

STAND VAN ZAKEN

Het structureel echoscopisch onderzoek bij zwangeren

WAT IS DE INVLOED VAN DE 20 WEKENECHO?

Manon Gijtenbeek en Monique C. Haak

Sinds 2007 wordt in Nederland het structureel echoscopisch onderzoek (SEO) naar aangeboren afwijkingen aangeboden aan zwangere vrouwen. Het SEO vindt plaats tussen 18 en 21 weken zwangerschapsduur.

Bij het SEO wordt vrijwel iedere foetus met open spina bifida gedetecteerd (94%).

In Nederland wordt ook bijna 60% van alle hartafwijkingen prenataal gediagnosticeerd, vergeleken met 35-40% in het buitenland. Er is een sterk verband tussen de ernst van de hartafwijking en de detectiegraad. Univentriculaire hartafwijkingen worden in meer dan 95% van de gevallen ontdekt.

De detectiegraad van geïsoleerde cheiloschisis of cheilopalatoschisis is gestegen van 32% naar 87%.

Het absolute abortuscijfer is sinds de invoer van het SEO niet toegenomen. De perinatale morbiditeit en mortaliteit daarentegen zijn wel gedaald.

De kwaliteit van het screeningsprogramma kan in de toekomst nog verder verbeteren door koppeling tussen prenatale en postnatale registratiesystemen en door onderzoek naar het effect van uitgebreide training van echoscopisten met moderne onderwijs hulpmiddelen.

Sinds 2007 bestaat het prenatale screeningsprogramma in Nederland uit de combinatie test en het structureel echoscopisch onderzoek (SEO), waar per 1 april 2017 de niet-invasieve prenatale test (NIPT) aan is toegevoegd. Het SEO wordt aan alle zwangeren aangeboden en heeft als doel structurele aangeboren afwijkingen op te sporen. In dit artikel lichten we allereerst toe hoe het SEO in Nederland wordt uitgevoerd. Daarna beschrijven we van 3 soorten aangeboren afwijkingen wat de invloed van het SEO is geweest op het vaststellen van de diagnose en het beloop van de zwangerschap na diagnose.

DE 20 WEKENECHO

Het SEO valt onder de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO). In Nederland zijn er 8 regionale centra voor prenatale screening die een vergunning op basis van de WBO hebben gekregen. Het SEO wordt uitgevoerd door een echoscopist die voldoet aan gestelde kwaliteitseisen en een kwaliteitsovereenkomst heeft met een regionaal centrum. Een SEO-echoscopist dient gegevens te registreren en op te slaan conform het modelprotocol SEO van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG).¹ Ook dient hij of zij de screeningsver-

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Verloskunde, Leiden.

Drs. M. Gijtenbeek, aiosko verloskunde en gynaecologie;

dr. M.C. Haak, gynaecoloog-perinatoloog.

Contactpersoon: dr. M.C. Haak (m.c.haak@lumc.nl).

UITLEG

De 13 wekenecho

De Gezondheidsraad heeft in 2016 de minister van VWS geadviseerd een landelijk wetenschappelijk onderzoek te doen naar opname van een vroege structurele echo – tussen 12 en 14 weken zwangerschapsduur – in het huidige screeningsprogramma.²⁴

Een mogelijk voordeel van de vroegere termijn van de structurele echo is een vroegere diagnose en daarmee langere tijd voor vervolgonderzoek en besluitvorming over het al dan niet uitdragen van de zwangerschap. Mogelijke nadelen zijn de kosten van een extra echo. Verder is het onbekend hoe groot het aantal fout-positieve of onduidelijke bevindingen zal zijn. Dit is vooral belangrijk omdat dit een langere periode van onzekerheid en ongerustheid voor de zwangere zou kunnen introduceren. Uit onderzoek waarin vrouwen vrijwillig deelnemen aan de vroege echo zal mogelijk naar voren komen hoeveel aandoeningen er kunnen worden opgespoord, hoeveel daarvan loos alarm blijken te zijn en hoe lang het duurt voordat er duidelijkheid is voor de zwangere. Parallel daaraan zou de cliënttevredenheid geëvalueerd moeten worden.

Afwijkingen die in het eerste trimester gedetecteerd kunnen worden zijn onder andere anencefalie, holoprosencefalie, verdikte nekplou, omfalocel, megablaas, 'body stalk'-anomalie en ernstige skeletdysplasieën. Andere afwijkingen zijn veelal pas later in de zwangerschap zichtbaar; daarom zal het structureel echoscopisch onderzoek rond de 20 weken zwangerschapsduur niet uit het huidige screeningsprogramma kunnen verdwijnen.

richtingen aan te leveren aan een regionaal centrum, via een digitaal kwaliteitssysteem (Peridos).

De kwaliteit van het onderzoek wordt gewaarborgd door de opleidingseisen en volumenormen die aan de echoscopisten gesteld zijn (250 en 150 SEO's per jaar voor respectievelijk startende en ervaren echoscopisten) en door de tweejaarlijkse beeldbeoordeling van 3 willekeurig geselecteerde SEO-onderzoeken. Het SEO wordt alleen uitgevoerd nadat de zwangere is geïnformeerd over de kans op het vinden van afwijkingen, de beperkingen van het SEO, maar ook over de kans op onverwachte bevindingen zonder klinische betekenis. Bij de invoering van het SEO is een modelprotocol ontwikkeld waarin vastgelegd is welke structuren echoscopisch moeten worden onderzocht. Bij een afwijkend of incompleet SEO wordt de zwangere verwezen naar een centrum voor perinatale screening.

LITERATUURSTUDIE

Alle screeningsverrichtingen worden geregistreerd in de landelijke Peridos-databank. Tot op heden is er echter geen koppeling van deze databank met postnatale registraties (Perinatale Registratie Nederland (PRN), tegenwoordig Perined), waardoor er geen cijfers verkregen kunnen worden die de testkenmerken van het SEO

beschrijven. Wel zijn er verschillende wetenschappelijke studies verricht naar de invloed van de invoering van het SEO op de detectiegraad van aangeboren afwijkingen.

In Pubmed hebben wij gezocht met de zoektermen 'ultrasonography, prenatal', 'anomaly scan', 'mid-trimester scan', '20-week ultrasound' en 'Netherlands' naar studies die verschenen zijn in de periode januari 2007-november 2016. Hieruit kwamen 7 studies naar voren die wij in dit artikel bespreken. De onderzoeken beperkten zich tot 3 onderwerpen: neuralebuisdefecten, hartafwijkingen en schisis. Hoewel het SEO zich niet beperkt tot deze onderdelen, zijn er over andere onderwerpen, zoals congenitale nier- of hersenafwijkingen, geen onderzoeken beschikbaar die de situatie voor ons land beschrijven.

NEURALEBUISEDEFECTEN

Het primaire doel van de 20 wekenecho is het opsporen van neuralebuisdefecten. De prevalentie van neuralebuisdefecten ligt rond 9 per 10.000 geboortes.² De defecten worden onderverdeeld in craniale en spinale defecten. Anencefalie en encefalocel behoren tot de meest voorkomende craniale afwijkingen. De spinale afwijkingen bestaan uit open defecten ('aperta') of gesloten defecten ('oculta').

Open spina bifida (OSB) gaat gepaard met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. De incidentie wordt geschat op 5 per 10.000 levendgeborenen.³ Echo-afwijkingen bij foetus met een OSB zijn frontale indeukingen in het caput ('lemon-sign'), een banaanvorming cerebellum ('banana-sign') en ventriculomegalie (figuur 1).⁴ Deze echo-afwijkingen worden bij respectievelijk 80, 73 en 58% van de foetussen met OSB gevonden.³

Sinds de invoer van het SEO is het aantal casus waarbij een OSB werd gediagnosticeerd voor 24 weken gestegen van 43% naar 88% (vergelijking periode 2003-2006 vs. 2008-2011).³ Van alle vrouwen die kozen voor de 20 wekenecho is het detectiepercentage 94%, waarmee de doelstelling van de Gezondheidsraad in 2007 bereikt is.⁵ De diagnose bij de overige 6% werd later in de zwangerschap of bij de geboorte gesteld. Sinds de invoer van het SEO daalde de perinatale sterfte ten gevolge van OSB van 30% naar 7%. Het aantal zwangerschapsbeëindigingen vanwege OSB steeg van 37% naar 69%. Het aantal levende kinderen met OSB op de leeftijd van één maand bleef gelijk.³

Anencefalie, de letale afwijking waarbij het schedeldak geheel of gedeeltelijk afwezig is, heeft een prevalentie van 5,4 per 10.000 zwangerschappen en 1,3-3,7 per 10.000 geboortes (gegevens van Perined).⁶ Van dit type neuralebuisdefect wordt 69% gediagnosticeerd bij de termijnecho (tussen 10 en 12 weken), 30% bij het SEO en 1% later in de zwangerschap. Als er een nekploumeting

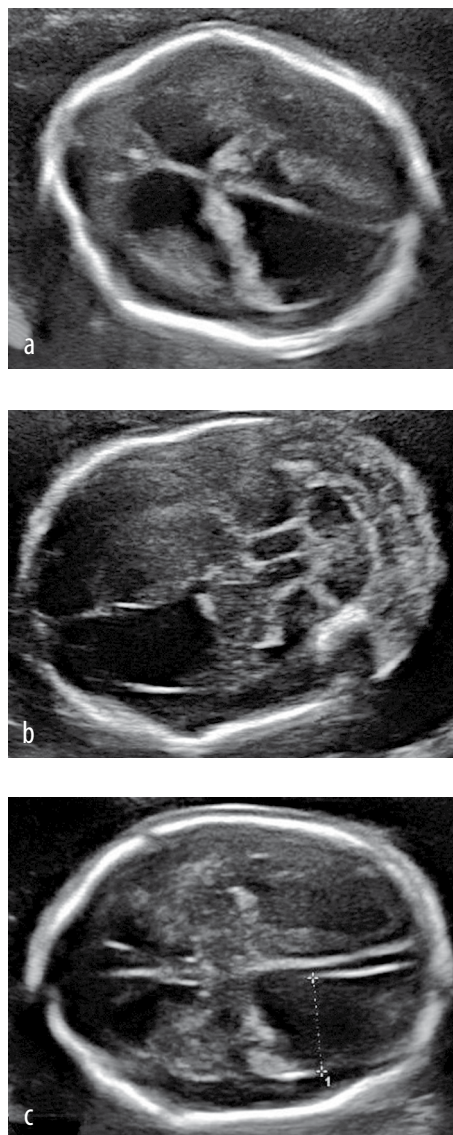
(‘nuchal translucency’-meting) in het eerste trimester is gedaan, wordt 86,4% van de foetussen met anencefalie vóór het SEO gevonden. Het verschil in detectiegraad tussen de termijnecho en de echo met nekplooiemeting kan worden verklaard door geringere echoscopische vaardigheden bij echoscopisten die alleen termijnecho’s verrichtten en geen nekplooiemetingen doen.⁶ Voorts is de vroegere zwangerschapsduur bij een termijnecho een belangrijke verklaring voor de lagere detectiegraad, omdat het echoscopische beeld dan minder uitgesproken kan zijn.

HARTAFWIJKINGEN

Aangeboren hartafwijkingen zijn met een prevalentie van 60-110 per 10.000 levendgeborenen de meest voorkomende congenitale afwijking.^{7,8} Ongeveer 1/3 van alle aangeboren hartafwijkingen zijn ernstige afwijkingen, gedefinieerd als hartafwijkingen waarbij een interventie – operatie of therapeutische catheterisatie – noodzakelijk is in het eerste levensjaar. Screening van alle zwangere met echoscopisch onderzoek is de meest doelmatige manier om deze neonaten prenataal te identificeren, omdat meer dan 90% van de foetussen geen aantoonbare risicofactoren heeft, zoals een positieve familieanamnese, verdikte nekplooi of extra-cardiale afwijkingen.^{9,10} Uit internationale literatuur blijkt dat in laag-risicopopulaties slechts 35-40% van de aangeboren hartafwijkingen prenataal wordt gedetecteerd.^{11,12} In Nederland wordt sinds de invoer van het SEO inmiddels 59,7% van alle hartafwijkingen prenataal gediagnosticeerd. De detectie van geïsoleerde hartafwijkingen is gestegen van 22,8 naar 44,2%.¹³

De sensitiviteit van het SEO met betrekking tot hartafwijkingen hangt sterk af van de specifieke diagnose. Ernstige hartafwijkingen zoals het hypoplastisch linkerhartsyndroom (HLHS) en een atrioventrikelseptumdefect (AVSD) zijn zichtbaar in het zogenoemde ‘vierkamerbeeld’, de basis-doorsnede van het foetale hart (figuur 2). Andere afwijkingen, zoals een tetralogie van Fallot of een transpositie van de grote vaten, hebben een min of meer normaal vierkamerbeeld en geven alleen afwijkende beelden in de doorsneden van de uitstroombanen van de grote vaten (aorta en A. pulmonalis).

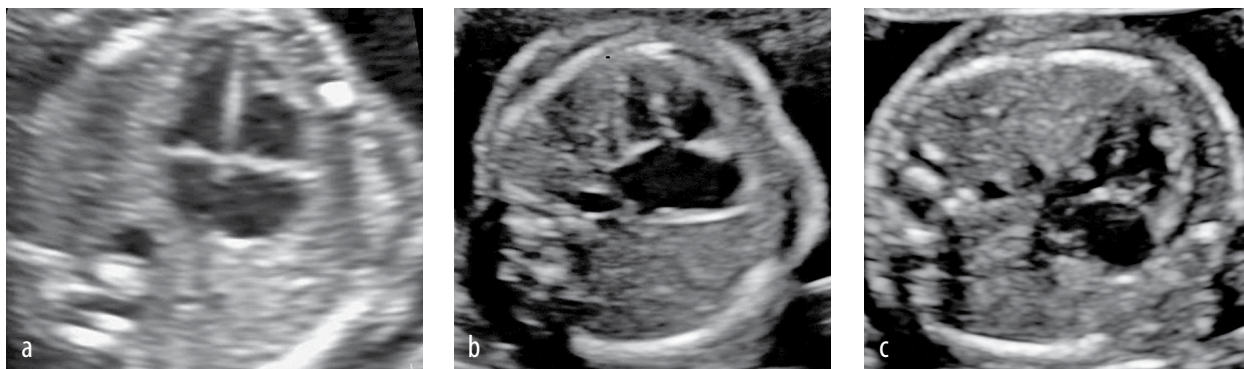
Van de afwijkingen die een afwijkend vierkamerbeeld geven wordt sinds de invoer van de 20 wekenecho 85-97% prenataal gediagnosticeerd,^{13,14} waarbij het HLHS in vrijwel alle gevallen (97,6%) prenataal wordt gedetecteerd.¹³ De detectiegraad van afwijkingen met een niet-afwijkend vierkamerbeeld ligt lager: 41,7% voor tetralogie van Fallot, 44,2% voor een simpele transpositie van de grote vaten en 85,2% voor truncus arteriosus.¹³ Een andere, kleinere studie laat een detectiegraad van slechts 29,6% zien voor afwijkingen met een niet-afwijkend vierkamer-



FIGUUR 1 Echoscopische afwijkingen van het hoofd die kunnen voorkomen bij foetussen met een open spina bifida. (a) Frontale indeukingen in het caput, het ‘lemon sign’. (b) Banaanvormig cerebellum (rechts op deze figuur), het ‘banana sign’. (c) Ventriculomegalie; de kruisjes geven de diameter van de ventrikel aan.

beeld.¹⁴ Omdat sinds 2012 de vlakken van de uitstroombanen meegenomen worden in het SEO, is de verwachting dat de detectiegraad van deze afwijkingen zal toenemen.

Pasgeborenen met een transpositie van de grote vaten zijn bij uitstek gebaat bij een prenatale diagnose. Deze kinderen dienen post partum opgenomen te worden op een neonatale Intensive Care en behandeld te worden met prostaglandines om de ductus arteriosus open te



FIGUUR 2 Voorbeelden van de echoscopische basisdoorsnede van het foetale hart, het zogenaamde vierkamerbeeld, ter beoordeling van het hart op eventuele afwijkingen. (a) Niet-afwijkend vierkamerbeeld; (b) atrioventrikelseptumdefect (AVSD); (c) hypoplastisch linkerhartssyndroom (HLHS).

houden. Zo nodig dient er een atriale septostomie plaats te vinden. Transpositie van de grote vaten heeft een incidentie van 2-3 per 10.000 levendgeborenen.¹⁵ Onderzoek tot 2012 laat zien dat de detectie van transpositie van de grote vaten is toegenomen van 15,7 naar 41,0% sinds de invoering van het SEO.¹⁶ Voorlopige onderzoeksresultaten van het Centrum voor Aangeboren Hartafwijkingen Amsterdam-Leiden tonen aan dat na 2012 de detectie zelfs is toegenomen tot circa 85% (ongepubliceerde gegevens). Daarnaast was de mortaliteit in het eerste jaar van alle levendgeborenen met een prenataal gediagnosticeerde transpositie van de grote vaten 0%, vergeleken met 11,4% bij neonaten bij wie deze afwijking na de geboorte werd gediagnosticeerd.¹⁶ Deze cijfers illustreren dat foetussen met een prenataal gediagnosticeerde transpositie van de grote vaten een betere uitkomst hebben.¹⁶

Er wordt in de literatuur wisselend gerapporteerd over het aantal zwangerschapsbeëindigingen vanwege een foetale hartafwijking. Uit een studie onder 269 patiënten komt naar voren dat het percentage abortus provocati sinds de invoer van het SEO is toegenomen van 15,4 naar 51,5% wanneer bij de foetus een ernstige hartafwijking werd geconstateerd. Bij 67,6% ging het om een geïsoleerde hartafwijking.¹⁴ In een veel groter cohort ($n = 1912$) was het percentage abortus provocati van foetussen met een ernstige congenitale hartafwijking – zowel geïsoleerd als geassocieerd met andere afwijkingen – niet toegenomen (50,0% vóór de invoer vs. 52,7% na de invoer van het SEO).¹³

SCHISIS

De prevalentie van orofaciale schisis wordt geschat op 1,8 per 1000 levendgeborenen per jaar.¹⁷ Er worden circa 320 kinderen per jaar met schisis geboren.¹⁷ Bij het SEO wordt beoordeeld of de bovenlip gesloten is (figuur 3).

Het beoordelen van het palatum is alleen mogelijk door zeer ervaren onderzoekers, met onder andere 3D-technieken.¹⁸ De diagnose ‘geïsoleerde palatoschisis’ wordt daarom doorgaans niet op een standaard-20 wekenecho gesteld.

De detectiegraad van een geïsoleerde cheiloschisis of cheilopalatoschisis is gestegen van 32% naar 86-88% na invoering van het SEO.^{17,19,20} Bij foetussen met multipole congenitale afwijkingen is de detectiegraad van schisis ongeveer gelijk gebleven.²⁰ Een zwangerschap waarbij de foetus multipole congenitale afwijkingen heeft, waaronder schisis, wordt vaak voortijdig beëindigd; het percentage abortus provocati in deze groep bleef gelijk na invoering van het SEO (74 vs. 78%).²⁰

WAT ALS DE UITSLAG VAN HET SEO ONVERWACHT AFWIJKEND IS?

Wanneer de echoscopist structurele afwijkingen ziet of vermoedt, zal de zwangere een verwijzing naar een centrum voor prenatale diagnostiek aangeboden krijgen, voor een geavanceerd ultrageluidonderzoek (GUO), counseling en eventuele aanvullende diagnostiek.

Omdat vrijwel alle structurele afwijkingen gepaard kunnen gaan met een chromosoomafwijking, krijgt de zwangere tevens invasieve diagnostiek – een amniocentese – voor karyotypering aangeboden. Dit betekent dat zij, hoewel het SEO in opzet niet bedoeld is voor screening op chromosomale afwijkingen, onverwacht met een dergelijke diagnose geconfronteerd kan worden. Het wel of niet ondergaan van karyotypering – en het wel of niet verbinden van consequenties aan een ongunstige uitslag – blijft altijd de keuze van de zwangere en haar partner. Een lastige uitkomst van het SEO zijn bevindingen met mogelijke of onduidelijke klinische relevantie. Voorbeelden hiervan zijn de agenesie van het corpus callosum – geheel of gedeeltelijk – en geringe ventriculomegalie. Het

uiteindelijke klinische beeld bij kinderen na zulke echo-bevindingen varieert van geen symptomen tot ontwikkelingsachterstand, leerproblemen en epilepsie.²¹

Daarnaast kunnen er zogenaemde sonomarkers ('soft markers') gevonden worden. Sonomarkers zijn subtiele echoscopische bevindingen die op zichzelf geen structurele afwijking zijn, maar die de kans op foetale chromosomale en niet-chromosomale afwijkingen vergroten.²² De kans dat er één of meer sonomarkers worden vastgesteld bij het SEO, is naar schatting 5%.²³ Sonomarkers komen dus frequent voor bij volstrekt gezonde foetussen. Logischerwijs kunnen dergelijke bevindingen tot stress en onzekerheid bij de zwangere zorgen. Het is dus van groot belang duidelijke uitleg te geven bij deze bevindingen.

Wanneer er structurele afwijkingen worden gevonden en het gaat om een ernstige congenitale afwijking, stelt dat de ouders in staat om na te denken over continueren of termineren van de zwangerschap. Wanneer zij besluiten de zwangerschap te continueren, biedt het zorgverleners de mogelijkheid om de zorg voor de zwangere en de foetus of neonat zo goed mogelijk te organiseren binnen een multidisciplinair team. Als besloten wordt de zwangerschap te beëindigen zal dit veel verdriet met zich mee brengen, mede omdat het doorgaans zeer gewenste zwangerschappen betreft. Onder andere medisch maatschappelijk werk kan dan ondersteuning bieden.

In 2016 heeft de Gezondheidsraad advies uitgebracht over de vraag of een vroege structurele echo – rond de 13e zwangerschapsweek – in het screeningsprogramma opgenomen moet worden.²⁴ Een vroege structurele echo

biedt langere tijd voor vervolgonderzoek en besluitvorming over het al dan niet uitdragen van de zwangerschap, maar heeft ook nadelen (zie uitleg).

LEIDT HET SEO TOT MEER ABORTUSSEN?

Het SEO en eventuele aanvullende onderzoeken moeten zijn afgerond vóór de wettelijke grens van 24 weken voor een zwangerschapsbeëindiging. Hoewel er meer congenitale afwijkingen worden gedetecteerd, is het absolute abortuscijfer – dat is het aantal zwangerschapsbeëindigingen per 1000 vrouwen – sinds de invoer van het SEO niet toegenomen; in 2006 was het abortuscijfer 8,6, in 2014 8,5.²⁵ Slechts 4,4% (976) van de 22.132 zwangerschapsbeëindigingen in 2014 – overtijdbehandelingen niet meegerekend – hield verband met de resultaten van prenatale diagnostiek.²⁵

De gedachte dat het aantal abortus de laatste jaren sterk toeneemt blijkt dus niet te kloppen. Wel daalt de perinatale morbiditeit en mortaliteit. Hieruit mag geconcludeerd worden dat multidisciplinaire teams goed in staat zijn om zwangerschappen te identificeren die zullen eindigen in perinatale sterfte, zoals blijkt uit het stabiel blijven van het aantal levendgeborenen met spina bifida. Een deel van de ouders kiest na zorgvuldige counseling voor het termineren van de zwangerschap. Met de huidige cijfers zijn er geen aanwijzingen dat hiertoe lichtvaardig wordt overgegaan.



FIGUUR 3 Voorbeelden van echoscopische beelden bij de beoordeling van de bovenlip. (a) Gesloten lip; (b) het beeld bij een foetus met cheiloschisis.

LEERPUNTEN

- **Het structureel echoscopisch onderzoek (de '20 weken-echo') is zeer effectief in het opsporen van meerdere aangeboren afwijkingen.**
- **Multidisciplinaire teams zijn goed in staat zwangerschappen te identificeren die zullen eindigen in perinatale sterfte.**
- **Vroege diagnosestelling van ernstige congenitale afwijkingen en daaropvolgende counseling stelt ouders in staat een keuze te maken over continueren of termineren van de zwangerschap.**
- **Prenatale diagnostiek en verwijzing naar een specialistisch centrum hebben gezorgd voor een daling in de neonatale mortaliteit.**
- **Er is nog onvoldoende onderzoek gedaan naar fout-positieve en fout-negatieve bevindingen tijdens de 20 weken-echo.**

CONCLUSIE

Het structureel echoscopisch onderzoek is zeer effectief in het opsporen van meerdere aangeboren afwijkingen. Hoewel de organisatie van de prenatale screening niet het onderwerp van de gevonden studies was, lijkt het voor de hand te liggen dat de relatief hoge detectiepercentages in ons land samenhangen met de centrale aansturing, de uniform en adequaat geschoolde echoscopisten en het gestandaardiseerde onderzoeksprotocol. Daarom blijft het ook in de toekomst van belang dat de kwaliteit van het SEO behouden blijft en zo mogelijk verder verbeterd wordt. Een koppeling tussen prenatale en postnatale registratiesystemen zou informatie kunnen opleveren voor de huidige kwaliteitsmonitoring. Testkenmerken zoals fout-positieve bevindingen (verwijzing voor vervolgonderzoek zonder dat er sprake is van een afwijking) of fout-negatieve bevindingen (afwijking over het hoofd gezien) zijn op dit moment moeilijk vast te stellen.

Deze gegevens zijn echter van eminent belang om de werkelijke prestaties van het screeningsprogramma te toetsen. Op het gebied van aangeboren hartafwijkingen is er veel winst behaald sinds de invoering van het SEO. Nederland doet het goed met een 2 tot 3 maal hogere detectiegraad voor geïsoleerde hartafwijkingen dan in omliggende landen. Daarnaast is er een duidelijke daling in mortaliteit ten gevolge van aangeboren hartafwijkingen in ons land, meest waarschijnlijk te verklaren door de vroege diagnose en verwijzing naar een kindercardiologisch centrum voor opvang, diagnostiek en behandeling post partum. De verwachting is dat in Nederland de screening op congenitale hartafwijkingen nog verder zal verbeteren. Vanwege de relatief hoge prevalentie van hartafwijkingen en de sterke relatie tussen detectiegraad en ernst van de aandoening, lijkt het detectiepercentage van hartafwijkingen een ideale uitkomstparameter voor de meting van de kwaliteit van het SEO.

Het SEO heeft in de eerste 10 jaar een sterke verbetering laten zien in de detectie van aangeboren afwijkingen. In de toekomst kan onderzocht worden wat het effect is van uitgebreide training van echoscopisten en het gebruik van moderne onderwijshulpmiddelen, zoals apps en online cursussen, en wat voor echoscopisten redenen zijn om al dan niet te besluiten tot verwijzing. Naast het SEO zijn ook andere methoden in opkomst om aangeboren afwijkingen op te sporen, zoals het foetaal ecg, de NIPT en automatische beeldherkenning. Wellicht dat daarmee het huidige screeningsprogramma nog verder verbeterd kan worden.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 1 februari 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1293

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D1293**

LITERATUUR

- 1 NVOG modelprotocol Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO). Versie 2.0. Utrecht: NVOG; 2012.
- 2 EUROCAT. Neural tube defects (per 10,000 births): all registries, last 5 years, 2008-12. www.eurocat-network.eu (zoek op 'Anomaly', kies 'Neural tube defects').
- 3 Fleurke-Rozema JH, Vogel TA, Voskamp BJ, et al. Impact of introduction of mid-trimester scan on pregnancy outcome of open spina bifida in The Netherlands. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43:553-6.
- 4 Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn.* 2009;29:402-11.
- 5 Gezondheidsraad. Advies Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening op down syndroom en neuralebuisdefecten. Publicatienr. 2007/05WBO. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007.
- 6 Fleurke-Rozema JH, van Leijden L, van de Kamp K, Pajkrt E, Bilardo CM, Snijders RJ. Timing of detection of anencephaly in The Netherlands. *Prenat Diagn.* 2015;35:483-5.
- 7 Dolk H, Loane M, Garne E; European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation.* 2011;123:841-9.

- 8 Van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2241-7.
- 9 Allan L. Antenatal diagnosis of heart disease. *Heart.* 2000;83:367.
- 10 Sharland G. Fetal cardiac screening and variation in prenatal detection rates of congenital heart disease: why bother with screening at all? *Future Cardiol.* 2012;8:189-202.
- 11 Levy DJ, Pretorius DH, Rothman A, et al. Improved prenatal detection of congenital heart disease in an integrated health care system. *Pediatr Cardiol.* 2013;34:670-9.
- 12 Marek J, Tomek V, Skovráněk J, Povysilová V, Samánek M. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. *Heart.* 2011;97:124-30.
- 13 Van Velzen CL, Clur SA, Rijlaarsdam ME, et al. Prenatal detection of congenital heart disease: results of a national screening programme. *BJOG.* 2016;123:400-7.
- 14 Baardman ME, du Marchie Sarvaas GJ, de Walle HE, et al. Impact of introduction of 20-week ultrasound scan on prevalence and fetal and neonatal outcomes in cases of selected severe congenital heart defects in The Netherlands. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44:58-63.
- 15 Martins P, Castela E. Transposition of the great arteries. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:27.
- 16 Van Velzen CL, Haak MC, Reijnders G, et al. Prenatal detection of transposition of the great arteries reduces mortality and morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:320-5.
- 17 Maarse W, Pistorius LR, Van Eeten WK, et al. Prenatal ultrasound screening for orofacial clefts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:434-9.
- 18 Hassan WA, Lees CC. Facial cleft detected: is the palate normal? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:379-89.
- 19 Mink van der Molen AB, Maarse W, Pistorius L, de Veye HS, Breugem CC. Prenatal screening for orofacial clefts in the Netherlands: a preliminary report on the impact of a national screening system. *Cleft Palate Craniofac J.* 2011;48:183-9.
- 20 Ensing S, Kleinrouweler CE, Maas SM, Bilardo CM, Van der Horst CM, Pajkrt E. Influence of the 20-week anomaly scan on prenatal diagnosis and management of fetal facial clefts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44:154-9.
- 21 DAntonio F, Pagani G, Familiari A, et al. Outcomes Associated With Isolated Agenesis of the Corpus Callosum: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;138:e20160445.
- 22 Bilardo C, Van Zalen RM, Snijders RJM. Echoscopie in de verloskunde en gynaecologie. In: Van Vught JMG, Stoutenbeek P, Emanuel MH, Wladimiroff JW, editors. *Maarsen: Elsevier; 2003.* p. 201-211.
- 23 Grijseels EW, Cohen-Overbeek TE, Adama van Scheltema PN, et al. Sonomarkers: subtiele echoscopische bevindingen op de 20-weekenecho, die zwak correleren met enkele chromosomale en niet-chromosomale afwijkingen bij de foetus. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152:2225-31.
- 24 Gezondheidsraad. *Prenatale screening.* Publicatienr. 2016/19. Den Haag: Gezondheidsraad; 2016.
- 25 Jaarrapportage 2014 van de Wet afbreking zwangerschap. Utrecht: Inspectie voor de Gezondheidszorg; 2015.