

The logo for RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu) is displayed in white lowercase letters on a yellow rectangular background. The letters are in a sans-serif font, with the 'i' and 'v' having a distinctive shape.

Rapport 230024002/2008

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

## Downsyndroom-kansbepaling met de eerstetrimester-combinatietest 2004-2006 (deels 2007)

## **Downsyndroom-kansbepaling met de eerstetrimester-combinatietest 2004-2006 (deels 2007)**

PCJI Schielen  
MPH Koster  
LH Elvers  
JG Loeber

Contact:  
PCJI Schielen  
Laboratorium voor Infectieziekten en Screening - Immunodiagnostiek en Perinatale  
Screening  
[Peter.Schielen@rivm.nl](mailto:Peter.Schielen@rivm.nl)

Met medewerking van: M.J. Altena, I. Belmouden, M. Jonker en E.M. van Logchem

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek, RIVM, in het kader van V/230024/06, Downsyndroom

© RIVM 2008

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 2004-2006 (deels 2007)

Tussen 2004 en 2006 is 76 procent van de zwangerschappen van een kind met downsyndroom correct voorspeld met de eerstetrimester-combinatietest. De test presteert daarmee iets beter dan tussen 2002 en 2004. Het aantal aanvragen voor de test is in de onderzochte periode gestegen, de leeftijd van zwangeren die de test laten doen daalde licht. Van 75 procent van de aanvragen van de eerstetrimester-combinatietest is de uitkomst van de zwangerschap aan het RIVM gerapporteerd. Dit blijkt uit de tweede evaluatie van de eerstetrimester-combinatietest. De evaluatie is uitgevoerd in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), en later 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 ( $\text{f}\beta\text{-hCG}$  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). Bij de huidige rapportage zijn 20.293 serumonderzoeken waarvan al deze gegevens bekend zijn geanalyseerd.

Voor het eerst zijn ook, zij het summier, de kengetallen van de andere regionale laboratoria die op het downsyndroom gepresenteerd. Zij komen tot nagenoeg dezelfde resultaten. Tot slot worden aanbevelingen gedaan om de test te verbeteren, zoals een betere instelling van de parameters in de kansberekening. Er zijn aanwijzingen dat de gesignaleerde verbetering komt door betere NT-metingen. Het RIVM wil de prestaties van de test verder verbeteren door onder andere de parameters voor de kansberekening beter in te stellen.

#### Trefwoorden:

eerstetrimester-combinatietest, downsyndroom, screening, nekplooiemeting, risicoschatting

## **Abstract**

### **First trimester combined test screening for Down's syndrome 2004-2006**

Between 2004 and 2006, the use of the first trimester combined test in pregnant women reliably predicted 76 percent of all Down's syndrome pregnancies in the Netherlands. These results show a slight improvement to the test performance compared with 2002-2004. The number of test requests increased during 2004-2006 and the maternal age at the time of testing was lower compared to the previous period. The RIVM received reports on the outcome of the pregnancy from 75% of the total number of tests performed. These results are documented in the second evaluation of the first trimester combined test. The evaluation was originally performed on the instructions of the Health Care Inspectorate, and later the Ministry of Health, Welfare and Sport (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  $\beta$  subunit of human chorion gonadotropin ( $\beta$ -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 20,293 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 – these include a fine tuning of the settings used in the risk calculation software. There are some indications that advances can be made from improvements to NT measurements. The continued efforts of the RIVM to further enhance the test performance will include the fine-tuning of the risk calculation software settings, as mentioned above.

**Key words:**

first trimester combined test, Down's syndrome, screening, nuchal translucency, risk estimation

## Inhoud

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Lijst van afkortingen</b>  | <b>6</b>  |
| <b>Samenvatting</b>   | <b>7</b>  |
| <b>1 Inleiding</b>  | <b>8</b>  |
| <b>2 Materiaal en methoden</b>  | <b>10</b> |
| 2.1 Sera en patiëntengegevens   | 10        |
| 2.2 Aanvraagprocedure   | 10        |
| 2.3 Bepaling van PAPP-A en $\beta$ -hCG in matернаal serum            | 10        |
| 2.4 Nkeplooimeting  | 11        |
| 2.5 Kansberekening  | 11        |
| 2.6 Kwaliteitsbewaking  | 11        |
| 2.7 Post-partum rapportage  | 12        |
| 2.8 Data-analyse  | 12        |
| <b>3 Resultaten</b>   | <b>13</b> |
| 3.1 Aanvragers  | 13        |
| 3.2 Leeftijdsverdeling  | 15        |
| 3.3 Overzicht eerstetrimester-combinatietestaanvragen                 | 15        |
| 3.4 Zwangerschapsduur op het moment van bloedafname                   | 16        |
| 3.5 Mediane MoM en verdeling MoM                                      | 19        |
| 3.6 MoM bij zwangeren met IDDM en bij tweelingzwangerschappen         | 22        |
| 3.7 Epidemiologische analyse  | 23        |
| <b>4 Discussie</b>  | <b>25</b> |
| <b>5 Aanbevelingen</b>  | <b>28</b> |
| <b>Literatuur</b>   | <b>29</b> |
| <b>Bijlage 1 Berekening DR, FPR, OAPR</b>                             | <b>31</b> |
| <b>Bijlage 2 Principe berekening kansbepaling</b>                     | <b>32</b> |
| <b>Bijlage 3 Eerstetrimester-combinatietest/post-partum formulier</b> | <b>34</b> |
| <b>Bijlage 4 Downsyndroom cases</b>                                   | <b>36</b> |
| <b>Bijlage 5 Trisomie 13, 18 en triploidie cases</b>                  | <b>38</b> |

## Lijst van afkortingen

|                |  |
|----------------|--|
| CI             | Confidence Interval  |
| CRL            | Crown-rump length (kruin-stuit lengte)                         |
| CVB            | Centrum voor Bevolkingsonderzoek                               |
| DR             | Detection rate (zie Bijlage 1)                                 |
| f $\beta$ -hCG | Vrije $\beta$ -subunit van humaan choriogonadotropine          |
| FMF            | Fetal Medicine Foundation                                      |
| FPR            | False positive rate (zie Bijlage 1)                            |
| GR             | Gezondheidsraad  |
| IDDM           | Insuline-afhankelijke diabetes mellitus                        |
| IVF            | In-vitrofertilisatie   |
| 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 bevolkingsonderzoek  |
| WBP            | Wet bescherming persoonsgegevens                               |

## 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 $\beta$ -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 tweede evaluatie van de eerstetrimester-combinatietest is uitgevoerd in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), en later het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

### Methode

Bij de huidige rapportage zijn 20.293 serumonderzoeken waarvan ook de uitkomst van de zwangerschap bekend is, geanalyseerd.

### Resultaten

Tussen 2004 en 2006 is 76 procent van de zwangerschappen van een kind met downsyndroom correct voorspeld met de eerstetrimester-combinatietest. De test presteert daarmee iets beter dan tussen 2002 en 2004, mogelijk door een betere kwaliteit van de NT-meting. Het aantal aanvragen voor de test is in de onderzochte periode gestegen, de leeftijd van zwangeren die de test laten doen daalde licht. Van 75 procent van de aanvragen van de eerstetrimester-combinatietest is de uitkomst van de zwangerschap aan het RIVM gerapporteerd. 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 triploïdie zwangerschappen gerapporteerd, vaak met een lage PAPP-A en f $\beta$ -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, de kans op een zwangerschap van een kind met downsyndroom te bepalen. Hiervoor wordt gebruikgemaakt van de eerstetrimester-combinatietest; een niet-invasieve screeningsmethode om de kans op een kind met downsyndroom (en enkele andere chromosomale afwijkingen) te bepalen. Jarenlang was de zogenaamde triplettest de test van keuze voor downsyndroomscreening (Cuckle et al., 1987; Gezondheidsraad, 2001). Echter, meer recent bleken de parameters van de eerstetrimester-combinatietest (pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) en de vrije  $\beta$  subunit van hCG ( $\beta$ -hCG) in combinatie met de nekplooiemeting (NT-meting)) betere voorspellers dan de markers van de triplettest.

Bij een NT-meting wordt de echovrije zone in de nek van de foetus tussen 10 en 14 weken zwangerschap gemeten. Een verdikte NT is geassocieerd met chromosomale aandoeningen, waaronder downsyndroom (Modelprotocol NVOG, 2005; Van Vugt et al., 2003). De concentraties van de drie parameters zijn gedurende de zwangerschap niet constant, maar zijn afhankelijk van de zwangerschapsduur. Bij de kansbepaling voor downsyndroom worden daarom de voor de zwangerschapsduur genormaliseerde waarden gebruikt.

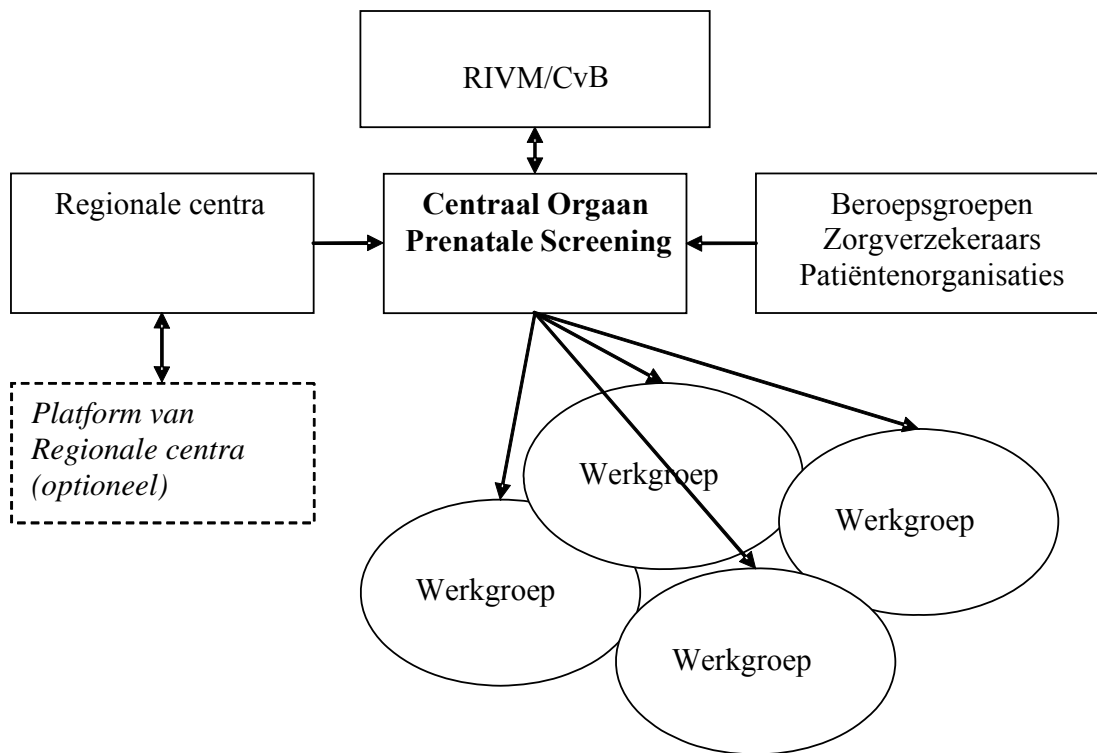
De eerstetrimester-combinatietest werd in Nederland geïntroduceerd in 1999. Door de jaren heen werden er steeds meer combinatietesten uitgevoerd.

In september 2005 gaf de overheid goedkeuring voor een landelijk screeningsprogramma voor downsyndroom met de eerstetrimester-combinatietest met acht regionale screeningscentra (brief staatssecretaris ministerie van VWS, 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) en de website van het CVB ([www.rivm.nl/pns/down-seo/organisatie](http://www.rivm.nl/pns/down-seo/organisatie)).

Aan de organisatie van de downsyndroomscreening, 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 het Centraal Orgaan Prenatale Screening en verschillende adviserende werkgroepen (zie Figuur 1).



**Figuur 1. Organisatie downsyndroomscreening**

Het Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek 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. Voorheen gebeurde dit alleen op uitdrukkelijk verzoek van de zwangere. Voor de zwangere 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 in 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.

In dit rapport worden de demografische gegevens van de zwangerenpopulatie besproken in relatie tot de uitslagen van de combinatietest. 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., 2007). De verschillen tussen beide testperiodes worden verklaard. In dit rapport worden voor het eerst ook kengetallen van de andere regionale screeningslaboratoria gepresenteerd.

## 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. Aanvragen voor de eerstetrimester-combinatietest werden geaccepteerd bij een zwangerschapsduur van 8,0-13,6 weken. Ingestuurde sera werden begeleid door een formulier waarop naar gegevens werd gevraagd die invloed hebben op de kansbepaling (Bijlage 3: aanvraagformulier) waaronder de nekplooimeting (NT-meting) en crown-rump length (CRL: kruinstuit lengte). 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  $\beta$ -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 $\beta$ -hCG in maternaal serum

De serumconcentratie van PAPP-A en  $\beta$ -hCG werd bepaald met commercieel verkrijgbare reagentia met behulp van de AutoDELFIA<sup>®</sup>-methode (PerkinElmer, Turku, Finland). In het kort is de bepaling een 'indirect-sandwich' techniek (PAPP-A) of een 'direct-sandwich' techniek ( $\beta$ -hCG), uitgevoerd in microtiter-teststrips. Er worden steeds twee muis-monoclonale antilichamen gebruikt, gericht tegen verschillende antigenen determinanten van PAPP-A, respectievelijk  $\beta$ -hCG. Gebonden PAPP-A en  $\beta$ -hCG worden aangetoond met Europium (Eu)-gelabeld anti-PAPP-A respectievelijk Samarium (Sm)-gelabeld anti- $\beta$ -hCG. De hoeveelheid gemeten fluorescentie na aanstraling is een maat voor de hoeveelheid PAPP-A, respectievelijk  $\beta$ -hCG. De analyses werden volledig geautomatiseerd uitgevoerd met een AutoDELFIA systeem gekoppeld aan een pipetteerrobot. 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).<sup>1</sup>

## 2.5 Kansberekening

Kansbepalingen werden uitgevoerd met het kansbepalingsprogramma 1T-risks (versie 1.7, 1999, PerkinElmer-Wallac, Turku, Finland). Dit programma maakt gebruik van gepubliceerde verschillen in PAPP-A,  $\beta$ -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,  $\beta$ -hCG en NT vastgestelde LR's worden vervolgens gebruikt om de maternale leeftijdskans, weergegeven als een odds-ratio (1:p) te modificeren tot een eerstetrimester-combinatietest-kans. De gehanteerde afkapkans voor de classificatie ‘hoge kans’ op een downsyndroomzwangerschap was 1 in 250 á terme (huidige afkapgrens: 1 in 200 op het moment van de test-zie ‘Inleiding’). 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,  $\beta$ -hCG en de kansbepaling. Tijdens deze rapportageperiode werd 1T-Risks software gebruikt voor de bepaling van de kans. Een deel van deze resultaten is herberekend met Lifecycle Elipse (PerkinElmer, Turku, Finland) voor de validatie van de oorspronkelijke 1T-risks resultaten. De berekening van het verwachte aantal downsyndroom gevallen in de onderzoekspopulatie werd gedaan met het softwarepakket DSQA tools (versie 1.0.0, MediaInnovations, Leeds, UK).

---

<sup>1</sup>Inmiddels is het uitvoeren van de NT meting formeler geregeld. Echoscopisten dienen een contract te hebben met een vergunninghouder en te werken volgens de kwaliteitseisen van het CVB: [http://www.rivm.nl/pns/Images/nvog\\_modelprotocol\\_nekplooiemeting\\_tcm95-45607.pdf](http://www.rivm.nl/pns/Images/nvog_modelprotocol_nekplooiemeting_tcm95-45607.pdf)

## 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-partumgegevens werd zwangeren verzocht gegevens over de zwangerschap op te sturen. Bij iedere aanvraag voor een eersttrimester-combinatietest werd een post-partumformulier 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 2006 heeft een rappel plaatsgevonden waarbij ontbrekende post-partumgegevens opgevraagd werden bij vrouwen die hiervoor in het eerste trimester toestemming hadden gegeven, wederom in overeenstemming met de WBP.

## 2.8 Data-analyse

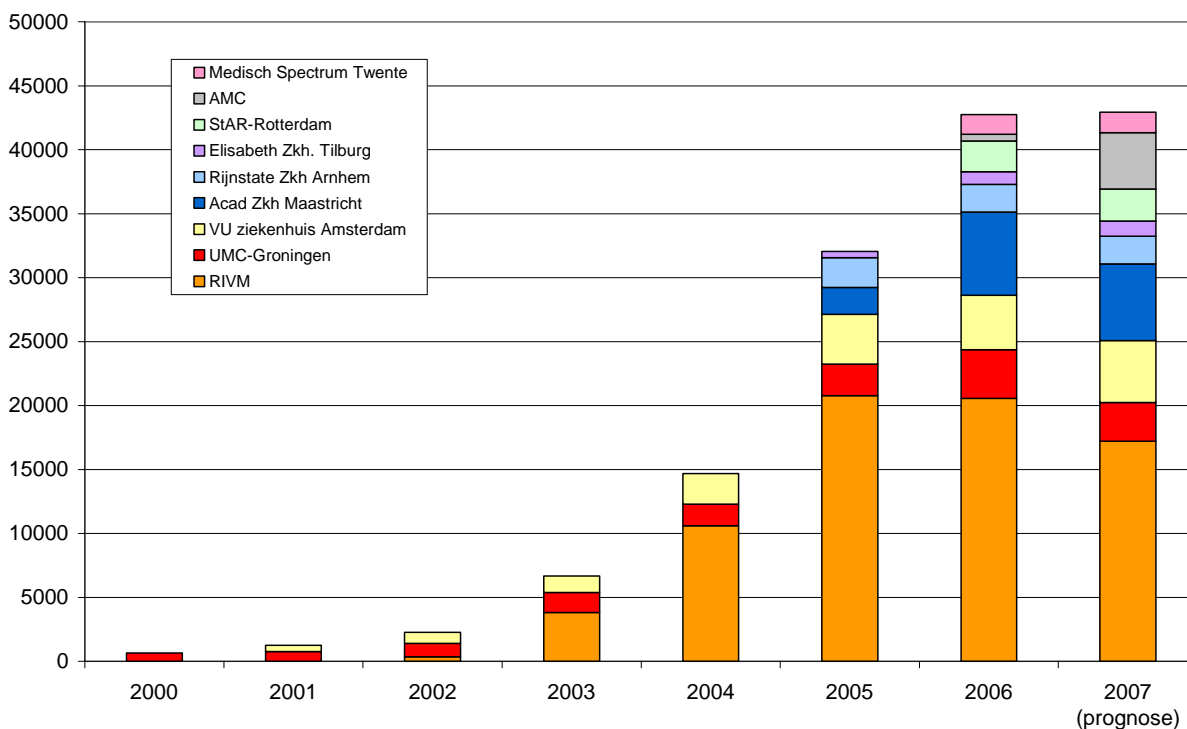
Gegevens van de eersttrimester-combinatietest en de zwangerschapsuitkomst werden gekoppeld aan de relevante testgegevens in een centrale database. Het detectiepercentage (DR) en het percentage 'onterechte hoge kans'-uitslagen (FPR) werden berekend zoals beschreven in Bijlage 1. In de epidemiologische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

## **3 Resultaten**

### **3.1 Aanvragers**

Figuur 2 geeft een overzicht van het aantal eerstetrimester-combinatietestaansvragen.

Figuur 2 laat een stabilisatie zien van het aantal aangevraagde testen. In 2007 waren er negen laboratoria 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. Voor het eerst zijn in beperkte mate kengetallen van de regionale laboratoria bekend met betrekking tot de performance van de eerstetrimester-combinatietest. Van drie laboratoria is bekend of zij in 2006 en 2007 gecombineerde kansen rapporteerden en wat het percentage hoogrisico-uitslagen was (Tabel 1). Voor de overige laboratoria geldt dat er geen gecombineerde kansen berekend worden (StAR Rotterdam) of dat de gegevens over het percentage hoogrisico niet bekend zijn (laboratoria Elisabeth ziekenhuis Tilburg en Academisch ziekenhuis Maastricht). Uitgaand van het geboortecijfer van 2007 (180.882-[www.cbs.nl](http://www.cbs.nl), 08.07.2008), en een foetale sterfte van 2% vanaf het eerste trimester (Schielen et al., 2007) is de deelname aan de combinatietest in 2007 voor geheel Nederland circa 23%. Op basis van de beschikbare gegevens is het landelijke percentage 'hoogrisico' uitslagen 6,4 %. Vergeleken bij 2006 zijn de percentages 'hoogrisico' uitslagen voor alle laboratoria hoger in 2007. Het percentage 'hoogrisico' uitslagen van het VUmc is het hoogst. De enige gegevens over het percentage zwangeren dat kiest voor vervolgdagnostiek is afkomstig van het VUmc. Deze getallen zijn op dit moment nog niet openbaar.



**Figuur 2. Overzicht landelijk aantal eerstetrimester-combinatietesten (voor zover beschikbaar)**

Noot:

Met dank aan de vertegenwoordigers van de regionale laboratoria ( Prof. Dr. G. Sturk (AMC), Prof. Dr. R. Blankenstein (VUmc), Dr. D. Teltingh (Rijnstate, Arnhem), Dr. A. Muller-Kobold-Plaat (Universitair Medisch Centrum Groningen), Dr. Y de Rijke (StAR-Rotterdam), Dr. P. Menheere (Maastricht Universitair Medisch Centrum), Dr R. Triepels (Elisabeth ziekenhuis-Tilburg) en Dr. C. Doelman (Medisch Centrum Twente-Enschede) voor het aanleveren van de gegevens voor Figuur 2 en Tabel 1.

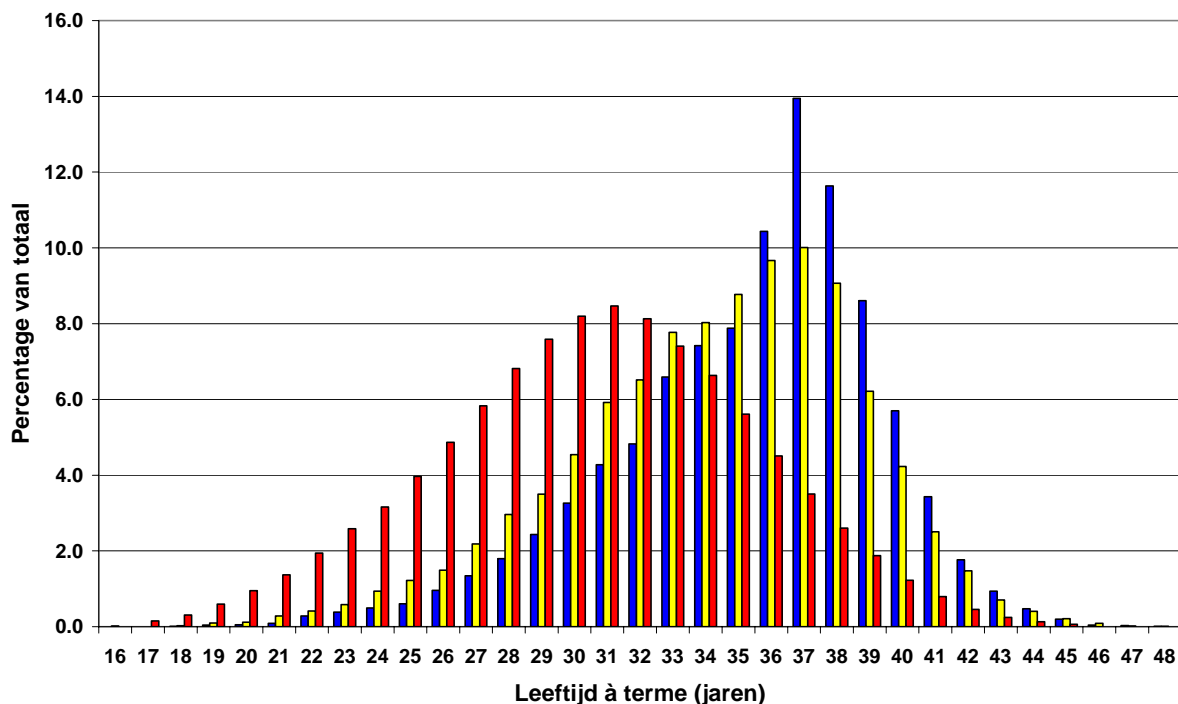
**Tabel 1. Overzicht percentage gecombineerde kansen per laboratorium en percentage hoogrisico-uitslagen**

|        | Percentage gecombineerde kansen 2006 | Percentage gecombineerde kansen 2007 | Percentage hoog risico 2006 | Percentage hoog risico 2007 |
|--------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| AMC    | zie noot                             | 22.7                                 | zie noot                    | 4.1                         |
| VUmc   | 100.0                                | 100.0                                | 6.3                         | 7.3                         |
| Arnhem | 41.4                                 | 38.2                                 | 3.6                         | 6.2                         |
| RIVM   | 69.5                                 | 78.2                                 | 4.5                         | 5.9                         |

Noot: Het laboratorium van het AMC was in 2006 nog niet actief als screeninglaboratorium

### 3.2 Leeftijdsverdeling

Het verschil in de leeftijdsverdeling van de zwangeren voor wie in de tweede helft van 2004 of in 2007 een eerstetrimester-combinatietest werd aangevraagd is weergegeven in Figuur 3. De mediane maternale leeftijd à terme in 2004 was voor alle aanvragers 35,7 jaar (range: 15-48 jaar). De mediane leeftijd van de aanvragen in 2007 was 34,4. In 2005 en 2006 waren de mediane leeftijden respectievelijk 34,7 en 34,3 jaar. Gedurende de jaren heeft dus een verschuiving plaatsgevonden van de leeftijd van zwangeren die een eerstetrimester-combinatietest laten uitvoeren. Ter illustratie is in Figuur 3 de leeftijdsverdeling in 2006 van alle zwangeren in Nederland opgenomen (bron: CBS). De mediane maternale leeftijd à terme van deze populatie was 31 jaar.



**Figuur 3. Leeftijdsverdeling van zwangeren voor wie een eerstetrimester-combinatietest is uitgevoerd bij het RIVM in 2004 (blauw) en in 2007 (geel)**

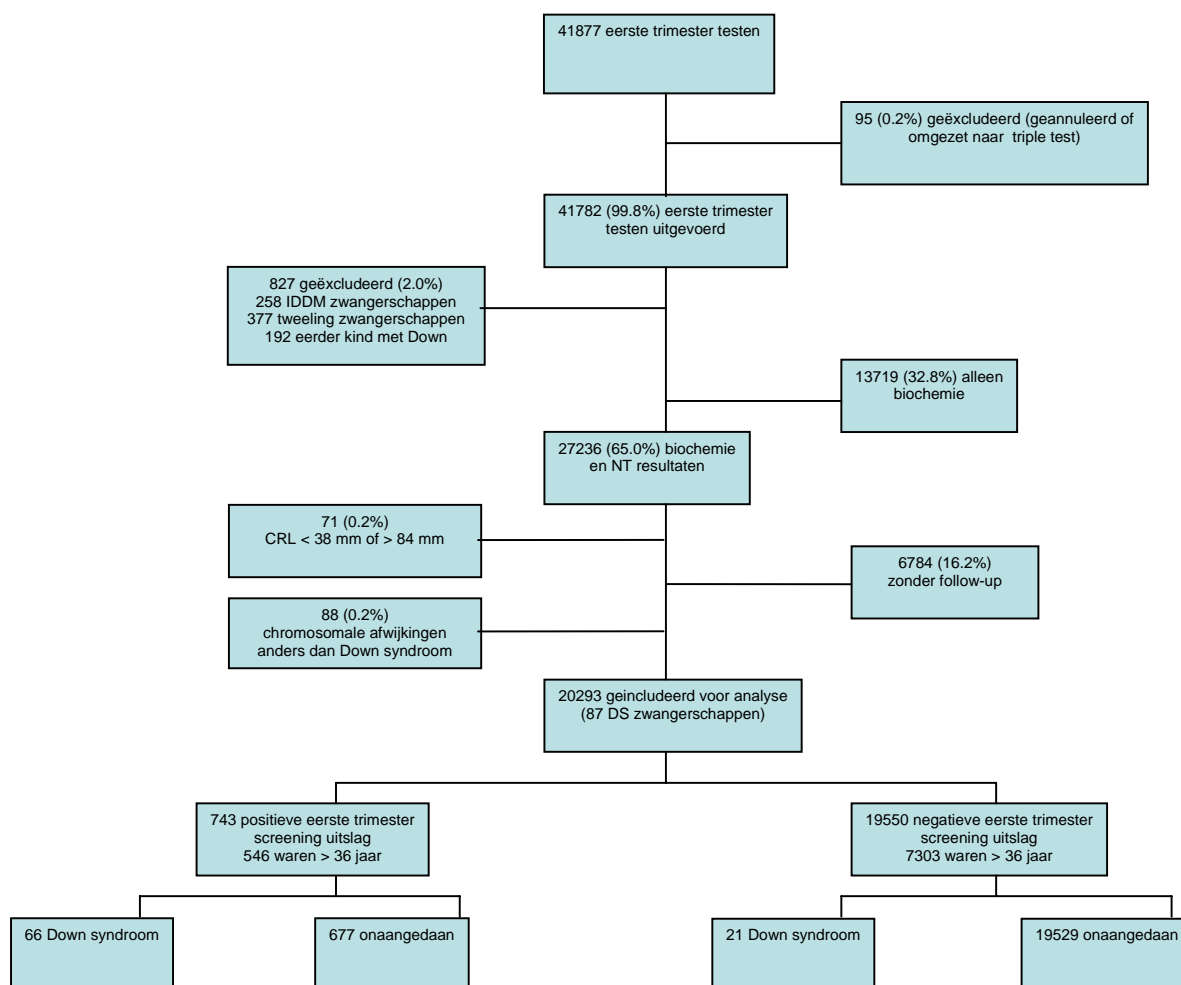
Weergegeven is de maternale leeftijd à terme. Ter illustratie is in rood de normale leeftijdsverdeling van zwangeren in Nederland van 2006 ook weergegeven (bron: CBS)

### 3.3 Overzicht eerstetrimester-combinatietestaanvragen

Van de 41877 eerstetrimester-combinatietestaanvragen tussen mei 2004 en juli 2006 zijn er 41782 uitgevoerd en 95 geannuleerd of omgezet in een triple test. Van deze 41782 testen zijn 13719 testen niet in de epidemiologische analyse terechtgekomen, 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 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 6784 zwangerschappen is geen follow-up bekend, deels omdat geen toestemming



voor het opvragen van post-partum was gegeven, deels omdat geen post-partumgegevens teruggestuurd zijn. Uiteindelijk resteerden 20293 testen voor de epidemiologische analyse (Figuur 3).

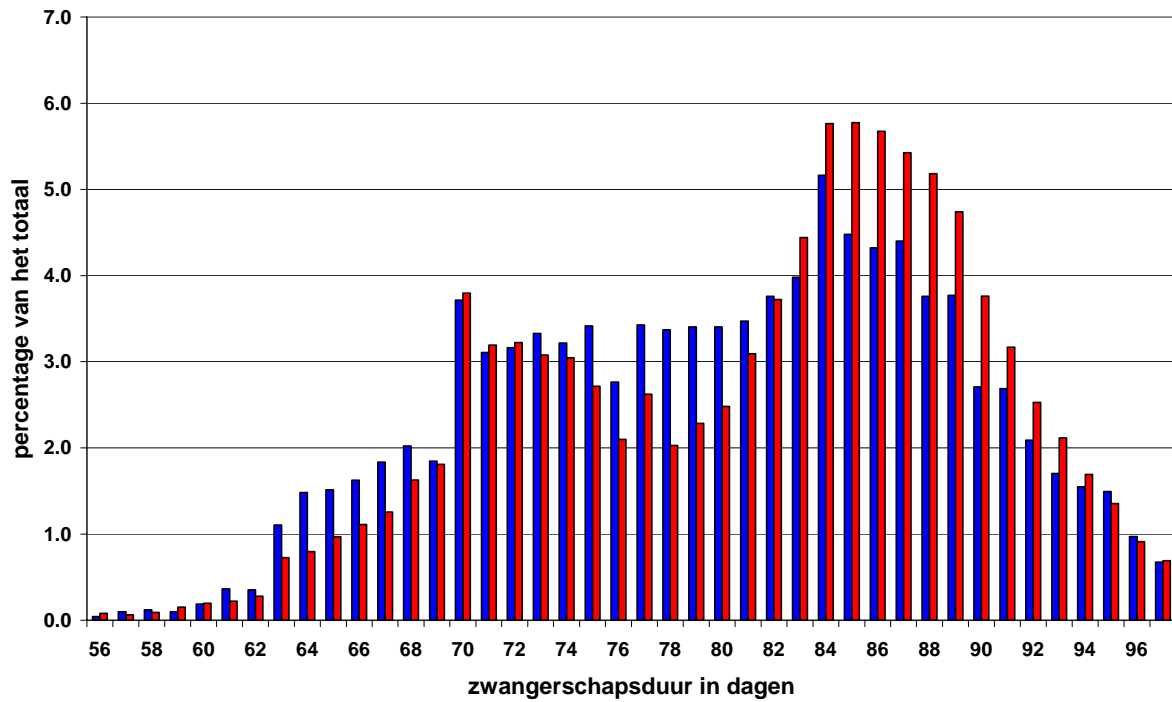


Figuur 4. Flowchart met een overzicht van het aantal aanvragen voor een eerste trimestertest tussen mei 2004 en juli 2006

### 3.4 Zwangerschapsduur op het moment van bloedafname

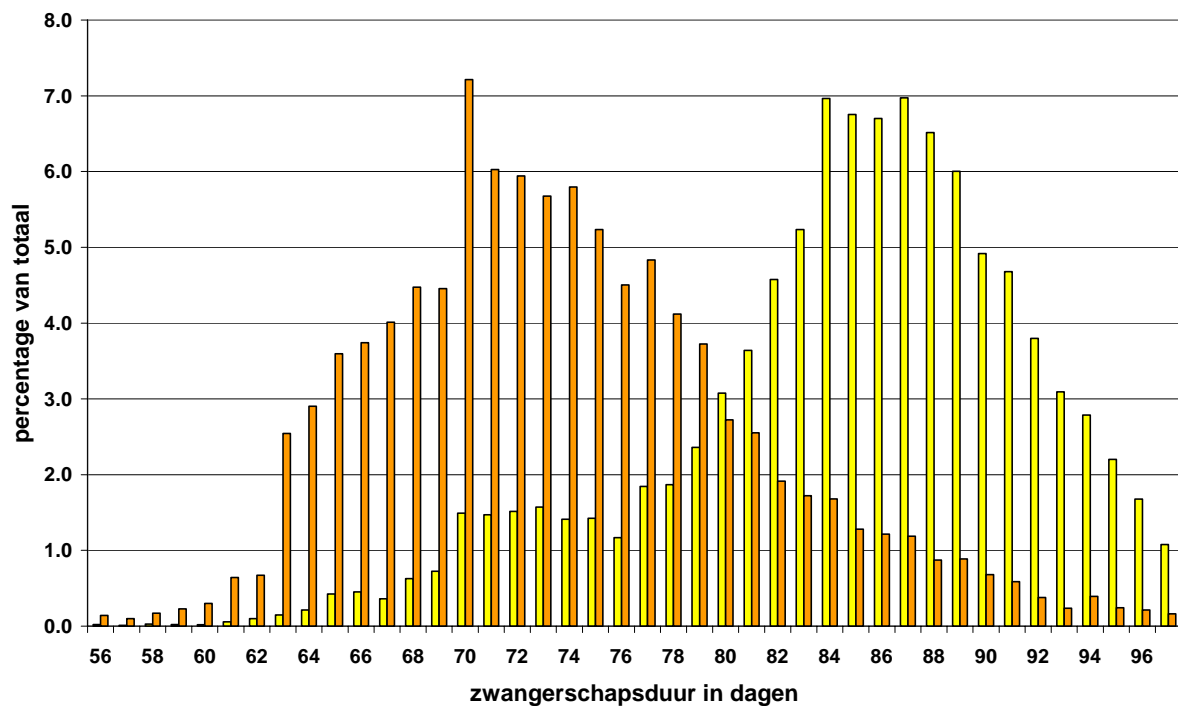
In Figuur 5 is de verdeling weergegeven van de zwangerschapsduur op het moment van bloedafname van alle eerstetrimester-combinatietestaanvragen tussen 56 en 98 dagen zwangerschap in de tweede helft van 2004 (blauw) en in 2007 (rood). De mediane zwangerschapsduur bij bloedafname van alle eerstetrimester-combinatietestaanvragen in 2004 was 11,4 (8,0-13,6) weken. In 2007 was deze mediaan 11,6 weken. In 2005 en 2006 waren de medianen vergelijkbaar, namelijk 12,0 en 11,5 weken zwangerschap.

Figuur 5, waar onderscheid is gemaakt tussen de aanvragen met een gecombineerde kans (dus met NT-meting) en een niet gecombineerde kans, laat een duidelijk verschil in mediane zwangerschapsduur zien in de twee groepen. De medianen van deze groepen zijn 12,2 weken voor de gecombineerde en 10,6 weken voor de niet-gecombineerde aanvragen.



Figuur 5. Verdeling zwangerschapsduur aanvragen eerstetrimester-combinatietest in de tweede helft van 2004 (blauw) en in 2007(rood)

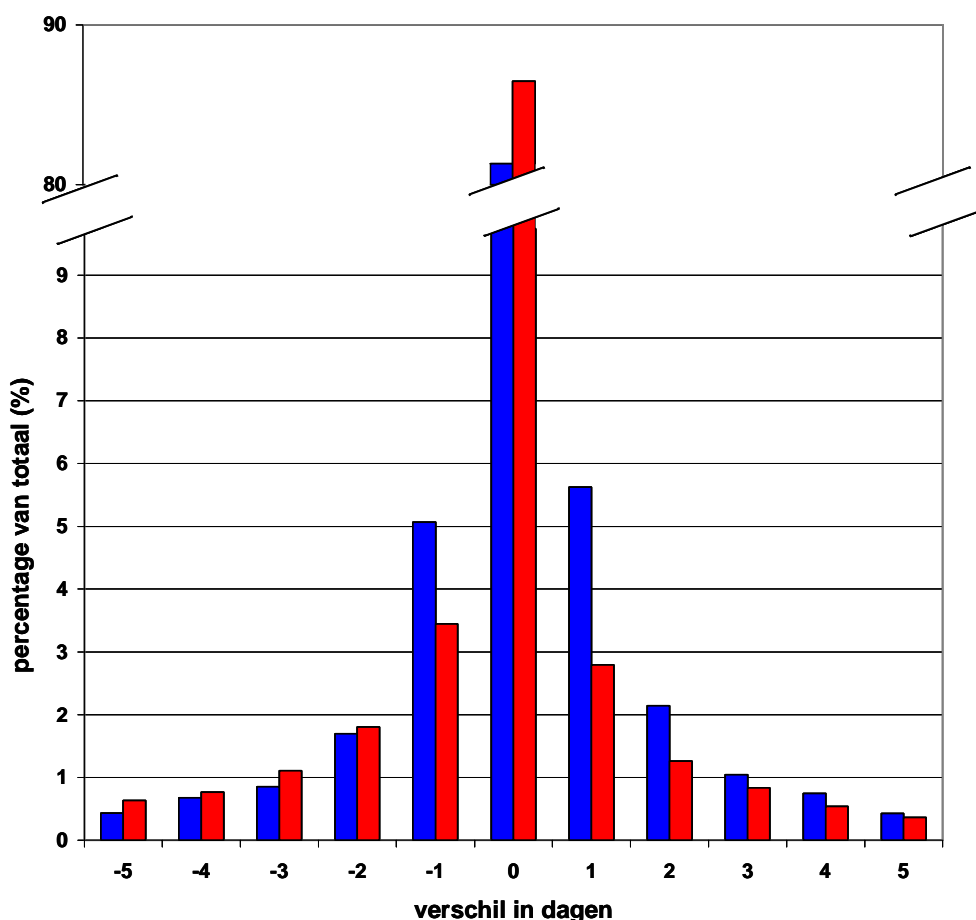
De zwangerschapsduur is de zwangerschapsduur zoals opgegeven door de aanvrager



**Figuur 6. Verdeling zwangerschapsduur bij bloedafname van de zwangeren die een eerste trimester-combinatie test hebben aangevraagd in de rapportageperiode**

Deze verdeling is opgesplitst in de aanvragen waarbij wel (oranje) en waarbij geen (geel) gecombineerde test door het RIVM is uitgevoerd

Bij de aanvraag werd naast de zwangerschapsduur bij bloedafname ook naar de LM en echogegevens gevraagd. In de periode mei 2004 – september 2007 werd in 97% van de aanvragen dat soort gegevens daadwerkelijk meegestuurd. Figuur 7 geeft de verdeling weer van het verschil tussen de opgegeven zwangerschapsduur en de zwangerschapsduur op basis van de LM (blauw) of echogegevens (rood). In 86% van de aanvragen waarvan ook de zwangerschapsduur op basis van een termijnecho was meegestuurd, was er geen verschil tussen opgegeven zwangerschapsduur en echo. In 81% van de aanvragen waarvan ook de zwangerschapsduur op basis van de LM was meegestuurd, was er geen verschil tussen opgegeven zwangerschapsduur en LM. In sommige gevallen, bij zowel echo als LM, was er sprake van verschillen tot 10 dagen.

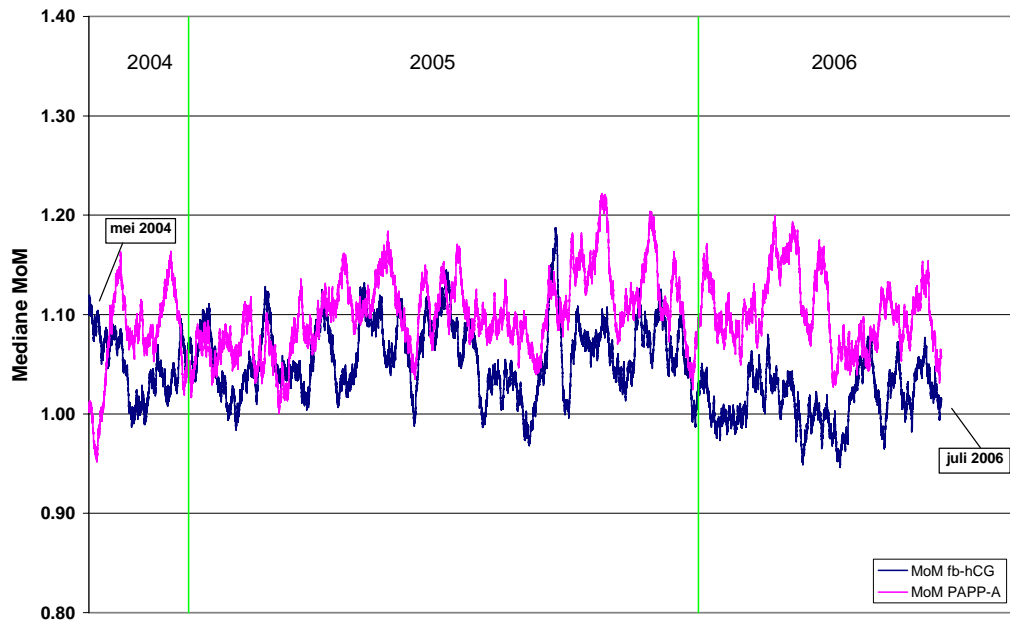


Figuur 7. Verschil tussen opgegeven zwangerschapsduur bij bloedafname en zwangerschapsduur berekend met LM (blauw) of termijnecho (rood) voor de periode mei 2004 – juli 2006

In 2-4% van de gevallen was de afwijking groter dan vijf dagen

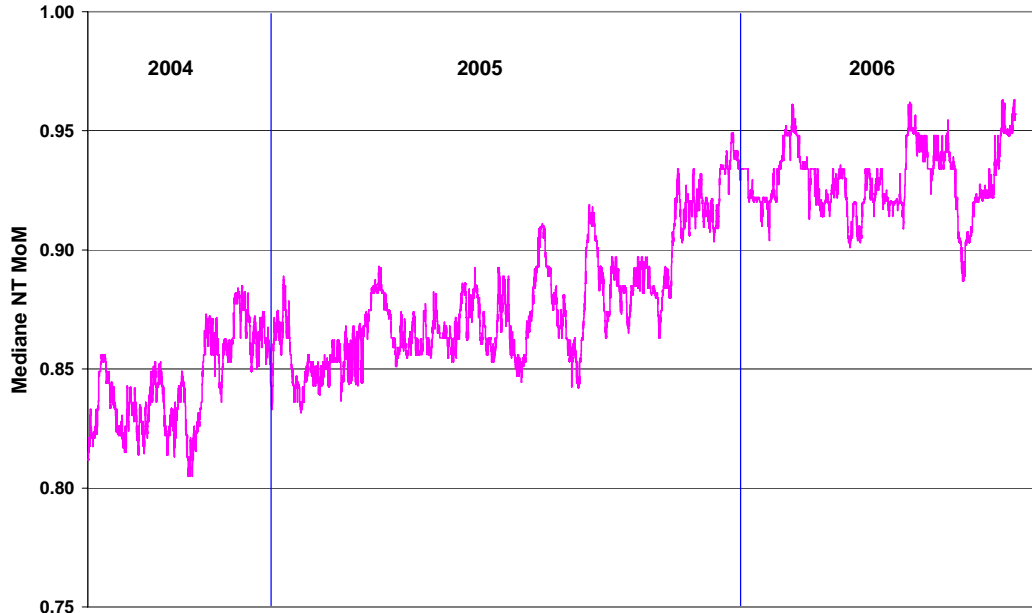
### 3.5 Mediane MoM en verdeling MoM

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 in de periode mei 2004 – juli 2006 (Figuur 8). Het mediane maternale gewicht was 67 kg. De mediane gewichtsgecorrigeerde MoM (met bijbehorende 5<sup>e</sup> en 95<sup>e</sup> percentiel) van PAPP-A en  $\beta$ -hCG waren respectievelijk 1,12 (0,39 – 2,94) en 1,03 (0,40 – 2,90). In Figuur 8 is de voortschrijdende mediane MoM van NT-metingen zichtbaar. De mediane NT MoM was 0,89 (0,52 – 1,40). Een duidelijke opwaartse trend in NT MoM is zichtbaar gedurende de rapportageperiode.



**Figuur 8. Voortschrijdende mediane gewichtsgecorrigeerde MoM van PAPP-A en  $\beta$ -hCG voor 500 MoM-metingen**

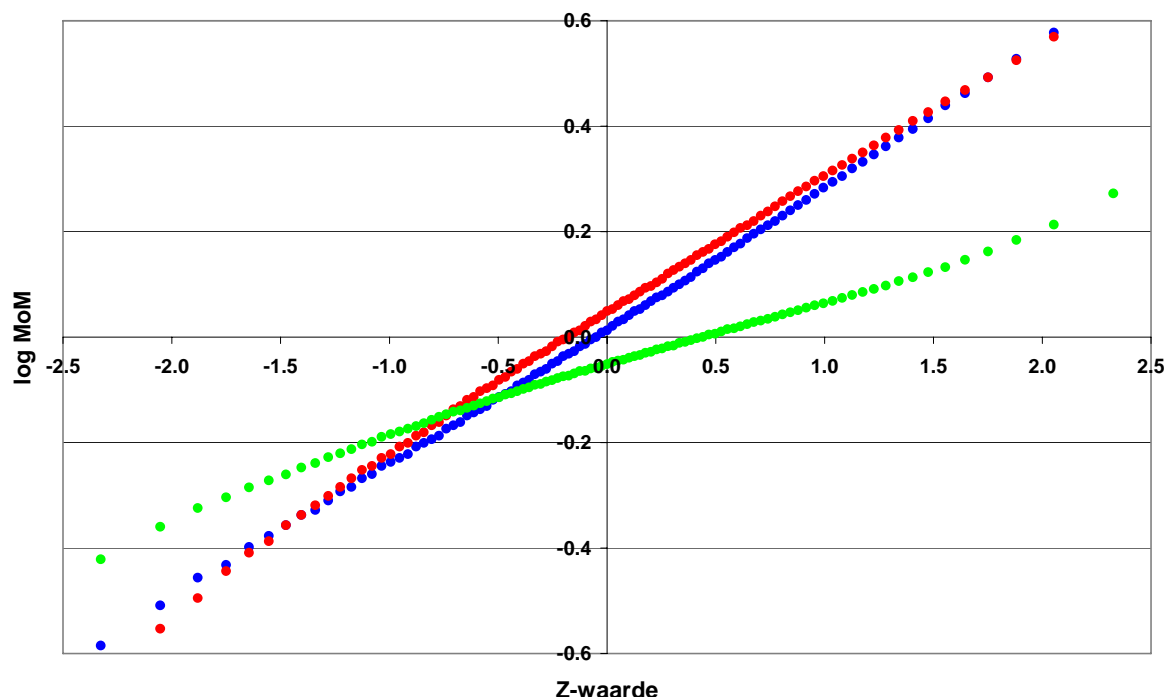
Gegevens zijn afkomstig van normale enkelvoudige zwangerschappen (dus geen IDDM-zwangerschappen en zwangerschappen waarbij sprake was van een eerdere downsyndroomzwangerschap)



**Figuur 9. Voortschrijdende mediane MoM van NT-metingen tussen mei 2004 en juli 2006**

Gegevens zijn afkomstig van normale enkelvoudige zwangerschappen (dus geen IDDM zwangerschappen en zwangerschappen waarbij sprake was van een eerdere downsyndroomzwangerschap)

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 geometrisch 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 10 is de verdeling van de MoM in de periode mei 2004 – juli 2006 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 0,05, voor  $\beta$ -hCG MoM 0,01 en voor NT MoM 0,05. De afwijking van de  $\beta$ -hCG MoM ligt binnen acceptabele grenzen. De afwijkingen van de NT en PAPP-A grafiek zijn onacceptabel groot.



**Figuur 10. 'Probability plot' van de verdeling van de PAPP-A en  $\beta$ -hCG MoM en NT MoM (in log MoM)**

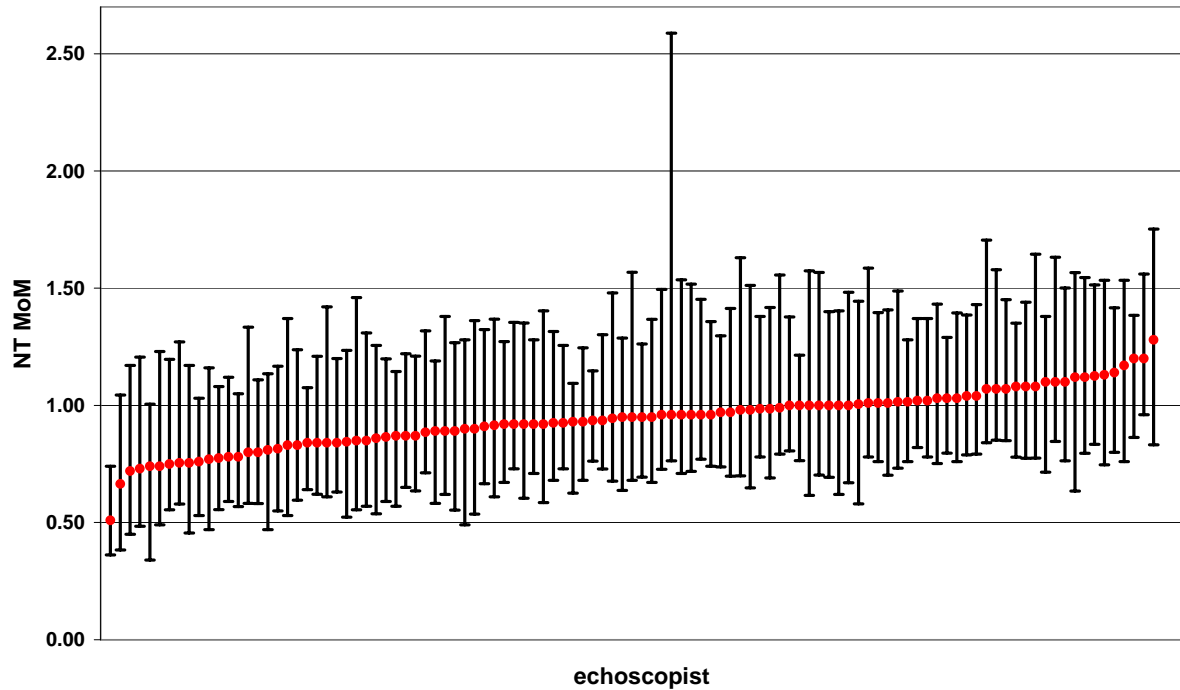
PAPP-A en  $\beta$ -hCG MoM en NT MoM waren afkomstig van normale enkelvoudige zwangerschappen (dus geen IDDM, eerdere downsyndroom of tweelingzwangerschappen) in de rapportageperiode. (rood: PAPP-A; blauw:  $\beta$ -hCG; groen: NT)

Vanwege de opvallende trend in MoM NT in deze rapportageperiode (zie Figuur 9), is in meer detail onderzoek gedaan naar de NT-metingen in Nederland.

Van 98 echoscopisten, die allen meer dan 25 aanvragen in de periode 2005 - 2006 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 11 staan de resultaten voor deze echoscopisten. De figuur laat zien dat 46% van de echoscopisten niet aan het criterium voor een correcte NT-meting voldoen.

NT-metingen van veel echoscopisten liggen onder de FMF-curve. Echoscopisten met een FMF-licentie presteren duidelijk beter dan echoscopisten zonder een dergelijke licentie.

De mediane NT MoM van alle echoscopisten was 0,94 (0,74 – 1,13). Voor FMF-gecertificeerde echoscopisten was deze 0,98 (0,84 – 1,14) tegen 0,91 (0,74 – 1,12) van de niet-gecertificeerde echoscopisten.



Figuur 11. Mediane NT MoM (rood) en bijbehorende spreiding (zwart) voor 98 echoscopisten met meer dan 25 NT-metingen per jaar gedurende de periode januari 2005 – december 2006

### 3.6 MoM bij zwangeren met IDDM en bij tweelingzwangerschappen

In Tabel 2 zijn de mediane MoM van IDDM-zwangerschappen voor PAPP-A en  $\beta$ -hCG weergegeven. De mediane MoMmen zijn bij IDDM-zwangerschappen ongeveer gelijk aan die van normale zwangerschappen. De mediane MoM van tweelingzwangerschappen uit de rapportageperiode staat eveneens weergegeven in Tabel 2. De mediane PAPP-A en  $\beta$ -hCG MoM van de tweelingzwangerschappen uit de onderzochte populatie zijn ongeveer twee keer zo hoog als bij enkelvoudige zwangerschappen.

**Tabel 2. Mediane MoM (5-95 percentiel) van IDDM- en tweeling-zwangerschappen, vergeleken met enkelvoudige zwangerschappen**

|                          | <b>n</b> | <b>MoM PAPP-A</b> | <b>MoM fβ-hCG</b> |
|--------------------------|----------|-------------------|-------------------|
| Normale zwangerschappen  | 40955    | 1,12 (0,39-2,94)  | 1,03 (0,40-2,90)  |
| Diabetes zwangerschappen | 258      | 1,08 (0,25-2,63)  | 1,03 (0,37-3,54)  |
| Tweeling zwangerschappen | 377      | 2,32 (0,81-5,50)  | 1,96 (0,67-4,61)  |

### 3.7 Epidemiologische analyse

In Tabel 3 staan de resultaten van de epidemiologische analyse van de eerstetrimester-combinatietest. Van 75% van de aanvragen van mei 2004 – juli 2006 werd de uitkomst van de zwangerschap ontvangen. 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 3,3% (677/20293) van de gevallen en in 75,9% (66/87) van de downsyndroomzwangerschappen groter dan of gelijk aan 1 in 250. De positief voorspellende waarde uitgedrukt als ‘odds’ (OAPR) was 1 in 10.

Eenentwintig downsyndroomfoetussen 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 triploidie weergegeven. Een lage PAPP-A MoM, eventueel in combinatie met een lage fβ-hCG MoM en verhoogde NT MoM kunnen 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 en bij ongeveer de helft was er sprake van een verdikte nekpliooi. Voor de trisomie 13 en triploidie zwangerschappen geldt hetzelfde.



**Tabel 3. Kengetallen eerstetrimester-combinatietest**

| <b>Mei 2004 – Juli 2006</b>                                    |                                      |
|--|--------------------------------------|
| Aantal eerstetrimester-combinatietesten voor downsyndroom      | 20381<br>(20.293 + 88; zie Figuur 2) |
| Aantal downsyndroomzwangerschappen                             | 87                                   |
| Aantal opgespoorde downsyndroomzwangerschappen                 | 66                                   |
| Aantal trisomie 18 zwangerschappen                             | 24                                   |
| Aantal trisomie 13 zwangerschappen                             | 10                                   |
| Aantal triploïdie zwangerschappen                              | 4                                    |
| Percentage correct voorspelde downsyndroomzwangerschappen (DR) | 75,9                                 |
| Aantal fout positief downsyndroom (FPR)                        | 677                                  |
| Percentage FPR   | 3,3                                  |
| Positief voorspellende waarde                                  | 8,9                                  |
| Positief voorspellende waarde uitgedrukt als 'odds' (OAPR)     | 1:10                                 |
| 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-partumgegevens zijn ontvangen.

## 4 Discussie

Dit is het tweede rapport over de eerstetrimester-combinatietest, zoals uitgevoerd bij het RIVM, over de periode mei 2004 – juli 2006.

### **Deelname aan de eerstetrimester-combinatietest**

In Nederland hebben inmiddels (medio 2008) 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 nog sprake van negen laboratoria. Het totaal aantal testen heeft zich in 2007 gestabiliseerd op een niveau van circa 43000. Door regionale herverdeling is het aantal analyses van het laboratorium van het RIVM licht gedaald. De deelname aan de combinatietest is landelijk 23%. Verwacht was een percentage van tussen de 30 en 40%. De oorzaak van het verschil tussen verwachting en reële aantallen vergt nader onderzoek.

De Nederlandse populatie zwangere vrouwen behoort tot de oudste van Europa (Statistical Office of the European Communities, 2005). Daarom kiezen relatief oude zwangeren voor een eerstetrimester-combinatietest voor downsyndroom. Omdat sinds een aantal jaren zwangeren onder de 36 jaar ook geïnformeerd mogen (en vanaf 2007 zelfs moeten) worden over de mogelijkheden van prenatale testen is het niet verrassend dat de mediane leeftijd in de rapportageperiode daalde.

### **Compleetheid van de gegevensset**

In deze periode zijn van 41877 zwangeren de serummonsters voor de eerstetrimester-combinatietest bepaald en daarvan zijn er 21584 (52%) niet in de analyse opgenomen. Van een aanmerkelijk deel hiervan 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 behoorlijk verlies van data voor de epidemiologische analyse (Figuur 4). Er zijn verschillende oorzaken voor het ontbreken van volledige testresultaten en zwangerschapsuitkomsten. Hoewel er geen reden is om aan te nemen dat de resultaten in de groep die niet in de epidemiologische analyse zijn meegenomen sterk zullen afwijken, is nader onderzoek op dit punt wel van belang. Onderzoek in de toekomst zal zich richten op het meer compleet krijgen van de gegevensset.

### **Gecombineerde kansberekening: vanuit het laboratorium of op de plek van de NT-meting**

Er zijn landelijk grote verschillen in de logistiek van de kansberekening. Er zijn laboratoria die in meerderheid gecombineerde kansen rapporteren (Tabel 1; laboratoria VUmc en RIVM) maar ook laboratoria die dat in minderheid doen (laboratoria AMC en Rijnstate Arnhem) of helemaal niet (laboratoria Medisch Spectrum Twente, Enschede, en StAR, Rotterdam). Een voordeel van deze benadering is dat zij mogelijk maakt dat de eindgebruiker de FMF-software kan gebruiken. Een nadeel is dat het laboratorium geen volledige dataset heeft (van een gedeelte van de analyses ontbreken op laboratoriumniveau de gegevens van de NT-meting). Dat bemoeilijkt de evaluatie van de combinatietest. In de toekomst zal geïnvesteerd worden in het volledig krijgen van de dataset op laboratoriumniveau, bijvoorbeeld door een systeem van terugrapportage van de NT-meting door de FMF gebruikers.

### **Verdeling zwangerschapsduur**

Het grootste deel van de aanvragen wordt gedaan tussen 10,0 en 13,0 weken zwangerschap. Opvallende pieken zijn te zien bij een zwangerschapsduur van ongeveer 10 en 12 weken. Wanneer alle aanvragen in twee groepen worden verdeeld, namelijk de aanvragen die wel in de epidemiologische analyse en de aanvragen die niet in de analyse zijn terechtgekomen, zien we twee aparte verdelingen. De aanvragen die niet in de analyse zijn terechtgekomen blijken voornamelijk afkomstig te zijn van centra waar eerst bloed werd afgenomen en de NT-meting werd uitgevoerd als de serumuitslag bekend was, voor een lokaal berekende gecombineerde kans. De

aanvragen die wel in de analyse zijn terechtgekomen blijken grotendeels afkomstig te zijn van centra waar bloedafname en NT-meting op dezelfde dag wordt gedaan. Het tijdstip in de zwangerschap waarop de parameters worden gemeten heeft geen invloed op de prestatie van de eerstetrimester-combinatietest (Cuckle en Arbuzova, 2004). Toch is het verschil tussen de twee groepen zodanig groot dat data-analyse van beide zinvol lijkt. Deze analyse wordt echter bemoeilijkt door de in de vorige paragraaf genoemde problematiek - van veel van de analyses waarvoor vroeg in de zwangerschap een bloedafname is gedaan zijn de NT-gegevens niet beschikbaar.

### **Bepaling zwangerschapsduur op het moment van bloedafname**

De bepaling van de zwangerschapsduur door de echoscopisch gemeten kruin-stuitlengte (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 (Koornstra en Exalto, 1991; Tunón et al., 2000). Toch worden beide methoden veelvuldig gebruikt (Figuur 7), wat kan leiden tot een onjuist geschatte zwangerschapsduur. Voor de kansbepaling op downsyndroom van een individuele zwangere kan een onjuist geschatte zwangerschapsduur leiden tot een onterechte 'hoogrisico'- of 'geen hoogrisico'-uitkomst (Rahim et al., 2002; Benn et al., 1997). Voor de kansbepaling is het daarom wellicht beter om de waarden van PAPP-A en  $\beta$ -hCG niet te normaliseren ten opzichte van de zwangerschapsduur, maar ten opzichte van de CRL. Hierdoor worden de onnauwkeurigheden als gevolg van de omrekening van CRL naar zwangerschapsduur vermeden.

### **Betekenis afwijking mediane MoM NT en PAPP-A voor kansbepaling**

Uit Figuur 8 blijkt dat gedurende de rapportageperiode fluctuaties in de mediane PAPP-A en  $\beta$ -hCG MoM hebben plaatsgevonden, waarbij met name PAPP-A meer dan 10% fluctueert. De mediane MoM dient circa 1,0 te zijn. Deze liggen in deze rapportageperiode voor beide serummarkers hoger. De door het RIVM gehanteerde (arbitraire) norm voor bijstelling is 0,9-1,1. De afwijking van de  $\beta$ -hCG MoM ligt binnen acceptabele grenzen. De afwijkingen van de PAPP-A grafiek is onacceptabel groot. Uit Figuur 10 is af te leiden dat de MoM van PAPP-A en  $\beta$ -hCG gedurende de rapportageperiode wel Gaussiaans ('normaal') verdeeld waren. Op basis van deze analyses kan geconcludeerd worden dat een aanpassing van de PAPP-A mediaan noodzakelijk is voor het kansbepalingsprogramma. Op basis van literatuurgegevens zou dat, in termen van DR, een verbetering kunnen opleveren van circa 2% (Nix et al., 2007). Niet uitgesloten is dat in de toekomst de grenzen voor de mediane MoM op basis van kennis en ervaring worden verfijnd, bijvoorbeeld tot 0,95-1,05.

De NT-meting is een betrouwbare parameter voor downsyndroomscreening wanneer deze goed wordt uitgevoerd. De mediane NT MoM is ten opzichte van de vorige rapportage verbeterd, maar ligt in deze rapportageperiode nog steeds te laag (0,89). Een opvallend gegeven is desondanks de grote toename van NT MoM gedurende de rapportageperiode. Deze stijgt van 0,80 in 2004 naar 0,93 in 2006 (figuur 9). Dit heeft wellicht te maken met het gestructureerde kwaliteitsbewakingsprogramma dat door het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CVB) is vastgesteld en de toegenomen aandacht voor deze kwaliteitsbewaking.

Kwaliteitsbewaking van de uitvoering van de NT-meting is een belangrijk aspect binnen het screeningsprogramma. De betrouwbaarheid hiervan is afhankelijk van de kwaliteit van echoapparatuur enerzijds en de ervaring en deskundigheid van echoscopisten anderzijds (Modelprotocol NVOG). In samenwerking met de beroepsverenigingen heeft het CVB een aantal kwaliteitseisen opgesteld. Een echoscopist dient minimaal 150 NT-metingen per jaar te verrichten en daarnaast een erkende opleiding hebben verkregen door middel van een certificaat van de Fetal Medicine Foundation (FMF) of een andere, door de beroepsgroep geaccrediteerde opleiding. Naast deze voorwaarden wordt de kwaliteit van de NT-meting ook bewaakt op het uitvoerende aspect.

Figuur 11 geeft de mediane MoM waarden en spreiding van NT-metingen van individuele echoscopisten weer. Een groot deel van deze echoscopisten voldoet niet aan bovengenoemde kwaliteitseisen. De mediane MoM is over het algemeen te laag (gemiddeld 0,94) en de spreiding (5-95 percentiel) te groot (>0,7). Het aantal

metingen dat een echoscopist verricht lijkt niet bij te dragen aan een betere kwaliteit NT-metingen (data niet weergegeven).

#### **Prestatie van de eerstetrimester-combinatietest**

Van alle gerapporteerde foetussen met downsyndroom (n=87) werden er 66 voorspeld (76%) met een combinatie van serummarkers, NT-metingen en leeftijd moeder bij een FPR van 3.3%. In de vorige rapportage was dit nog respectievelijk 71% en 4.7%. Dit betekent dat de prestatie van de test marginaal verbeterd is. Een oorzaak hiervan zou kunnen zijn dat de mediane NT MoM omhoog gegaan is en daarom dichterbij de doelwaarde van 1,0 komt.

#### **Bijzondere zwangerschappen (IDDM, tweelingzwangerschappen, trisomie 13, trisomie 18)**

Er is weinig bekend over de invloed van IDDM op de eerste trimester serummarkers PAPP-A en  $\beta$ -hCG (Spencer et al., 2005; Pedersen et al., 1998). Eerdere studies beschreven voor beide markers in IDDM-zwangerschappen lagere MoM in vergelijking met eenlingzwangerschappen, maar deze verschilden niet statistisch significant (Spencer, 2005). In de huidige praktijk wordt niet standaard gecorrigeerd voor IDDM. In deze rapportageperiode is, in tegenstelling tot de vorige rapportage, geen significant verschil gevonden in de serummarker MoM van IDDM- en normale zwangerschappen.

Bij tweelingzwangerschappen is de mediane MoM ongeveer twee maal zo hoog als in eenlingzwangerschappen. De bevindingen in dit rapport ondersteunen het toepassen van de huidige, in de praktijk gebruikte, correctiefactoren.

De parameters voor de serumtest kunnen ook gebruikt worden voor de detectie van trisomie 13 en trisomie 18. Beide trisomieën zijn geassocieerd met verlaagde maternale serum PAPP-A en  $\beta$ -hCG MoM en vaak een verhoogde NT (Tul et al., 1999; Spencer et al., 2000). De serumtest kan mogelijk ook gebruikt worden om foetussen met triploïdie te detecteren doordat ook deze genetische afwijking is geassocieerd met zeer lage maternale serum  $\beta$ -hCG en PAPP-A (Yaron et al., 2004). Vanwege de hoge NT zouden trisomie 13 en 18 ook met de kansbepaling op downsyndroom opgespoord kunnen worden. In deze analyse bleek echter dat de NT in de praktijk lang niet altijd verhoogd is, waardoor er geen hoog-risico-uitslag wordt gerapporteerd. Met een alternatieve kansberekening in de huidige software kunnen trisomie 13 en 18 wel gedetecteerd worden. In december 2007 is vanuit het Centraal Orgaan Prenatale Screening besloten een aanvullende vergunning in de zin van de WBO aan te vragen voor de screening op trisomie 13 en 18 met de eerstetrimester-combinatietest. Het aantal in dit rapport gepresenteerde casussen is ondersteunend voor de urgentie van deze introductie.

## 5 Aanbevelingen

Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CVB) en het Centraal Orgaan Prenatale Screening, verantwoordelijk voor de coördinatie van de downsyndroomscreening, hebben kwaliteitseisen vastgesteld voor het verrichten van NT-metingen. Deze eisen richten zich vooral op opleiding en ervaring van echoscopisten. Verbetering van de uitvoering van NT-metingen door het nauwkeurig volgen van deze landelijke kwaliteitseisen kan de DR voor downsyndroom met de eerstetrimester-combinatietest verbeteren (Monni et al., 1997; Wapner et al., 2003).

Zoals hier gepresenteerd is de kwaliteit van de NT-metingen verbeterd, wat terug te zien is in een betere prestatie van de eerste trimester test met hogere DR en lagere FPR. Een significante verbetering kan ook worden verwacht bij een betere instelling van de medianen voor de biochemische parameters (PAPP-A en  $\beta$ -hCG), wat volgens de hier gepresenteerde resultaten nodig is. Daarnaast kan standaardisering van de bepaling van de zwangerschapsduur bij bloedafname de prestatie van het screeningsprogramma verbeteren. Het is bekend dat individuele aanvragers in Nederland de zwangerschapsduur bij bloedafname bepalen door de LM, termijnecho, of een combinatie van beiden (bijvoorbeeld LM, tenzij de echo meer dan zeven dagen afwijkt, dan wordt de zwangerschapsduur opgegeven op grond van de echo). Het bepalen van de zwangerschapsduur bij bloedafname uitsluitend op grond van een termijnecho 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 is het noodzakelijk om alle gegevens over de zwangerschap en de follow-up centraal (landelijk) te organiseren en te registreren. Ook de centralisatie van kansbepalingssoftware is belangrijk voor een betrouwbare evaluatie van de screeningstest op landelijk niveau.

Op dit moment lopen er verscheidene lijnen in toepassingsgericht wetenschappelijk onderzoek binnen het RIVM. Deze onderzoeken richten zich op het vinden van nieuwe markers, het beter gebruiken van bestaande markers en het zoeken naar betere technieken en platforms. Dit alles met als doel de prestatie van de eerstetrimester-combinatietest in het huidige screeningsprogramma te optimaliseren.

## **Literatuur**

- Benn PA, Borgida A, Horne D, Briganti S, Collins R, Rodis JF. (1997) Down syndrome and neural tube defect screening: The value of using gestational age by ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*; 176 : 1056-61
- Bishop JC, Dunstan FD, Nix AB. (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' (2004) van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal (kenmerk CZ/IZ-2612095)
- Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. (1987) Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol*; 94: 387-402.
- Cuckle HS and Arbutovska S (2004) Multimarker serum screening for chromosomal abnormalities. In: Milunsky A (Ed.) *Genetic Disorders and the Fetus; Diagnosis, Prevention, and Treatment*. Baltimore, Johns Hopkins University Press; 795-835
- Gezondheidsraad (2001): Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routineecho-scopie. Den Haag: Gezondheidsraad; publicatie nr 2001/11
- Koornstra G, Exalto N. (1991) Echografie in het eerste trimester van de zwangerschap prognostisch waardevol. *Ned Tijdschr Geneesk*; 135(47): 2231-34
- Modelprotocol 'Nekplooi-meting (Nuchal Translucency, NT-meting)'. (2005) Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M. Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome. (1997) *Lancet*; 29; 350(9091): 1631
- Nix B, Wright D, Baker A. (2007) The impact of bias in MoM values on patient risk and screening performance for Down syndrome. *Prenat Diagn*; 27: 840-5
- Pedersen JF, Sorensen S, Molsted-Pedersen L. (1998) Serum levels of human placental lactogen, pregnancy-associated plasma protein A and endometrial secretory protein PP14 in first trimester of diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 77: 155-8.
- Rahim RR, Cuckle HS, Sehmi IK, Jones RG. (2002) Compromise ultrasound dating policy in maternal serum screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*; 22(13): 1181-84
- Schielen PCJI, van Veldhuizen H, Loeber JG. (2007) A new screening organization for Down's syndrome and other congenital abnormalities in the Netherlands. *DSNews*.; 27-8
- Schielen PCJI, van Leeuwen M, Elvers LH, Loeber JG. Down syndroom kansbepaling met de eerstetrimester-combinatietest 2002-2004. RIVM rapport 230024001/2007
- Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AW, H Nicolaidis K. (2000) Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn*; 20: 411-6

- Spencer K, Cicero S, Atzei A, Otigbah C, Nicolaides KH. (2005) The influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn*; 25: 927
- Statistical Office of the European Communities. Population and Social conditions, Mean age of women at child bearing. 2002-data, <http://epp.eurostat.cec.eu.int>. opgevraagd 12.10.2005
- Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides K. (1999) Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn*; 19: 1035-42
- Tunón K, Eik-Nes SH, Grøttum P, Von Düring V, Kahn JA. (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: 41-6
- Van Vugt JMG, Stoutenbeek Ph, Emanuel MH, Wladimirhoff JW. (2003) Echoscopie in de verloskunde en gynaecologie. Elsevier Gezondheidszorg
- Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, Platt L, Mahoney M, Johnson A, Hogge WA, Wilson RD, Mohide P, Hershey D, Krantz D, Zachary J, Snijders R, Greene N, Sabbagha R, MacGregor S, Hill L, Gagnon A, Hallahan T and Jackson L. (2003) First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med*; 349: 1405-13.
- Yaron Y, Ochshorn Y, Tsabari S, Shira AB. (2004) First-trimester nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A can detect triploidy and determine the parental origin. *Prenat Diagn*; 24: 445-50.

## 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 teveel 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 | 19529                  | 21           | 19550 |
|                | Hoge kans      | 677                    | 66           | 743   |
|                |                | 20206                  | 87           | 20293 |

|   |                              |      |
|---|------------------------------|------|
| Percentage onterecht ‘hoogrisico’ (False positive rate (FPR)) | $(677 / 20206) \times 100$   | 3,3  |
| Percentage terecht ‘hoogrisico’ (Detection Rate (DR))         | $(66 / 87) \times 100$       | 75,9 |
| Positief voorspellende waarde                                 | $(66 / 743) \times 100$      | 8,9  |
| Negatief voorspellende waarde                                 | $(19529 / 19550) \times 100$ | 99,9 |
| Odds of being affected given a positive result (OAPR)         | 1:(677 / 66)                 | 1:10 |



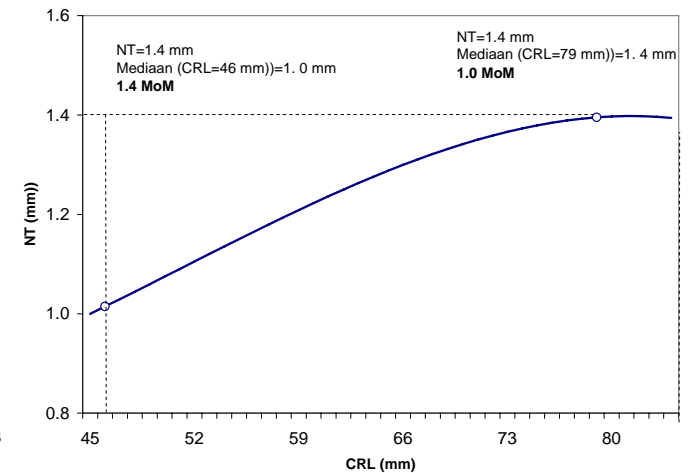
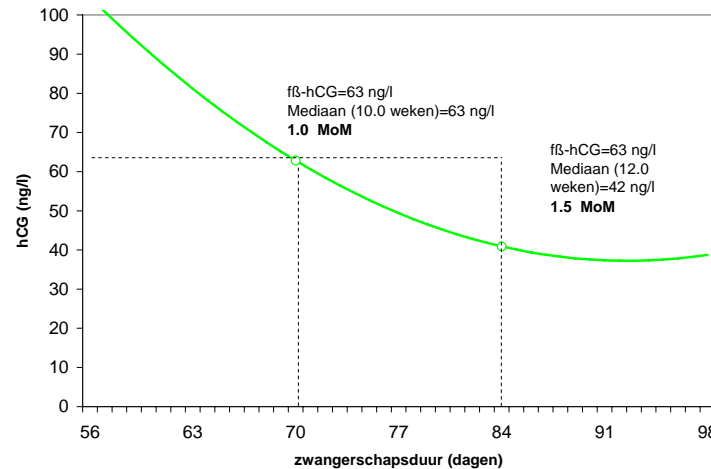
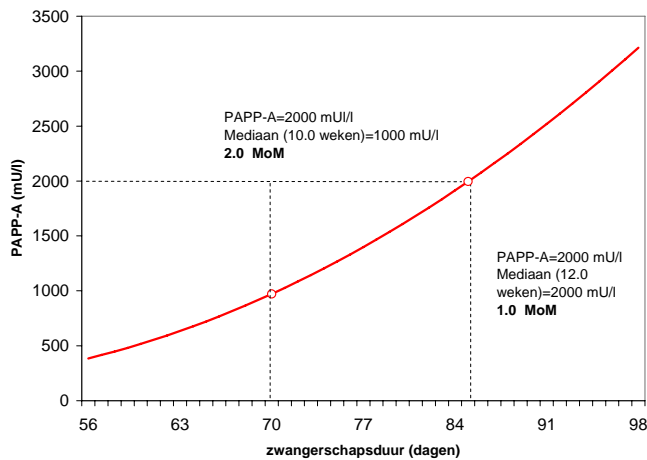
## Bijlage 2 Principe berekening kansbepaling

### 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-combinatietest parameters gecombineerd met het leeftijdsrisico van de zwangere tot een finale downsyndroomkansbepaling. Hieronder worden de drie stappen nader toegelicht.

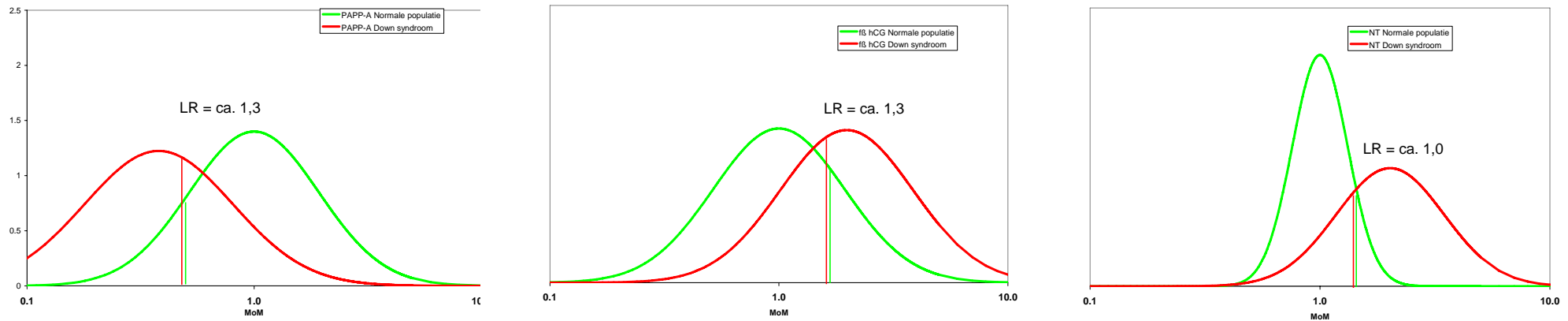
### Van concentratie naar MoM (minimaliseren invloed zwangerschapsduur op hoogte eerstetrimester-combinatietest parameters):

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  $\beta$ -hCG bepalingen en NT-metingen. Een individuele 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 10 weken is die 2,0 MoM, bij 12 weken 1,0 MoM. Door het ver-'MoM'-men worden de screeningsparameters genormaliseerd voor de zwangerschapsduur.



**Van MoM naar LR (omzetten eerstetrimester-combinatietest concentratie 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 fβ-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 circa 35 jaar heeft een leeftijdskans à terme (aan 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 de leeftijdskans, als een ‘odds ratio’ geschreven (dus als ‘1:p’), vermenigvuldigd met de LR voor de eerste trimester test parameters;

$$1,3 \text{ (LR-PAPP-A)} \times 1,3 \text{ (LR-f}\beta\text{-hCG)} \times 1,0 \text{ (LR-NT)} \times 1:425 = 1,7 : 425 \approx 1:425/2,1 \approx 1:250$$

## Bijlage 3 Eerstetrimester-combinatietest/post-partumformulier



Rijkinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

Ruimte voor uw labnr./referentiecoda

Ruimte gereserveerd voor RIVM-monstercode

### 1e trimester serum test

Down syndroom

Gegevens zwangere:

Aanvrager: gynaecoloog / verloskundige / arts

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

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

**Post partum gegevens (over de afloop van de zwangerschap) zijn van vitaal belang voor validatie van de 1e 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:    -    - 20

Zwangerschapduur bij bloedafname:    weken    dagen **(ALTIJD INVULLEN!)**

bepaald op basis van:  LM dd.    -    - 20

echo dd.    -    - 20 op datum echo    weken    dagen

**Gegevens die van invloed (kunnen) zijn op de risicoberekening**

- Gewicht zwangere    kg
- Nekplooiemeting uitgevoerd 

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| Nee                      | Ja                       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

 zo ja: dd:    -    - 20  
   mm CRL    mm
- Zwangere met insuline-afhankelijke diabetes
- Meerlingzwangerschap   zo ja: hoeveel
- Eerder zwanger van kind met:
  - Down syndroom, niet-erfelijk
  - Down syndroom, erfelijk
  - Andere (erfelijke) afwijkingen in de familie   zo ja: welke:
- Vaginaal bloedverlies   zo ja: dd:    -    - 20
- Gebruik geneesmiddelen   zo ja: welke:
- Roken   zo ja:    sigaretten/dag
- Etnische achtergrond  Kaukasisch (blank)  Negroid/Afrikaans  Oriëntaals
- Anders, nl

BP-F136 N13M3 02

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

Zijn hier uw naam, adres en geboortedatum ingevuld?

Retoursadres 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

**Post partum formulier (over de uitkomst van de 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           -  -  2 0

Gewicht bij geboorte           gram

Meerlingzwangerschap           nee           ja          zo ja: hoeveel

Geslacht          jongen / meisje (doorhalen wat niet van toepassing is)

Chromosomale afwijkingen           geen           Down syndroom (trisomie chromosoom 21)  
     anders, nl.

Andere aangeboren afwijkingen           nl.

Overige bijzonderheden betreffende zwangerschap, bevalling en/of kind

Ik wil geen post partum gegevens verstrekken, omdat

**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 1e trimester serum test te waarborgen. Daarnaast worden de gegevens gebruikt voor de beantwoording van met de 1e 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 1e 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 Behandelingen 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 Downsyndroom cases

| Casus | Zwangerschapsduur | Leeftijd à terme | MoM PAPP-A | MoM fβ-hCG | MoM NT | Kans (1 in) |
|-------|-------------------|------------------|------------|------------|--------|-------------|
| 1     | 12.3              | 38               | 0.92       | 3.51       | 3.18   | 10          |
| 2     | 12.6              | 42               | 0.90       | 4.46       | 3.07   | 10          |
| 3     | 12.0              | 36               | 0.20       | 0.72       | 2.79   | 10          |
| z     | 12.1              | 32               | 0.90       | 5.78       | 3.61   | 10          |
| 5     | 10.5              | 40               | 0.28       | 0.94       | 3.18   | 10          |
| 6     | 12.5              | 35               | 1.52       | 3.24       | 3.41   | 10          |
| 7     | 12.5              | 41               | 0.59       | 3.89       | 1.76   | 10          |
| 8     | 13.3              | 38               | 0.69       | 2.34       | 2.08   | 10          |
| 9     | 9.4               | 37               | 0.06       | 1.21       | 1.53   | 10          |
| 10    | 11.5              | 29               | 0.98       | 0.79       | 3.18   | 10          |
| 11    | 10.5              | 28               | 1.58       | 1.80       | 6.90   | 10          |
| 12    | 10.2              | 43               | 0.22       | 2.16       | 1.52   | 10          |
| 13    | 11.6              | 44               | 0.23       | 1.17       | 2.91   | 10          |
| 14    | 13.0              | 45               | 0.86       | 1.49       | 3.05   | 10          |
| 15    | 12.5              | 40               | 0.14       | 1.45       | 1.56   | 10          |
| 16    | 12.2              | 31               | 0.68       | 2.53       | 3.14   | 10          |
| 17    | 11.1              | 33               | 0.62       | 3.37       | 2.04   | 10          |
| 18    | 11.1              | 38               | 0.35       | 5.78       | 2.34   | 10          |
| 19    | 12.0              | 37               | 0.33       | 5.28       | 1.84   | 10          |
| 20    | 12.2              | 35               | 0.72       | 1.44       | 4.48   | 10          |
| 21    | 10.0              | 23               | 0.26       | 0.75       | 2.99   | 10          |
| 22    | 11.1              | 40               | 0.12       | 0.71       | 1.69   | 10          |
| 23    | 12.4              | 39               | 0.27       | 3.48       | 1.66   | 10          |
| 24    | 10.0              | 41               | 0.09       | 2.19       | 0.45   | 10          |
| 25    | 10.0              | 38               | 0.13       | 3.31       | 1.78   | 10          |
| 26    | 10.0              | 37               | 0.42       | 0.78       | 2.45   | 10          |
| 27    | 12.6              | 30               | 0.65       | 0.73       | 3.60   | 10          |
| 28    | 13.0              | 37               | 0.90       | 2.70       | 2.71   | 10          |
| 29    | 13.4              | 45               | 0.49       | 1.36       | 3.23   | 10          |
| 30    | 10.2              | 41               | 0.25       | 1.69       | 1.26   | 20          |
| 31    | 12.0              | 40               | 0.34       | 1.68       | 1.62   | 20          |
| 32    | 11.5              | 37               | 0.71       | 1.74       | 2.00   | 20          |
| 33    | 11.6              | 39               | 0.26       | 1.23       | 1.56   | 20          |
| 34    | 12.0              | 34               | 0.36       | 1.23       | 2.04   | 20          |
| 35    | 11.4              | 36               | 0.66       | 1.27       | 2.18   | 20          |
| 36    | 13.0              | 31               | 0.59       | 4.66       | 1.80   | 20          |
| 37    | 12.3              | 37               | 0.45       | 0.81       | 2.08   | 20          |
| 38    | 13.0              | 44               | 0.34       | 1.70       | 1.28   | 20          |
| 39    | 12.0              | 21               | 0.51       | 2.12       | 2.05   | 30          |
| 40    | 10.0              | 36               | 0.75       | 2.86       | 1.85   | 30          |
| 41    | 13.1              | 40               | 0.99       | 4.10       | 1.41   | 30          |

| Casus | Zwangerschapsduur | Leeftijd à terme | MoM PAPP-A | MoM fβ-hCG | MoM NT | Kans (1 in) |
|-------|-------------------|------------------|------------|------------|--------|-------------|
| 42    | 12.6              | 33               | 1.92       | 1.25       | 2.40   | 30          |
| 43    | 10.1              | 40               | 0.08       | 0.62       | 1.51   | 30          |
| 44    | 13.2              | 37               | 0.81       | 1.22       | 1.95   | 40          |
| 45    | 12.1              | 39               | 0.77       | 1.22       | 1.81   | 40          |
| 46    | 12.2              | 39               | 0.65       | 1.37       | 1.75   | 40          |
| 47    | 12.2              | 38               | 0.72       | 3.02       | 1.44   | 50          |
| 48    | 11.3              | 37               | 0.49       | 6.45       | 1.03   | 70          |
| 49    | 12.1              | 37               | 0.58       | 1.48       | 1.67   | 70          |
| 50    | 11.6              | 36               | 0.07       | 1.49       | 0.54   | 80          |
| 51    | 12.4              | 38               | 0.42       | 1.82       | 1.41   | 80          |
| 52    | 13.1              | 40               | 0.65       | 3.98       | 0.96   | 90          |
| 53    | 12.5              | 36               | 0.14       | 1.46       | 1.25   | 90          |
| 54    | 12.5              | 36               | 0.60       | 2.43       | 1.45   | 110         |
| 55    | 11.0              | 36               | 0.68       | 3.04       | 1.38   | 110         |
| 56    | 11.3              | 39               | 0.05       | 1.18       | 0.87   | 120         |
| 57    | 10.0              | 40               | 0.75       | 3.97       | 1.04   | 130         |
| 58    | 12.2              | 37               | 0.93       | 2.81       | 1.36   | 160         |
| 59    | 12.1              | 39               | 0.19       | 0.99       | 0.93   | 180         |
| 60    | 10.4              | 36               | 0.65       | 3.91       | 1.17   | 180         |
| 61    | 12.6              | 37               | 0.43       | 3.09       | 0.78   | 190         |
| 62    | 13.2              | 37               | 0.46       | 2.77       | 1.10   | 200         |
| 63    | 12.0              | 40               | 3.08       | 7.74       | 0.60   | 210         |
| 64    | 13.0              | 38               | 3.85       | 2.59       | 1.38   | 220         |
| 65    | 12.6              | 41               | 1.30       | 3.52       | 0.64   | 220         |
| 66    | 11.3              | 35               | 0.34       | 2.25       | 1.02   | 250         |
| 67    | 12.5              | 38               | 1.17       | 2.50       | 1.31   | 260         |
| 68    | 12.2              | 36               | 0.27       | 1.84       | 0.84   | 270         |
| 69    | 12.5              | 35               | 0.84       | 4.90       | 0.70   | 390         |
| 70    | 12.2              | 36               | 0.97       | 3.07       | 0.93   | 620         |
| 71    | 12.2              | 32               | 0.94       | 3.51       | 1.14   | 680         |
| 72    | 12.1              | 35               | 0.91       | 2.68       | 1.06   | 810         |
| 73    | 12.6              | 31               | 0.21       | 1.19       | 0.97   | 820         |
| 74    | 13.0              | 32               | 1.04       | 3.14       | 1.11   | 840         |
| 75    | 13.1              | 39               | 0.64       | 1.07       | 0.96   | 1100        |
| 76    | 13.2              | 31               | 1.34       | 4.23       | 0.94   | 1200        |
| 77    | 12.0              | 28               | 0.36       | 1.62       | 1.03   | 1400        |
| 78    | 11.1              | 31               | 0.42       | 1.54       | 0.64   | 1600        |
| 79    | 12.2              | 36               | 1.26       | 1.72       | 1.05   | 1800        |
| 80    | 12.6              | 36               | 1.13       | 1.45       | 1.01   | 2700        |
| 81    | 12.1              | 33               | 1.29       | 1.32       | 1.22   | 3300        |
| 82    | 11.5              | 34               | 0.68       | 1.11       | 1.05   | 3400        |
| 83    | 11.4              | 41               | 3.52       | 1.44       | 0.95   | 4000        |
| 84    | 11.0              | 38               | 0.92       | 0.78       | 1.00   | 4900        |
| 85    | 13.4              | 34               | 0.47       | 0.47       | 1.16   | 5200        |
| 86    | 11.6              | 37               | 1.07       | 1.12       | 0.74   | 5800        |
| 87    | 10.3              | 37               | 0.70       | 0.19       | 0.91   | 50000       |

## Bijlage 5 Trisomie 13, 18 en triploïdie cases

| Casus              | Zwangerschapduur | Leeftijd à terme | MoM PAPP-A | MoM fB-hCG | NT MoM | Down risico<br>(1 in) |
|--------------------|------------------|------------------|------------|------------|--------|-----------------------|
| <i>Trisomie 18</i> |                  |                  |            |            |        |                       |
| 1                  | 13,5             | 29               | 0,12       | 0,63       | 3,06   | 10                    |
| 2                  | 10,6             | 40               | 0,22       | 0,18       | 3,11   | 10                    |
| 3                  | 12,0             | 45               | 0,09       | 0,40       | 4,44   | 10                    |
| 4                  | 12,3             | 42               | 0,09       | 0,25       | 2,34   | 10                    |
| 5                  | 10,3             | 36               | 0,34       | 0,32       | 4,34   | 10                    |
| 6                  | 12,1             | 40               | 0,16       | 0,36       | 1,84   | 30                    |
| 7                  | 12,1             | 30               | 0,67       | 0,34       | 2,69   | 40                    |
| 8                  | 13,0             | 36               | 0,20       | 0,38       | 1,85   | 60                    |
| 9                  | 12,4             | 35               | 0,13       | 0,13       | 1,88   | 240                   |
| 10                 | 11,5             | 38               | 0,33       | 0,12       | 1,77   | 420                   |
| 11                 | 12,2             | 42               | 0,16       | 0,11       | 1,07   | 920                   |
| 12                 | 13,5             | 42               | 0,18       | 0,10       | 1,06   | 1300                  |
| 13                 | 11,0             | 42               | 0,34       | 0,18       | 0,51   | 1500                  |
| 14                 | 11,4             | 38               | 0,34       | 0,54       | 0,65   | 1600                  |
| 15                 | 12,0             | 39               | 0,10       | 0,30       | 0,82   | 1600                  |
| 16                 | 11,0             | 41               | 0,22       | 0,13       | 0,79   | 1800                  |
| 17                 | 11,6             | 28               | 0,20       | 0,11       | 1,49   | 2600                  |
| 18                 | 10,3             | 37               | 0,19       | 0,12       | 0,80   | 3300                  |
| 19                 | 11,6             | 41               | 0,47       | 0,32       | 1,00   | 3500                  |
| 20                 | 13,4             | 36               | 0,08       | 0,02       | 0,56   | 4700                  |
| 21                 | 11,4             | 45               | 1,14       | 0,14       | 0,70   | 12800                 |
| 22                 | 13,3             | 34               | 0,07       | 0,18       | 0,71   | 13400                 |
| 23                 | 13,1             | 33               | 0,25       | 0,08       | 0,57   | 14400                 |
| 24                 | 12,1             | 29               | 0,12       | 0,13       | 0,70   | 19300                 |
| <i>Trisomie 13</i> |                  |                  |            |            |        |                       |
| 1                  | 13,0             | 37               | 0,05       | 0,83       | 2,40   | 10                    |
| 2                  | 12,5             | 39               | 0,22       | 1,04       | 1,87   | 10                    |
| 3                  | 12,5             | 32               | 0,63       | 1,83       | 2,22   | 10                    |
| 4                  | 11,1             | 36               | 0,26       | 0,81       | 3,01   | 10                    |
| 5                  | 11,1             | 42               | 0,29       | 0,40       | 2,13   | 10                    |
| 6                  | 9,0              | 37               | 0,51       | 0,53       | 4,34   | 10                    |
| 7                  | 12,6             | 41               | 0,15       | 0,91       | 1,05   | 130                   |
| 8                  | 11,3             | 39               | 0,20       | 0,48       | 0,86   | 580                   |
| 9                  | 13,1             | 37               | 2,14       | 1,36       | 0,99   | 2900                  |
| 10                 | 10,4             | 33               | 0,39       | 0,19       | 1,60   | 3700                  |
| <i>Triploïdie</i>  |                  |                  |            |            |        |                       |
| 1                  | 10,5             | 38               | 0,61       | 1,84       | 2,45   | 10                    |
| 2                  | 12,5             | 36               | 0,02       | 0,05       | 2,18   | 50                    |
| 3                  | 13,4             | 40               | 0,04       | 0,30       | 1,26   | 520                   |
| 4                  | 11,0             | 31               | 0,07       | 0,13       | 0,72   | 11900                 |

**RIVM**

Rijksinstituut  
voor Volksgezondheid  
en Milieu

Postbus 1  
3720 BA Bilthoven  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)