd met chromosomale afwijkingen:

- Echodense focus hart (trisomie 21)
- Plexus choroideus cysten (trisomie 18)

Groep 2

Sonomarkers geassocieerd met zowel chromosomale als niet-chromosomale afwijkingen/oorzaken:

- Verdikte nekplooi/nekplooï (trisomie 21)
- Echodense darmen (trisomie 21)
- Milde ventriculomegalie (trisomie 21)

Groep 3

Sonomarkers met name geassocieerd met niet-chromosomale afwijkingen/oorzaken:

- Pyelectasie
- Kort femur
- 2 navelstrengvaten

C. Beleid bij sonomarkers

Op basis van het voorgaande wordt het volgende beleid voorgesteld bij het vinden van sonomarkers als toevalsbevinding tijdens het SEO onderzoek. Dit beleid wordt samengevat in het door de WFE gemodificeerde stroomdiagram van het Erasmus MC (bijlage 3, ref 6).

Dit beleid is uitgegaan van de volgende punten:

- Het SEO is primair niet bedoeld als screening op chromosomale afwijkingen.
- De mate van associatie met chromosomale of niet-chromosomale afwijkingen/oorzaken.
- Onvoldoende duidelijkheid over onafhankelijkheid van verschillende sonomarkers ten aanzien van associatie met trisomie 21
- Associatie met diversiteit aan afwijkingen/oorzaken.

1) Beleid bij aanwezigheid van meer dan één sonomarker

(met exclusie van plexus choroideus cysten in combinatie met echodense hart focus):

- Overleg met Centrum voor Prenatale Diagnostiek over indicatie verwijzing voor geavanceerd ultrageluidonderzoek

2) Beleid bij aanwezigheid van een geïsoleerde sonomarker:

- Directe verwijzing naar Centrum voor Prenatale Diagnostiek voor geavanceerd ultrageluidonderzoek in geval van:
 - o sterke associatie met trisomie 21: *verdikte nekplooi*
 - o matige associatie met trisomie 21, bekende associatie met chromosomale afwijkingen/oorzaken: *echodense darmen, milde ventriculomegalie,*
 - o associatie met andere structurele afwijkingen of foetale complicaties: *pyelectasie*³ *10mm, kort femur < P 2.3, 2 navelstrengvaten*

- Echoscopische herbeoordeling in 3e trimester in SEO gecertificeerd echocentrum in geval van:
 - o *Pyelectasie*³ 5 mm en < 10 mm: herbeoordeling bij 32 wk;
Indien ³ 10 mm directe verwijzing naar Centrum voor Prenatale Diagnostiek of Satelliet centrum
- Geen verdere actie noodzakelijk in geval van:
 - o matig / geen evidente associatie met trisomie 21 of niet-chromosomale afwijkingen/oorzaken: *echodense focus hart en plexus choroideus cysten*

Registratie c.q. melden van sonomarkers als bevinding bij SEO:

- Het advies is alle sonomarkers als zodanig te registreren en te melden aan de zwangere vrouw. Sonomarkers die geen specifieke consequenties hebben voor het beleid (echodense focus hart, plexus choroïdeus cysten) dienen aan de zwangere uitgelegd te worden als een "anatomische variant zonder klinische betekenis".

Slotwoord

Het is aannemelijk dat in de nabije toekomst en na kritische evaluatie van het SEO de inhoud van dit beleidsadvies aangepast zal worden. Daarbij valt te denken aan het verwijlsbeleid bij sommige sonomarkers (kort femur, 2 navelstrengvaten etc.), aan de toevoeging van "nieuwe", op dit moment nog onvoldoende bestudeerde sonomarkers en aan de uitbreiding van de orgaanstructuren die met het SEO beoordeeld worden. Gelet op het dynamische karakter van de materie stelt de WFE voor dat dit beleidsadvies na 2 jaar opnieuw geëvalueerd wordt.

Bijlage 1

ERKENDE INDICATIES VOOR GEAVANCEERD ULTRAGELUIDONDERZOEK (ref 1)*

A. Zwangere vrouwen met een erkend verhoogd risico op bepaalde foetale afwijkingen ("groep 1")

1. Zwangere vrouwen met een eerder structureel afwijkend kind
2. Zwangere vrouwen, hun partner danwel hun ouder(s), broer(s) of zus(sen) met een aangeboren afwijking
3. Zwangere vrouwen met insuline afhankelijke diabetes mellitus
4. Zwangere vrouwen die anti-epileptische medicatie gebruiken
5. Zwangere vrouwen die zijn blootgesteld aan mogelijk schadelijke stoffen, waaronder teratogene medicijnen en drugs (heroïne, cocaïne
1. en/of methadon)
6. Zwangerschap na ICSI procedure

B. Zwangere vrouwen bij wie tijdens de huidige zwangerschap een of meer structurele of functionele afwijkingen worden vermoed op grond van abnormale bevindingen tijdens verloskundige controles of op grond van bevindingen bij eenvoudig ultrageluidsonderzoek ("groep 2")

Deze groep wordt niet nader gespecificeerd.

Expliciet worden de twee volgende categorieën genoemd:

- Verhoogd risico op een of meer structurele afwijkingen op grond van verdikte nekplooï (³ 3,5 mm) tijdens de indexzwangerschap.
- Verhoogd risico op foetaal neuraalbuisdefect of andere afwijkingen op grond van een afwijkend resultaat van "serumscreening" tijdens de indexzwangerschap.

** Deze lijst is binnen diverse regio's voor de alledaagse praktijkvoering reeds enigszins gemodificeerd o.b.v. nieuwe inzichten. Aangezien deze aanpassingen nog niet hebben geresulteerd in een nieuwe door de NVOG geaccordeerde richtlijn, is hier de originele indicatielijst gegeven zoals vastgesteld in 2000. (ref 1)*

Bijlage 2

Tabel (ref 6, licht gemodificeerd door WFE) met overzicht sonomarkers: prevalentie, LR voor chromosomale afwijking en associatie van elke individuele sonomarker met andere aandoeningen.

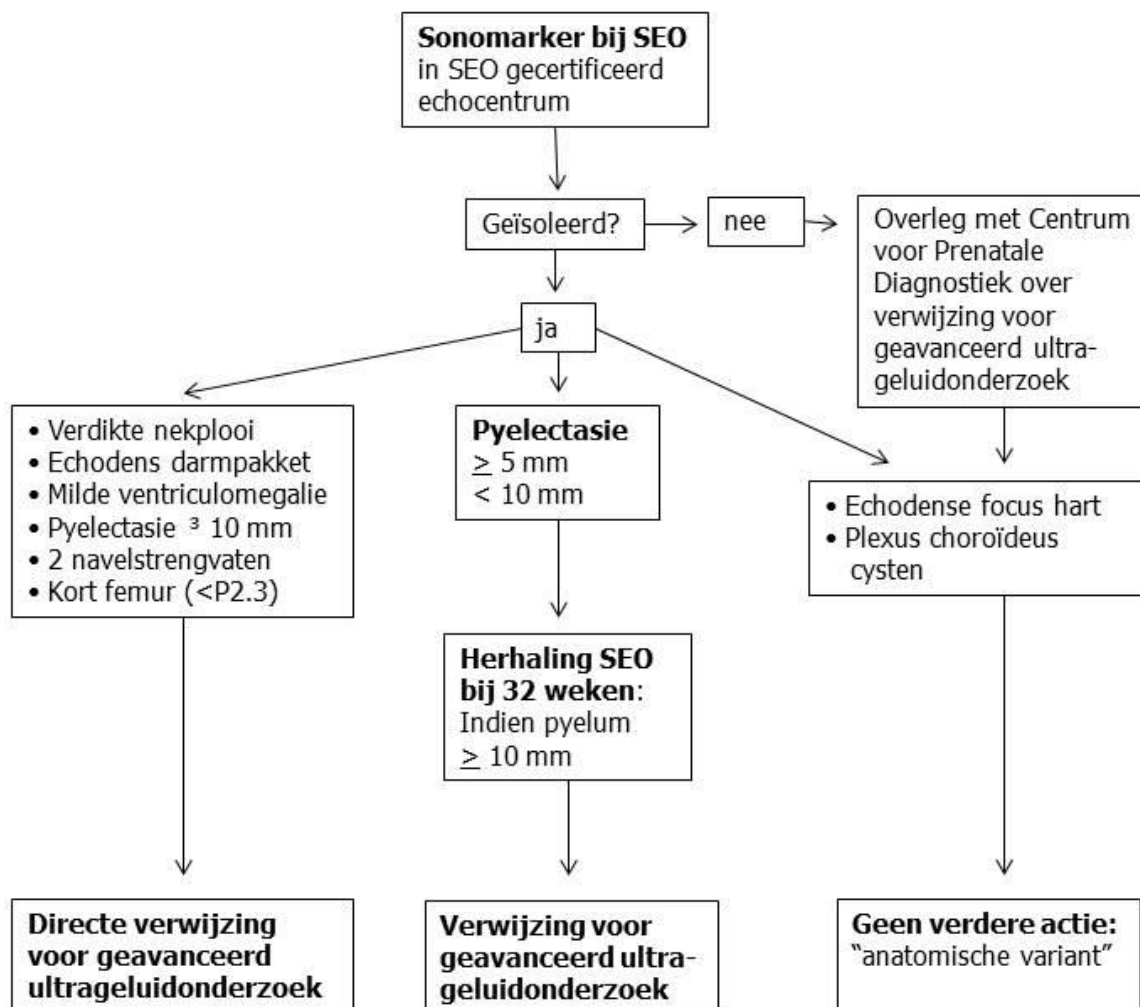
Sonomarker	Prevalentie (%)	Positieve LR (95% CI) trisomie 21	Associatie
Verdikte nekplooi/nek huid	1- 8.6	17 (8-35)	Genetische afwijkingen (o.a. hartafwijkingen)
Echodens darmpakket	0.6- 2.4	6.1 (3.0-12.6)	Cystic fibrosis (taaislijmziekte), congenitale infecties, darm pathologie, groeivertraging, bloederig vruchtwater, e causa ignota (eci)
Milde ventriculomegalie	0.15- 2.2	6.8-9.0	Structurele (cerebrale) afwijkingen, infecties
Pyelectasie	2- 4.4	n.s.	3.9-6.9% structurele (tractus urogenitalis) afwijkingen
Twee navelstrengvaten	0.3-1.2	n.s.	Structurele afwijkingen (hart, nieren), groeivertraging
Kort femur	4	2.7 (1.2-6.0)	Skeletafwijkingen, groeivertraging
Plexus choroideus cysten	1-2	n.s.	
Echodense focus hart	0.9- 4.9	2.4 (0.4-16.4)	geen

LR = Likelihood Ratio
95% CI = confidence interval

Bijlage 3

Stroomdiagram

Beleid bij sonomarkers als toevallsbevinding bij SEO



Referenties

1. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Indicaties voor Prenatale Diagnostiek. Richtlijn nr. 28 (2000).
2. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Prenatale Screening op foetale afwijkingen. NVOG kwaliteitsnorm nr 6, nov 2005.
3. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Modelprotocol SEO, nov. 2005.
4. Landelijke afspraken ten aanzien van "Beleid rondom toevalsbevindingen".
www.rivm.nl/pre_neonatalescreening/kwaliteitseisen
5. Gezondheidsraad. Commissie WBO. Wet Bevolkingsonderzoek: Aanzet tot een landelijk programma voor prenatale screening: downsyndroom en neurale buisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatienr 2006/03 WBO.
6. Erasmus MC, Afd. Verloskunde en Prenatale Geneeskunde, Grijseels et al. Kenmerken van de geïsoleerde sonomarker als nevenbevinding van het structureel echoscopisch onderzoek tijdens het tweede trimester van de zwangerschap. Geaccepteerd voor publicatie door NTVG, 2008.
7. Sonek et al. Am. J. 2006
8. Gianferrari et al. Obstet. Gynecol. febr. 2007

Namens Bestuur WFE, Bilardo en Laudy