

rivm

Rapport 230083001/2010

P.C.J.I. Schielen | M.P.H. Koster | L.H. Elvers | J.G. Loeber

Downsyndroom kansbepaling met de eerste trimester combinatietest 2006-2008

RIVM-rapport 230083001/2010

Downsyndroom-kansbepaling met de eerstetrimester-combinatietest 2006-2008

P.C.J.I. Schielen
M.P.H. Koster
L.H. Elvers
J.G. Loeber

Contact:
P.C.J.I. Schielen
Laboratorium voor Infectiediagnostiek en Screening
Peter.Schielen@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van VWS, Postbus 20350, 2500 EJ Den Haag, in het kader van project I/230083/09/LR, Downsyndroom, in het kader van de verantwoording van het downsyndroom screeningsprogramma

© RIVM 2010

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Rapport in het kort

Downsyndroom-kansbepaling met de eerstetrimester-combinatietest 2006-2008

Tussen 2006 en 2008 is 70 % van de zwangerschappen van een kind met downsyndroom correct voorspeld met de eerstetrimester-combinatietest. De test presteert daarmee iets minder dan in de vorige onderzochte periode, tussen 2004 en 2006. Het aantal aanvragen voor de test is in de onderzochte periode licht gestegen, de leeftijd van zwangeren die de test laten doen daalde licht. Van 63 % van de aangevraagde eerstetrimester-combinatietesten is de uitkomst van de zwangerschap aan het RIVM gerapporteerd. Dit blijkt uit de derde evaluatie van de eerstetrimester-combinatietest. De evaluatie is uitgevoerd in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

De combinatietest is een kansbepaling, gebaseerd op een nekplooiemeting (NT-meting) bij de foetus en een serumonderzoek bij de moeder. Bij de NT-meting wordt het laagje vocht van de foetus in de nek gemeten. Bij het serumonderzoek wordt de concentratie van twee specifieke zwangerschapseiwitten (f β -hCG en PAPP-A) gemeten. Met deze gegevens, gecombineerd met de leeftijd van de moeder, wordt de kans op het krijgen van een kind met downsyndroom berekend. Het rapport combineert de uitslag van de test met de zwangerschapsduur en de uitslag van de zwangerschap (wel/geen Down).

Voor deze rapportage zijn 19.172 serumonderzoeken, waarvan al deze gegevens bekend zijn, geanalyseerd. Ook worden de kengetallen van de andere regionale downsyndroom screeningslaboratoria in Nederland gepresenteerd. Zij komen tot nagenoeg dezelfde resultaten. Tot slot worden aanbevelingen gedaan om de test te verbeteren. De kansbepaling op het downsyndroom verbetert bijvoorbeeld door de zwangerschapsduur op een andere manier te berekenen. Dat kan namelijk nauwkeuriger met behulp van de lengte tussen kruin en stuit van de foetus, zoals die bij de NT-meting wordt gemeten.

Trefwoorden:

Eerstetrimester-combinatietest, downsyndroom, Edwards-syndroom, kansbepaling, nuchal translucency

Abstract

First-trimester combined test screening for Down syndrome 2006-2008

Between 2006 and 2008, the use of the first trimester combined test in pregnant women reliably predicted 70 % of all Down's syndrome pregnancies in the Netherlands, a slight decrease as compared to the performance of 2004-2006. The number of test requests increased slightly during 2006-2008 and the maternal age at the time of testing was slightly lower compared to the previous period. The RIVM received reports on the outcome of the pregnancy from 63 % of the total number of tests performed, but after partial recall. These results are documented in this third evaluation of the first trimester combined test. The evaluation was performed on the instructions of the Centre for Population Research (RIVM), ordered by the Ministry of Health, Welfare and Sports (VWS).

The first trimester combined test is a risk estimation test using the nuchal translucency (NT) measurement and the serum concentrations of two biochemical markers in maternal blood. The NT measurement is the sonographic measurement of a fluid deposit in the neck of the fetus. The serum markers are pregnancy-associated plasma protein-A and the free β subunit of human chorion gonadotropin (f β -hCG). The value of these parameters and the maternal age are then combined to calculate the risk of the unborn child having Down's syndrome.

In the current report, the risk estimation has been combined with the outcome of the pregnancy and represents an analysis of 19,172 serum tests for which both risk and outcome are available. Whilst this report focuses on the results of the RIVM screening laboratory, it also presents data from other regional laboratories. The results from the various laboratories are comparable. Finally, recommendations for improving the screening test have been proposed. Here, we propagate to use the fetal crown-rump length measured at the moment of the nuchal translucency-measurement to calculate the gestational age at blood sampling. The continued efforts of the RIVM to further enhance the test performance will include the implementation of this practice.

Key words:

First trimester combined test, Down's syndrome, nuchal translucency, Edwards's syndrome, risk calculation

Inhoud

Samenvatting	6
1 Inleiding	7
2 Materiaal en methoden	9
2.1 Sera en patiëntengegevens	9
2.2 Aanvraagprocedure	9
2.3 Bepaling van PAPP-A en f β -hCG in matернаal serum	9
2.4 Nekplooiemeting	10
2.5 Kansberekening	10
2.6 Kwaliteitsbewaking	10
2.7 Post partum rapportage	11
2.8 Data-analyse	11
3 Resultaten	12
3.1 Aanvragers	12
3.2 Leeftijdsverdeling	13
3.3 Overzicht van aangevraagde eerstetrimestertesten	14
3.4 Zwangerschapsduur op het moment van bloedafname	16
3.5 Mediane MoM en verdeling MoM	17
3.6 MoM bij zwangeren met IDDM en bij tweelingzwangerschappen	20
3.7 Epidemiologische analyse	21
4 Discussie	23
Aanbevelingen	25
Dankwoord	26
Afkortingen	27
Literatuur	28
Bijlage 1 Berekening DR, FPR, OAPR	29
Bijlage 2 Principe berekening kansbepaling	30
Bijlage 3 Eerstetrimester-combinatietest formulier en post partum formulier	32
Bijlage 4 Karakteristieken van downsyndroom casussen	34
Bijlage 5 Karakteristieken van trisomie 13, 18 en Turner-syndroom.	35

Samenvatting

Inleiding

De combinatietest is een kansbepaling, gebaseerd op de NT-meting (daarbij wordt het laagje vocht van de foetus in de nek gemeten), en serumonderzoek naar de concentratie van twee specifieke zwangerschapseiwitten (f β -hCG en PAPP-A). Met deze gegevens, gecombineerd met de leeftijd van de moeder, wordt de kans op het krijgen van een kind met downsyndroom berekend. Dit rapport combineert de uitslag van de test met de zwangerschapsduur en de uitslag van de zwangerschap (wel/geen Down). Deze derde evaluatie van de eerstetrimester-combinatietest is uitgevoerd in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB).

Methode

Bij de huidige rapportage zijn 19.172 serumonderzoeken waarvan ook de uitkomst van de zwangerschap bekend is, geanalyseerd.

Resultaten

Tussen 2006 en 2008 is 70 % van de zwangerschappen van een kind met downsyndroom correct voorspeld met de eerstetrimester-combinatietest. De test presteert daarmee vergelijkbaar met de periode 2002- 2004 en iets slechter dan de periode 2004-2006. Het aantal aanvragen voor de test is in de onderzochte periode gestegen, de leeftijd van zwangeren die de test laten doen daalde licht. Van 63 % van de aanvragen van de eerstetrimester-combinatietest is de uitkomst van de zwangerschap aan het RIVM gerapporteerd. Dat is een laag percentage, o.a. omdat op het moment van het samenstellen vanaf april 2008 nog niet alle uitkomsten waren verzameld. Voor het eerst zijn ook de kengetallen van de andere regionale laboratoria voor downsyndroom screening gepresenteerd. Zij komen tot nagenoeg dezelfde resultaten. Er werden 24 trisomie 18 (Edwards-syndroom), 10 trisomie 13 (Patau-syndroom) en 4 triploidie zwangerschappen gerapporteerd, vaak met een lage PAPP-A en f β -hCG MoM en een verdikte nekplooi.

Conclusies en aanbevelingen

De test kan verbeterd worden door de parameters voor de kansberekening beter in te stellen en mogelijk ook door een nauwkeuriger bepaling van de zwangerschapsduur.

1 Inleiding

Sinds 1 januari 2007 wordt elke zwangere in de gelegenheid gesteld om, indien gewenst, gebruik te maken van de eerstetrimester-combinatietest; een niet-invasieve screeningsmethode om de kans op chromosomale afwijkingen, met name downsyndroom, te bepalen.

De eerstetrimester-combinatietest werd in Nederland geïntroduceerd in 1999. Door de jaren heen werden er steeds meer combinatietesten uitgevoerd.

In september 2005 gaf de overheid goedkeuring voor een landelijk screeningsprogramma voor downsyndroom met de eerstetrimester-combinatietest met acht regionale screeningscentra (brief staatssecretaris, 2005). Dit screeningsprogramma zou alle Nederlandse activiteiten in dit veld moeten coördineren, met speciale aandacht voor evaluatie en kwaliteitsborging.

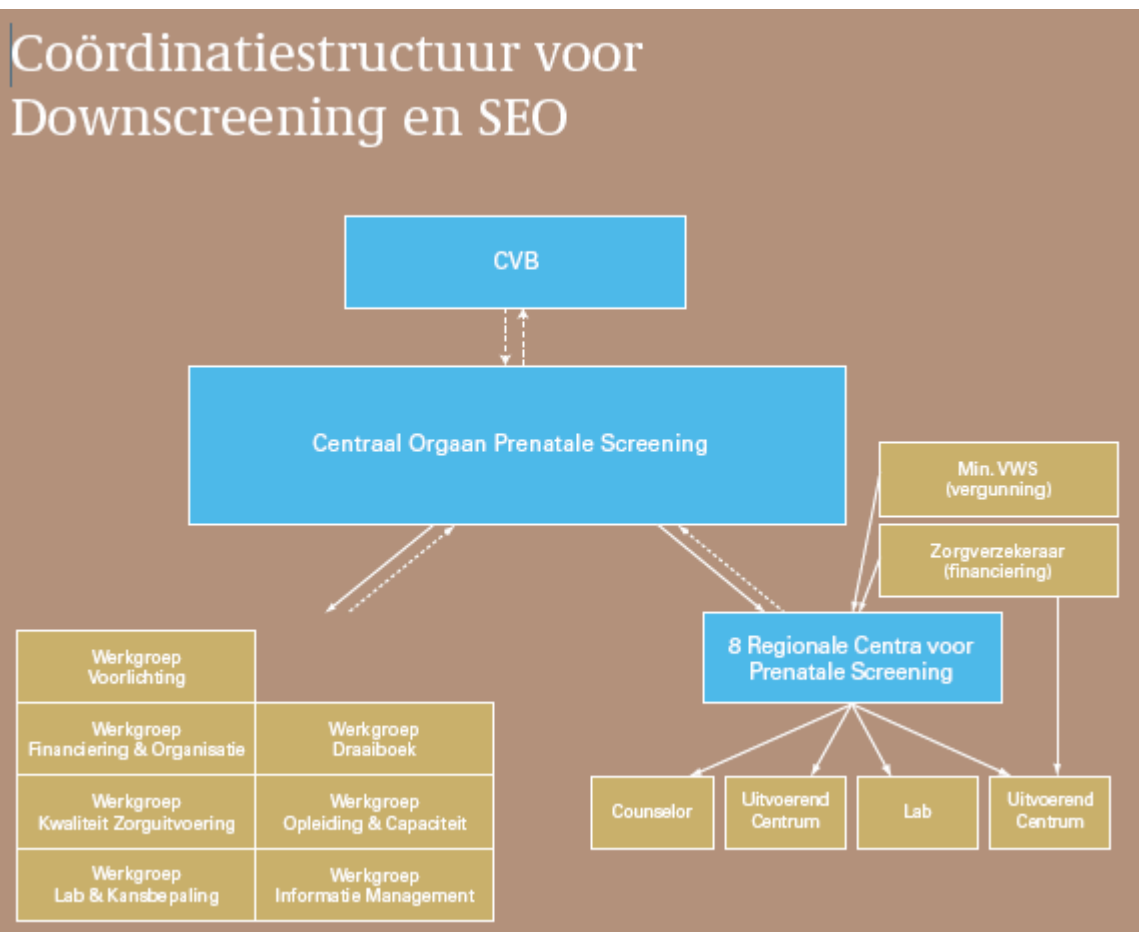
Per 1 januari 2006 voert het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) de coördinatie van de screening op downsyndroom en het Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO). De organisatie van de screening op downsyndroom is gedurende 2006 tot stand gekomen. Voor een uitgebreide beschrijving van die organisatie wordt verwezen naar Schielen et al., 2007.

Aan de organisatie van de downsyndroom-screening, met het CvB als regievoerend orgaan, kan een uitvoerende en een beleidsbepalende tak onderscheiden worden. Tot de uitvoerende tak behoort het platform van regionale centra voor prenatale screening. De (acht) regionale centra zijn vergunninghouder voor prenatale screening in de zin van de wet Bevolkingsonderzoek (WBO). Hier vindt de uitvoering van de test plaats. Deze tak bestaat uit de regionale centra, ziekenhuizen, verloskundigenpraktijken en laboratoria. De zorgverzekeraars en het ministerie voor VWS zijn zijdelings betrokken. Anderzijds is er de beleidsbepalende tak, met de coördinatiecommissie prenatale screening Down/SEO (tegenwoordig: het Centraal Orgaan) en verschillende adviserende werkgroepen (Figuur 1).

Het Laboratorium voor Infectieziekten en Screening van het RIVM fungeert in dit

screeningsprogramma als referentielaboratorium. Het referentielaboratorium heeft als taken de evaluatie van de kansbepaling, het verbeteren van de kwaliteit van de screening, het initiëren van toepassingsgericht wetenschappelijk onderzoek en het op peil houden van kennis en expertise.

Het per 1 januari 2007 geïntroduceerde screeningsprogramma kent een aantal aspecten. Zo dient iedere zwangere, ongeacht haar leeftijd, voorgelicht te worden over de eerstetrimester-combinatietest. Voor de instelling van het programma gebeurde dit alleen op uitdrukkelijk verzoek van de zwangere. Voor zwangeren van 36 jaar en ouder wordt de test vergoed door de zorgverzekeraar. Bij jongere zwangeren is deze vergoeding afhankelijk van de gekozen zorgverzekering. Inmiddels is er binnen het programma een belangrijke verandering doorgevoerd. Per 1 maart 2007 wordt de grens voor een verhoogd risico gesteld op 1:200 op het moment van de test, in plaats van 1 in 250 bij geboorte. Daardoor krijgt de zwangere de beschikking over een risicoschatting, aangepast aan het moment waarop de zwangere daadwerkelijk een beslissing dient te nemen over vervolgonderzoek.



Figuur 1 Organisatie van de Nederlandse downsyndroomscreening

In dit rapport worden de demografische gegevens van de zwangerenpopulatie besproken in relatie tot de uitslagen van de combinatie test. Verder geeft het rapport een overzicht van de prestaties van de eerste trimester combinatie test op basis van de terugrapportage van de uitslag van de zwangerschap. De testprestaties zijn vergeleken met die uit een eerder rapport (Schielen et al., 2006). De verschillen tussen beide testperiodes worden verklaard.

2 Materiaal en methoden

2.1 Sera en patiëntengegevens

Sera waren afkomstig van ziekenhuizen, verloskundigenpraktijken en centra voor prenatale screening uit geheel Nederland, met uitzondering van de drie noordelijke provincies. Echter, het grootste deel van alle aanvragen was afkomstig uit noordelijk Zuid-Holland (regio Leiden) en de provincie Utrecht. Aanvragen voor de eerstetrimester-combinatietest werden geaccepteerd bij een zwangerschapsduur van 8,0-13,6 weken. Ingestuurde sera werden begeleid door een formulier (Bijlage 3; aanvraagformulier) waarop de nekplooiemeting (NT-meting) en crown-rump length (CRL; kruin-stuit lengte) en andere voor de kansberekening relevante gegevens vermeld zijn. De zwangerschapsduur bij bloedafname werd door de aanvrager vastgesteld en ingevuld (in weken en dagen nauwkeurig). Ter controle werden ook de datum van de eerste dag van de laatste menstruatie (LM) en eventuele echogegevens gevraagd.

2.2 Aanvraagprocedure

Voor de aanvraag van de eerstetrimester-combinatietest waren twee scenario's mogelijk. In het eerste scenario stuurde de aanvrager het serum op voor de biochemische bepaling en werden alleen de concentraties, multiple-of-the-median (MoM) van PAPP-A en $\text{f}\beta\text{-hCG}$ en de kans gebaseerd op de biochemische parameters (dubbeltest) gerapporteerd. De aanvrager berekende zelf de gecombineerde kans biochemie-NT op een zwangerschap van een kind met downsyndroom met eigen kansberekeningssoftware. In het tweede scenario werd een gecombineerde kans biochemie-NT gerapporteerd. Eén mogelijkheid was om gegevens van de NT-meting op het aanvraagformulier te zetten. In dat geval werd direct een gecombineerde kans berekend en gerapporteerd. De andere mogelijkheid was om eerst het serum op te sturen en na rapportage van de kans gebaseerd op de biochemische parameters, gegevens van de NT-meting in te sturen via e-mail. Vanuit het laboratorium werd vervolgens een gecombineerde kans berekend en gerapporteerd.

2.3 Bepaling van PAPP-A en $\text{f}\beta\text{-hCG}$ in maternaal serum

De serumconcentratie van PAPP-A en $\text{f}\beta\text{-hCG}$ werd bepaald met commercieel verkrijgbare assays met behulp van de AutoDELFLIA[®]-methode (Perkin-Elmer, Finland). In het kort is de bepaling een 'indirect-sandwich' techniek (PAPP-A) of een 'direct-sandwich' techniek ($\text{f}\beta\text{-hCG}$), uitgevoerd in microtiter-teststrips. Er worden steeds twee muis-monoclonale antilichamen gebruikt, gericht tegen verschillende antigene determinanten van PAPP-A, respectievelijk $\text{f}\beta\text{-hCG}$. Gebonden PAPP-A en $\text{f}\beta\text{-hCG}$ worden aangetoond met Europium (Eu)-gelabeld anti-PAPP-A respectievelijk Samarium (Sm)-gelabeld anti $\text{f}\beta\text{-hCG}$. De hoeveelheid gemeten fluorescentie na aanstraling is een maat voor de hoeveelheid PAPP-A, respectievelijk $\text{f}\beta\text{-hCG}$. De analyses werden volledig geautomatiseerd uitgevoerd met een AutoDelfia systeem gekoppeld aan een pipetterrobot. Resultaten van gerapporteerde downsyndroomzwangerschappen werden bevestigd door herhaalde analyse.

2.4 Nekplooiemeting

Nieuwe aanvragers kregen een informatiebrief waarin onder andere werd aangegeven dat ervan uitgegaan wordt dat de NT-meting van goede kwaliteit is. 'Van goede kwaliteit' houdt in dat echoscopisten veel ervaring moeten hebben met NT-metingen, deze routinematig en frequent uitvoeren, meten volgens het protocol van de Fetal Medicine Foundation (FMF) en participeren in een kwaliteitsbewakingprogramma voor NT-metingen (bijvoorbeeld dat van de FMF-Nederland). Deze richtlijnen worden aangehouden vanuit het CvB.

2.5 Kansberekening

Vóór april 2007 werden kansbepalingen uitgevoerd met het kansbepalingsprogramma IT-risks (versie 1.7, 1999, PerkinElmer, Wallac, Turku, Finland). Vanaf april 2007 werd echter gebruik gemaakt van het (nieuwe) kansbepalingsprogramma LifeCycle/Eclipse (versie 2.2, PerkinElmer, Wallac, Turku, Finland). Deze programma's maken gebruik van gepubliceerde verschillen in PAPP-A, f β -hCG en NT MoM tussen normale en downsyndroomzwangerschappen. Voor de verschillende parameters wordt het verschil met de mediane waarde van die parameter, genormaliseerd voor de zwangerschapsduur, uitgedrukt als MoM. Met behulp van de logaritme van deze MoM en de normale verdelingen voor de betreffende parameter in normale en downsyndroomzwangerschappen kan een 'likelihood ratio' (LR) berekend worden. De voor PAPP-A, f β -hCG en NT vastgestelde LR worden vervolgens gebruikt om de maternale leeftijdskans, weergegeven als een 'odds-ratio' (1:p) te modificeren tot een eerste trimester combinatie test-kans. De gehanteerde afkapkans voor de classificatie 'hoge kans' op een downsyndroomzwangerschap was 1 op 250 á terme. Op 8 februari 2007 heeft een verandering van deze afkapkans plaatsgevonden. Sinds die datum wordt een afkapkans voor de classificatie 'hoge kans' op downsyndroom van 1 op 200 op het moment van de test gehanteerd.

Een uitgebreide uitleg van het principe van de kansbepaling staat in Bijlage 2. Deze kansbepalingsmethode is gevoelig voor het verschuiven van mediane waarden. Medianen werden daarom per meetserie beoordeeld door per zwangerschapsdag het geometrisch gemiddelde van de MoM vast te stellen. Bij trendmatige afwijkingen (>10 %) van de gemiddelde MoM van de referentiewaarde 1 werden de mediane waarden voor de afwijkende parameter(s) opnieuw berekend en worden de mediane waarden van het kansbepalingsprogramma dienovereenkomstig aangepast.

2.6 Kwaliteitsbewaking

De kwaliteit van het gehele kansbepalingsproces werd dagelijks en maandelijks beoordeeld door participatie in zowel interne als externe (UK-NEQAS, Edinburgh, UK) kwaliteitscontroleprogramma's voor PAPP-A, f β -hCG en de kansbepaling.

De berekening van het verwachte aantal downsyndroomgevallen in de onderzoekspopulatie werd gedaan met het softwarepakket DSQA tools (versie 1.0.0, MediaInnovations, Leeds, UK).

2.7 Post partum rapportage

Voor het bepalen van de effectiviteit van de eersttrimester-combinatietest is informatie over de afloop van de zwangerschap essentieel. Voor het inwinnen van deze 'post partum' gegevens werd zwangeren verzocht gegevens over de zwangerschap op te sturen. Bij iedere aanvraag voor een eersttrimester-combinatietest werd een post partum formulier door de aanvrager meegegeven aan de zwangere. De zwangere rapporteerde na afloop van de zwangerschap op dit formulier de uitkomst van de zwangerschap en stuurde het terug. Het rapportageformulier is voorzien van een duidelijke toelichting over het doel van het verzamelen van dit soort gegevens en de bewaarduur (Bijlage 1). Daarmee is de procedure in overeenstemming met de eisen daaraan gesteld door de Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP), zoals vastgesteld door het College Bescherming Persoonsgegevens. In maart 2009 heeft een rappel plaatsgevonden, waarbij ontbrekende post partum gegevens opgevraagd werden bij vrouwen die hiervoor in het eerste trimester toestemming hadden gegeven, wederom in overeenstemming met de WBP.

2.8 Data-analyse

Gegevens van de eersttrimester-combinatietest en de zwangerschapsuitkomst werden gekoppeld aan de relevante testgegevens in een centrale database. Het detectiepercentage (DR) en het percentage 'onterechte hoge kans'-uitslagen (FPR) werden berekend zoals beschreven in Bijlage 1. In de epidemiologische analyse zijn alleen de gecombineerde kansbepalingen meegenomen. Zwangerschappen waarbij sprake was van insuline-afhankelijke diabetes mellitus (IDDM), in vitro fertilisatie (IVF), een tweelingzwangerschap of een eerdere downsyndroomzwangerschap werden buiten beschouwing gelaten.

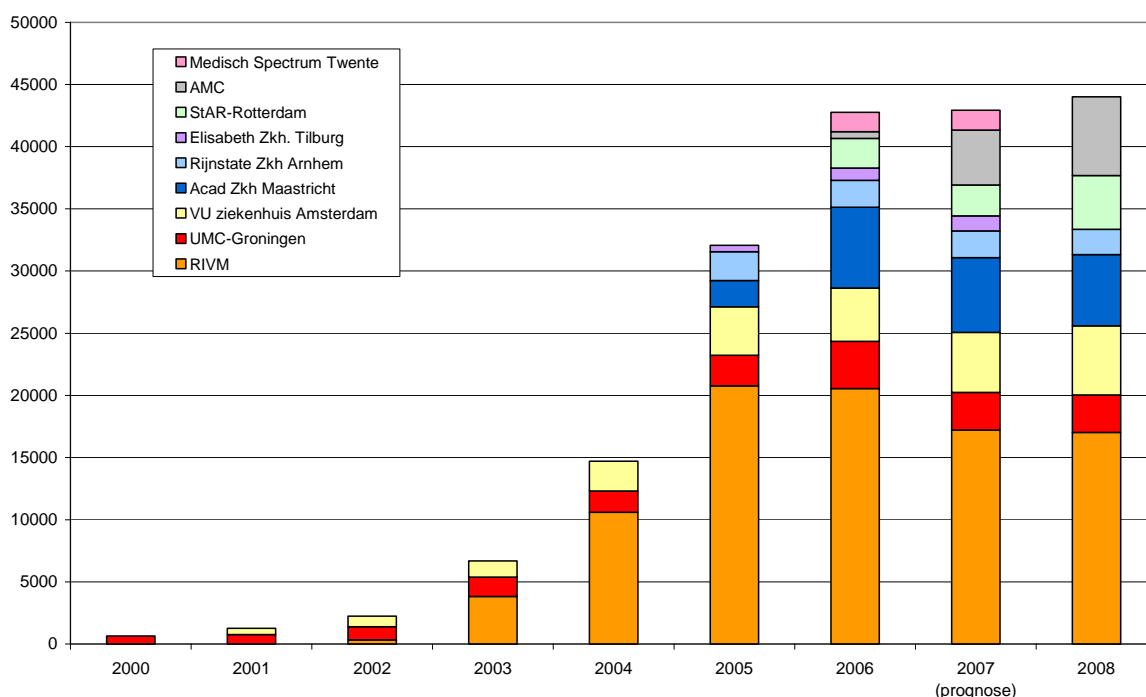
3 Resultaten

3.1 Aanvragers

Figuur 2 geeft een overzicht van het aantal eerstetrimester-combinatietest aanvragen van de regionale laboratoria.

In 2008 is de regionalisatie van de laboratoria voltooid – er zijn nu nog zeven laboratoria (het RIVM is het gecontracteerde laboratorium voor de SPSRU-Utrecht) en de RCNZH-Leiden – waar eerstetrimester-combinatietesten worden uitgevoerd. Door afspraken over de landelijke regionalisering wordt een deel van de eerstetrimester-combinatietesten van het laboratorium van het RIVM inmiddels bij andere laboratoria uitgevoerd. In 2008 heeft dat voor het laboratorium van het RIVM weinig gevolgen gehad. De aantallen van de overige laboratoria zijn licht gestegen, behalve het aantal van het Rijnstate laboratorium (SPN-Nijmegen).

Uitgaand van het geboortecijfer van 2008 (184.634 - www.cbs.nl, 09.12.2009), verhoogd met 2 % om te compenseren voor foetale sterfte, is de deelname aan de combinatie-test in 2008 23,7 %. Op basis van de beschikbare gegevens is het percentage ‘hoog risico’ uitlagen 5.1 %.



Figuur 2 Overzicht landelijk aantal eerstetrimester-combinatietesten

Noot: Met dank aan medewerkers van de regionale laboratoria voor het aanleveren van de gegevens.

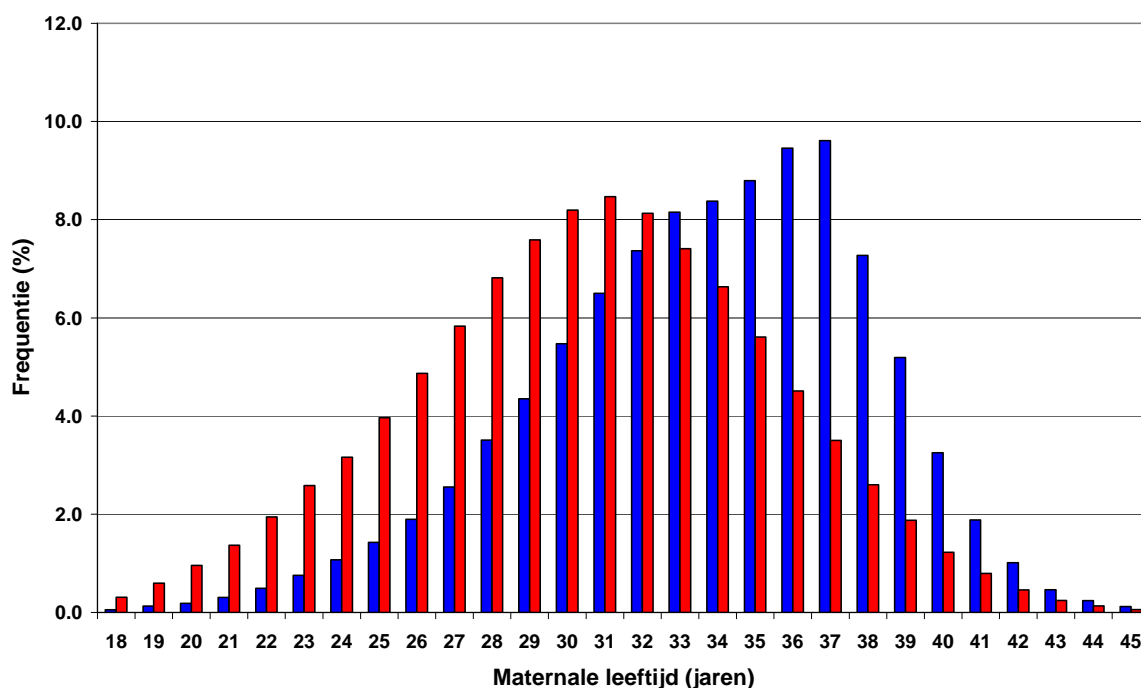
Tabel 1 Overzicht aantallen kansberekeningen laboratoria. Getallen tussen haakjes zijn percentages.

	Totaal	Combinatietesten eenlingzwangerschap	Gecombineerde kans berekend in laboratorium	Hoog risico uitslagen	Tweelingen
RIVM (SPSRU/RCNZH)	17024	16705	13706 (82.0)	555 (4.0)	319 (1.9)
VUMC	5571	5384	5384 (100.0)	400 (7.4)	- (-)
AMC (SPSAO)	6331	6282	792 (12.6)	41 (5.2)	49 (0.8)
MUMC	5727	5637	5637 (100.0)	301 (5.3)	91 (1.6)
UMCG (SPSN)	2995	2995	0 (0.0)	- (-)	- (-)
sTAR (SPSZN)	4332	4332	0 (0.0)	- (-)	- (-)
Rijnstate (SPN)	2032	2032	803 (39.5)	42 (5.2)	- (-)
Totaal	44012	43367	26322 (59.8)	1339 (5.1)	153 (1.4)

Noot: Met dank aan medewerkers van de regionale laboratoria voor het aanleveren van de gegevens.

3.2 Leeftijdsverdeling

In Figuur 3 is de leeftijdsverdeling van alle zwangeren in de periode juli 2006 – december 2008 weergegeven.



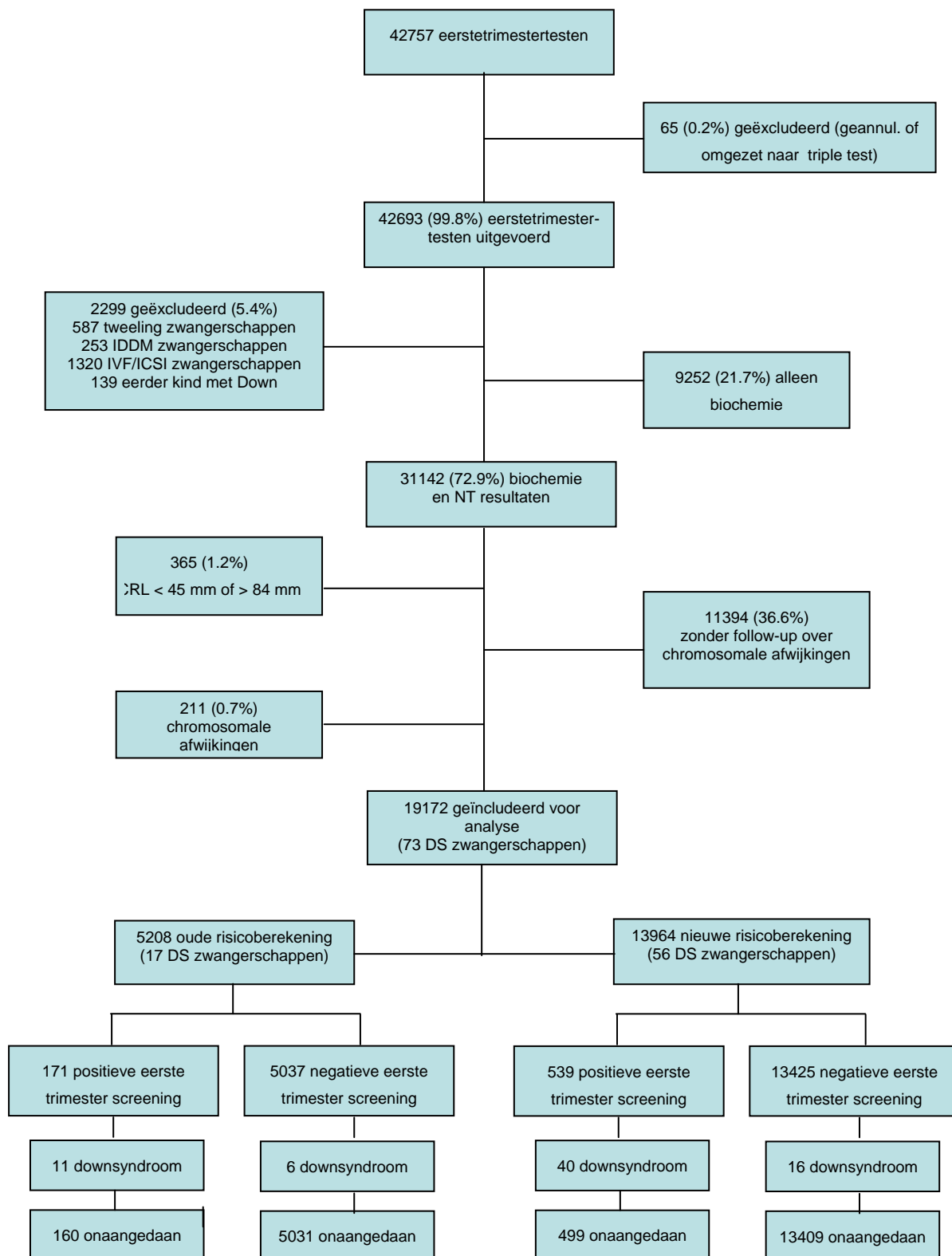
Figuur 3 Leeftijdsverdeling (maternale leeftijd à terme) van zwangeren voor wie een eerstetrimester-combinatietest is uitgevoerd bij het RIVM tussen juli 2006 en december 2008 (blauw).

Noot: Ter illustratie is in rood de normale leeftijdsverdeling van zwangeren in Nederland van 2006 ook weergegeven (bron: CBS).

De mediane maternale leeftijd a terme voor alle aanvragen in deze periode was 34,2 jaar (range: 15-53 jaar). Ter illustratie is in Figuur 3 de leeftijdsverdeling in 2006 van alle zwangeren in Nederland opgenomen. De mediane maternale leeftijd à terme van deze populatie was 31 jaar.

3.3 Overzicht van aangevraagde eerstetrimestertesten

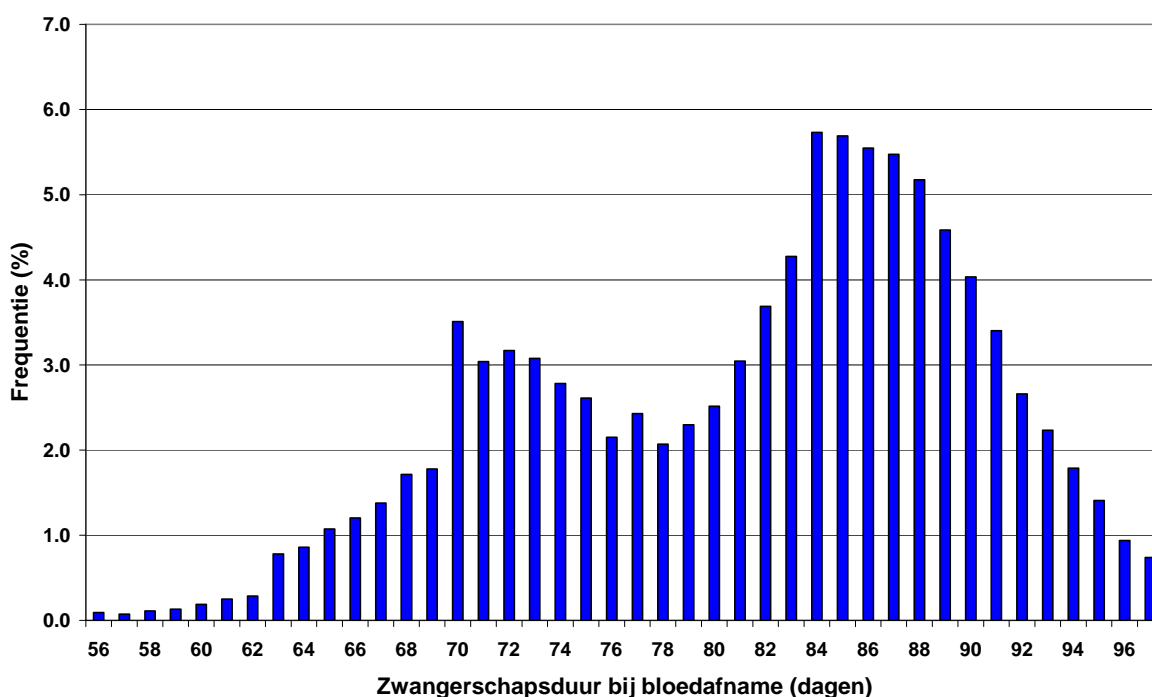
Van de 42.757 eerstetrimester-combinatietestaansvragen tussen juli 2006 en december 2008 zijn er 42.693 uitgevoerd en 65 geannuleerd of omgezet in een triple-test. Van deze 42.693 testen zijn 9.252 testen niet in de epidemiologische analyse opgenomen, omdat de gecombineerde kansbepalingen door de centra zelf bepaald zijn. Ons laboratorium heeft daardoor geen beschikking over de NT gegevens. Daarnaast is een aantal aanvragen waarbij sprake was van een meerlingzwangerschap, een IVF of ICSI zwangerschap, een IDDM, een bloedafname te vroeg of te laat voor de eerstetrimester-combinatietest of een NT-meting uitgevoerd bij een te grote of te kleine CRL, niet in de analyse opgenomen. Van 11.394 zwangerschappen is geen follow-up bekend, deels omdat geen toestemming voor het opvragen van post partum was gegeven, deels omdat geen post partum gegevens teruggestuurd zijn. Uiteindelijk resteerden 19.172 testen voor de epidemiologische analyse (Figuur 4).



Figuur 4 Flowchart met een overzicht van het aantal aanvragen voor een eerste trimestertest tussen juli 2006 en december 2008.

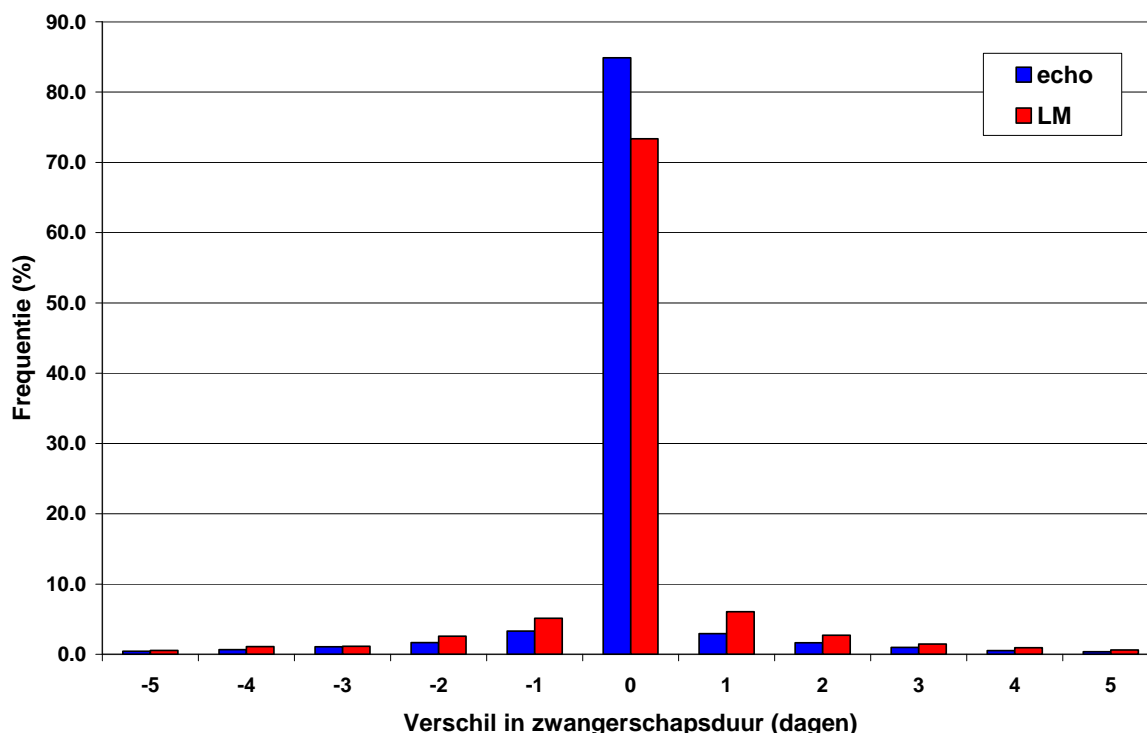
3.4 Zwangerschapsduur op het moment van bloedafname

In Figuur 5 is de verdeling weergegeven van de zwangerschapsduur op het moment van bloedafname van alle eerstetrimester-combinatietest aanvragen tussen 56 en 98 dagen zwangerschap in de periode juli 2006 – december 2008. De mediane zwangerschapsduur bij bloedafname van alle eerstetrimester-combinatietest aanvragen was 11,6 (8,0-13,6) weken. Opvallend is de aanwezigheid van twee duidelijke pieken in de zwangerschapsduurverdeling; één rond tien weken zwangerschap en één rond twaalf weken zwangerschap. Dit fenomeen wordt veroorzaakt door de keuze van een praktisch tijdstip van testen voor de aanvrager van de kansbepalende test, in relatie tot het moment van de nekpluometing.



Figuur 5 Verdeling zwangerschapsduur aanvragen eerstetrimester-combinatietest in de periode juli 2006 – december 2008. De zwangerschapsduur is de zwangerschapsduur zoals opgegeven door de aanvrager.

Bij de aanvraag werd naast de zwangerschapsduur bij bloedafname ook naar de LM en echogegevens gevraagd. In de periode juli 2006 – december 2008 werd in 94 % van de aanvragen dat soort gegevens daadwerkelijk meegestuurd. Figuur 6 geeft de verdeling weer van het verschil tussen de opgegeven zwangerschapsduur en de zwangerschapsduur op basis van de echogegevens (blauw) of LM (rood). In 85 % van de aanvragen waarvan ook de zwangerschapsduur op basis van een termijnecho was meegestuurd, was er geen verschil tussen opgegeven zwangerschapduur en echo. In 73 % van de aanvragen waarvan ook de zwangerschapsduur op basis van de LM was meegestuurd, was er geen verschil tussen opgegeven zwangerschapduur en LM. In sommige gevallen, bij zowel echo als LM, was er sprake van verschillen tot tien dagen.

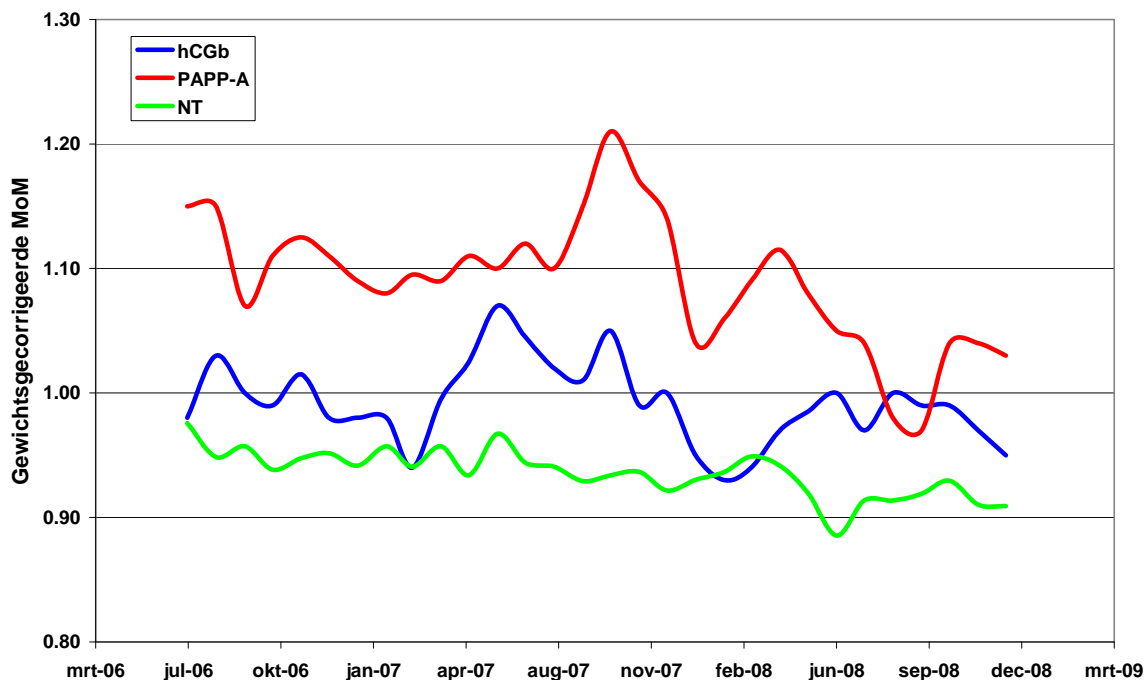


Figuur 6 Verschil tussen opgegeven zwangerschapsduur bij bloedafname en zwangerschapsduur berekend met termijnecho (blauw) of LM (rood) voor de juli 2006 – december 2008. In 1-4 % van de gevallen was de afwijking groter dan vijf dagen.

3.5 Mediane MoM en verdeling MoM

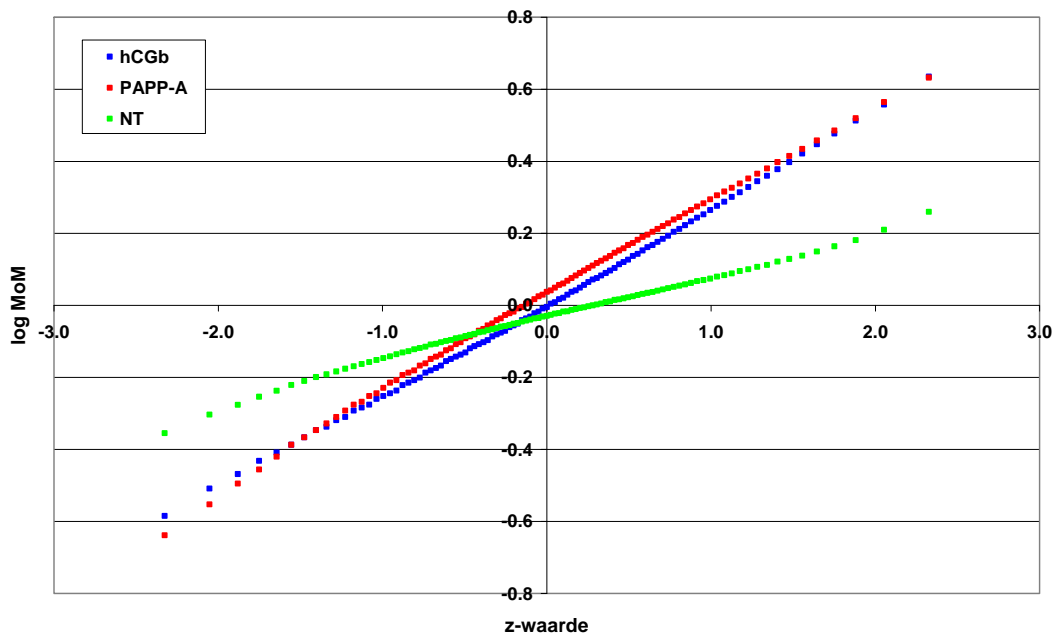
Voor een correct functioneren van de kansbepaling is het noodzakelijk dat de mediane MoM rond de doelwaarde van 1,0 ligt en dat de logMoM normaal verdeeld is. Om te controleren of de normaalwaarden per zwangerschapsdag correct waren, is de gewichtsgecorrigeerde mediane MoM bepaald van enkelvoudige zwangerschappen voor iedere maand in de periode juli 2006 – december 2008 (Figuur 7). Het mediane maternale gewicht was 67 kg. De mediane gewichtsgecorrigeerde MoM (met bijbehorende 5^e en 95^e percentiel) van PAPP-A en fβ-hCG waren respectievelijk 1,09 (0,39 – 2,80) en 0,99 (0,38 – 2,87). Vanwege de relatief hoge gewichtsgecorrigeerde PAPP-A MoMs heeft in mei 2008 een aanpassing van de gewichtscorrectie voor PAPP-A plaatsgevonden. Dit verklaart de plotselinge daling van de mediane PAPP-A MoM rond deze periode.

In Figuur 7 is eveneens de maandelijkse mediane MoM van NT-metingen zichtbaar. De mediane NT MoM gedurende de onderzoeksperiode was 0,94 (0,58 – 1,41).



Figuur 7 Maandelijkse mediane gewichtsgecorrigeerde MoM van PAPP-A en β -hCG voor in de periode juli 2006 – december 2008.

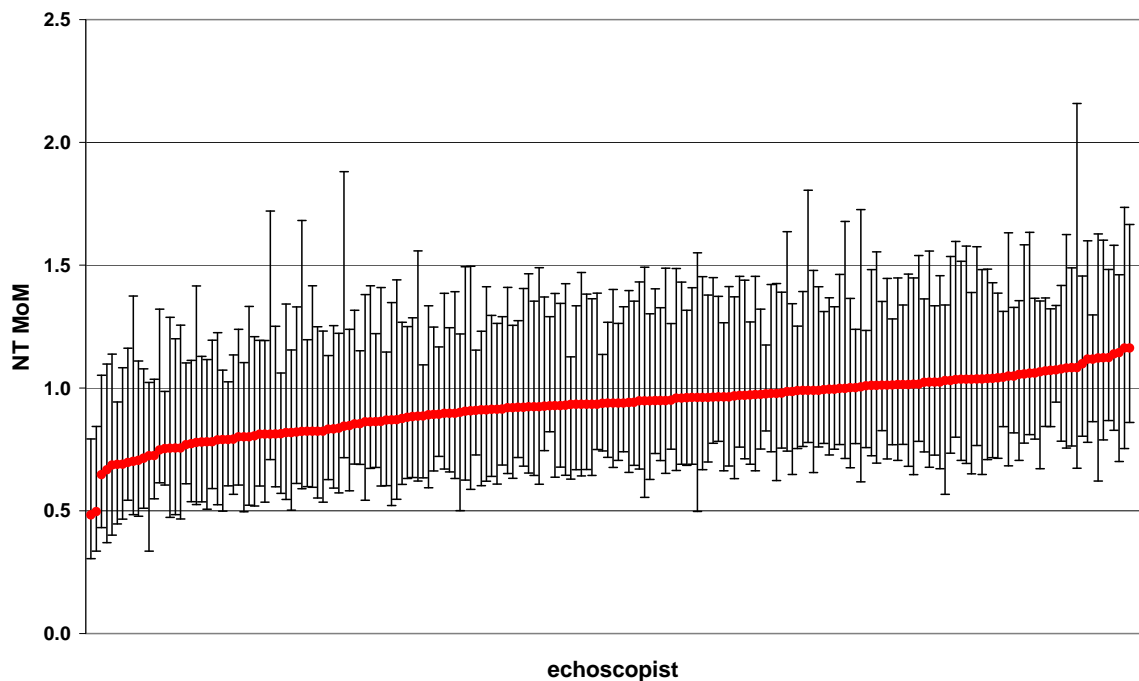
Voorwaarde voor het toepassen van het kansbepalingss algoritme is een lognormale verdeling van de MoM. Om te controleren of er in de geanalyseerde populatie inderdaad sprake is van een lognormale verdeling, is de verdeling van het geometrische gemiddelde van de verzamelde MoM uitgezet op een Z-schaal. Bij een lognormale verdeling met gemiddelde 1,0 levert dat een rechte lijn door de oorsprong op. In Figuur 8 is de verdeling van de MoM in de periode juli 2006 – december 2008 uitgezet op een Z-schaal. De rechte lijnen geven aan dat er gedurende die periode inderdaad sprake was van een normale verdeling van de eerstetrimester-combinatietest parameters. Het snijpunt met de y-as is voor PAPP-A MoM 0,04, voor β -hCG MoM 0,004 en voor NT MoM -0,03. De afwijking van de β -hCG MoM ligt binnen acceptabele grenzen. De afwijkingen van de NT en PAPP-A grafiek zijn tamelijk groot.



Figuur 8 'Probability plot' van de verdeling van de PAPP-A en β -hCG MoM en NT MoM (in log MoM).

Vanuit het oogpunt van de kwaliteitsbewaking van de NT-metingen in Nederland is in meer detail onderzoek gedaan naar de NT-metingen in de onderzoeksperiode.

Van 198 echoscopisten, die allen meer dan tien aanvragen in de periode juli 2006 – december 2008 deden, werd een mediane NT MoM waarde en bijbehorende spreiding berekend. Indien de mediane NT MoM tussen 0,9 en 1,1 ligt en de totale spreiding niet groter is dan 0,7, wordt deze als 'correct' beschouwd. In Figuur 9 staan de resultaten voor deze echoscopisten. De figuur laat zien dat in 40 % van de gevallen de metingen van veel echoscopisten niet aan het criterium voor een correcte NT-meting voldoen. Bij negen echoscopisten was de mediane NT MoM >1,1 en bij zeventig echoscopisten was de mediane NT MoM <0,9.



Figuur 9 Mediane NT MoM (rood) en bijbehorende spreiding (zwart) voor 198 echoscopisten met meer dan tien NT-metingen in de periode juli 2006 – december 2008.

3.6 MoM bij zwangeren met IDDM en bij tweelingzwangerschappen

In Tabel 2 zijn de mediane MoM van tweeling-, IVF/ICSI- en IDDM-zwangerschappen voor PAPP-A en $\text{f}\beta\text{-hCG}$ weergegeven. De mediane MoMs zijn bij de tweelingzwangerschappen ongeveer twee keer zo hoog als bij enkelvoudige zwangerschappen. Voor de IVF/ICSI zwangerschappen geldt dat de PAPP-A MoM iets lager ligt vergeleken met de spontane zwangerschappen. De mediane PAPP-A en $\text{f}\beta\text{-hCG}$ MoMs van de IDDM zwangerschappen uit de rapportageperiode zijn vergelijkbaar met die van de normale zwangerschappen.

Tabel 2 Mediane MoM (5-95 percentiel) van tweeling-, IVF/ICSI- en IDDM-zwangerschappen, vergeleken met 'normale' enkelvoudige zwangerschappen

	n	MoM PAPP-A	MoM fβ-hCG
Normale zwangerschappen	40.525	1,09 (0,39-2,83)	0,98 (0,39-2,75)
Tweeling zwangerschappen	577	2,21 (0,76-5,04)	1,80 (0,76-4,27)
IVF/ICSI zwangerschappen	1.337	0,85 (0,30-2,26)	1,04 (0,38-2,90)
Diabetes zwangerschappen	254	0,98 (0,29-2,72)	1,04 (0,42-3,00)

3.7 Epidemiologische analyse

In Tabel 3 staan de resultaten van de epidemiologische analyse van de eerstetrimester-combinatietest. Van 63 % van de aanvragen van juli 2006 – december 2008 werd de uitkomst van de zwangerschap ontvangen. Hierbij dient vermeld te worden dat de zwangerschapsuitkomsten actief opgevraagd werden tot en met september 2008. Daarnaast werden alleen de zwangerschappen geïnccludeerd waarbij informatie beschikbaar was over de aan- of afwezigheid van chromosomale afwijkingen. In een klein percentage van alle uitkomsten ontbraken deze gegevens (bijvoorbeeld miskramen/-intra-uteriene vruchtdood-IUVD waarbij geen verder onderzoek werd verricht).

In totaal werden 109 downsyndroomzwangerschappen gerapporteerd, maar in slechts 73 gevallen waren gegevens over de NT-meting bekend bij het RIVM. De geschatte kans op downsyndroom van de geanalyseerde groep, gebaseerd op de leeftijd van de zwangere, NT en maternale serumconcentraties van PAPP-A en fβ-hCG was bij normale zwangerschappen in 3,4 % (659/19283) van de gevallen en in 69,9 % (51/73) van de downsyndroomzwangerschappen verhoogd. Hierbij is rekening gehouden met de verandering van de afkapkans voor een 'hoog risico' uitslag voor downsyndroom. De positief voorspellende waarde uitgedrukt als 'odds' (odds of being affected given a positive result-OAPR) was 1 in 13.

Tweeëntwintig downsyndroomzwangerschappen werden in deze studie niet gedetecteerd door de combinatietest. Bijlage 4 geeft een overzicht van alle downsyndroomgevallen met hun MoM en berekende kansen. De analyses van de serummonsters van niet-gedetecteerde downsyndroomzwangerschappen zijn herhaald en bevestigden de oorspronkelijke metingen.

In Bijlage 5 staan de gevallen van trisomie 18 (Edwards-syndroom), trisomie 13 (Patau-syndroom) en Turner-syndroom weergegeven. Een lage PAPP-A MoM, eventueel in combinatie met een lage fβ-hCG MoM en verhoogde NT MoM duiden op een trisomie 18 of trisomie 13 foetus. Bij de meeste trisomie 18-zwangerschappen was de PAPP-A en fβ-hCG MoM zeer laag. Bij de trisomie 13- en Turner-syndroomzwangerschappen was met name de PAPP-A MoM verlaagd. In tegenstelling met wat verwacht mag worden waren de NT MoMs in veel van deze zwangerschappen niet uitgesproken verhoogd.

Tabel 3 Kerngetallen eerstetrimester-combinatietest

Juli 2006 - december 2008

Aantal eerstetrimester-combinatietesten voor downsyndroom	19.383
Aantal downsyndroomzwangerschappen	73
Aantal opgespoorde downsyndroomzwangerschappen	51
Aantal Trisomie 18-zwangerschappen	16
Aantal Trisomie 13-zwangerschappen	4
Aantal Turner-syndroomzwangerschappen	7
Percentage correct voorspelde downsyndroomzwangerschappen (DR)	69,9
Aantal fout positief downsyndroom (FPR)	659
Percentage FPR	3,4
Positief voorspellende waarde	7,2
Positief voorspellende waarde uitgedrukt als 'odds' (OAPR)	1:13
Negatief voorspellende waarde	99,9

Noot: gegevens zijn afkomstig van enkelvoudige zwangerschappen met een gecombineerde kans waarbij geen sprake was van een IDDM- of tweelingzwangerschap of eerdere zwangerschap van een kind met downsyndroom en waarvan post partum gegevens over chromosomale afwijkingen zijn ontvangen.

4 Discussie

Dit is het derde rapport over de eerstetrimester-combinatietest, zoals uitgevoerd bij het RIVM, over de periode juli 2006 – december 2008.

In Nederland hebben nu zeven laboratoria een contract met een vergunninghouder voor het uitvoeren van de eerstetrimester-combinatietest. Deze laboratoria zijn verbonden aan regio's. In de rapportageperiode is er deels nog sprake van negen laboratoria. Door regionale herverdeling is het aantal analyses van de meeste laboratoria licht gestegen. De deelname aan de combinatietest is landelijk 24 % in 2008 - ongeveer hetzelfde als in 2007.

De mediane leeftijd van de zwangeren die tussen 2006 en 2008 een test lieten doen was vergelijkbaar met de mediane leeftijd in de periode 2004-2006.

Net als in de vorige rapportage is een aanzienlijk deel van de testen vanuit het RIVM niet in de epidemiologische analyse opgenomen. Van een aanmerkelijk deel zijn de gecombineerde kansen lokaal berekend. Deze zijn niet aan ons laboratorium gerapporteerd voor evaluatiedoeleinden. Ook een incomplete follow-up van de uitkomst van de zwangerschap resulteerde in een verlies van data voor de epidemiologische analyse (Figuur 4).

Er zijn landelijk grote verschillen in de logistiek van de kansberekening. De aanvragen die niet in de analyse zijn terechtgekomen, blijken voornamelijk afkomstig te zijn van centra waar eerst bloed wordt afgenomen en de NT-meting werd uitgevoerd als de serumuitslag bekend was, voor een lokaal berekende gecombineerde kans met de FMF-software. Het nadeel hiervan is dat het laboratorium geen volledige gegevens van de gecombineerde kansberekening heeft. Dat bemoeilijkt de evaluatie van de combinatietest. In de toekomst zal geïnvesteerd worden in het volledig krijgen van de dataset op laboratoriumniveau. Het probleem zou definitief opgelost moeten worden door de invoering van een landelijke database voor prenatale screening.

Het grootste deel van de aanvragen wordt gedaan tussen 10,0 en 13,0 weken zwangerschap. De bepaling van de zwangerschapsduur door de echoscopisch gemeten kruin-stuit lengte (CRL), mits goed gemeten in het saggitale vlak, is betrouwbaarder dan de klassieke berekening met de eerste dag van de laatste menstruatie (LM) en wordt internationaal beschouwd als de gouden standaard (Koorstra en Exalto, 1991; Tunón et al., 2000). Toch worden beide methoden veelvuldig gebruikt (Figuur 6), wat kan leiden tot een onjuist geschatte zwangerschapsduur. Een harmonisatie van de zwangerschapsduur door het gebruik van de CRL bij de NT-meting en één eenduidige CRL-zwangerschapsduurcurve voor de kansbepaling (op dit moment een punt van discussie binnen het platform van regionale centra) wordt vanuit het referentielaboratorium ondersteund.

Uit Figuur 7 blijkt dat gedurende de rapportageperiode fluctuaties in de mediane PAPP-A en β -hCG MoM hebben plaatsgevonden. Vanwege de relatief hoge gewichtsgecorrigeerde PAPP-A MoMs heeft in mei 2008 een aanpassing van de gewichtscorrectie voor PAPP-A plaatsgevonden. Dit verklaart de plotselinge daling van de mediane PAPP-A MoM rond deze periode.

De NT-meting is een betrouwbare parameter voor DS-screening wanneer deze goed wordt uitgevoerd. Nadat in de vorige rapportageperiode de mediane NT MoM sterk verbeterde, is deze in de huidige periode stabiel gebleven. Dit onderstreept nogmaals het belang van een gestructureerd kwaliteitsbewakingsprogramma voor NT-metingen. Een aanzienlijk aantal echoscopisten meet nog een te grote afwijking van de gestandaardiseerde NT MoM van 1.0 (Figuur 9).

Van alle gerapporteerde downsyndroomzwangerschappen (n=73) was er bij 51 (70 %) sprake van een hoog risico met een combinatie van serummarkers, NT-metingen en maternale leeftijd bij een FPR van

3.4 %. In de vorige rapportage was dit nog respectievelijk 76 % en 3.3 %. De bijbehorende OAPR is nu 1:13, in de vorige rapportageperiode was dit nog 1:10. Het lijkt er dus op dat de prestatie van de eerstetrimester-combinatietest daarmee enigszins is verslechterd, hoewel dit verschil statistisch gezien marginaal is. Het detectiepercentage voor Downsyndroom is vergeleken met internationale detectiepercentages aan de lage kant. Dit percentage moet beschouwd worden als het op basis van de beschikbare gegevens laagst verdedigbare detectiepercentage. Om de ontbrekende post partum rapportage aan te vullen, is contact gelegd met afdeling klinische genetica van het UMCU.

Een verbetering van het detectiepercentage kan wellicht worden behaald met het corrigeren van MoM waarden voor bijvoorbeeld IDDM-zwangerschappen en roken. Deze correcties worden op dit moment niet toegepast in Nederland. Lopend onderzoek richt zich ook op het identificeren van nieuwe potentiële screeningmarkers die bij zouden kunnen dragen aan de detectie van Downsyndroom, maar ook andere aandoeningen zoals pre-eclampsie en foetale groeivertraging.

De parameters voor de serumtest kunnen ook gebruikt worden voor de detectie van trisomie 13 en trisomie 18. Een alternatieve kansberekening in de huidige software zou kunnen zorgen voor een hogere detectie van deze trisomieën. Recentelijk is er een vergunning voor additionele screening op trisomie 13 en 18 aangevraagd.

Aanbevelingen

De standaardisering van de bepaling van de zwangerschapsduur bij bloedafname is nog steeds niet optimaal. Hier wordt nogmaals het belang van een correcte zwangerschapsduurbepaling onderstreept. Het bepalen van de zwangerschapsduur bij bloedafname uitsluitend op grond van een termijnecho (CRL-meting) zal resulteren in een verbetering van de prestatie van het screeningsprogramma (Bishop et al., 1997).

Om in de toekomst zo weinig mogelijk data te verliezen, blijft het noodzakelijk om alle gegevens over de zwangerschap en de follow-up centraal (landelijk) te organiseren en te registreren. In de nabije toekomst zal dit proces vergemakkelijkt worden door de invoering van een landelijke database voor prenatale screening waarin iedere zorgverlener de mogelijkheid krijgt gegevens over zwangerschap, bevalling en kind in te voeren en in te zien.

Ook de centralisatie van kansbepalingssoftware is belangrijk voor een betrouwbare evaluatie van de screeningstest op landelijk niveau. Recentelijk zijn twee maatregelen genomen om harmonisatie tussen de verschillende software pakketten te bevorderen.

De parameters van de eerstetrimester-combinatietest zijn zonnodig aangepast en goed ingesteld. Verdere optimalisatie van de kansbepaling kan zich nu richten op het 'finetunen' van de test door bijvoorbeeld te onderzoeken of het zinvol is correctiefactoren te gaan hanteren. Het blijft daarnaast belangrijk om innovatief onderzoek te doen op het gebied van de screening voor Downsyndroom. Dat blijft een belangrijke verantwoordelijkheid van het referentielaboratorium. Op dit moment lopen er verscheidene lijnen in toepassingsgericht wetenschappelijk onderzoek binnen het RIVM.

Dankwoord

Met dank aan: M.J. Altena, I. Belmouden, M. Jonker, P. Turion, en S. Verhoef

Afkortingen

CI	Confidence Interval
CRL	Crown-rump length (kruin-stuit lengte)
CvB	Centrum voor Bevolkingsonderzoek
DR	Detection rate (zie Bijlage 1)
DS	Down syndroom
β-hCG	vrije β-subunit van humaan choriongonadotropine
FMF	Fetal Medicine Foundation
FPR	False positive rate (zie Bijlage 1)
GR	Gezondheidsraad
ICSI	Intra Cytoplasmatic Sperm Injection
IDDM	Insuline-afhankelijk diabetes mellitus
IUVD	Intra-uteriene vruchtdood
IVF	In Vitro Fertilisatie
LM	Eerste dag laatste menstruatie
LR	Likelihood ratio (zie Bijlage 2)
MoM	Multiple-of-the-median (zie Bijlage 2)
NVW	Negatief voorspellende waarde
NT	Nuchal translucency (nekplooiemeting)
OAPR	Odds of being affected given a positive result (zie Bijlage 2)
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein-A
PVW	Positief voorspellende waarde
SEO	Structureel echoscopisch onderzoek
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WBO	Wet op Bevolkingsonderzoek
WBP	Wet bescherming persoonsgegevens

Literatuur

Bishop J.C., F.D. Dunstan, A.B. Nix (1997) The effects of gestation dating on the calculation of patient-specific risks in Down's syndrome screening: multivariate case. *Ann Clin Biochem*, 34: 55-60.

Brief 'Organisatie prenatale screening' (kenmerk CZ/IZ-2612095) van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal

Koornstra G., N. Exalto. (1991) Echografie in het eerste trimester van de zwangerschap prognostisch waardevol. *Ned Tijdschr Geneesk*; 135(47): 2231-2234

Schielen P., H. van Veldhuizen, G. Loeber A new screening organization for Down's syndrome and other congenital abnormalities in the Netherlands. *DS News*. 2007;

Schielen P.C.J.I., M. van Leeuwen, L.H. Elvers, J.G. Loeber (2008). Downsyndroom kansbepaling met de eerstetrimester-combinatietest 2002-2004. RIVM rapport 230024001

Tunón K., S.H. Eik-Nes, P. Grøttum, V. von Düring, J.A. Kahn (2000) Gestational age in pregnancies conceived after in vitro fertilization: a comparison between age assessed from oocyte retrieval, crown-rump length and biparietal diameter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 15 : 41-46.

Bijlage 1 Berekening DR, FPR, OAPR

De prestaties van een kansbepalende test als de eerstetrimester-combinatietest wordt allereerst bepaald door de mate waarin een aandoening goed wordt voorspeld (het aantal goed voorspelde aandoeningen gedeeld door het totaal aantal keren dat de aandoening is voorgekomen in de populatie). In het Engels heet dit de ‘detection rate’ (DR), in het Nederlands wordt er ook de minder sprekende term sensitiviteit voor gebruikt. Een goede voorspelling mag niet ten koste gaan van te veel foute voorspellingen; de test mag niet onterecht een testuitkomst als ‘hoge kans’ bestempelen. In het Engels wordt hiervoor de term ‘false positive rate’ (FPR) gebruikt, in het Nederlands spreekt men van specificiteit (specificiteit = 100 - FPR). De FPR is het aantal onterecht als ‘hoge kans’ afgegeven testen gedeeld door het totaal aantal uitslagen zonder afwijkingen. Twee andere manieren om de prestaties van de eerstetrimester-combinatietest aan te geven zijn de positief voorspellende waarde (PVW) en de negatief voorspellende waarde. De positief voorspellende waarde kan ook weergegeven als een ‘odds’ ratio (the odds of being affected given a positive result; OAPR). De PVW is de kans dat een zwangere daadwerkelijk zwanger is van een kind met downsyndroom als de uitslag van de eerstetrimester-combinatietest ‘hoge kans’ was. De negatief voorspellende waarde is de kans dat een zwangere niet zwanger is van een kind met downsyndroom als de uitslag van de eerstetrimester-combinatietest ‘geen hoge kans’ is.

Het bovenstaande wordt toegelicht met het onderstaande getallenvoorbeeld.

		Resultaat zwangerschap		
		Geen afwijking	Downsyndroom	
Afgegeven kans	Geen hoge kans	18.624	22	18.646
	Hoge kans	659	51	710
		19.283	73	19.356

Percentage onterecht ‘Hoge kans’ (False positive rate (FPR))	$(659 / 19283) \times 100$	3,4
Percentage terecht ‘Hoge kans’ (Detection Rate (DR))	$(51 / 73) \times 100$	69,9
Positief voorspellende waarde	$(51 / 710) \times 100$	7,2
Negatief voorspellende waarde	$(18624 / 18646) \times 100$	99,9
Odds of being affected given a positive result (OAPR)	1:(659 / 51)	1:13

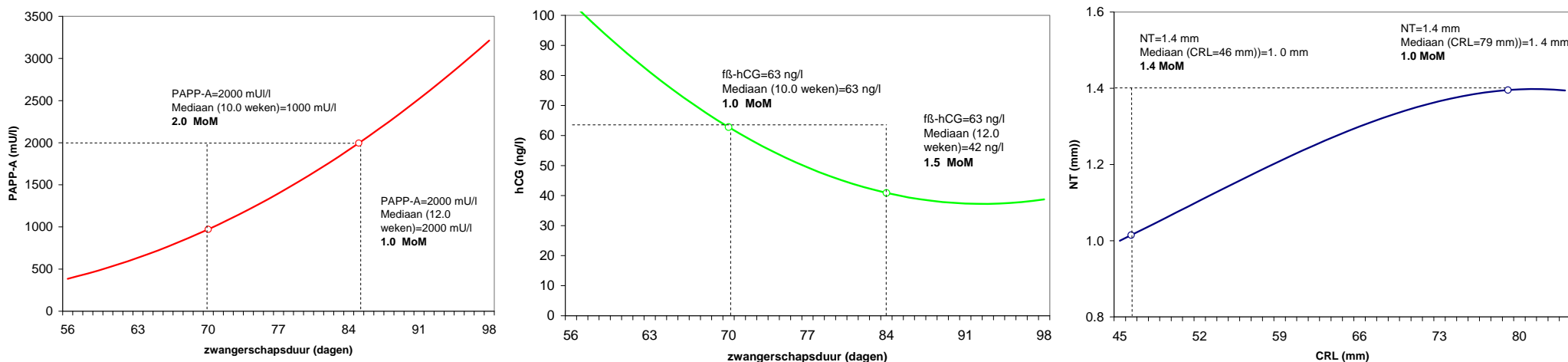
Bijlage 2 Principe berekening kansbepaling

Van concentratie naar kansbepaling

De omrekening van de concentraties (voor NT, meer direct de kruin-stuit lengte (CRL)) naar een kansbepaling voor downsyndroom kent feitelijk drie stappen. De concentraties en NT (in mm) worden omgerekend naar een voor de zwangerschapsduur gecorrigeerde waarde, de MoM. Voor iedere MoM wordt een 'likelihood ratio' (LR) berekend, en vervolgens worden de LR van de drie eerstetrimester-combinatietestparameters gecombineerd met de leeftijds kans van de zwangere tot een finale downsyndroomkansbepaling. Hieronder worden de drie stappen nader toegelicht.

Van concentratie naar MoM (minimaliseren invloed zwangerschapsduur op hoogte eerstetrimester-combinatietestparameters):

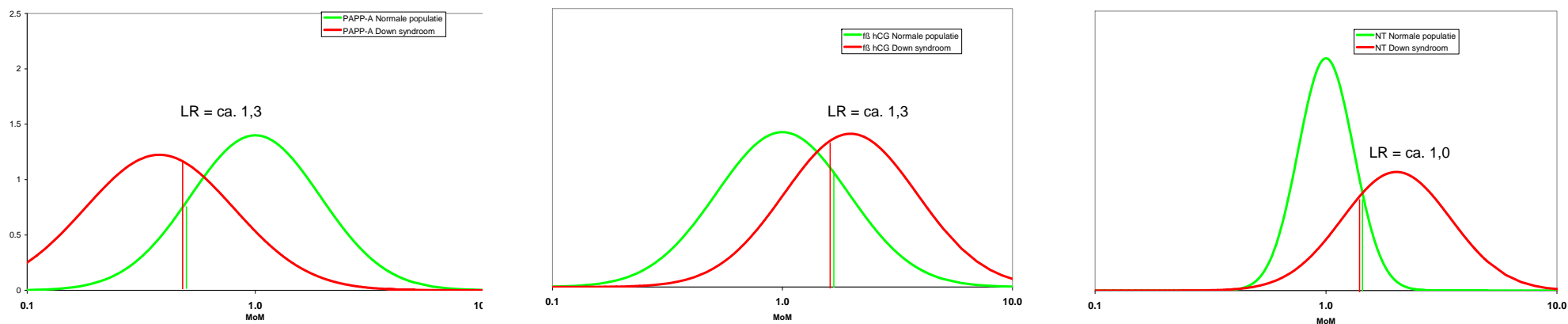
De relatie tussen de mediane waarde en de zwangerschapsduur wordt bepaald door een modelmatige benadering (gewogen regressie-analyse) van een groot aantal PAPP-A en β -hCG bepalingen en NT-metingen. Een individueel gemeten concentratie (of NT-meting in mm) kan vervolgens uitgedrukt worden als een aantal keren de mediane waarde bij een bepaalde zwangerschapsduur. Een PAPP-A concentratie van 2000 mIU/l (zie onderstaande figuur) krijgt dus pas betekenis in relatie tot de zwangerschapsduur; bij tien weken is die 2,0 MoM, bij twaalf weken 1,0 MoM. Door het ver-'MoM'men worden de screeningsparameters genormaliseerd voor de zwangerschapsduur.



Van MoM naar LR (omzetten eerstetrimester-combinatietestconcentratie als MoM in likelihood (waarschijnlijkheids-) ratio's)

In onderstaande figuur is de relatie weergegeven tussen de verdeling van PAPP-A MoM voor de normale populatie en voor de populatie van downsyndroomzwangerschappen. In dit voorbeeld is er sprake van een PAPP-A MoM van 0,5, een β -hCG MoM van 1,6 en een NT MoM van 1,4. De LR is de

verhouding tussen de waarschijnlijkheid dat een MoM-waarde tot de verdeling van downsyndroomzwangerschappen behoort en de waarschijnlijkheid dat die MoM tot de populatie van normale zwangerschappen behoort. Die verhouding wordt weergegeven door het quotiënt van de lengte tot de downsyndroomcurve en de normale curve. In de figuur is de LR voor PAPP-A ca. 1,3, de LR voor fβ-hCG is ca. 1,3 en voor de NT-meting is de LR ca. 1,0. Met andere woorden; een PAPP-A MoM van 0,5 hoort eerder bij de downsyndroompopulatie dan bij de populatie van normale zwangerschappen, en dat geldt ook voor een fβ-hCG MoM van 1,6. Door het berekenen van de LR wordt de beschikking verkregen over een maat waarmee het leeftijdskans kan worden gemoduleerd.



Van LR naar kans (combinatie LR en leeftijdskans tot een eerste trimester combinatiekans).

Een zwangere van ca. 35 jaar heeft een leeftijdskans à terme (op het einde van de zwangerschap) op een kind met downsyndroom van 1:425. Om van concentraties, via MoM (om de invloed van zwangerschapsduur op de parameters van de eerste trimester test te neutraliseren) en LR (om MoM om te zetten tot een factor voor de kansbepaling) een kansbepaling te maken wordt nu het leeftijdskans, als een ‘odds ratio’ geschreven (dus als ‘1:p’), vermenigvuldigd met de LR voor de eerste trimester test parameters:

$$1,3 \text{ (LR-PAPP-A)} \times 1,3 \text{ (LR-f}\beta\text{-hCG)} \times 1,0 \text{ (LR-NT)} \times 1:425 = 2,1 : 425 \approx 1:425/2,1 \approx 1:202$$

Bijlage 3 Eerstetrimester-combinatietest formulier en post partum formulier



1^e trimester serum test Down syndroom

Ruimte voor uw labnr./referentiecode

Ruimte gereserveerd voor RIVM-monstercode

Gegevens zwangere:

Aanvrager: gynaecoloog / verloskundige / arts

Adres voor toezending uitslagbrief en factuur (volledig adres invullen s.v.p.)

Belangrijk! Lees voor het invullen eerst de 'toelichting 1^e trimester serum test' op aangehecht formulier

Gegevens over de afloop van de zwangerschap zijn van vitaal belang voor validatie van de 1^e trimester test; wij vragen om uw medewerking. (zie toelichting; deze vraag altijd invullen)

Zwangere

- geeft toestemming voor het schriftelijk inwinnen van post partum gegevens
(geef, na invullen, het aangehechte post partum formulier met enveloppe mee aan de zwangere)
- geeft geen toestemming voor het schriftelijk inwinnen van post partum gegevens

Datum bloedafname: - 2 0

Zwangerschapsduur bij bloedafname: weken dagen (ALTIJD INVULLEN!)

bepaald op basis van: LM dd. - 2 0

echo dd. - 2 0 op datum echo weken dagen

CRL mm

Gravida Pariteit 2^e foetus CRL

Gegevens die van invloed (kunnen) zijn op de risicoberekening

- Gewicht en lengte zwangere kg cm
 - Nekplooiemeting uitgevoerd dd: - 2 0 Echoscopist:
 - , mm CRL mm
 - Nekplooiemeting 2^e foetus: - 2 0
 - , mm CRL mm
- | | Nee | Ja |
|---|--------------------------|---|
| • Meerlingzwangerschap | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> zo ja, monochoriale <input type="checkbox"/> dichoriale <input type="checkbox"/> |
| • Medische Indicatie: | | |
| - IVF of ICSI zwangerschap | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Zwangere met insuline-afhankelijke diabetes | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Eerder zwanger van kind met: | | |
| Down syndroom, niet-erfelijk | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Recent vaginaal bloedverlies
<i>(binnen 1 week voorafgaand aan de bloedafname)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> zo ja, dd: - 2 0 |
| • Gebruik geneesmiddelen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> zo ja, welke: |
| • Roken | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> zo ja: sigaretten/dag |
| • Geboortedatum eiceldonor: - - | | |

Voor toelichting + on-line formulieren en zwangerschapsduur calculator www.rivm.nl/downlab

LIS/UITPAKKEN Opmerking-nr: Paraaf: Prf.c Prf.inv.

Let op
Geef dit postpartum formulier en de retourenveloppe
s.v.p. mee aan de zwangere

Zijn hier uw naam, adres en geboortedatum ingevuld?

Retouradres zichtbaar achter venster plaatsen

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
 Lab LIS, V218, Pb 22, t.a.v. Dr. Peter Schielen
 Antwoordnummer 3205
 3720 VB Bilthoven

Formulier uitkomst zwangerschap

Vul dit formulier in na beëindiging van uw zwangerschap (eventueel in overleg met uw zwangerschapsbegeleider) en stuur het (kostenloos, met behulp van bijgeleverde retourenveloppe) terug naar het RIVM. Lees de toelichting hieronder.

Geboortedatum kind - - 20 (dd-mm-jjjj)

Meerlingzwangerschap nee ja zo ja: hoeveel

Gewicht bij geboorte gram gewicht 2^e kind gram

Geslacht jongen / meisje* Geslacht 2^e kind jongen / meisje*

Chromosomale afwijkingen geen
 Down syndroom (trisomie chromosoom 21)
 Andere chromosomale afwijkingen (bv. Tris 18), nl.

Zwangerschapsaandoeningen Neuraal buisdefect (bv. open ruggetje, open schedel)
 geen
 Pre-eclampsie/HELLP-syndroom (zwangerschapsvergiftiging)
 Anders, nl.

Vervolgonderzoek geen
 Vruchtwaterpunctie/vlokkentest

Overige bijzonderheden/opmerkingen betreffende zwangerschap, bevalling en/ of kind

(*doorhalen wat niet van toepassing is)

Toelichting

- Wij realiseren ons dat het verstrekken van post partum gegevens emotioneel belastend kan zijn, met name indien de afloop van een zwangerschap op enigerlei wijze niet gunstig is. Uw post partum gegevens zijn echter van vitaal belang om de betrouwbaarheid van de 1^e trimester serum test te waarborgen. Daarnaast worden de gegevens gebruikt voor de beantwoording van met de 1^e trimester serum test verband houdende onderzoeksvragen. Wij rekenen daarom op uw medewerking bij het inwinnen van deze gegevens.
- Na ontvangst worden de door u verstrekte gegevens gekoppeld aan het resultaat van 1^e trimester serumtest, en vervolgens worden uw gegevens geanonimiseerd. Dat wil zeggen dat er geen koppeling meer is tussen de gegevens van uw test en de uitslag van de zwangerschap enerzijds, en uw persoonlijke gegevens (naam, adres, woonplaats, geboortedatum) anderzijds. Dit formulier wordt na invoering van de gegevens vernietigd. Voor het beheer van de gegevens is het RIVM verder gehouden aan het gestelde in haar eigen privacy reglement en kwaliteitssysteem, de Wet bescherming persoonsgegevens en de Wet Geneeskundige Behandelings Overeenkomst.
- Deze procedure is besproken met het College Bescherming persoonsgegevens.
- U bent niet verplicht de gevraagde gegevens te verstrekken (maar u zou daarmee het validatieonderzoek ernstig bemoeilijken). Indien u geen post partum gegevens wilt verstrekken, vult u dan alleen de laatste vraag op dit formulier in.

Bijlage 4 Karakteristieken van downsyndroom casussen

Zwangerschapsduur	Leeftijd à terme	MoM PAPP-A	MoM fβ-hCG	MoM NT	Kans (1 in)	Casus	Zwangerschapsduur	Leeftijd à terme	MoM PAPP-A	MoM fβ-hCG	MoM NT	Kans (1 in)
11.3	39.2	0.69	2.96	3.69	10	38	12.2	41.2	0.43	3.44	1.32	10
12.3	40.6	0.71	2.85	2.82	10	39	11.5	30.1	0.21	1.38	1.63	15
11.6	36.7	0.22	3.7	0.95	30	40	10.2	40.4	0.33	1.38	1.46	15
10.6	39.8	0.33	2.46	1.05	50	41	12.3	36.4	0.44	3.46	1.50	15
10	38.7	0.22	0.67	1.43	60	42	12.2	35.1	0.58	0.97	2.09	15
13.4	44.3	0.41	1.42	0.82	120	43	11.6	36.2	0.75	3.38	1.60	25
9.3	36.7	0.47	0.99	1.71	120	44	12.1	35.7	0.61	1.52	1.83	25
10.5	31.8	0.24	2.9	0.89	130	45	12.5	31.3	0.26	2.73	1.42	35
13.4	38.0	0.68	4.22	1.00	140	46	10.6	41.2	1.22	1	1.82	40
12.2	34.4	0.43	2.35	1.32	170	47	12	37.1	0.52	3.8	1.14	70
13	37.7	0.59	3.33	0.95	220	48	9.4	30.4	0.86	1.63	2.03	75
12.5	37.4	1.43	3.06	1.21	330	49	11.1	36.3	0.35	0.64	1.50	80
10.3	35.0	0.62	0.57	1.71	650	50	10.3	39.3	0.24	0.55	1.29	85
12.4	31.8	0.66	3.35	1.01	690	51	11.5	36.4	0.58	1.07	1.66	90
12.6	39.4	1.29	1.75	0.91	1100	52	10.3	41.2	0.29	0.63	1.22	100
10	33.9	0.63	0.53	1.04	14200	53	11.4	33.8	0.69	4.45	1.26	110
9.3	37.3	1.07	0.56	0.99	29100	54	11	33.9	0.51	1.73	1.46	130
12.5	34.1	0.93	4.65	4.36	5	55	12.5	36.8	0.7	3.36	1.12	130
12.1	38.0	0.54	2.83	5.55	5	56	11.3	34.4	0.21	0.79	1.23	170
12.3	41.0	0.73	1.33	2.08	5	57	11.5	36.9	0.3	0.92	1.22	170
13	31.6	0.39	6.83	2.91	5	58	13.1	38.8	0.28	1.27	0.60	210
10	37.4	0.47	1.73	2.02	5	59	12.5	41.6	1.28	1.71	1.13	220
10.3	36.6	0.11	2.42	7.10	5	60	12.4	41.2	1.44	1.9	0.98	360
10.3	36.1	0.49	3.37	3.22	5	61	13	31.8	0.69	7.51	1.10	360
12.1	39.8	0.36	2.69	3.84	5	62	12.4	38.7	0.4	0.58	1.28	390
10	38.4	0.28	1.15	2.60	5	63	13	39.1	0.69	1.27	1.04	460
12.3	38.7	0.19	3.19	1.50	5	64	11.5	30.1	0.68	1.42	1.36	590
12.6	30.7	0.99	1.13	3.82	5	65	11.6	39.6	1.07	1.36	0.97	940
10.1	35.2	0.29	1.94	1.79	5	66	12.6	35.3	1.67	3.4	0.97	1000
11.4	26.6	0.47	2.53	2.41	5	67	12	32.7	1.56	2.96	0.97	1200
12.2	37.4	0.15	1.78	2.42	5	68	12.4	34.6	1.75	1.21	0.76	6300
12	40.0	1.26	2.37	1.92	6	69	12.5	31.6	1.15	1.21	0.87	6500
12.5	38.5	0.3	2.19	1.62	7	70	11.6	31.0	0.44	0.46	0.56	6700
12.5	43.4	0.61	2.35	1.55	7	71	12.6	35.7	1.93	0.82	0.79	10000
10.1	36.9	0.25	1.89	1.56	8	72	10.6	33.5	0.92	0.45	0.71	40000
13	38.5	0.7	3.53	1.74	8	73	12.2	31.0	1.93	0.46	1.00	42000
11.6	38.8	0.23	2.54	1.28	9							

Noot: Casus 1-17 hebben een kans op downsyndroom à terme (afkapkans 1:250). Vanaf casus 18 is er een kans op het moment van testen berekend (afkapkans 1:200).

Bijlage 5 Karakteristieken van trisomie 13, 18 en Turner-syndroom.

Casus	Zwangerschapsduur	Leeftijd à terme	MoM PAPP-A	MoM fβ-hCG	NT MoM	DS risico (1 in)
Trisomie 18						
1	13	40.2	0.06	0.03	0.65	2700
2	12.5	30.5	0.30	0.88	0.78	3300
3	13.6	36.7	0.05	0.21	0.64	5800
4	12.4	35.7	0.31	0.24	5.01	5
5	11.5	22.3	0.62	1.35	4.27	5
6	10.3	36.3	0.57	0.27	2.51	9
7	12.4	40.8	0.05	0.23	1.88	10
8	11.4	32.1	0.26	1.55	1.11	150
9	11.4	38.1	0.09	0.05	1.28	180
10	12.3	37.3	0.21	0.52	1.23	240
11	13.3	41.4	0.12	0.18	0.79	570
12	12	35.5	0.24	0.33	1.18	1100
13	12.5	38.8	0.27	0.20	0.97	1300
14	12.5	35.6	0.18	0.22	0.75	2100
15	10.6	34.0	0.46	0.60	1.02	3700
16	10.6	34.4	0.67	0.81	0.93	4600
Trisomie 13						
1	11.5	41.1	0.55	0.72	1.85	10
2	12.6	35.0	0.15	0.61	1.52	95
3	11.6	36.5	0.19	1.26	0.65	120
4	11.6	29.2	0.76	1.02	0.90	7200
Turner syndroom						
1	10.4	36.8	0.33	0.21	7.45	10
2	12.1	37.5	1.34	2.94	1.39	180
3	10.4	37.3	0.76	0.94	3.98	5
4	13.6	38.3	0.40	1.45	5.63	10
5	10.5	40.0	0.37	0.96	1.10	150
6	11.5	35.8	0.99	1.39	0.69	2600
7	13.2	29.5	0.42	0.65	0.77	7600

Noot: Trisomie 18 casussen 1-3 en Turner-syndroom casussen 1-2 hebben een kans op downsyndroom à terme (afkapkans 1:250). Voor alle andere casussen werd er een kans op het moment van testen berekend (afkapkans 1:200).



RIVM

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl