



## Achtergronddocument bij landelijk beleid tweelingen

### **Landelijk beleid meerlingzwangerschap bij Down syndroom kansbepalingsmethode voor mono- en dichoriale tweelingzwangerschappen**

M. van Leeuwen-Spruijt, P.C.J.I. Schielen  
*Laboratorium voor Infectieziekten en Screening (LIS)*  
*Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu*

#### Voorwoord

Dit briefrapport is samengesteld naar aanleiding van een vraag vanuit het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van Het RIVM.

De gecoördineerde uitvoering van de Down syndroom screening in Nederland per 1 januari 2007 heeft een aantal zaken bewust ongeregeld gelaten. Het zijn gecompliceerde aspecten van de Down screening die op een relatief gering aantal analyses betrekking hebben. Regeling van die aspecten in een eerder stadium zouden een snelle invoer van een screeningsprogramma op dat moment in de weg staan. Nu de invoering van de Down syndroom screening een feit is, is er tijd om ook deze gecompliceerde aspecten te regelen. Eén van die aspecten is de kansberekening bij tweelingzwangerschappen.

Dit briefrapport geeft een overzicht van de huidige situatie in Nederland met betrekking tot tweelingzwangerschappen bij de Down syndroom screening, geeft een overzicht van de verschillende screeningsscenario's bij tweelingzwangerschappen en geeft tot slot een advies over het invoeren van een kansbepaling op Down syndroom voor tweelingzwangerschappen.

#### **Huidige situatie met betrekking tot tweeling-zwangerschappen**

##### Algemeen

Door de introductie van kunstmatige bevruchting (bijv. In-vitro fertilisatie) en door een hogere maternale leeftijd bij conceptie (vrouwen van 35 jaar en ouder hebben een drie keer hogere kans om in verwachting te raken van een meerlingzwangerschap dan vrouwen onder de 20 jaar; Spencer, 2000) is de incidentie van tweelingzwangerschappen in Nederland toegenomen tot 1,8 procent (NVOG - Richtlijn 13).

Ongeveer 70 procent van de tweelingen is dizygoot (twee-eiig) en ongeveer 30 procent is monozygoot (eeneiig). Alle dizygote tweelingen hebben een eigen placenta (dichoriaal). Van de monozygote tweelingen heeft ongeveer eenderde ieder een eigen placenta, en tweederde deelt één placenta (monochoriaal). De meeste monochoriale tweelingen bevinden zich in een eigen vruchtzak (monochoriaal-diamniotisch). In 1-2% van de gevallen is er sprake van een monochoriale monoamniotische tweelingzwangerschap waarbij de twee foetus in één vruchtzak zitten. Bij monochoriale monoamniotische zwangerschappen komen vaak complicaties voor, zoals tweeling-transfusie syndroom (TTS), intra-uteriene groeivertraging en intra-uteriene vruchtdood (NVOG - Richtlijn 13).

Het is van belang dat screening bij tweelingzwangerschappen voor chromosomale afwijkingen zo accuraat mogelijk is (Goncé *et al.*, 2005). Door de associatie tussen maternale leeftijd en het voorkomen van meerlingzwangerschappen komen hoog-risico uitslagen bij meerlingzwangerschappen vaker voor (Neveux *et al.*, 1996) en invasieve

diagnostiek is moeilijker dan bij eenlingzwangerschappen. Daarbij komt dat vrouwen die zwanger zijn geworden na kunstmatige bevruchting minder snel invasieve testen accepteren.

Screening van tweelingzwangerschappen is gecompliceerd door een aantal factoren.

- De aanwezigheid van twee foetussen. Serummarker waarden zijn ongeveer twee keer zo hoog als bij eenlingzwangerschappen.
- Serummarkers zijn zwangerschapsspecifiek en de nuchal translucency meting (NT meting) is foetusspecifiek
- De kansbepaling is afhankelijk van de zygotiteit. De zygotiteit is niet altijd te bepalen. Een benadering van de zygotiteit door bepaling van de chorioniciteit is niet altijd correct (zo bestaan er monozygote dichoriale diamniotische tweelingen)
- De kans op een Down syndroom zwangerschap kan niet betrouwbaar worden vastgesteld in tweelingzwangerschappen, omdat er nog geen betrouwbare normaalverdelingen van de serummarkers in tweelingzwangerschappen met Down syndroom beschikbaar zijn (Noble *et al.*, 1997, Bersinger *et al.*, 2003). Een zogenaamde pseudo-kans kan wel worden berekend. Dit is een benadering van de kans op een aangedane Down syndroom zwangerschap waarbij de maternale leeftijd, de NT meting en de serummarkers, gecorrigeerd voor een tweelingzwangerschap, worden gecombineerd tot hetzij een zwangerschapsspecifieke, hetzij een foetusspecifieke kansberekening.

Tweelingkansbepaling in Nederland

Vanwege de afwezigheid van een directe benadering in meerlingzwangerschappen, bieden en boden centra in Nederland geen eerste trimester combinatietest aan vrouwen die zwanger zijn van twee of meer foetussen. Andere centra bieden deze zwangeren screening aan op basis van de maternale leeftijd en de NT meting van beide foetussen. Een overzicht van de situatie in Nederland op het gebied van de tweelingkansbepaling is niet beschikbaar.

### **Ervaringen vanuit het RIVM**

Vanuit de ervaring met de 'triple' test is er vanuit het RIVM al enige jaren ervaring met de kansbepaling voor tweelingzwangerschappen. Omdat de triple test een kansbepaling is op basis van biochemische parameters in matернаal serum, was dit noodzakelijkerwijs een kansberekening voor de gehele zwangerschap, en niet per foetus. Vanuit die ervaring was er vanuit het RIVM het besef dat bij de invoering van de 1<sup>e</sup> trimester combinatietest er behoefte zou zijn aan een voorziening voor tweelingzwangerschappen.

Vanuit het RIVM is er dan ook sinds enige jaren ervaring met een kansberekening voor tweelingzwangerschappen, gebaseerd op de parameters van de 1<sup>e</sup> trimester combinatietest. Mede hierdoor heeft het RIVM in Nederland het grootste bestand van met de 1<sup>e</sup> trimester combinatie test geanalyseerde tweelingzwangerschappen en zelfs voor internationale begrippen is het aantal respectabel. De bevindingen van deze analyses staan samengevat in de bijlage bij dit rapport.

### **De kansbepaling bij tweelingzwangerschappen**

De eerste trimester combinatietest bij eenlingen

In het eerste trimester is de maternale serum concentratie van Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) gemiddeld veel lager en de serumconcentratie van de  $\beta$ -hCG concentratie en de nekplooi (NT) gemiddeld hoger in Down syndroom zwangerschappen vergeleken met onaangedane zwangerschappen. De concentratie van de serummarkers en de dikte van de NT variëren met de zwangerschapsduur. Tussen

week 10 en week 14 nemen de PAPP-A serumconcentratie en NT dikte toe, terwijl de serumconcentratie van f $\beta$ -hCG afneemt. De concentratie van elke marker wordt uitgedrukt als een "multiple of the median" (MoM) voor onaangedane zwangerschappen van dezelfde zwangerschapsduur om deze variatie te elimineren. De mediane concentraties voor onaangedane zwangerschappen bij elke zwangerschapdag wordt bepaald door een regressie analyse van een grote hoeveelheid PAPP-A, f $\beta$ -hCG en NT metingen.

Bij screening wordt dus de individueel gemeten concentratie van elke marker vergeleken met de mediane waarde van die specifieke zwangerschapdag en uitgedrukt in een MoM-waarde. Indien de markers Gaussiaans verdeeld zijn, kunnen op basis van de verdelingen likelihood ratio's (LR) berekend worden. De a-priori kans op basis van de maternale leeftijd kan vervolgens gecombineerd worden met de LR van PAPP-A, f $\beta$ -hCG en NT dikte tot een kans op een zwangerschap van een kind met Down syndroom bij een eenlingzwangerschap.

#### Kansbepaling voor Down syndroom in tweelingzwangerschappen

Er bestaan verschillende kansbepalingsalgorithmes voor Down syndroom bij tweelingzwangerschappen. De maternale leeftijd kan gecombineerd worden met de NT meting per foetus tot een foetusspecifieke kans op Down syndroom. De combinatie van leeftijd, de NT meting per foetus en serummarkers is ook mogelijk. Tot slot kan de leeftijd van de zwangere en de NT meting van beide foetussen ook gecombineerd worden met de serummarkers PAPP-A en f $\beta$ -hCG, resulterend in een kansberekening voor de gehele zwangerschap.

Bij tweelingzwangerschappen kan met serumscreening geen directe kansbepaling voor Down syndroom geschat worden, omdat de verdeling van de serummarker concentraties en NT waarden in tweelingen met Down syndroom niet bekend is. Centraal in de kansbepaling bij tweelingzwangerschappen staat de correctiefactor van de MoM.

#### **Correctie MoM voor tweelingzwangerschappen**

Eerdere studies van eerste trimester maternale serumscreening in tweelingzwangerschappen hebben zich gericht op het vaststellen van de normaalwaarden voor PAPP-A en f $\beta$ -hCG (Spencer, 2000; Niemimaa *et al.*, 2002; Spencer and Nicolaides, 2003; Mashlach *et al.*, 2004). De MoM van serummarkers in onaangedane tweelingzwangerschappen zijn doorgaans ongeveer twee keer zo hoog als in eenlingzwangerschappen met dezelfde zwangerschapsduur (zie Tabel 1). De standaarddeviaties en correlatiecoëfficiënten zijn vergelijkbaar met die van eenlingzwangerschappen (Cuckle en Arbuzova, 2004).

*Tabel 1. MoM waarden voor onaangedane tweelingzwangerschappen in het eerste trimester*

<b>Studie</b>	<b>Aantal tweelingen</b>	<b>Mediane MoM PAPP-A</b>	<b>Mediane MoM f<math>\beta</math>-hCG</b>
Berry <sup>1</sup> (1995)	50	-.4	1.97
Brambati <i>et al.</i> (1997)	39	1.50	1.94
Noble <i>et al.</i> (1997)	136	-.4	1.94
Spencer <sup>2</sup> (2000)	159	1.86	2.10
Niemimaa <i>et al.</i> (2002)	67	2.36	1.85
Spencer & Nicolaides	206	1.93	2.15

(2003)			
Mashiach <i>et al.</i> (2004)	93	2.38	2.18
Cuckle and Arbuza <sup>3</sup>	432	1.96	2.07
(2004)			

<sup>1</sup> Bepaling van AFP en fβ-hCG tussen bij dag 49-104 van de zwangerschap

<sup>2</sup> gebruikt in de studie van Wald *et al.* (2003)

<sup>3</sup> Meta-analyse van drie studies (Spencer, 2000; Niemimaa, 2002; Spencer & Nicolaidis, 2003)

<sup>4</sup> Geen mediane MoM PAPP-A bepaald.

De verdelingen en de mediane markerwaarden van PAPP-A, fβ-hCG en NT voor Down syndroom tweelingzwangerschappen zijn onbekend. Wanneer een grote dataset niet beschikbaar is, is het beste alternatief deze parameters te benaderen (Cuckle, 1998, Cuckle and Wilson, 2006). Hieronder zijn de verschillende benaderingen van de marker MoM voor de verschillende soorten meerlingzwangerschappen weergegeven.

#### **Monochoriale tweelingzwangerschappen**

Bij monochoriale tweelingzwangerschappen zijn of beide foetussen onaangedaan of beide aangedaan en daarom is de mediane waarde in aangedane tweelingzwangerschappen het meervoud van die in een aangedane eenlingzwangerschap. De geschatte PAPP-A MoM wordt vastgesteld op 0.80 MoM ( $1.86 \times 0.43$ ), waarbij 1.86 de mediane MoM in onaangedane tweelingzwangerschappen (Spencer, 2000) en 0.43 de mediane MoM van aangedane eenlingzwangerschappen (Wald *et al.*, 1996) is. De geschatte fβ-hCG waarde wordt vastgesteld op 3.76 MoM ( $2.10 \times 1.79$ ), waarbij 2.10 de mediane MoM in onaangedane tweelingzwangerschappen (Spencer, 2000) en 1.79 de mediane MoM in aangedane eenlingzwangerschappen (Wald *et al.*, 1996) is.

#### **Dichoriale tweelingzwangerschappen**

Bij dichoriale tweelingzwangerschappen wordt globaal aangenomen dat de tweelingen dizygoot zijn, dat bij een aangedane zwangerschap één foetus is aangedaan en de andere onaangedaan, en dat de bijdrage van elke foetus aan de serummarker concentraties proportioneel is aan de mediane waarden in onaangedane en aangedane eenlingzwangerschappen. Om deze reden wordt de mediane PAPP-A vastgesteld op 1.33 MoM [ $((1 + 0.43) / 2) \times 1.86$ ] en de mediane fβ-hCG waarde op 2.93 MoM [ $((1 + 1.79) / 2 \times 2.10)$ ]. Tabel 2 illustreert de mediane MoM in aangedane tweelingzwangerschappen en de geschatte mediane MoM in aangedane tweelingzwangerschappen, uitgedrukt als MoM in onaangedane eenlingzwangerschappen.

Tabel 2 Mediane markerwaarden in onaangedane en geschatte mediane waarden in aangedane tweelingzwangerschappen (in MoM)

<b>Onaangedaan</b>	<b>Alle tweelingzwangerschappen</b>	
NT	1.0 + 1.0	
PAPP-A	1.86 (Spencer, 2000)	
f $\beta$ -hCG	2.10 (Spencer, 2000)	
<b>Aangedaan</b>	<b>Monochoriale tweelingen</b>	<b>Dichoriale tweelingen</b>
NT	2.02 + 2.02 (Nicolaides <i>et al.</i> , 1998)	2.0 + 1.0
PAPP-A	0.80	1.33
f $\beta$ -hCG	3.76	2.93

### ***A-priori kans op moment van de test***

De geboorteprevalentie van Down syndroom in tweelingzwangerschappen is, in tegenstelling tot wat verwacht mag worden, *gelijk* aan die bij eenlingzwangerschappen (Cuckle, 1998). Daarom wordt de a-priori kans van een tweelingzwangerschap met een Down syndroom foetus vaak gelijk gesteld als de leeftijdsspecifieke kans bij eenlingen. Gemiddeld zal de kans dat een foetus is aangedaan in een tweelingzwangerschap daarom de helft zijn van de kans dat een foetus is aangedaan in een eenlingzwangerschap. (Wald *et al.*, 2003). Uitgaande van de bovenstaande vooronderstellingen hebben verschillende auteurs op verschillende wijze een tweelingkansbepalingsalgoritme geformuleerd

### ***Tweelingkansbepalingsalgorithmes***

#### ***'Wald' algoritme***

Wald *et al.* (1991) beschreven een methode om een pseudo-kans te bepalen met behulp van de tweede trimester serummarkers alfa-foetoproteïne (AFP), humaan chorion gonadotrofine (hCG) en ongeconjugerd oestriol (uE3), zodat de MoM-en voor tweelingen op dezelfde manier berekend kunnen worden als bij eenlingen. Tegenwoordig kan de deze correctie procedure voor kansbepaling in tweelingen worden toegepast in de eerste trimester screening. In de pseudo-kansberekening worden de serummarker MoM gedeeld door de mediane waarde voor tweelingzwangerschappen. Daarna worden de MoM-waarden gebruikt alsof ze afkomstig zijn van een eenlingzwangerschap. De MoM-waarden worden vervolgens omgezet in likelihood ratio's (LR).

De pseudo-kansberekening in monochoriale en dichoriale tweelingzwangerschappen gebaseerd op de maternale leeftijd, NT meting van beide foetussen en serummarkers van de zwangere volgende de methode van Wald *et al.* (2003) is weergegeven in Tabel 4. In een monochoriale tweelingzwangerschap zijn beide foetussen aangedaan of beiden onaangedaan, omdat ze dezelfde karyotype hebben. Daarom kan het meetkundige gemiddelde van de twee NT metingen genomen worden om een kans voor de gehele zwangerschap te berekenen. Ongeveer 90 procent van de dichoriale tweelingzwangerschappen is dizygoot, wat impliceert dat bij een aangedane zwangerschap één foetus is aangedaan en de andere onaangedaan. De Down syndroom kans voor een afzonderlijke foetus is onafhankelijk van die van de tweelingfoetus. Derhalve kan de kans bij dichoriale tweelingzwangerschap gebaseerd op de foetale NT en de biochemische parameters berekend worden door de twee afzonderlijke gecombineerde kansen bij elkaar op te tellen. Bij de kansberekening voor elke foetus gebaseerd op zijn NT meting en maternale leeftijd is het noodzakelijk om de helft van de leeftijd-gerelateerde kans te nemen, omdat aangedaan zijn gemiddeld de helft is van dat in eenlingen. (Wald *et al.*, 2003)

Deze methode wordt door het RIVM gebruikt voor de kansbepaling voor Down syndroom bij tweelingzwangerschappen. Deze methode maakt onderscheid tussen de fysiologische en statistische verschillen tussen monochoriale en dichoriale tweelingzwangerschappen. Een nadeel is dat de berekening bewerkelijk is en niet ingebouwd zit in de gangbare kansbepalingssoftware.

Tabel 4: Berekening van een pseudo-kans in monochoriale en dichoriale tweelingzwangerschappen zoals beschreven door Wald (Wald *et al.*, 2003) (TW = tweelingen)

		<b>Monochoriale tweelingzwangerschap</b>	<b>Dichoriale tweelingzwangerschap</b>
1	NT	[Geometrisch (MoM NT foetus 1; MoM NT foetus 2)] -> <u>LR NT</u>	NT foetus 1 -> LR foetus 1 NT foetus 2 -> LR foetus 2
2	Leeftijd +NT	leeftijd-gerelateerde kans (1: n) x LR NT = <u>LR NT en leeftijd-gerelateerde kans</u>	LR NT foetus 1 x 1/2 x leeftijd-gerelateerde kans + LR NT foetus 2 x 1/2 x leeftijd-gerelateerde kans = <u>LR NT en leeftijd-gerelateerde kans</u>
3	PAPP-A  fβ-hCG  serum	PAPP-A MoM/ mediane PAPP-A MoM in TW = gecorrigeerde PAPP-A MoM -> LR PAPP-A  HCG MoM/ mediane HCG MoM in TW = gecorrigeerde HCG MoM -> LR HCG  LR PAPP-A x LR HCG -> <u>LR serum</u>	PAPP-A MoM/ mediane PAPP-A MoM in TW = gecorrigeerde PAPP-A MoM -> LR PAPP-A  HCG MoM/ mediane HCG MoM in TW = gecorrigeerde HCG MoM -> LR HCG  LR PAPP-A x LR HCG -> <u>LR serum</u>
4	Pseudo-kans	<u>LR NT en leeftijd-gerelateerde kans x LR serum</u>	<u>LR NT en leeftijd-gerelateerde kans x LR serum</u>

### **Spencer-Nicolaides' algoritme**

De pseudo-kansberekening in monochoriale en dichoriale tweelingzwangerschappen gebaseerd op de maternale leeftijd, NT meting van beide foetussen en serummarkers van de zwangere volgens de methode van Spencer en Nicolaides (2000) is geïllustreerd in Tabel 5. Deze methode geeft een foetusspecifieke kans, in tegenstelling tot de methode van Wald, die een kansberekening voor de gehele zwangerschap geeft. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen monochoriale en dichoriale tweelingzwangerschappen. Deze kansbepalingsmethode is ingebouwd in de FMF/Astraia kansbepalingssoftware.

Tabel 5. Foetus-specifiek pseudo-kansberekening in een dichoriale tweelingzwangerschap (Spencer and Nicolaides, 2000)

		Foetus 1	Foetus 2
1	Leeftijd	<u>leeftijd-gerelateerde kans (1: n)</u>	<u>leeftijd-gerelateerde kans (1: n)</u>
2	NT	NT MoM foetus 1 -> <u>LR NT foetus 1</u>	NT MoM foetus 2 -> <u>LR NT foetus 2</u>
3	PAPP-A  HCG	PAPP-A MoM/ mediane PAPP-A MoM in TW  = gecorrigeerde PAPP-A MoM -> LR PAPP-A  HCG MoM/ mediane HCG MoM in TW  = gecorrigeerde HCG MoM -> LR HCG  LR PAPP-A x LR HCG -> <u>LR serum</u>	PAPP-A MoM/ mediane PAPP-A MoM in TW  = gecorrigeerde PAPP-A MoM -> LR PAPP-A  HCG MoM/ mediane HCG MoM in TW  = gecorrigeerde HCG MoM -> LR HCG  LR PAPP-A x LR HCG -> <u>LR serum</u>
4	Pseudo- risico	LR NT foetus 1 x LR serum x leeftijd-gerelateerde kans	LR NT foetus 2 x LR serum x leeftijd-gerelateerde kans

### **'Cuckle Wilson' algoritme**

Cuckle en Wilson (2006) maken in grote lijnen gebruik van dezelfde inzichten als Wald, Spencer en Nicolaides. Zij maken gebruik van een simplificatie door aan te nemen dat er geen verschil is tussen de kans op een dizygote Down syndroom foetus en een monozygote Down syndroom foetus. Bij de berekening van de a priori-tweelingkans wordt rekening gehouden met de verhouding tussen dichoriale en monochoriale tweelingen. Verder houden Cuckle en Wilson een andere benadering aan om tot een LR te komen. Zij benaderen de gemiddelde MoM voor normale tweelingzwangerschappen en Down syndroom tweelingzwangerschappen en gebruiken deze verdelingen om LR te berekenen. Deze kansbepalingsmethode is ingebouwd in de LC/Elipse kansbepalingssoftware en levert een kansbepaling per foetus op.

### **Geschatte prestaties van de tweelingkansbepalingsalgoritme**

Wald *et al.* (2003) berekende de geschatte detectiepercentages (DR) voor de NT meting en de gecombineerde test gebaseerd op bovenstaande aannames. Tabel 3 toont deze

DR voor een percentage fout positieve uitslagen (FPR) van 5%. Screening gebaseerd op de gecombineerde test geeft een geschatte DR van 72% voor tweelingzwangerschappen vergeleken met 85% in eenlingen (Wald en Rish, 2005)

Tabel 3. Geschatte screeningsprestatie in tweelingzwangerschappen bij 10–13 weken (Wald et al., 2003)

	DR voor een 5 procent FPR	
	NT meting + maternale leeftijd (%)	Gecombineerde test + maternale leeftijd (%)
Monochoriaal (i.e. concordant voor DS)	73	84
Dichoriaal (i.e. bijna altijd discordant voor DS)	68	70
Alle tweelingen <sup>a</sup>	69	72
Eenlingen	73	85

<sup>a</sup> Op grond van de observatie dat 17 procent van de aangedane tweelingzwangerschappen monochoriaal is.

### **Verdere overwegingen met betrekking tot de kansbepaling bij tweelingzwangerschappen**

Met betrekking tot het toevoegen van biochemische parameters aan de kansbepaling bij meerlingen worden relevante gegevens aangedragen door Goncé et al (2005). In een studie met 100 tweelingen werd voor twee tweelingen met Down syndroom zowel op basis van alleen de NT meting als op basis van de combinatietest een hoog risico berekend. Bij de NT meting was echter het percentage hoog risico uitslagen 14%, bij de combinatietest slechts 5,1 %. Het toevoegen van de biochemische parameters verlaagt dus het percentage 'hoog risico' uitslagen in belangrijke mate.

### **Conclusie**

De Down syndroom kansbepaling voor tweelingzwangerschappen is complex. Er zijn inmiddels voldoende kansbepalingsmethodes voor tweelingzwangerschappen ontwikkeld die superieur zijn aan de kansbepaling alleen gebaseerd op gevorderde maternale leeftijd. Twee van die methodes zijn beschikbaar in de op dit moment veel gebruikte kansbepalingssoftware binnen de landelijk gecoördineerde Down syndroom screening. Beide berekenen ze een kans per foetus. De berekening van de kans per foetus is te verkiezen boven de kans per zwangerschap. Een kans per zwangerschap zou een hoge kans bij één van de foetussen onterecht kunnen maskeren. Een kans per zwangerschap zal ook de vraag uitlokken of niet één van de beide foetussen is aangedaan, waardoor een kansbepaling per foetus alsnog noodzakelijk zou worden.<sup>1</sup> Zowel de NT meting als de serumparameters leveren waardevolle informatie over de zwangerschap. Het toevoegen van de biochemische parameters verlaagt het percentage 'hoog risico' uitslagen in belangrijke mate. Alle beschikbare parameters dienen dus, indien beschikbaar, gebruikt te worden bij de tweelingkansbepaling.

<sup>1</sup> Overigens zou, indien de kansen voor beide foetussen gunstig zijn, voor de begrijpelijkheid van de uitslag voor de zwangere, overwogen kunnen worden toch één kans te rapporteren. Dit vraagt wel weer een extra berekening.



## Aanbevelingen

- 1) Vanwege het grote aantal Down syndroom tweelingzwangerschappen in Nederland dat in aanmerking zou kunnen komen voor een screeningstest (geschat op basis van de gegevens van het RIVM ca 1% van alle aanvragen of ca. 500 per jaar in Nederland) en vanwege de beschikbaarheid van in de op dit moment gebruikte software wordt geadviseerd de kansbepaling bij tweelingen in te voeren.
- 2) Voor die kansbepalingsmethode zouden zowel de NT meting als de biochemische parameters gebruikt moeten worden
- 3) De op dit moment in gebruik zijnde kansbepalingssoftware (LC/Elipse en FMF/Astraia) hebben beide een berekeningsmogelijkheid voor tweelingzwangerschappen en zouden als zodanig ingezet kunnen worden. Voor beide berekeningsmethoden geldt dat een onderscheid tussen monochoriale en dichoriale zwangerschappen niet gemaakt kan worden.<sup>2</sup>
- 4) Het verdient aanbeveling nader te onderzoeken of de kansbepalingsalgoritmes in de twee software programma's grote verschillen opleveren. Zo ja, dan zou nader onderzoek moeten uitwijzen welke van beide algoritmes het meest geschikt is en dat algoritme zou landelijk ingevoerd moeten worden.<sup>3</sup>

---

<sup>2</sup> In de nieuwste versie van de LC/Elipse software (vs. 3) wordt dit onderscheid wel gemaakt. Er kan voor gekozen worden voor de zeldzame tweelingberekeningen gebruik te maken van de diensten van het landelijk referentielaboratorium.

<sup>3</sup> Dit onderzoek kan uitgevoerd worden nadat kansbepaling voor tweelingzwangerschappen is geïmplementeerd.

## **Literatuur**

[Berry E](#), [Aitken DA](#), [Crossley JA](#), [Macri JN](#), [Connor JM](#). Analysis of maternal serum alpha-fetoprotein and free beta human chorionic gonadotrophin in the first trimester: implications for Down's syndrome screening. *Prenat Diagn.* 1995 5(6):555-65.

Bersinger NA, Noble P, Nicolaides KH. (2003) First-trimester maternal serum PAPP-A, SP1 and M-CSF levels in normal and trisomic twin pregnancies. *Prenat Diagn.* 23: 157-62.

Brambati B, Tului L, Orlandi F, Damiani G, Krantz DA, Hallahan TW and Macri JN. (1996) First-Trimester Down Syndrome Screening with Free Beta and PAPP-A: Observations in Multiple Pregnancies. *Am J Human Genet.* 59 Suppl. 1844 Cuckle H. (1998) Down's syndrome screening in twins. *J Med Screen.* 5: 3-4.

Goncé A, Borrell A, Fortuny A, Casals E, Martinez MA, Mercade I, Cararach V, Vanrell JA. (2005) First-trimester screening for trisomy 21 in twin pregnancy: does the addition of biochemistry make an improvement? *Prenat Diagn.* 25: 1156-61.

Cuckle HS and Arbuzova S. Multimarker Maternal Serum Screening for Chromosomal Abnormalities (2004). In: *Genetic Disorders and the Fetus. Diagnosis, Prevention, and Treatment* (p 816-17)

Cuckle, HS and Wilson, CJ. (2006). Twins. Risk per foetus or per pregnancy. *DSNews*, 13(1): 8-9

Mashiach R, Orr-Urtreger A, Yaron Y. (2004) A comparison between maternal serum free beta-human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A levels in first-trimester twin and singleton pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 19: 174-7.

Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. (1996) Multiple marker screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn.* 16: 29-34.

Nicolaides KH, Snijders RJ, Cuckle HS. (1998) Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat Diagn.* 18: 519-23.

Niemimaa M, Suonpaa M, Heinonen S, Seppala M, Bloigu R, Ryyanen M (2002) Maternal serum human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A in twin pregnancies in the first trimester. *Prenat Diagn.* 22: 183-5.

Noble PL, Snijders RJ, Abrahams HD, Sherwood RA, Nicolaides KH. (1997) Maternal serum free beta-hCG at 10 to 14 weeks of gestation in trisomic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 104: 741-3.

NVOG - Richtlijn 13 - Meerlingen - maart 2005

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. (1996) The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 7: 421-423

Spencer K. (2000) Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free beta-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn.* 20: 91-5.

Spencer K, Nicolaidis KH. (2003) Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *Br J Obstet Gynaecol.* 110: 276-80.

Wald N, Cuckle H, Wu TS, George L. (1991) Maternal serum unconjugated oestriol and human chorionic gonadotrophin levels in twin pregnancies: implications for screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 98: 905-8.

Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K. (1996) Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 103: 407-12.

Wald NJ, Rish S, Hackshaw AK. (2003) Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn.* 23: 588-92.

Wald NJ, Rish S. (2005) Prenatal screening for Down syndrome and neural tube defects in twin pregnancies. *Prenat Diagn.* 25: 740-5.

## **Bijlage: Resultaten analyse tweelingzwangerschappen RIVM**

### **Eenlingzwangerschappen** (N = 62612; mediaan en 5-95 percentiel )

PAPP-A MoM	1.11 (0.38-2.91)
fβ hCG MoM	1.02 (0.39-2.88)
NT MoM	0.90 (0.50-1.40)

### **Tweelingzwangerschappen** (N = 555; mediaan en 5-95 percentiel )

PAPP-A MoM	2.28 (0.77-5.54)
fβ hCG MoM	1.90 (0.73-4.50)

### **Tweelingzwangerschappen monochoriaal** (N = 70; mediaan en 5-95 percentiel )

PAPP-A MoM	2.22 (0.66-5.19)
fβ hCG MoM	2.00 (0.79-4.22)
NT MoM	0.80 (0.50-1.15) (N foetussen = 89)

### **Tweelingzwangerschappen dichoriaal** (N = 329; ; mediaan en 5-95 percentiel )

PAPP-A MoM	2.39 (0.90-5.44)
fβ hCG MoM	1.90 (0.78-4.49)
NT MoM	0.90 (0.54-1.40) (N (foetussen) = 486)

### **Tweelingzwangerschappen mono- of dichoriaal** (N = 157; mediaan en 5-95 percentiel )

PAPP-A MoM	2.17 (0.60-5.55)
fβ hCG MoM	1.80 (0.45-4.51)
NT MoM	0.89 (0.58-1.26) (N (foetussen) = 61)