

# Screening for fetal trisomy 21 in North-Belgium

Citation for published version (APA):

Gyselaers, W. J. (2005). *Screening for fetal trisomy 21 in North-Belgium*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. <https://doi.org/10.26481/dis.20051206wg>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2005

**DOI:**

[10.26481/dis.20051206wg](https://doi.org/10.26481/dis.20051206wg)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**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.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## *Chapter 12*

# **Summary**



Both in Belgium and The Netherlands (and probably also in many other countries), practical limitations obstruct or delay an efficient introduction of new technologies into population screening for fetal aneuploidy. These limitations are mainly related to the organisation of health care in these countries. This thesis is an audit on the daily clinical practice of fetal aneuploidy screening in Flanders, Belgium, using the screening program of Algemeen Medisch Laboratorium in Antwerp as an example. It illustrates the relevance to evaluate the quality and performance of the current screening methods, and to identify their strengths and weaknesses. This audit is an essential step towards optimisation and future organisation of prenatal screening.

In **Chapter 1**, the history of fetal aneuploidy screening is briefly discussed, and the different screening methods are presented: invasive testing for advanced maternal age, maternal serum screening and ultrasound screening. The risks of amniocentesis and chorionic villus sampling are compared. The methodology, performance and clinical application of maternal serum screening and ultrasound screening are discussed and compared, and it is explained how both methods may efficiently reduce invasive procedures in unaffected pregnancies at advanced maternal age. Some differences in the organisation of health care and fetal aneuploidy screening in Belgium and The Netherlands are discussed.

**Chapter 2** presents the evolution of maternal serum screening and invasive testing in Belgium between 1995 and 2001, using data from the National Institute for Health Insurance (RIZIV) and of the Health Insurance Fund CM. It is illustrated that the rise of invasive testing in this 7-years period was mainly the result of an increasing number of invasive testing without prior serum screening at advanced maternal age. This observation was clearly different than expected from the data presented in Chapter 1, and initiated the onset of this thesis. We set out to investigate four basic questions on fetal aneuploidy screening practice in Flanders / Belgium:

5. Which are the different fetal aneuploidy screening methods available in Flanders / Belgium and do they have the same sensitivity (detection rate) and specificity (false positive rate) as reported in literature?
6. Can the optimal fetal aneuploidy screening method in Flanders / Belgium be identified, from the point of view of:
  - the individual patient
  - the population
7. Is it possible to identify any strategies, which improve the detection rate and reduce the false positive rate and subsequent invasive testing of unaffected pregnancies in Flanders / Belgium?
8. Is the current registration and follow up of screening practice in Flanders / Belgium sufficient to guarantee a satisfactory audit and quality control of performance, and to guide future optimisation of screening?

**Chapter 3** explains some basic principles of fetal aneuploidy screening, which were relevant to develop the algorithms for the fetal aneuploidy screening program of Algemeen Medisch Laboratorium (AML) in Antwerp, Belgium. The AML register is one of two published databases on population screening for fetal aneuploidy in Belgium. The methodology of this screening program is presented. It is explained how these methods were validated and how quality control and optimisation of the screening program was performed.

**Chapter 4** reviews a 10- years period of maternal serum screening: the performance of second trimester maternal serum screening was comparable to data from literature, but the proportion of women screened at maternal age  $\geq 35$  years was less than expected from the maternal age distribution in the total population of pregnant women in Flanders. This observation is considered the result of primary invasive testing in a considerable number of pregnancies at advanced maternal age. The interpretation of the results of second trimester

triple screening, after the introduction of nuchal translucency measurement (NT) as a screening parameter, was difficult due to small sample size. After 1999, the prevalence of trisomy 21 (T21) in the population seemed to decrease while the mean maternal age increased. The NT- values in the T21- affected pregnancies were very low. These data suggested a sequential screening practice: second trimester maternal serum screening was only performed when first trimester NT screening was normal, because the pregnancies with abnormal first trimester NT screening results were already referred for invasive testing.

In **Chapter 5**, it is explained that both first and second trimester maternal serum screening are useful methods to identify a proportion of pregnancies at maternal age  $\geq 35$  years, in which the iatrogenic risk of fetal loss after invasive testing is higher than the risk for fetal aneuploidy. Both methods may be helpful to reduce efficiently the invasive procedures in unaffected pregnancies at advanced maternal age and to stop the evolution of primary invasive tests in Belgium, as described in Chapter 2. .

In **Chapter 6**, it is reported that the NT measurements of a group of Flemish obstetricians were lower than the NT measurements of ultrasonographers, trained by the Fetal Medicine Foundation (FMF), and also lower than the FMF reference values. The impact of this underestimation was most relevant for women at advanced maternal age, and was less important when maternal serum parameters were combined with ultrasound screening. Standardisation of ultrasound screening methodology is proposed towards optimisation of ultrasound or combined screening for fetal aneuploidy.

In **Chapter 7**, the results of a survey on the future organisation of first trimester ultrasound screening in Flanders are presented. This survey showed that the majority of chief-obstetricians in the country considered first trimester ultrasound screening a routine prenatal service, to be available in every obstetric

clinic. They also agreed for participation in a program for ultrasound training and quality control. Following this survey, a project for ultrasound training and quality control has been initiated by the Specialist Centres for Obstetric Ultrasound in Flanders, in collaboration with the FMF.

**Chapter 8** presents the screening results of first trimester combined screening, using the NT measurements as discussed in Chapter 6. As expected, the detection of fetal T21 was less than in the reported single centre studies using FMF scanning criteria. However, the screening results were close to the reported results of multicenter studies using FMF scanning criteria or using population- or performer- specific NT medians. Easy access to screening and maternal serum parameters accounted for the majority of T21 detections in the AML screening program.

In **Chapter 9**, the implementation of NT measurements into the AML fetal aneuploidy screening algorithms is investigated. Relative to a median NT value at every stage of gestation, NT measurements can be expressed as a product (MoM) or a difference (Delta). The median NT values can be obtained from the FMF- reference curve or can be population- or performer-specific. It is concluded that there are no arguments for replacing LogNT-MoM values by Delta-NT values in the AML screening program, but using performer-specific NT-medians instead of the fixed FMF reference range would allow for high quality and easy accessible screening tests.

**Chapter 10** summarizes the organisation of fetal aneuploidy screening practice in Flanders and/or Belgium between 1995 and 2003. The overall provision of screening in Belgium was good. The quality of screening methods was discussed in the previous chapters, using the AML screening program as an example. The registration of fetal aneuploidy screening activities in Flanders

and Belgium was poor. Some recommendations are made towards improvement of future screening practice.

In **Chapter 11**, the answers to the 4 basic questions of this thesis are summarized:

1. Maternal serum screening methods in the AML screening program are adequate, but performance of ultrasound screening methods is suboptimal.
2. Combined first trimester screening is currently the best option for screening the individual patient and also for screening the population. New methods however will further improve future screening results.
3. A reduction of invasive procedures in unaffected pregnancies without major loss of T21 detections can be achieved by an increase of maternal serum screening at advanced maternal age and by a reduction of two step sequential screening. Future screening results might improve after (1) optimisation of ultrasound screening, (2) introduction of integrated first and second trimester screening and (3) reorganisation of screening services in a system of contingent screening.

The current registration of fetal aneuploidy screening activities in Flanders or Belgium is poor, and insufficient to guide and survey the future organisation of screening.



1

*Chapter 13*

**Samenvatting**



Zowel in België als in Nederland, en waarschijnlijk ook nog in vele andere landen, blijkt het niet zo eenvoudig om nieuwe technieken ter opsporing van foetale afwijkingen in de bevolking snel en efficiënt te introduceren. De meeste belemmeringen worden veroorzaakt door de organisatie van de gezondheidszorg in deze landen. Uitgaande van het screeningsprogramma ter opsporing van fetaal Down Syndroom (Trisomie 21), georganiseerd door het Algemeen Medisch Laboratorium in Antwerpen, biedt dit proefschrift een overzicht van de huidige screeningsmethodes in Vlaanderen, België. Dit onderzoek toont aan hoe belangrijk het is om nauwkeurig te evalueren of nieuwe technieken kwalitatief goed worden uitgevoerd. Door de zwakke en sterke punten in kaart te brengen, kan de verdere implementatie en uitbouw van deze technieken in de dagelijkse klinische praktijk worden verbeterd, hetgeen nuttig is voor de organisatie van de prenatale screening.

In **Hoofdstuk 1** wordt de geschiedenis van trisomiescreening besproken, evenals de verschillende screeningsmethodes: vruchtwaterpuncties of vlokentesten uitgevoerd bij oudere zwangeren (primaire puncties), screening dmv bloedafnames (serumscreening) en screening dmv echoscopie (nekplooiemeting). De risico's van vruchtwaterpuncties en vlokentesten worden besproken en vergeleken. De methodiek, efficiëntie en klinische toepassing van de serumscreening en nekplooiemeting worden besproken en vergeleken en uitgelegd wordt hoe beide methodes op een efficiënte wijze het aantal primaire puncties in normale zwangerschappen op oudere leeftijd kunnen reduceren. Enkele verschillen in de gezondheidszorg en trisomiescreening in België en Nederland worden besproken.

In **Hoofdstuk 2** wordt de evolutie beschreven van de serumscreening en de puncties in België in de periode 1995 – 2001, uitgaande van de data van het Rijksinstituut voor de Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) en van het ziekenfonds Christelijke Mutualiteiten (CM). Aangetoond wordt dat de stijging

van de puncties, die in deze periode plaatsvond, vooral het gevolg is van een toename van het aantal primaire puncties op oudere leeftijd. Deze observatie is duidelijk anders dan verwacht uit de literatuurgegevens (zie Hoofdstuk 1) en vormde de aanzet tot deze thesis. Hierin worden 4 concrete vragen geformuleerd:

1. Welke zijn de verschillende methodes voor trisomiescreening, die momenteel in Vlaanderen/België worden toegepast, en stemt hun kwaliteit overeen met de gegevens uit de literatuur?
2. Kan de optimale screeningsmethode worden aangeduid, zowel van het standpunt van de individuele patiënt als van de populatie?
3. Is het mogelijk om bepaalde strategieën uit te stippelen, die de detectie van T21 verbeteren en die de puncties in normale zwangerschappen reduceren?
4. Is de huidige registratie van screeningsactiviteiten in Vlaanderen/België voldoende om een goed overzicht te kunnen bieden, om de kwaliteit te beoordelen, en om de uitbouw van verdere screening te sturen en coördineren?

In **Hoofdstuk 3** worden enkele van de basisprincipes van trisomiescreening besproken, die relevant waren voor de ontwikkeling van de algoritmes voor het screeningsprogramma van het Algemeen Medisch Laboratorium (AML) in Antwerpen, België. Het AML register is één van de twee Belgische databanken voor trisomiescreening, die in de literatuur worden beschreven. De methodiek van dit screeningsprogramma wordt uitvoerig besproken. Ook is aangegeven hoe deze methodes zijn gevalideerd, hoe kwaliteitscontrole werd toegepast en hoe het programma werd geoptimaliseerd.

In **Hoofdstuk 4** worden de resultaten van 10 jaar serumscreening besproken: de efficiëntie van bloedtesten uitgevoerd rond 16 weken zwangerschapsduur bleek volledig vergelijkbaar te zijn met de gegevens uit de literatuur. Het aantal testen

uitgevoerd bij zwangeren vanaf 35 jarige leeftijd was evenwel minder dan verwacht volgens de leeftijdsdistributie van de totale populatie zwangeren in Vlaanderen. Dit verschil werd toegeschreven aan het uitvoeren van primaire puncties bij een groot aantal oudere zwangeren, zonder voorafgaande serumscreening. De resultaten van serumscreening rond 16 weken, uitgevoerd na de introductie van de nekplooi meting als bijkomende screeningsparameter, waren moeilijk interpreteerbaar vanwege de kleine aantallen. Vanaf 1999 leek er een daling op te treden van T21 in de populatie, die serumscreening onderging, hoewel de gemiddelde maternale leeftijd toenam. De nekplooi metingen in de T21 zwangerschappen waren daarenboven gelijk aan deze in de normale zwangerschappen. Deze resultaten werden toegeschreven aan het uitvoeren van een 2-staps sequentiële screeningstechniek: een serumscreening op 16 weken werd slechts toegepast bij die zwangeren die op 12 weken een normale nekplooi meting hadden, want diegenen met een abnormale echoscopie werden meteen verwezen voor een punctie.

In **Hoofdstuk 5** wordt aangetoond dat zowel de serumscreening op 16 weken als deze op 12 weken zwangerschapsduur geschikt zijn om zwangerschappen vanaf de leeftijd van 35 jaar te identificeren, waarvan het risico op T21 kleiner is dan de kans op zwangerschapsverlies als het gevolg van een punctie. Beide methodes kunnen dus van nut zijn ter reductie van puncties in normale zwangerschappen op oudere leeftijd en om de evolutie van de puncties, zoals beschreven in Hoofdstuk 2, te stoppen.

In **Hoofdstuk 6** is werd de toepassing geëvalueerd van de echoscreening dmv de meting van de foetale nekplooi. Vlaamse gynaecologen bleken de nekplooi systematisch kleiner te meten dan de echografisten, getraind door de Fetal Medicine Foundation (FMF), en hun waarden vielen ook kleiner uit dan de FMF-referentiewaarden. De impact van deze metingen op de screeningsresultaten was het meest uitgesproken bij oudere zwangeren en

verminderde na combinatie met serumscreening. Het standaardiseren van de echoscopische methode om nekplooiemetingen uit te voeren werd voorgesteld ter optimalisatie van de resultaten van het screeningsprogramma.

De resultaten van een enquête over de toekomstige organisatie van echoscreening in Vlaanderen zijn gepresenteerd in **Hoofdstuk 7**. De meerderheid van de ondervraagde Vlaamse diensthoofden Verloskunde beschouwden echoscreening als een onderdeel van de routine zwangerschapszorg, die beschikbaar hoort te zijn in elke Vlaamse verloskundige kliniek. Om een zo optimaal mogelijke kwaliteit te garanderen, verklaarden ze zich akkoord tot deelname aan een programma ter training en kwaliteitscontrole van de methodiek van echoscreening. Gevolg gevend aan de resultaten van deze enquête, hebben de Vlaamse Centra voor Verloskundige Echografie gezamenlijk een project gestart dat voorziet in deze training en kwaliteitscontrole van echoscreening. Dit project loopt in samenwerking met de FMF.

In **Hoofdstuk 8** zijn de resultaten beschreven van trisomiescreening dmv een combinatie van serum en echo, uitgevoerd rond een zwangerschapsduur van 12 weken. De nekplooiemetingen, gebruikt voor deze screeningsmethode, werden reeds in hoofdstuk 6 beschreven. Zoals verwacht was de detectie van T21 lager dan deze gerapporteerd door individuele centra, die screenen volgens de FMF-methodiek. Anderzijds lag deze detectie erg dicht bij de gerapporteerde resultaten van multi-centrische screeningsprogramma's, zowel diegenen die gebruik maakten van de FMF-methodiek en –referentiewaarden als diegenen die gebruik maakten van eigen referentiewaarden. Een gemakkelijke toegang tot screening en serumscreening waren verantwoordelijk voor de meerderheid van de T21-detecties in het AML- screeningsprogramma.

In **Hoofdstuk 9** zijn de verschillende methodes vergeleken om nekplooiemetingen te implementeren in de AML- algoritmes voor trisomiescreening. Deze metingen kunnen worden uitgedrukt als een product van een gemiddelde (MoM) of als een verschil ten opzichte van een gemiddelde (Delta). Het gemiddelde dat als referentie wordt gebruikt kan afkomstig zijn van de FMF-referentiecurve of kan een populatiespecifiek gemiddelde zijn. Het bestudeerde AML-screeningsprogramma gebruikte MoM-waarden, gerefereerd naar de FMF-referentiecurve. Er worden geen argumenten weerhouden om deze MoM-waarden te vervangen door Delta-waarden, maar het gebruiken van populatiespecifieke referentiewaarden in plaats van de FMF-referentiecurve zal toelaten kwaliteitsvolle risicoberekeningen te combineren met een goed toegankelijke screening.

In **Hoofdstuk 10** wordt de dagelijkse praktijk van trisomiescreening in Vlaanderen/België beschreven in de periode 1995 - 2003. Het aanbod en de toegankelijkheid van de verschillende screeningsmethodes was goed. Met het AML-screeningsprogramma als voorbeeld, werd de kwaliteit van de verschillende screeningsmethodes reeds uitgebreid besproken in de voorgaande hoofdstukken. De registratie van de verschillende stappen in het screeningsproces was zwak en onvoldoende om de verdere organisatie van trisomiescreening in het land te sturen en te coördineren. Enkele aanbevelingen werden geformuleerd om de screeningsactiviteiten te verbeteren en te optimaliseren.

**Hoofdstuk 11** geeft een antwoord op de 4 gestelde vragen van dit proefschrift:

1. De methodiek en de resultaten van de serumscreening in het AML-screeningsprogramma zijn goed, maar de methodiek van de echoscreening is suboptimaal.
2. De combinatie van serumscreening en echoscreening, beiden uitgevoerd rond 12 weken zwangerschapsduur, is momenteel de beste optie tot



screening van de individuele zwangere en van de populatie. In de toekomst kunnen evenwel nieuwe methodes deze resultaten merkkelijk verbeteren.

3. Een reductie van puncties in normale zwangerschappen, met beperkte impact op de detectie van T21, kan worden gerealiseerd door een toename van serumscreening op oudere leeftijd en door een reductie van 2-staps sequentiële screening. De eindresultaten van de screening zouden eventueel nog kunnen verbeteren door (1) optimalisatie van de echoscreening, (2) door Integratie van de screeningsmethodes, uitgevoerd op 12 weken, met deze uitgevoerd op 16 weken en (3) door reorganisatie van het screeningsaanbod in een systeem van Contingent screening.
4. De huidige registratie van de screeningsactiviteiten in Vlaanderen/België is zwak en onvoldoende om de verdere uitbouw van trisomiescreening te sturen en te coördineren.