

# Kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling nekpluimmeting: we meten met twee maten

dr. ir. A.M. Stolwijk *directeur Stichting Prenatale screening regio Nijmegen (SPN)*  
 dr. A.N.J.A. de Groot *gynaecoloog n.p., deskundige prenatale screening SPN*

De combinatie-test is in Nederland de methode om te screenen op trisomie 21, 13 en 18. De nekpluim (NT)-meting is een belangrijk onderdeel van deze test. Landelijk zijn kwaliteitscriteria gesteld aan de NT-metingen per echoscopist. Bij de combinatie-test worden kansen berekend via twee methoden, LC Elipse en FMF/Astraia, ieder met een eigen referentiecurve voor de NT. Een manier om te toetsen of een echoscopist goede NT-metingen maakt, is door de metingen te vergelijken met de NT-referentiecurve. Hierbij worden MoM (multiple of the median)-waarden berekend. Het gebruik van een bepaalde referentiecurve beïnvloedt de MoM-waarden sterk en bepaalt daarmee mede of de echoscopist voldoet aan de kwaliteitscriteria.

## Inleiding

Het doel van dit artikel is te reflecteren op de huidige wijze van kwaliteitsbeoordeling van de NT-metingen via de MoM (multiple of the median)-waarde. In dit artikel lichten we allereerst toe hoe de combinatie-test opgebouwd is, op welke wijze de kwaliteitsbeoordeling plaatsvindt en welke referentiecurven daarbij gebruikt worden. Vervolgens illustreren we de kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling aan de hand van NT-metingen in de regio Nijmegen.

## Combinatie-test: twee methoden

De combinatie-test is in Nederland sinds 2007 in gebruik om te screenen op trisomie 21, 13 en 18. De combinatie-test is een kansbepaling bij een zwangerschapsduur van 9-14 weken op basis van de nekpluim

### Referentiecurven NT per kansbepalingsmethode

Voor de kwantitatieve beoordeling van de NT-metingen van de echoscopisten in de SPN-regio zijn onderstaande referentiecurven gebruikt. Zowel de NT als de CRL (kop-stuit-lengte) zijn uitgedrukt in mm.

LC Elipse:  $NT = - (0,000456 \times CRL^2) + (0,077012 \times CRL) - 1,455088$

FMF/Astraia:  $NT = 10^{(-0,8951 + 0,02940 \times CRL - 0,0001812 \times CRL \times CRL)}$

### LC Elipse

In de jaren voor 2012 is in LC Elipse als curve gebruikt:  $NT = - (0,000456 \times CRL^2) + (0,077012 \times CRL) - 1,455088$

Volgens Koster et al.<sup>4</sup> is deze curve een statistische benadering van de curve uit de publicatie van Spencer et al.<sup>5</sup> Spencer et al. beschrijven zelf geen curve, maar melden gebruik te maken van een referentiecurve van Snijders et al. in Lancet 1998;18:519-21. Deze verwijzing is dubieus: het verwijst namelijk deels naar de publicatie van Snijders et al. in Lancet 1998;352:343-6 en deels naar de publicatie van Nicolaides et al. in Prenatal Diagn 1998;18:519-21. In de publicatie van Snijders et al.<sup>6</sup> wordt geen curve gemeld. Nicolaides et al.<sup>7</sup> gebruikt de populatie zoals beschreven is in Snijders et al.<sup>6</sup> en melden wel een referentiecurve, namelijk:

$\log_{10}NT = -0,3599 + 0,0127 \times CRL - 0,000058 \times CRL^2$

Uit navraag bij P. Schielen en W. Koster, geven zij aan dat Schielen de eerstgenoemde formule heeft afgeleid uit de figuur die Spencer et al. hebben gepubliceerd. Ofschoon Spencer et al. voor deze curve verwijzen naar Snijders et al. zoals hierboven beschreven, viel het Schielen op dat de curve anders loopt dan die op basis van de formule van Nicolaides et al. te maken is. Omdat Spencer hierover geen mededelingen deed en omdat de FMF geen formule wilde geven, heeft Schielen een formule gemaakt passend bij de figuur van Spencer et al. (persoonlijke mededeling per e-mail d.d. 7-11-2012).

### FMF/Astraia

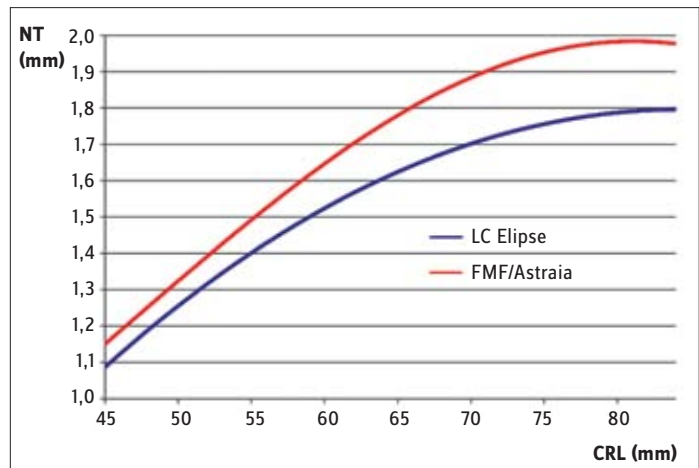
Bij de FMF/Astraia wordt de formule gebruikt zoals gepubliceerd is door Wright et al.<sup>8</sup> (persoonlijke mededeling Snijders per e-mail d.d. 15-11-2012). In deze publicatie van Wright et al. is aangetoond dat de NT in chromosomaal normale en abnormale foetussen een gemengd model volgen van een zwangerschapsduur - oftewel een CRL-afhankelijke en een CRL-onafhankelijke verdeling. Bij 95% van de normale foetussen paste het CRL-afhankelijke model, terwijl dat slechts bij 5% van de foetussen met trisomie 21 aansloot. Het CRL-afhankelijke model heeft als formule:

$NT = 10^{(-0,8951 + 0,02940 \times CRL - 0,0001812 \times CRL \times CRL)}$

(nuchal translucency oftewel NT)-meting bij de foetus, het vrije  $\beta$ hCG en het PAPP-A in het maternaal bloed en de leeftijd van de moeder. In Nederland worden de kansen berekend via LC Elipse of via de module van de Fetal Medicine Foundation (FMF). Als de screeningslaboratoria de kans bepalen, gebruiken zij LC Elipse als kansbepalingsmethode. Als de echocentra de kans bepalen, dan gebruiken zij de FMF-module. De FMF-module is meestal ingebouwd in hun cliëntregistratiesysteem Astraia. De werkwijze van het echocentrum bepaalt de keuze voor een van deze twee kansbepalingsmethoden. Echocentra die de kans laten berekenen door het screeningslaboratorium kunnen de NT meten en het bloed afnemen tijdens een bezoek aan het echocentrum. De zwangere krijgt dan enkele dagen later de uitslag van de combinatietest. Echocentra die direct na de NT-meting de kans willen meedelen aan de zwangere, berekenen zelf de kans met FMF/Astraia. Het bloed moet dan enkele dagen eerder zijn afgenomen en geanalyseerd. De kansbepalingsmethoden verschillen in algoritme voor de kansbepaling<sup>1</sup> en in referentiecurve voor de NT-meting.<sup>2</sup>

### Kwaliteitsbeoordeling NT-metingen

Voor een goede kansbepaling is het belangrijk dat de NT goed gemeten wordt. In Nederland zijn daarom eisen gesteld aan de echoscopisten die de NT verrichten en aan de echocentra waarin zij werken. De echoscopisten moeten een kwaliteitsovereenkomst hebben met een regionaal centrum voor prenatale screening voordat zij NT's mogen verrichten; de echocentra moeten een samenwerkingsovereenkomst hebben. Om dergelijke overeenkomsten te krijgen en te behouden moet voldaan worden aan landelijke eisen, zoals gesteld aan de opleiding en de echoapparatuur. In 2012 is een richtinggevend document uitgebracht voor de kwaliteitsbeoordeling van de NT-meting.<sup>2</sup> De kwaliteitsbeoordeling die hierin beschreven is, gaat enerzijds in op de beoordeling van de NT-beelden, anderzijds op de beoordeling van het aantal NT-metingen per jaar door de NT-echoscopist en een beoordeling van de MoM (multiple of the median)-waarden van deze metingen. De MoM-waarde is de verhouding



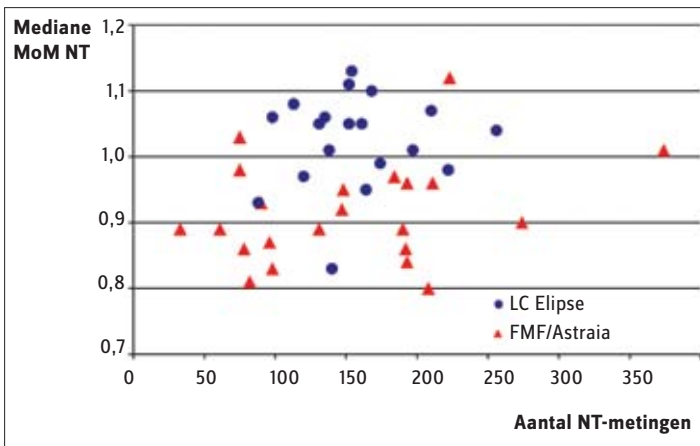
*Figuur 1: NT-referentiecurven LC Elipse en FMF/Astraia: verwachte NT-waarden bij kop-stuittlengte van de foetus van 45 mm (11+1 weken) tot 84 mm (13+6 weken)*

tussen de gemeten NT-waarde en de referentiewaarde bij de betreffende CRL. Voor optimaal functioneren van het kansbepalingsalgoritme, oftewel voor de beste voorspelling van de kans op trisomieën, zouden de NT-metingen van de echoscopist moeten passen bij de referentiecurve. Dat wil zeggen dat de ideale mediane MoM-waarde van de NT-metingen 1,0 is. Als criteria aan de NT-metingen van de echoscopist zijn daarom gesteld dat de MoM NT-waarde tussen 0,9 en 1,1 moet liggen en het percentage boven de mediaan tussen de 40% en de 60% ten opzichte van de referentiecurve. De kansbepalingsmethode die de echoscopist gebruikt, bepaalt welke referentiecurve gebruikt moet worden bij de kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling. De FMF-module en LC Elipse gebruiken verschillende NT-referentiecurven. Deze twee NT-referentiecurven zijn in figuur 1 weergegeven bij een CRL tussen 45 en 84 mm, oftewel bij een zwangerschapsduur van 11+1 en 13+6 weken. Deze begrenzing in CRL is gebruikt, omdat dat de grenzen zijn waarbinnen de NT gemeten mag worden.<sup>3</sup> Voor meer informatie over deze referentiecurven: zie kader op bladzijde 338.

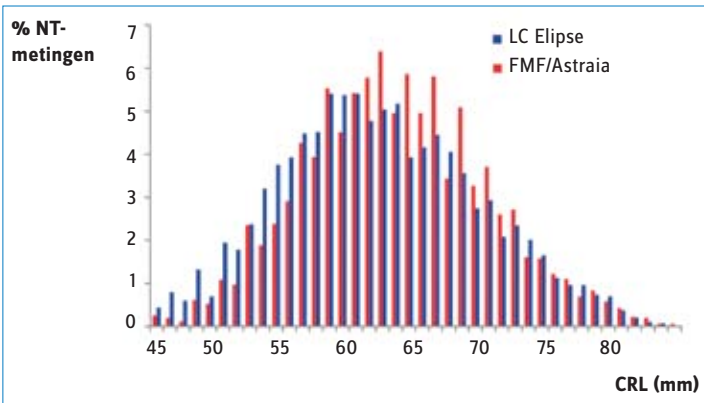
**Tabel 1: Aantal en percentage echoscopisten in SPN-regio naar hun mediane MoM NT. Uitgesplitst is of de echoscopist de kans berekend via FMF/Astraia of via LC Elipse.**

Mediane MoM NT	Echoscopisten, ongeacht aantal NT-metingen (n=39*)				Echoscopisten met > 100 NT-metingen (n=30*)			
	FMF/Astraia		LC Elipse		FMF/Astraia		LC Elipse	
0,80 - <0,85	4	18%	1	5%	1	7%	1	6%
0,85 - <0,90	7	32%	0	0%	3	21%	0	0%
0,90 - 1,10	10	45%	16	84%	9	64%	15	83%
>1,10 - 1,15	1	5%	2	11%	1	7%	2	11%
Totaal	22	100%	19	100%	14	100%	18	100%

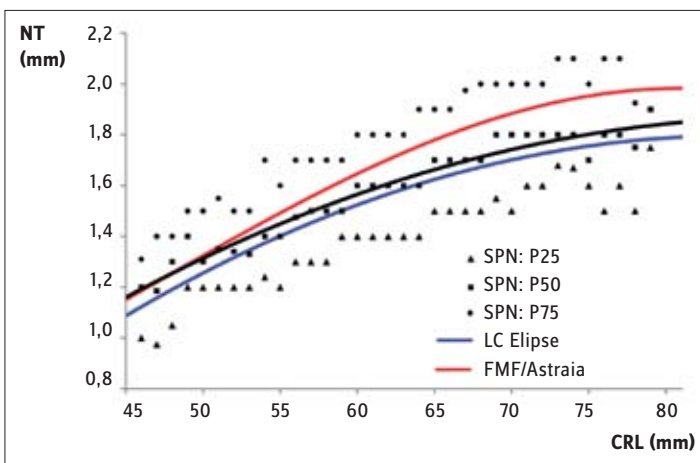
\* Twee echoscopisten werken zowel met LC Elipse als met FMF/Astraia.



*Figuur 2: Mediane MoM NT van elke echoscopist, weergegeven naar het verrichtte aantal NT-metingen in 2011. Uitgesplitst is of de echoscopist de kans berekent via FMF/Astraia of via LC Elipse.*



*Figuur 3: De verdeling van de NT-metingen naar zwangerschapstermijn (CRL) voor echoscopisten die voor de kansberekening LC-Elipse, resp. FMF/Astraia gebruiken*



*Figuur 4: NT-referentiecuren van LC Elipse en FMF/Astraia en de verdeling van de NT-metingen in SPN-regio bij 5.510 eenlingen in 2011 per CRL. De 25e percentiel (P25), de mediaan (P50) en de 75e percentiel (P75) van de SPN-populatie is weergegeven. De zwarte lijn geeft de mediane NT in de SPN-populatie weer.*

### Kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling NT-metingen in de SPN-regio

De Stichting Prenatale screening regio Nijmegen (SPN) heeft een kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling uitgevoerd bij de 6.462 NT-metingen die 49 NT-echoscopisten maakten in de SPN-regio in 2011. Tien van de 49 echoscopisten verrichtten relatief weinig NT-metingen in 2011. Bij de overige 39 NT-echoscopisten varieerde het aantal NT-metingen in 2011 tussen 33 en 449 NT-metingen. Dertig (77%) van deze 39 echoscopisten verrichtten meer dan 100 NT's in 2011.

In figuur 2 is het aantal NT-metingen van de 39 echoscopisten uitgezet tegen de mediane MoM NT. De MoM-waarde is berekend door de NT-metingen te vergelijken met de NT-referentiecure die in 2011 door de betreffende echoscopist gebruikt werd bij de kansbepaling. In de SPN-regio worden voor de combinatie-test zowel de FMF-module als LC Elipse gebruikt. Daarom zijn twee NT-referentiecuren gebruikt bij de kwantitatieve beoordeling van de NT-metingen van de echoscopisten werkzaam in deze regio, Het gebruik van een bepaalde referentiecure beïnvloedt de mediane MoM NT aanzienlijk (tabel 1). Relatief veel echoscopisten die via FMF/Astraia de kans bepalen, hebben een tamelijk lage mediane MoM NT. Deze trend blijft bestaan als alleen gekeken wordt naar de metingen van echoscopisten die tenminste 100 NT-metingen maken.

De NT-referentiecure van FMF/Astraia ligt hoger dan die van LC Elipse, vooral bij grote CRL (figuur 1). FMF/Astraia-gebruikers meten de NT na de serumbepaling en daardoor relatief vaak bij een grote CRL; 40% van hun metingen was gedaan bij een CRL van 65 mm of meer, oftewel bij een zwangerschapsduur van 12+5 weken (figuur 3). Daardoor is dit verschil tussen de referentiecuren extra relevant. Indien de MoM NT-waarden van echoscopisten die FMF/Astraia gebruiken berekend zouden worden via de referentiecure van LC Elipse, dan zouden hun MoM NT-waarden gemiddeld 0,09 hoger zijn.

Om na te gaan of de NT-referentiecuren passen bij de metingen in de SPN-regio, is een selectie gemaakt van metingen die verricht zijn door echoscopisten, bij wie de kwaliteit van hun NT-beelden bij de eerste beoordeling voldoende was. Dit was het geval bij 36 echoscopisten. Zij hebben in 2011 in de SPN-regio 5.110 NT-metingen verricht bij eenlingen. Per CRL is de 25e percentiel (P25), de mediaan (P50) en de 75e percentiel (P75) berekend, mits er tenminste 20 NT-metingen per CRL waren. Alleen bij een CRL van 45 mm en van 80 mm of groter waren er onvoldoende metingen. In figuur 4 is de verdeling weergegeven van deze NT-metingen naar CRL. De referentiecure van LC Elipse past het beste bij de metingen in de SPN-regio, maar geeft een onderschatting van de NT van circa 0,05 mm.

## Discussie en conclusie

Referentiecurven bepalen sterk of een echoscopist voldoet aan het landelijke criterium om een mediane MoM NT te hebben tussen 0,9 en 1,1. Als de mediane MoM van een echoscopist afwijkt, krijgt ze het advies om groter, dan wel kleiner te gaan meten. Echoscopisten gaan daardoor naar de referentiecurve toe meten. Zolang het niet bekend is welke referentiecurve bij de Nederlandse populatie past, is dit een onlogisch advies. Dit komt duidelijk naar voren bij echoscopisten die in verschillende echocentra werken. Zij zouden dan in het echocentrum dat de kans met FMF/Astraia berekent de NT groter moeten meten dan in het echocentrum dat de kans berekent met LC Elipse.

Het landelijke criterium dat 40-60% van de NT-metingen boven de mediaan van de referentiecurve moet liggen is dubieus zolang er geen goede Nederlandse referentiecurve is. De referentiecurve van FMF/Astraia past niet bij de SPN-populatie; die van LC Elipse past beter, maar ligt enigszins te laag.

Adviezen die aan echoscopisten gegeven worden op basis van de huidige benadering bij de kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling, kunnen strijdig zijn met de eisen aan het maken van een NT-meting<sup>3</sup>. Pas als er in Nederland bij de combinatietest één goede referentiecurve voor de NT gebruikt wordt, kan een kwaliteitsoordeel over de NT-metingen van een echoscopist geveld worden op basis van de MoM NT-waarden.

## Literatuur

1. Koster M.P.H., K.M. Heetkamp, E. de Miranda, P.C.J.I. Schielen. Comparison of risk calculation approaches in a screening programme for Down syndrome. *J. Perinat. Med.* 2012;40:259-263.
2. Kwaliteitsbeoordeling Foetale Neklipoimeting (NT). Richtinggevend document. Bilthoven: Centrum voor Bevolkingsonderzoek, 2012. [www.rivm.nl/Bibliotheek/Professioneel\\_Praktisch/Richtlijnen/Preventie\\_Ziekte\\_Zorg/Down/Kwaliteitsbeoordeling\\_Foetale\\_Neklipoimeting\\_NT](http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Preventie_Ziekte_Zorg/Down/Kwaliteitsbeoordeling_Foetale_Neklipoimeting_NT).
3. NVOG. Neklipoimeting (Nuchal Translucency, NT-meting). Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 7 maart 2012.
4. Koster M.P.H., E.J. Wortelboer, M.A.J. Engels, et al. Quality of nuchal translucency measurements in The Netherlands: a quantitative analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:136-141.
5. Spencer K., S. Cicero, A. Atzei, C. Otigbah, K.H. Nicolaides. The influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn* 2005;25:927-929.
6. Snijders R.J.M., P. Noble, N. Sebire, A. Souka, K.H. Nicolaides, for the Fetal Medicine Foundation First Trimester. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;352:343-346.
7. Nicololaides K.H., R.J.M. Snijders, H.S. Chuckle. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat. Diagn.* 1998;18:519-521 (letter).
8. Wright D., K.O. Kagan, F.S. Molina, A. Gazzoni, K.H. Nicolaides. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:376-383.

## Samenvatting

**Achtergrond:** De combinatietest is in Nederland de methode om te screenen op trisomie 21, 13 en 18. Belangrijk onderdeel van de combinatietest is de nekplou (NT)-meting. Landelijk zijn criteria zijn gesteld aan de NT-metingen per echoscopist. Het doel van dit artikel is te reflecteren op de kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling van de NT-metingen via de MoM (multiple of the median).

**Resultaten:** In de regio van de Stichting Prenatale screening regio Nijmegen (SPN) zijn twee kansbepalingsmethoden in gebruik, LC Elipse en FMF/Astraia, ieder met een eigen referentiecurve. Het gebruik van een bepaalde referentiecurve blijkt de MoM-waarde sterk te beïnvloeden.

De referentiecurve van FMF/Astraia past niet bij de verdeling van de NT-metingen in de SPN-regio; die van LC Elipse past beter maar ligt enigszins te laag.

**Conclusie:** Het advies dat een NT-echoscopist krijgt vanwege de kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling kan in strijd zijn met theoretische criteria voor een goede NT-meting. De criteria voor de MoM NT kunnen bij de kwaliteitsbeoordeling nu nog niet strikt toegepast worden.

## Trefwoorden

Neklipoimeting, NT, combinatietest, downsyndroom, kwaliteitsbeoordeling NT

## Summary

**Background:** In the Netherlands, the first trimester combined screening test is used to screen for trisomy 21, 13 and 18. A nuchal translucency (NT) measurement is an important part of this test. National quality criteria have been developed for the NT measurements of a sonographer. The aim of this article is to reflect on the quantitative quality criteria for the NT measurements using the MoM (multiple of the median).

**Results:** Two methods for risk estimation are used in the region of the "Prenatal Screening foundation Nijmegen region": the method of LC

Elipse and the one of FMF/Astraia. Each method uses a reference curve for the NT. These curves influence the MoM values strongly.

The reference curve of FMF/Astraia does not fit well to the NT measurements in the SPN population. The one of LC Elipse fits better, but is somewhat too low.

**Conclusion:** The advice a sonographer gets because of the quantitative quality control of NT measurements, can be in conflict with the theoretical criteria for good NT measurement. At this moment, the criteria using the MoM NT cannot be handled strictly for quality control of the NT measurements of sonographers.

**Keywords**

Nuchal translucency, NT, first trimester screening, downsyndrome, quality measurement NT

**Correspondentie**

dr. ir. Annette M. Stolwijk, directeur Stichting Prenatale screening regio Nijmegen (SPN)  
UMC St Radboud, interne post 57 SPN  
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen  
e a.stolwijk@medzaken.umcn.nl

**Belangenverstrengeling**

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van belangenverstrengeling of financiële bijdragen.