

NVOG-NOTA INVASIEVE PRENATALE DIAGNOSTIEK

@Nota van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG) 2017

Methodiek:	Consensus-based
Discipline:	Monodisciplinair
Verantwoording:	NVOG

INHOUDSOPGAVE

- Samenvatting	pag. 3
- 1. Inleiding	pag. 3
- 2. Doel van de Nota Invasieve Prenatale Diagnostiek	pag. 5
- A. Indicaties voor invasieve prenatale diagnostiek	pag. 7
- B. Welke eisen worden gesteld aan het centrum en de uitvoerend gynaecoloog, het team waarin invasieve prenatale diagnostiek plaatsvindt?	pag. 8
- C. Opleiding in invasieve prenatale diagnostische procedures	pag. 10
- D. Kwaliteitsborging afname foetaal materiaal ten behoeve van prenatale diagnostiek	pag. 11
- Referenties	pag. 12
- Colofon	pag. 13
- Appendix	pag. 14
- Tabel 1. Indicaties voor invasieve prenatale diagnostiek	pag. 14
- Tabel 2. Minimaal vast te leggen gegevens invasieve prenatale diagnostiek	pag.16

Samenvatting

Deze nota beschrijft de organisatie, de veiligheidsnormen en de kwaliteitsborging van de invasieve prenatale diagnostiek. De vlokentest en de vruchtwaterpunctie werden de afgelopen decennia uitgevoerd door gespecialiseerde gynaecologen-perinatologen, werkzaam in centra met een vergunning in het kader van de WBMV (Wet op de Bijzondere Medische Verrichtingen). In 2014 heeft de overheid deze eis laten vallen, en is het aan de beroepsgroep om te bepalen hoe de uitvoering van deze diagnostiek wordt georganiseerd. In datzelfde jaar werd in Nederland de screening door middel van cel-vrij DNA in maternaal plasma, de NIPT (niet-invasieve prenatale test) ingevoerd. Dit heeft, zoals ook bedoeld, een grote impact op het aantal invasieve diagnostische testen. Ook zijn er belangrijke ontwikkelingen geweest in de genetische laboratoriumtechnieken, waarmee indicatiestelling uitgebreider en complexer wordt.

De essentie van het apart reguleren van de organisatie van invasieve prenatale testen ligt in het relatief kleine maar reële risico dat door de diagnostische test verlies van een gewenste (en mogelijk gezonde) zwangerschap optreedt. Grote zorgvuldigheid bij indicatiestelling, counseling en uitvoering is een voorwaarde om deze testen te doen.

Deze feiten maakten dat er behoefte was aan aanpassing van het bestaande kwaliteitsdocument. Deze nota, die de Kwaliteitsnorm 'Invasieve Prenatale Diagnostiek' uit 1997 vervangt, is gebaseerd op literatuuronderzoek, consensus-besprekingen en landelijke overlegondes.

1. Inleiding

De term prenatale diagnostiek wordt in de verloskunde en de klinische genetica gebruikt voor onderzoek naar (de oorzaak van) foetale afwijkingen. Al in de jaren zestig van de vorige eeuw werd vruchtwateronderzoek verricht om de kans op foetale anemie bij rhesus immunisatie te bepalen. Sinds de jaren zeventig zijn steeds meer genetische afwijkingen prenataal te diagnosticeren met onderzoek van materiaal uit vruchtwater, chorionvlokken of foetaal bloed. Deze materialen worden met invasieve procedures zoals vruchtwaterpuncties, vlokentesten of navelstrengpuncties verkregen. Deze testen worden samengevat met de term invasieve prenatale diagnostiek. Aangezien er nog slechts zeer uitzonderlijk foetaal bloed nodig is voor prenatale diagnostiek, beperkt deze nota zich tot de vlokentest en de vruchtwaterpunctie.

Niet-invasieve prenatale diagnostiek is mogelijk met behulp van ultrageluidonderzoek (Geavanceerd Ultrageluid Onderzoek), MRI of maternaal bloedonderzoek. Niet-invasieve prenatale diagnostiek (NIPD) maakt gebruik van cel-vrij placentair DNA (cfDNA) in het maternale plasma, bijvoorbeeld voor foetale rhesus-typing of foetale geslachtsbepaling. Dit wordt onderscheiden van de cfDNA-testen die de kans bepalen op foetale chromosomale afwijkingen, niet-invasieve prenatale test (NIPT) genoemd. NIPT kan gebruikt worden om de kans op aneuploidieën zoals trisomie 21, 18 en 13 in te schatten en is derhalve een screeningstest.

Deze nota beschrijft de organisatie en de veiligheidsnormen voor de invasieve prenatale diagnostiek. Invasieve prenatale diagnostiek viel tot juni 2014 geheel onder de Wet op de Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV). De ingrepen en het onderzoek mochten alleen worden uitgevoerd in centra met een overheidsvergunning hiervoor. Declaratie was alleen mogelijk met een WBMV-machtiging. Bij het verlenen van de vergunning werd ook als eis gesteld dat elk centrum jaarlijks een verslag van

hun verrichtingen stuurde naar de Werkgroep Prenatale Diagnostiek en foetale Therapie (WPDT), die dit bundelde en als landelijke jaarverslagen aan de minister van VWS stuurde.

Na juni 2014 is de restrictie m.b.t. de invasieve ingrepen vervallen. De andere verrichtingen, zoals counseling en genoomonderzoek vallen nog steeds onder de WBMV.

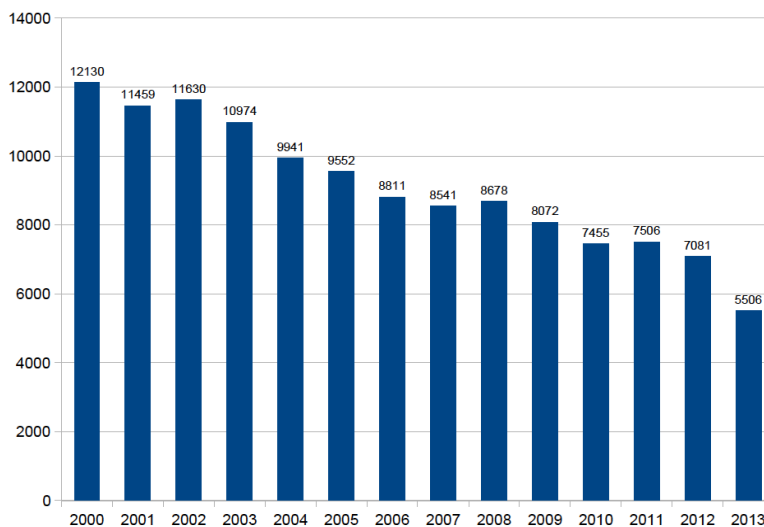
De indicaties en eisen te stellen aan de uitvoerenden werden beschreven in inmiddels gedateerde documenten: het Rapport Overeenkomst Klinische Genetica in Nederland anno 1996, de NVOG-kwaliteitsnorm Invasieve Prenatale Diagnostiek van 1997 en de NVOG-richtlijn Indicaties voor Prenatale Diagnostiek van 2000.

Invasieve diagnostiek werd vooral verricht vanwege een verhoogde kans op de meest voorkomende aneuploïdieën (trisomie 21, 18 en 13). Al jaren wordt een daling van het aantal ingrepen gezien (Figuur 1), vooral door de invoering van niet-invasieve screenende testen (de tripletest, later de combinatietest) en de invoering van de NIPT als vervolgonderzoek. Een verdere daling is opgetreden na het per 1 januari 2015 vervallen van de rechtstreekse toegang tot invasieve prenatale diagnostiek enkel o.b.v. de moederlijke leeftijd, het niet meer vergoeden van de combinatietest bij de oudere zwangeren en de opkomst van de NIPT.

Naast deze verandering in absolute aantallen, zijn ook de indicaties veranderd. Door daling van de indicatie 'verhoogde kans op Down-syndroom' stijgt het percentage andere indicaties, waaronder echo-afwijkingen en verhoogde kans op genetische aandoeningen op basis van familie-anamnese. De complexiteit van counseling, het vaststellen van de aard van het onderzoek dat met het materiaal dient te gebeuren, en daarmee soms aanpassing van de verwerking en het transport van het materiaal, zijn toegenomen. De combinatie van volumedaling en de toegenomen complexiteit vormt de achtergrond voor het in deze nota beschreven pleidooi voor meer centralisatie van de invasieve prenatale diagnostiek.

Dit vanzelfsprekend met als doel de best mogelijke kwaliteit en hoogste veiligheid Van zorg.

Totaal aantal prenatale ingrepen in respectievelijk 2000 t/m 2013



Figuur 1. Aantal invasieve ingrepen voor prenatale diagnostiek in Nederland (uit: Jaarverslag WPDT 2011-2013)

2. Doel van de Nota Invasieve Prenatale Diagnostiek

Het doel van deze nota is het beschrijven van de organisatie, veiligheidsnormen en de kwaliteitsborging van de invasieve prenatale diagnostiek. Dit is vooral ingegeven door het unieke specifieke aspect van de invasieve ingrepen: de inherente kans op complicaties waardoor verlies van de zwangerschap of vroeggeboorte kan optreden. Daarnaast is door recente innovaties een aanzienlijke verandering te zien in indicaties en het diagnostisch arsenaal. Dit gegeven legt een grote verantwoordelijkheid bij de uitvoerend gynaecoloog en het centrum waar de afname wordt verricht. Dit NVOG-kwaliteitsdocument ondersteunt een landelijk uniforme kwaliteit van deze zorg, en geeft handvatten voor kwaliteitsbewaking en audit.

Consequenties van de risico's van invasieve prenatale diagnostiek

Bij iedere invasieve ingreep in de zwangerschap bestaat de kans op een iatrogeen verlies van de zwangerschap.

Dit heeft de volgende consequenties:

- De zwangere behoort gecounseld te worden over de aard en grootte van de risico's van de invasieve ingreep;
- Bij de schatting van de kans op complicaties dienen gegevens uit de literatuur, gegevens van het centrum en de uitvoerend gynaecoloog, en individuele risicofactoren van de zwangere zelf (zoals bloedverlies, myomen, hypertensie, obesitas, meerlingzwangerschap) te worden betrokken en te worden gecommuniceerd;
- De inhoudelijke kwaliteit van zorg rondom de invasieve diagnostiek, met als essentieel onderdeel het minimaliseren van de risico's van de ingreep, is de eerste verantwoordelijkheid van de specialist die de ingreep uitvoert, en het centrum waar de specialist werkt;
- De NVOG zorgt voor kwaliteitsdocumenten, zoals richtlijnen en nota's, waaruit indicatoren worden gekozen om de kwaliteit van handelen meetbaar en toetsbaar te maken. Complicaties na invasieve prenatale diagnostiek vallen vanzelfsprekend onder deze indicatoren;
- Naast de veiligheid van afname van foetaal materiaal zijn nog andere aspecten essentieel voor een optimale kwaliteit van deze zorg. Dit zijn onder andere het voortraject (de indicatiestelling, verwijzing, informatievoorziening en counseling), de ingreep zelf (welk type, wanneer en hoe uitgevoerd, logistiek en verwerking van het materiaal, beleid bij bijzondere groepen patiënten), de nazorg (wat te doen bij complicaties, het doorgeven van de uitslag, (genetische) counseling en logistiek na slechte uitslag) en de verslaglegging. Deels zijn dit zaken die regionaal kunnen en mogen verschillen, en deels veranderen de voorkeuren in de tijd. Een beschrijving van de best practice van al deze zaken hoort thuis in een algemene, evidence based richtlijn;
- De kans op een complicatie hangt ook af van de hoeveelheid materiaal die afgenomen moet worden. Bij een DNA-vlok is er doorgaans meer materiaal nodig dan voor chromosomenonderzoek. Hierdoor is vaker tweemaal prikken/biopteren nodig. Dit kan de kans op een miskraam beïnvloeden.
- Omdat een invasieve ingreep gepaard gaat met een kans op complicaties, is het essentieel dat de juiste ingreep op het juiste tijdstip, met aanvragen van het juiste onderzoek gebeurt. Een tweede keer prikken omdat er nog een bepaling vergeten is, of een vruchtwaterpunctie doen bij een patiënt die al een vlokentest heeft gehad, maar waarbij onvoldoende informatie kon worden verkregen, dient te worden vermeden. In een toenemend percentage van de gevallen zal voorafgaand aan de ingreep multidisciplinair overleg nodig zijn om de type ingreep en juiste bepalingen gezamenlijk vast te stellen.

De volgende vragen zullen in deze nota, aan de hand van, indien mogelijk gepubliceerde evidence, aangevuld met consensus onder deskundigen, worden beantwoord:

- a. Voor welke indicaties is invasieve prenatale diagnostiek mogelijk?
- b. Welke eisen worden gesteld aan de uitvoerend gynaecoloog, het team en het centrum waar invasieve prenatale diagnostiek plaatsvindt?
- c. Hoe is de opleiding geregeld?
- d. Hoe vindt kwaliteitsborging plaats?

Discussie: hoe groot (of klein) zijn de risico's van een vruchtwaterpunctie en een vlokcentest?

Al decennia worden vruchtwaterpuncties en vlokcentesten bij grote aantallen zwangere vrouwen uitgevoerd. Deze ingrepen worden als relatief veilig beschouwd. Ook zonder invasieve ingreep bestaat er een kans op een spontane late miskraam of gebroken vliezen. Dit zogenoemde achtergrondrisico is in de meeste studies aanzienlijk hoger dan het aan de ingreep te relateren risico. Dit mag uiteraard geen reden zijn om de angst van zwangeren voor deze ingrepen te bagatelliseren, of ons kwaliteitsbeleid niet optimaal in te richten op minimaliseren van de risico's van deze ingrepen.

Uit de literatuur is gebleken dat een vruchtwaterpunctie niet voor een zwangerschapsduur van 15+0 weken en een CVS (Chorionic Villus Sampling (vlokcentest)) niet voor 10+0 weken dienen te worden verricht (bewijslevel A en D resp., RCOG Greentop).

De aan de ingreep gerelateerde risico's in het eerste en tweede trimester worden wisselend afgegeven in de literatuur en variëren van 0,2% tot ruim 1%. Voor teksten in voorlichtingsfolders, op websites en bij counselingscursussen, alsmede voor monitoring en audit, is het belangrijk om zo accuraat mogelijk de geschatte kans te communiceren. Hierbij kan gebruikgemaakt worden van gepubliceerde studies en reviews. Van groot belang is het besef dat vrijwel alle studies afkomstig zijn van grote centra met ervaren operateurs. De relatie tussen complicatiekans en ervaring is herhaald aangetoond. Daarom is naast het bespreken van de meest betrouwbare getallen uit de literatuur, transparantie over eigen uitkomsten per centrum, en wellicht ook per gynaecoloog, het meest wenselijk.

Er is één studie van de hoogste kwaliteit verricht, de gerandomiseerde trial van Tabor et al. (Tabor 1986, level of evidence grade 1b). Deze studie vermeldt een 1% hogere kans op een miskraam na een vruchtwaterpunctie (95% betrouwbaarheidsinterval 0,3-1,5%) ten opzichte van de groep die lootte voor alleen een echo. Het betrof een algemene populatie zwangeren tussen 25 en 40 jaar, niet geselecteerd op verhoogde kans op trisomie. De echoscopie-apparatuur was minder goed dan heden ten dage, en de momenteel gebruikte naalden zijn iets dunner dan in die studie. Een kwalitatief even goede studie is echter nooit meer verricht, en zal ook niet meer verricht worden. Alle latere, niet-gerandomiseerde studies hebben per definitie te maken met verschillende vormen van bias (Alfirevic 2003). In het huidige tijdsgewricht, met indicaties met een hoger a priori risico op miskramen, betere echo-apparatuur en dunnere naalden, is de additionele kans op een miskraam door invasieve ingrepen waarschijnlijk lager dan 1%. In de huidige counseling in Nederland wordt 0,3-0,5% aangehouden, de Engelse RCOG-richtlijn noemt Tabors 1%, Canadese en Amerikaanse richtlijnen houden 0,2-0,3% aan (RCOG2010, ACOG 2007, Wilson 2008). Een recent Nederlands retrospectief onderzoek vond een kans van 0,3% bij de transcervicale vlokcentest, 1,0% bij de transabdominale vlokcentest en 0,5% voor de vruchtwaterpunctie (Bakker 2016).

In 2015 en 2016 zijn twee studies verschenen die meer inzicht geven in de huidige cijfers. Akolekar et al. (Akolekar 2015, level of evidence grade 3a) publiceerden een systematische review, waarin de additionele, procedure gerelateerde kans op een miskraam wordt geschat op grond van een meta-analyse van de beschikbare cijfers uit grote centra. De additionele miskraamkans wordt geschat op 0.11% voor een vruchtwaterpunctie en 0.22% voor een vlokcentest.

Vergeleken met het uit dezelfde review afkomstige achtergrondrisico op een spontane miskraam (dus zónder ingreep) van 1.79% ten tijde van een eerste trimester vlokcentest en 0.67% bij 16 weken is dit verschil statistisch niet significant. In 2016 verscheen een studie van de groep van Tabor (Wulff 2016, level of evidence grade 3b), waarin werd gekeken naar de additionele miskraamkans van een vlokcentest of een vruchtwaterpunctie na een afwijkende combinatietest. Zij kwamen eveneens tot de conclusie dat er geen statistisch toegenomen risico bestaat.

Voor de praktijk kunnen deze cijfers worden afgerond, en tijdens een counseling kan genoemd worden dat de additionele kans op een miskraam ten gevolge van invasieve prenatale diagnostiek klein lijkt, resp. 0.11% voor een vruchtwaterpunctie en 0.22% voor een vlokcentest. Essentieel is te beseffen dat deze getallen gelden voor grote centra met ervaren operators. Daarnaast is het inzichtelijk deze kansen te spiegelen aan het feit dat de spontane, niet aan de ingreep gerelateerde miskraamkans ten tijde van een vlokcentest 2%, en ten tijde van een vruchtwaterpunctie 0,5% bedraagt. Een fenomeen waarvan de gevolgen nog niet goed te overzien zijn, en een extra reden om de komende jaren ons handelen nauwkeurig te registreren en te analyseren, is de verhoogde miskraamkans bij afwijkend karyotype. Tot nu toe waren de meeste uitslagen van invasieve testen normaal, en was een miskraam na een invasieve test een zeer droeve gebeurtenis daar dit meestal gezonde, gewenste foetussen trof. Met de NIPT als screening daalt het aantal invasieve testen bij gezonde foetussen.

Met eigen, prospectief, systematisch en compleet verzamelde data kunnen we over enkele jaren onze counseling, folders en richtlijnen verbeteren.

Ook vermeldenswaardig is dat een vruchtwaterpunctie in het derde trimester geen verhoogde kans op obstetrische complicaties lijkt te geven. Wel is in verhouding met vruchtwaterpuncties in het tweede trimester een grotere kans op bloederig vruchtwater en zijn er vaker meerdere pogingen nodig (RCOG 2010). Een vruchtwaterpunctie in het derde trimester is derhalve een veilige ingreep, waarmee waardevolle diagnostiek ter mede bepaling van het obstetrisch beleid verricht kan worden.

A. Indicaties voor invasieve prenatale diagnostiek

Het uitvoeren van een invasieve ingreep behoort vooraf te zijn gegaan door een zorgvuldige afweging van de voordelen van de informatie die de test kan opleveren en de nadelen, vooral de mogelijke complicaties van deze ingreep, maar ook de gevolgen en de beperkingen van de kennis die ermee verkregen kan worden. Derhalve is adequate counseling van de zwangere (en haar partner) door een deskundige een voorwaarde voor het kunnen maken van een informed choice. De erkende indicaties voor invasieve prenatale diagnostiek zijn destijds opgesteld door de Koepel van Klinisch Genetische Centra en de Nederlandse Vereniging van Zorgverzekeraars en die zijn overgenomen door de overheid. De overheid heeft tevens bepaald dat (prenataal) genetisch onderzoek alleen mag plaatsvinden in of

onder verantwoordelijkheid van laboratoria van de afdelingen klinische genetica in de Universitaire Medische Centra (Planningsbesluit 2003). Later zijn deze indicaties aangevuld met zwangerschappen die tot stand zijn gekomen m.b.v. IVF-ICSI en met een verhoogde kans op Down-, Edwards- en Patau'syndroom na kansbepalende testen zoals de combinatietest en de NIPT. De per 1 januari 2015 geldende lijst wordt weergegeven in tabel 1 van de appendix. De indicatie voor een vruchtwaterpunctie voor het bepalen van het α FP-gehalte ter 'detectie' van een open neurale buisdefect lijkt momenteel minder valide, en wordt om die reden niet meer vermeld in de tabel.

De meeste centra voor Prenatale Diagnostiek in Nederland voeren deze ingreep niet meer uit vanwege het feit dat geavanceerd ultrageluidonderzoek als de gouden standaard wordt gezien. Wellicht kan deze indicatie gereserveerd worden voor de patiënten, waarbij beeldvorming onvoldoende is of bij twijfel aan een echoscopische diagnose.

Door de sterk toegenomen kwaliteit van de screening op foetale trisomie 21, 18 en 13 met de invoering van de combinatietest, en recent de NIPT, is het aantal invasieve ingrepen voor deze indicatie sterk gedaald. Tegelijk is er een toegenomen aantal genetische testmogelijkheden door betere en nieuwe laboratoriumtechnieken, en is genetisch onderzoek bij families waarin syndromen of aangeboren afwijkingen voorkomen verbeterd. Hiermee wordt het voor het veel grotere percentage ingrepen dat op andere dan de 'reguliere' foetale trisomiekans-indicaties wordt uitgevoerd voor de gynaecoloog complexer om het juiste type ingreep en de optimale test (met bijbehorend lab, opslag, vervoer en aanvraagprocedures etc.) vast te stellen. Bij veel van de niet-reguliere indicaties is vooraf overleg met een klinisch geneticus of een andere expert aangewezen om de beste test samen te bepalen.

Een aparte indicatie voor een invasieve test, meestal een vruchtwaterpunctie, is de IUVD (intra-uteriene vruchtdood). Met name bij een onbekende oorzaak of niet uit te sluiten genetische afwijkingen kan DNA-onderzoek van foetaal weefsel nuttig zijn. Sommige laboratoria geven de voorkeur aan een stukje navelstreng, direct na de geboorte af te nemen, maar als er langere tijd tussen de IUVD en de geboorte zit, kan postpartum afgenomen materiaal minder geschikt worden voor karyotypering of DNA-onderzoek. Geadviseerd wordt lokale/regionale protocollen te volgen.

B. Welke eisen worden gesteld aan het centrum en de uitvoerend gynaecoloog, het team waarin invasieve prenatale diagnostiek plaatsvindt?

Het centrum:

De centra waar afnames ten behoeve van prenatale diagnostiek worden verricht, zijn verantwoordelijk voor de controle op de kwaliteit van de gehele zorg rondom deze ingrepen. Hieronder valt het toezicht op het voldoen aan de eisen gesteld aan de gynaecologen en het team en het beschikbaar stellen van de infrastructuur om de vereiste gegevens, nodig voor kwaliteitsborging, te kunnen vastleggen. Het centrum draagt zorg voor beschikbaarheid van een gynaecoloog en een logistiek systeem op minimaal 4 werkdagen per week, gedurende het hele jaar, zodanig dat zwangeren met een indicatie voor invasieve prenatale diagnostiek onder reguliere omstandigheden binnen maximaal 2 werkdagen de ingreep kunnen ondergaan. De zorg voor zwangeren met een indicatie voor invasieve prenatale diagnostiek, inclusief de counseling, de ingreep en de logistiek m.b.t. de diagnostiek op het afgenomen materiaal, de rapportage van de uitslagen aan de gynaecoloog en de patiënt wordt in elk centrum vastgelegd in een zorgpad of standard operating procedure (SOP).

De kwaliteit van het gehele traject van prenatale diagnostiek is behalve bij een

ervaren gynaecoloog ook gebaat bij voldoende ervaring van het assisterende team, een gedegen infrastructuur en voldoende routine in de logistiek. Daarom geldt voor het centrum een minimale volumennorm van 150 ingrepen per jaar, ook eventueel als gemiddelde te berekenen over drie jaar. Dit aantal is gebaseerd op de beste studie, uit Denemarken, die een hoger miskraampercentage liet zien bij centra die minder dan 1500 ingrepen in 11 jaar hadden uitgevoerd (Thabor 2011). Ook is zoals bovenbeschreven in toenemende mate de noodzaak aanwezig om indicaties en type gevraagd onderzoek voorafgaande aan de ingreep te bespreken met een klinisch geneticus of andere specialist. Korte lijnen en vlotte toegang tot multidisciplinair overleg dienen daarom, voor een veel groter percentage dan voorheen, gewaarborgd te zijn.

De gynaecoloog:

- Afname van vlokken of vruchtwater ten behoeve van prenatale diagnostiek is voorbehouden aan een daartoe opgeleide en bekwame gynaecoloog.
- De gynaecoloog die zelfstandig invasieve prenatale diagnostiek verricht heeft minimaal 100 vruchtwaterpuncties en 50 vlokentesten onder supervisie uitgevoerd, en is door zijn/haar opleider als bekwaam verklaard de ingrepen zelfstandig uit te voeren. In de literatuur varieert het aantal ingrepen dat nodig is om een plateau in de leercurve te bereiken van 75-400 (Saura 1998, Wijnberger 2000, Nizard 2002).
Het is sterk aan te bevelen het eerste deel van de leercurve te doorlopen met gebruik van een simulator (Pittini 2000, Nizard 2002, RCOG 2010).

De gynaecoloog houdt een digitaal portfolio bij van alle door hem of haar uitgevoerde invasieve ingrepen:

- De gynaecoloog voert jaarlijks minimaal 30 invasieve ingrepen uit, bij voorkeur zowel vlokentesten als vruchtwaterpuncties. Dit mag als gemiddelde over een periode van drie jaar worden berekend. Het uitsluitend uitvoeren van één type ingreep kan objectieve counseling negatief beïnvloeden en is daarom onwenselijk. Hierbij moet worden vermeld dat de kans op complicaties en het niet-slagen van het onderzoek kleiner is als de gynaecoloog meer dan 100 ingrepen per jaar doet. De ISUOG-guideline Invasive procedures for prenatal diagnosis (Ghi 2016) adviseert om kwaliteit te borgen door audit van complicaties en mislukte afnames, waarbij bij meer dan 4 of 5 problemen per 100 ingrepen de operateur aan nadere analyse dient te worden onderworpen. Ook de RCOG beval dit aan (RCOG 2010). Voor goede kwaliteitsborging is een minimum aantal van 100 ingrepen per jaar wenselijk;
- Vanwege de logistiek zullen er per centrum steeds minimaal twee gynaecologen met voldoende ervaring in het verrichten van invasieve ingrepen in dienst horen te zijn.

Het team:

Gebruikelijk bestaat het team dat invasieve ingrepen uitvoert, naast de gynaecoloog, uit een gespecialiseerde verpleegkundige en, afhankelijk van de gebruikte techniek, een echoscopist.

Bij de single operator techniek houdt de gynaecoloog in één hand de transducer vast, terwijl hij met de andere hand de naald inbrengt. Bij deze techniek is geen echoscopist nodig. Alle handelingen van de verpleegkundige of andere assisterende medewerker, inclusief verslaglegging, stickers met patiënt-identificatie op potjes en formulieren bevestigen, barcodes scannen en op de juiste wijze bewaren en naar het juiste lab vervoeren van het materiaal, vallen onder de verantwoordelijkheid van de gynaecoloog die de ingreep uitvoert.

Audit:

Het centrum organiseert zelf auditbijeenkomsten met de gynaecologen waarin complicaties tijdens en na ingrepen besproken worden. Het centrum beoordeelt jaarlijks de portfolio's van de gynaecologen ten einde tijdig deviaties van gewenste aantallen en veiligheid te kunnen detecteren.

De volgende gegevens behoren te worden geregistreerd, en onderdeel te zijn van het auditproces:

- Aantal procedures per gynaecoloog;
- Percentage miskramen en zwangerschapsverlies <24 weken na een invasieve procedure;
- Percentage miskramen binnen 14 dagen na een procedure;
- Percentage méér dan één punctie nodig;
- Percentage onvoldoende materiaal;
- Percentage complicaties (vruchtwaterlekkage, gebroken vliezen, infectie, overig).

Bij >4 miskramen of >4 mislukte ingrepen per 100 ingrepen dient de competentie van de operateur aan een onderzoek onderworpen te worden (RCOG 2010, Ghi 2016). De FIGO-definitie van miskraam wordt gehanteerd: foetale sterfte of verlies van de zwangerschap voor 24 weken.

Bij NVOG-kwaliteitsvisitaties zorgt het centrum voor beschikbaarheid van de actuele portfolio's van de operateurs, en inzage in de elektronische database of een recente query van de essentiële data betreffende de invasieve procedures.

Het centrum is verantwoordelijk voor het tijdig en compleet aanleveren van de gegevens voor het landelijk jaarverslag aan de WPDT.

Voor het afnemen van foetaal materiaal en het uitvoeren van geavanceerd ultrageluidsonderzoek naar foetale afwijkingen kan een prenataal diagnostisch centrum van een UMC met één of meer ziekenhuizen -bij voorkeur in regionaal verband- samenwerken. De samenwerking geschiedt onder verantwoordelijkheid van het academisch prenataal diagnostisch centrum, is in een overeenkomst vastgelegd, die in ieder geval afspraken bevat met betrekking tot:

- a. Kwaliteitsborging, verslaglegging en audit;
- b. Eisen aan gynaecologen in de satellietcentra die invasieve prenatale diagnostiek uitvoeren;
- c. Vaste overlegstructuren en verwijfsafspraken;
- d. Nascholing;
- e. Consequenties bij niet (meer) voldoen aan landelijke en regionale kwaliteitseisen.

C. Opleiding in invasieve prenatale diagnostische procedures

In het huidige (2016) curriculum voor de opleiding tot subspecialist obstetrische perinatologie (hierna 'fellow' genoemd) wordt training in het uitvoeren van invasieve diagnostiek nog aan elke fellow aangeboden. Met de steeds lager wordende aantallen ingrepen wordt het moeilijk alle fellows voldoende ingrepen onder supervisie te laten doen om competentie te behalen. Nog belangrijker is echter dat de behoefte aan gynaecologen die invasieve diagnostiek kunnen verrichten zodanig laag wordt, dat het geen zin heeft om elke fellow hierop voor te bereiden.

De WPDT zal samen met het College Subspecialisatie en de regionale opleiders de opleiding van gynaecologen in de invasieve diagnostiek aanpassen aan de toekomstige behoefte.

D. Kwaliteitsborging afname foetaal materiaal ten behoeve van prenatale diagnostiek

De verantwoordelijkheid voor het voldoen aan de beschreven eisen aan de operateur en het centrum waar invasieve prenatale diagnostiek plaats vindt, ligt bij de leiding van de instelling. Externe controle op naleving van de gestelde eisen vindt plaats door middel van een kwaliteitsvisitatie die standaard door de NVOG wordt uitgevoerd.

Om controle mogelijk te maken, zowel voor de eigen instelling als voor de externe visitatie, zijn twee methoden van gegevensverzameling noodzakelijk:

1. Portfolio van de gynaecoloog die invasieve ingrepen uitvoert;
2. Elektronische database met patiëntengegevens.

Portfolio: de gynaecoloog houdt een portfolio bij waarin elke invasieve prenatale ingreep wordt geregistreerd, met enkele auditable data bovengenoemd onder het kopje Audit.

Portfolio-ontwikkeling is voor het hele vakgebied Verloskunde en Gynaecologie gaande. Hierbij zal worden aangehaakt. Of als dit traag verloopt, zal een specifiek prenatale diagnostiek portfolio worden ontwikkeld.

Elektronische database: het centrum waar de invasieve prenatale diagnostiek wordt uitgevoerd, zorgt voor de beschikbaarheid van een elektronisch patiëntendossier waarin alle voor de kwaliteitsborging relevante gegevens kunnen en moeten worden vastgelegd. En waaruit deze data zowel identificeerbaar als geanonimiseerd gebruiksvriendelijk en betrouwbaar kunnen worden geëxtraheerd ten behoeve van audit, kwaliteitsvisitaties en het landelijk jaarverslag van de Werkgroep Prenatale Diagnostiek en Foetale Therapie (WPDT).

Het centrum dient zorg te dragen voor completering van de follow-up, met complete gegevens over de afloop van elke zwangerschap waarin invasieve prenatale diagnostiek is verricht. Het is bekend dat een 100% complete follow-up vrijwel onhaalbaar is, door o.a. verhuizingen, partus elders, onjuiste contactgegevens etc. Echter, gezien het geringe percentage adverse events, en het bekende gegeven dat deze vaker voorkomen in de groep waarvan geen follow-up bekend is, is het essentieel dat een maximale inspanning wordt gedaan om de follow-up zo compleet mogelijk te maken. Onder andere wordt hiervoor geadviseerd van elke patiënt een emailadres in de database vast te leggen. Als benchmark wordt een follow-up percentage van 90% gehanteerd.

Om een valide landelijk jaarverslag te kunnen maken wordt gestreefd naar complete uniformiteit van dataverzameling in de regionale centra, bij voorkeur met gebruik van een identieke database. Met een door de WPDT aan te leveren standaard query kan dan jaarlijks snel en eenvoudig een landelijk jaarverslag gemaakt worden, en kunnen specifieke kwaliteitsaspecten worden onderzocht.

De minimale dataset dient te worden opgeslagen zoals is weergegeven in de appendix, tabel 2.

Referenties

ACOG Practic Bulletin number 88, dec 2007: Invasive Prenatal Testing for aneuploidy.

Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Reply to Ghidini A. et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:755-758 (a).

Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:16-26 (b).

Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Re: Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147 987 singleton pregnancies.

Alfirevic Z, Mujezinovic F, Sundberg K. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003252. DOI: 10.1002/14651858.CD003252.

Bakker M, Birnie E, Robles de Medina P, Sollie K, Pajkt E, Bilardo CM. Total pregnancy loss after chorionic villus sampling and amniocentesis - A cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 [Epub ahead of print]

Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(2):256-68

Ghidini A. Risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling (letter). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:755.

Indicaties voor Prenatale Diagnostiek, Richtlijn NVOG; 2000.

Nizard J, Duyme M, Ville Y. Teaching ultrasound-guided invasive procedures in fetal Medicine: learning curves with and without an electronic guidance system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:274-7.

Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering. *Staatscourant* 2003, 16.

Rapport Overeenkomst Klinische Genetica in Nederland anno 1996. Leiden: Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

RCOG Green Top Guideline No 8 (2010)
<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gt8amniocentesis0111.pdf>

Saura R, Taine L, Guyon F, Mangione R, Horovitz J. Safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 1998;351:1434-5

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-93.

Tabor A, Vestergaard CH, Lidgaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:19-24.

Wijnberger LD, van der Schouw YT, Christiaens GC. Learning in medicine: chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2000;20:241-612

Wilson RD. Prenatal Choices for Canadian Women: Individual Choice or the Public Good? *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:13-14.

Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:38–44.

Colofon

© 2017 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie

Deze nota is opgesteld door dr. A.B.C. Coumans (MUMC+, Maastricht), dr. M.F.C.M. Knapen (ErasmusMC, Rotterdam) en prof. dr. D. Oepkes (LUMC, Leiden). NVOG-nota's zijn beleidssturende documenten over de organisatie van (een deel van) het vak.

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders, nota's, richtlijnen etc. alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).

Dagtekening, 1 juni 2017

NVOG
Postbus 20075
3502 LB Utrecht
<http://www.nvog.nl>

Appendix

Tabel 1. Indicaties voor invasieve prenatale diagnostiek

Deze lijst is voor deze nota gemoderniseerd, zonder de indicaties wezenlijk te veranderen. Voor het algemene onderzoek wordt de term genotypering gebruikt, waarbij de methode (zoals traditionele karyotypering met G-banding, QF-PCR, MLPA en/of microarray) niet gespecificeerd wordt.

1. Zwangeren bij wie op een andere erkende indicatie al vruchtwater of chorionvillus-materiaal afgenomen is en bij wie dus de mogelijkheid bestaat om onderzoek te doen naar chromosoomafwijkingen zonder dat er nog een aparte 636-ingreep gedaan hoeft te worden om foetaal materiaal te verkrijgen.
De overeenkomst staat toe dat ook foetale genotypering wordt verricht als de zwangere dat wenst. Het is raadzaam de zwangere over deze mogelijkheid te informeren en toestemming te vragen voor het extra onderzoek.
2. Aanstaande ouderparen waarvan één van de partners drager is van een chromosoomafwijking.
3. Zwangeren bij wie door middel van ultrageluidonderzoek aanwijzingen zijn gevonden voor een foetale misvorming die kan berusten op een genoomafwijking. Als bij echoscopisch onderzoek één of meerdere structurele afwijkingen van het kind worden vastgesteld, waaronder ook een nuchal translucency van 3,5 mm of meer, is er een indicatie voor foetaal chromosoomonderzoek.
4. Zwangeren die na een eerdere zwangerschap van minstens 16 weken een foetus of kind met een postnataal bewezen chromosoomafwijking ter wereld hebben gebracht.
5. Zwangeren bij wie in een eerdere graviditeit een chromosomaal afwijkende vrucht is vastgesteld door middel van prenatale genotypering.
6. Zwangeren met een verhoogd risico op een (a) autosomaal dominant, (b) autosomaal recessief of (c) X-chromosomaal overervende aandoening. Het gaat hierbij om de categorie vrouwen die reeds bekend is bij de klinisch geneticus en bij wie gericht onderzoek naar de bewuste aandoening mogelijk is.
7. Zwangeren met een mitochondriaal erfelijke aandoening.
8. Indicatie voortkomend uit een afwijkend resultaat van prenatale screening, zoals serumscreening, de triple-test, de combinatietest, nuchal translucency meting of niet-invasieve prenatale test (NIPT). Een afwijkend resultaat is gedefinieerd als een post-test kans op foetale trisomie 21, 18 of 13 van 1:200 of hoger ten tijde van de test.
9. Aan deze lijst van indicaties voor prenatale genotypering is later toegevoegd de categorie vrouwen die zwanger zijn geworden na de ICSI-procedure.
10. Wanneer de foetus in de huidige zwangerschap overleden is na 16 weken, maar dit mag ook postnataal op navelstreng.
11. Bevestiging van een intra-uteriene infectie (parvo, CMV, toxoplasmose) bij een bewezen maternale seroconversie in deze zwangerschap.

Klinische gegevens en verwantschap

Bij de indicaties 2 t/m 7 moeten in de toelichting de klinische gegevens worden vermeld die aanleiding geven tot de noodzaak van het onderzoek, zoals de aard afwijkingen, ontwikkelingsstoornissen, congenitale afwijkingen of foetale misvormingen; voorts bij wie deze voorkomen (de zgn. indexpersoon) en de mate van verwantschap. Bij het bepalen van de mate van verwantschap wordt uitgegaan van de indexpersoon. Voor prenatale genotypering is de foetus de 'indexpersoon', dus niet de aanstaande moeder. In dit kader zijn het ouderpaar en hun eventuele kinderen eerstegraads verwanten van de foetus. Ook kinderen uit een eerdere relatie van één van de ouders worden beschouwd als eerstegraads verwanten. (Half-) broers, (half-) zussen en ouders van het ouderpaar worden in dit kader gerekend tot tweedegraads verwanten.

Tabel 2. Minimaal vast te leggen gegevens invasieve prenatale diagnostiek

Naam
Geboortedatum
BSN nummer
Postcode
Lengte
Gewicht
Etniciteit
Gravida
Para
A terme datum (o.b.v. echo)

Zwanger na geassisteerde reproductieve techniek? Zo ja, welke?

Roken

Diabetes

Hypertensie

Meerling? Zo ja, type (chorioniciteit)?

Prenatale screening verricht ja/nee

Zo ja, welke test?

Uitslag: aangepaste kans op trisomie 21, 18 en 13

Nevenbevinding prenatale screening?

Invasieve diagnostische test:

Indicatie

Datum

Type test

Operateur

Instrument

Anamnese:

Bloedverlies voorafgaand aan ingreep?

Hypertensie?

Echo-gegevens:

Placenta lokalisatie

CRL

Myomen?

Structurele of functionele afwijkingen embryo/foetus? Zo ja, welke?

Ingreep:

Instrument (type en diameter)

Aantal inserties

Transplacentair?

Hoeveelheid vlokken/vruchtwater (mg/ml)?

Aangevraagd onderzoek

Laboratorium

Complicaties? Zo ja, welke? (bloeding, infectie, pPROM, prematureweeën, abruptio). En bij welke zwangerschapsduur vastgesteld?

Uitslag: normaal/afwijkend
Indien afwijkend, welke afwijking?*

Datum uitslag aan zwangere doorgegeven.

Vervolg na uitslag
Expectatief
Vervolgonderzoek, zo ja, welke test?
Zwangerschapsafbreking
Foetale therapie, zo ja, welke?
Aanpassing locatie partus
Aanpassing peripartum beleid
Consult kinderarts postpartum

Resultaat zwangerschap

Partus
Zwangerschapsafbreking
Miskraam/IUVD#
Datum geboorte/beëindiging
Locatie

Gegevens kind

Levend geboren ja/nee
Geslacht
Geboortegewicht
Congenitale afwijkingen? Zo ja, welke?
Chromosomale afwijking? Zo ja, welke?
Opname NICU ja/nee
In leven 28 dagen postpartum

* Ook dragerschap zonder klinische consequenties voor deze foetus, bijv. gebalanceerde translocatie of heterozygoot voor recessieve aandoening hierbij afwijkend invullen.

Gedefinieerd als foetale sterfte of zwangerschapsverlies voor 24+0 weken (FIGO)