



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

**Kwaliteitscontrole parameters van de
Nederlandse Down syndroom
screening laboratoria, 2014-2015**

RIVM Briefrapport 2017-0068
E. Carbo | E. Bom



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Kwaliteitscontrole parameters van de Nederlandse Down syndroom screening laboratoria, 2014-2015

RIVM Briefrapport 2017-0068
E. Carbo|E. Bom

Colofon

© RIVM 2017

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.

DOI 10.21945/RIVM-2017-0068

E. Carbo (auteur), RIVM
E. Bom (auteur), RIVM

Down syndroom screening, referentielaboratorium voor pre- en neonatale screening, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Laboratorium voor infectiezieken onderzoek, diagnostiek en screening, namens de Nederlandse Down syndroom screeningslaboratoria.

Contact:

Erik Bom
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu- Laboratorium voor infectiezieken en screening
Erik.Bom@rivm.nl

Deze kwaliteitsrapportage is uitgevoerd in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, binnen het kwaliteitsbewakingsframework van het Nederlandse Down syndroom screeningsprogramma (RIVM project nummer E/115004/17/DS)

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Kwaliteitsindicatoren van de Nederlandse downsyndroom screening laboratoria 2014-2015

De zogeheten combinatietesten die zeven Nederlandse screeningslaboratoria op downsyndroom uitvoerden voldeden in 2014 en 2015 in het algemeen aan de kwaliteitseisen. Dit blijkt uit een evaluatie van het RIVM. Hiermee wordt voldaan aan de opdracht van het ministerie van VWS aan het RIVM om de kwaliteit van de combinatietest te laten bewaken.

De screening op het syndroom van Down is sinds 1 januari 2007 voor iedereen beschikbaar in een landelijk screeningsprogramma. Later is hieraan de screening op de syndromen van Edwards en Patau toegevoegd. Voor de screening worden de concentraties van een hormoon en een eiwit gemeten via een bloedtest en wordt een nekpluimeting via een echo bij de foetus uitgevoerd.

In 2014 zijn in totaal 58955 screeningstests uitgevoerd en in 2015 60422; daarmee liet 33,0 procent (2014) en 34,7 procent (2015) van de zwangeren een combinatie test uitvoeren. Dat is iets meer dan in 2009-2013. Het percentage binnen de verschillende leeftijdscategorieën laat door de jaren heen een verandering zien: vrouwen onder de 36 jaar lieten in 2015 relatief vaker een test uitvoeren dan voorheen, terwijl vrouwen van boven de 36 jaar dat in 2015 relatief minder vaak deden. Dit is mogelijk te verklaren doordat sinds 2015 de test voor vrouwen boven de 36 jaar niet meer in het basispakket van de zorgverzekering valt.

De laboratoria voeren alle bloedanalyses uit. De kansberekening op basis van die bloedanalyse kan óf door het laboratorium óf door een deel van de echocentra in Nederland worden uitgevoerd. Bij de laboratoria heeft de kansberekening in 2015 voor 46 procent van de totaal afgenomen combinatietesten plaatsgevonden. Voor de evaluatie van de kwaliteitsindicatoren waren alleen de gegevens over de kansberekening van de laboratoria beschikbaar.

De leeftijd waarop de test in 2015 het meest frequent wordt afgenomen varieert van 31,4 tot 32,9 jaar tussen de laboratoria. Het aantal zwangeren dat volgens de screeningstest een verhoogde kans heeft op een kind met het syndroom van Down ligt bij alle laboratoria tussen de 4,0 en 5,9 procent. Deze verschillen ontstaan onder andere doordat de gemiddelde leeftijd van zwangeren die voor deze screeningstests kiezen per regio iets verschilt.

Kernwoorden: screening laboratorium, kwaliteitsborging, Down syndroom screening, 1e trimester combinatietest.

Synopsis

Quality indicators for Down syndrome screening laboratories in the Netherlands, 2014-2015

The so-called 'combined tests' that the seven Dutch screening laboratories carry out for Down syndrome were carried out in line with the quality requirements in 2014 and 2015. These are the findings of an assessment by RIVM. This meets the directive of the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport to ensure the quality of the combined test.

Since 1 January 2007, the screening for Down syndrome has been available to all pregnant women, as part of a national screening programme. The screening for Edwards' syndrome and Patau's syndrome was added to the programme later. The screening is based on the measurements of a particular hormone and protein level, combined with an ultrasound scan measuring nuchal translucency.

A total of 58955 screening tests were carried out in 2014, plus 60422 in 2015, meaning that 33.0 and 34.7 per cent of pregnant women had combined tests carried out in 2014 and 2015 respectively. This is slightly more than in 2009-2013. The breakdown by age category shows changes in the percentages of women taking part: women aged under the age of 36 were having a test carried out more often in 2015 than in 2007-2014, whereas women aged over 36 were doing so less frequently in 2015. This may possibly be explained by the fact that the test has no longer been included since 2015 in the basic health insurance package for women aged over 36.

The laboratories perform all blood analyses. The risk calculation based on the blood analysis may be performed either by the laboratory or by some of the ultrasound scanning centres in the Netherlands. The risk calculations for 46 percent of the total number of combined tests performed in 2015 were done in the laboratories. This evaluation is only based on the probability calculation as performed by the laboratories.

The age at which the test is most frequently carried out in 2015 varies between the laboratories, with median ages ranging from 31.4 to 32.9. The number of pregnant women that have an increased risk of a child with Down syndrome varies slightly per laboratory (between 4.0 and 5.9 per cent). These differences are caused, among other things, by the average age of participating pregnant women, which differs slightly per region.

Keywords: screening laboratory, quality control, Down syndrome screening, 1st trimester combined test.

Inhoudsopgave

Afkortingen – 9

1 Inleiding – 11

2 Onderzoeksmethode – 13

3 Resultaten – 15

3.1 Aantal testen, zwangerschapsduur en maternale leeftijd. – 15

3.2 Percentage 'hoog risico' uitslagen per leeftijdscategorie en per regio. – 18

3.3 Evaluatie van laboratorium parameters. – 23

4 Discussie – 29

5 Conclusies en Aanbevelingen – 31

6 Referenties – 33

Afkortingen

AMC	Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
CT	Eerste trimester combinatietest
DR	Detection rate (detectiepercentage)
f β -hCG	Vrije β -subunit van humaan choriongonadotropine
GA	Gestational age (zwangerschapsduur)
IVF	In vitro fertilisatie
MoM	Multiple-of-the-median (veelvoud van de mediane waarde)
MUMC	Maastricht Universiteit Medisch Centrum
NHS	British National Health Service
NT	Nuchal translucency (nekplooiemeting)
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma proteïne A
Rijnstate	Rijnstate, Arnhem
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SKML	Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek
SPR	Screen positive rate (percentage hoog-risico uitslagen)
StAR	Star Medisch Diagnostisch Centrum, Rotterdam
UKNEQAS	United Kingdom National External Quality Assessment Service
UMCG	Universitair Medisch Centrum Groningen
VUMC	Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

1 Inleiding

Sinds 1 januari 2007 wordt iedere zwangere in Nederland in de gelegenheid gesteld om, indien gewenst, gebruik te maken van de eerste trimester combinatietest (CT). De CT is een niet-invasieve screeningsmethode om de kans te bepalen op drie chromosomale afwijkingen: Down syndroom (trisomie 21; T21), Edwards syndroom (trisomie 18; T18) en Patau syndroom (trisomie 13; T13). De kansberekeningstest is gebaseerd op twee biochemische parameters (pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) en de vrije beta subunit van humaan chorion gonadotrofine (f β -hCG)) in combinatie met een echoscopische nekplooimeting en de maternale leeftijd. Hiertoe vindt de benodigde bloedafname plaats tussen de negende en veertiende week van de zwangerschap, en de nekplooimeting vindt plaats wanneer de foetus een kruin-stuit-lengte heeft van 45-79 mm (vanaf 2016: 45-84 mm).

Als de berekende kans op een trisomie hoger is dan 1 op 200 (bijvoorbeeld 1 op 50) kan met een invasief onderzoek (zoals een vlokentest of vruchtwaterpunctie) worden onderzocht of er inderdaad sprake is van een trisomie. Het wordt aangeraden om deze invasieve onderzoeken na de CT te doen, omdat invasief onderzoek in zeldzame gevallen kan leiden tot een miskraam. Sinds 1 april 2014 wordt bij een verhoogd risico de Niet Invasieve Prenatale Test (NIPT) als extra vervolgonderzoek aangeboden in een studieverband (TRIDENT-1). De NIPT is een prenatale test gebaseerd op foetaal DNA uit het bloed van de moeder.

Om de kwaliteit van de CT te bewaken zijn er kwaliteitscontrolelijnen voor de screeningstest en de laboratoria ontwikkeld vanuit het "Centraal Orgaan" (vanaf juli 2016 Programma Commissie Prenatale screening), het besluitvormend orgaan voor de prenatale screening. Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB-RIVM) is in opdracht van het ministerie van VWS de regiehouder van het screeningsprogramma, en heeft het referentielaboratorium (IDS-RIVM) opdracht gegeven de kwaliteit te bewaken. In dit - in opdracht van het CvB en namens de Nederlandse Down syndroom screeningslaboratoria geschreven - rapport, staan de prestatie indicatoren met betrekking tot de combinatietest van de zeven Nederlandse laboratoria. Dit rapport combineert de gegevens van de jaarlijkse regionale rapporten van de individuele screeningslaboratoria. Met dit jaarrapport wordt voldaan de opdracht om de kwaliteit van de combinatietest te bewaken.

Naast de kwaliteitscontrole van het referentielaboratorium participeren alle Nederlandse laboratoria in een internationaal (UKNEQAS) en een nationaal (SKML) kwaliteitscontrole programma voor de combinatietest. Ook bespreken de laboratoria de prestaties van de individuele laboratoria binnen die programma's en worden jaarlijks de kansbepalingssoftware en de instellingen van de software geëvalueerd.

2 Onderzoeksmethode

Alle zeven laboratoria voeren de combinatietest (CT) uit volgens de landelijke afspraken zoals die zijn vastgelegd door het Centraal Orgaan¹ (vanaf juli 2016 Programma Commissie Prenatale screening).

Binnen het screeningsprogramma wordt de biochemische berekening uniform uitgevoerd door de laboratoria. Om variaties in de werkwijze te minimaliseren wordt in deze laboratoria dezelfde methode gebruikt om in serum PAPP-A en β -hCG concentraties te meten. De totale kansberekening inclusief NT meting kan óf centraal gedaan worden in een laboratorium met Lifecycle 3.2 software (PerkinElmer Life sciences, Turku, Finland) óf perifeer in een van de echocentra met de Fetal Medicine Foundation/Astraia software.

Voor deze kwaliteitsrapportage hebben de zeven screeningslaboratoria hun gegevens tot en met 2015 beschikbaar gesteld. Hiernaast heeft het regionaal centrum SPSNN de perifeer-uitgevoerde berekeningen beschikbaar gesteld.

Deze gegevens zijn gebruikt om uniforme uitvoering van het laboratoriumgedeelte van de eerste trimester combinatietest te controleren en te bewaken.

1

http://rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Preventie_Ziekte_Zorg/dep_seo/ OUD:zRvfPwLZSbWWSQHm7tpBaw/Algemene_kwaliteitseisen_voor_laboratoria/Download/Algemene_kwaliteits_eisen_voor_laboratoria

De Nederlandse screeninglaboratoria zijn:

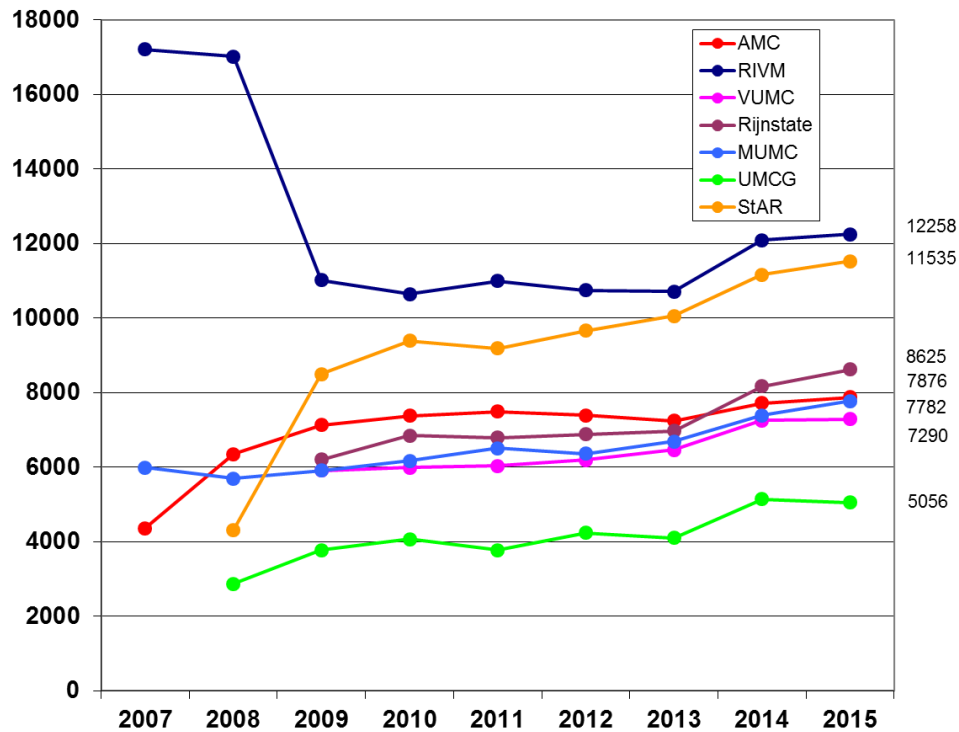
1. Voor de Utrechtse en Leidse regio's (Stichting Prenatale Screening Regio Utrecht (SPSRU) en Regionaal Centrum Prenatale Screening Noordelijk Zuid-Holland (RCPS-NZH)); Referentielaboratorium voor Down syndroom screening, RIVM, Bilthoven (RIVM)
2. Voor een deel van de Amsterdamse regio (Regionaal Centrum voor Prenatale Screening (RCPS)); Klinisch Chemisch laboratorium, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam (VUMC)
3. Voor het overige deel van de Amsterdamse regio (Stichting Prenatale Screening Amsterdam en omstreken (SPSAO)); Klinisch Chemisch laboratorium, Amsterdam University Medical Centre, Amsterdam (AMC)
4. Voor de noordelijke regio (Stichting Prenatale Screening noord Nederland (SPSNN)); Klinisch Chemisch laboratorium, Groningen Universiteit Medisch Centrum, Groningen (UMCG)
5. Voor de oostelijke regio (Stichting Prenatale screening regio Nijmegen (SPN)); Klinisch Chemisch laboratorium, Alysis Zorggroep, Arnhem (Rijnstate)
6. Voor de zuid-westelijke regio (Stichting Prenatale Screening Zuidwest Nederland (SPSZN)); StAR, Medisch Diagnostisch Centrum, Capelle a/d IJssel (StAR)
7. Voor de zuidelijke regio (Maastricht Universitair Medisch Centrum (RCP-MUMC)); Klinisch Chemisch laboratorium, Maastricht Universiteit Medisch Centrum, Maastricht (MUMC) Resultaten

3 Resultaten

3.1 Aantal testen, zwangerschapsduur en maternale leeftijd.

Het totaal aantal testen in 2014 was 58955 en in 2015 was het aantal 60422.

Het aantal geanalyseerde eerste trimester combinatietest monsters per Nederlands laboratorium staat weergegeven in Figuur 1. Sinds 2013 is er een toename van het aantal geanalyseerde monsters per laboratorium.



Figuur 1: Aantal geanalyseerde monsters in de diverse screeningslaboratoria tussen 2007 en 2015.

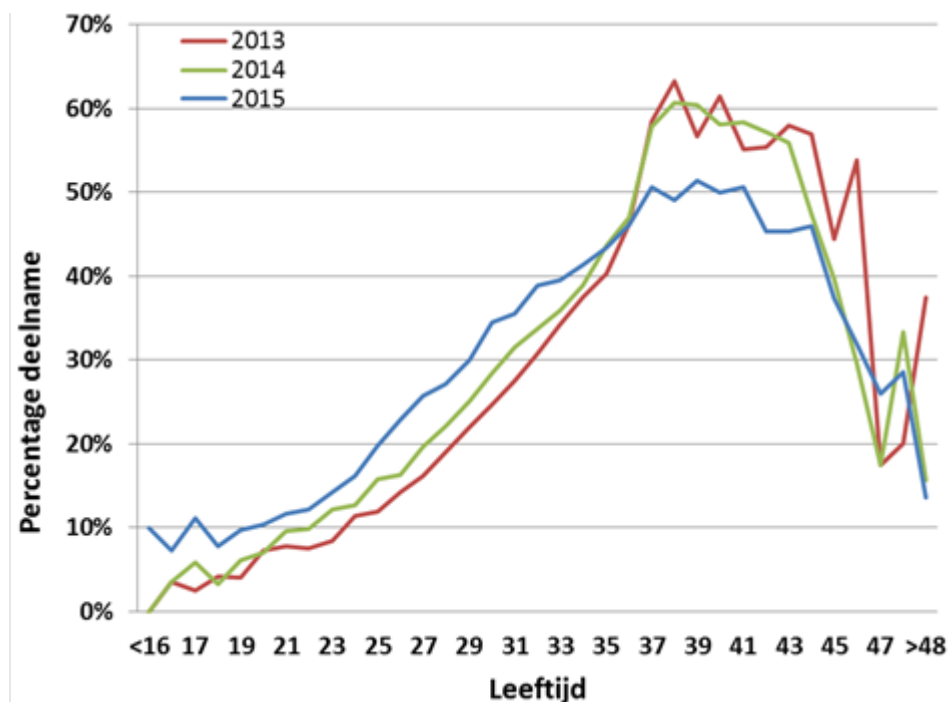
Het deelnamepercentage van het totale aantal zwangere vrouwen in Nederland die kiezen voor een combinatietest was 33,0% in 2014 en 34,7% in 2015.

Dit percentage is gebaseerd op een totaal aantal levendgeborenen geregistreerd bij www.cbs.nl (10/02/2017), met een 2% correctie voor afgebroken zwangerschappen (tabel 1). In tabel 1 staan verder de jaarlijkse percentages tweelingzwangerschappen en eerdere-trisomie zwangerschappen voor 2014 en 2015.

Tabel 1: Gegevens berekening deelnamepercentage, en percentage tweelingzwangerschappen en eerdere-trisomie zwangerschappen.

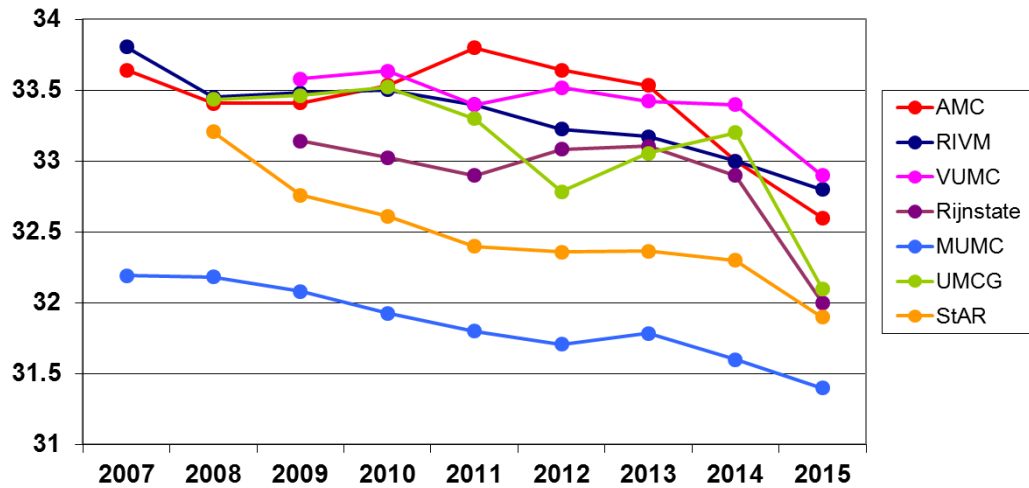
	2014	2015
Levendgeborenen (cbs.nl)	175181	170510
2% correctie afgebroken zwangerschappen	178687	173920
Totaal aantal testen	58955	60422
Deelnamepercentage	33,0	34,7
% tweelingzwangerschappen (range laboratoria)	2,18% (1,4-3,9%)	1,97% (1,6-3,6%)
% eerdere trisomie zwangerschappen (range laboratoria)	0,3% (0,15-0,39%)	0,2% (0,09-0,32%)

Het deelnamepercentage aan de eerste trimester combinatietest varieert met maternale leeftijd en over de jaren (figuur 2). In 2014 was het deelnamepercentage per leeftijdscategorie vergelijkbaar met 2013. Echter, in 2015 is het percentage van vrouwen jonger dan 36 jaar die kiezen voor een CT gestegen en is het percentage vrouwen vanaf 36 jaar oud die kiezen voor een CT gedaald ten opzichte van voorgaande jaren. Deze verschuiving is niet te verklaren door een verandering in één leeftijdscategorie, aangezien de percentages worden berekend op de absolute aantallen zwangeren in elke aparte leeftijdscategorie gebaseerd op totale aantallen zwangeren zoals geregistreerd bij www.cbs.nl (10/02/2017).



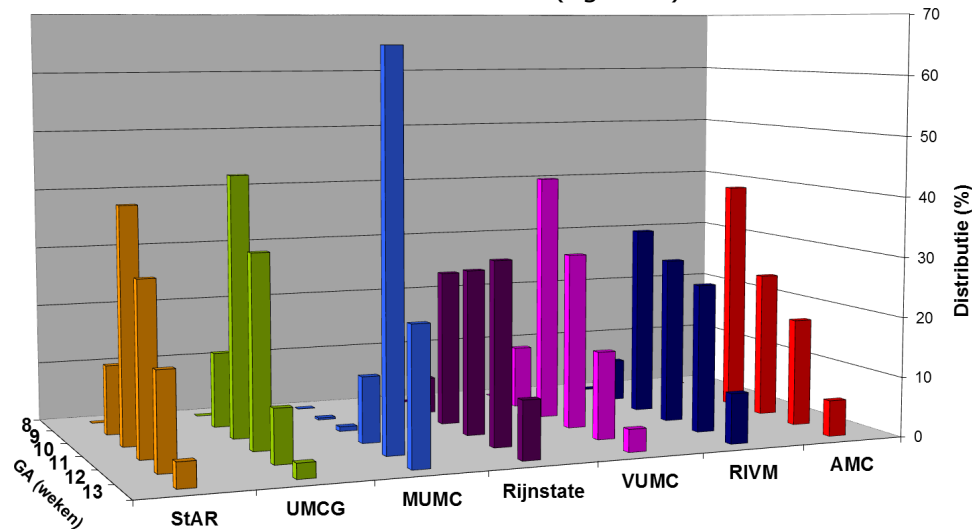
Figuur 2: Percentage deelname combinatietest per maternale leeftijd in 2013, 2014 en 2015.

De mediane leeftijd van zwangeren die een CT ondergingen is uitgesplitst per laboratorium in figuur 3 (range 2015: 31,4-32,9 jaar). Er is een dalende trend waarneembaar in de gemiddelde maternale leeftijd geregistreerd per laboratorium.

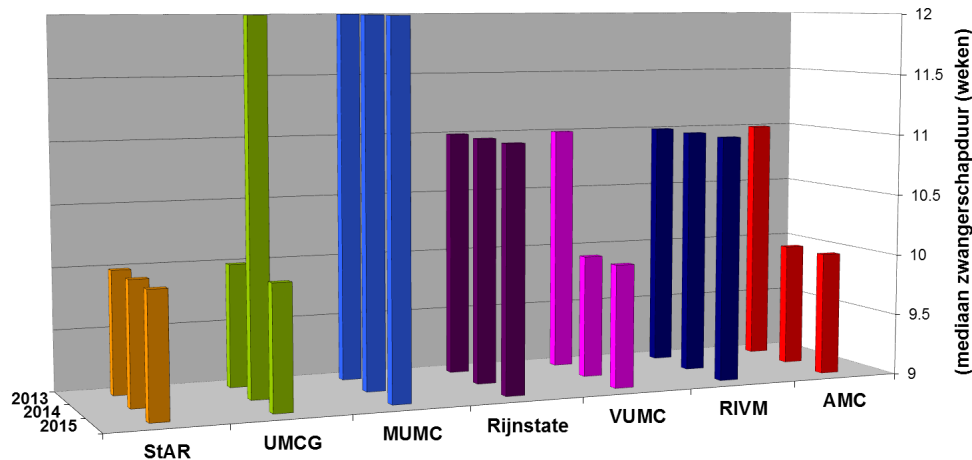


Figuur 3: Mediane maternale leeftijd (op het moment van de test) van vrouwen die een combinatie-test ondergingen in 2007-2015 in de verschillende Nederlandse regio's.

De zwangerschapsduur ten tijde van de bloedafname varieert per laboratorium (figuur 4), maar de mediaan ligt jaarlijks bij elk laboratorium tussen de 10 en 12 weken (figuur 5).



Figuur 4: Verdeling van de zwangerschapsduur in weken op het moment van bloedafname van de verschillende regio's in 2015.



Figuur 5: Mediaan van de zwangerschapsduur in weken op het moment van bloedafname van de verschillende regio's in 2013, 2014 en 2015.

3.2 Percentage 'hoog risico' uitslagen per leeftijdscategorie en per regio.

In Nederland vindt de biochemie berekening plaats in de laboratoria. De totale gecombineerde kans inclusief de nekplooiemeting kan óf in het laboratorium, óf perifeer bij de echoscopist berekend worden. Het laboratorium gebruikt hiervoor de LifeCycle-Elipse software, de perifere berekening gebeurt met Fetal Medicine Foundation/Astraia software. De complete LifeCycle-Elipse kansberekeningen worden door de laboratoria verzameld en verzonden naar het referentielaboratorium ten behoeve van deze evaluatie. De uitslagen die zijn gebaseerd op perifeer uitgevoerde kansberekeningen worden niet terug gerapporteerd aan de laboratoria of aan het referentielaboratorium. In de Groningse regio verzamelt het regionaal centrum (SPSNN) deze gegevens wel en stuurt een dataset aan het referentielaboratorium ten behoeve van dit jaarrapport. Uiteindelijk is 73%, 36% en 10% van de totale kansberekeningen bij respectievelijk het RIVM-, Rijnstate- en AMC-laboratorium berekend, en 100% bij het MUMC en VUMc. Van de StaR regio zijn geen gegevens beschikbaar van de combinatie-test uitslagen omdat deze 100% perifeer berekend worden en er geen terugrapportage plaatsvindt. Daarom zijn voor 6 laboratoria de percentages 'hoog risico' uitslagen bekend voor 10-100% van de uitgevoerde testen.

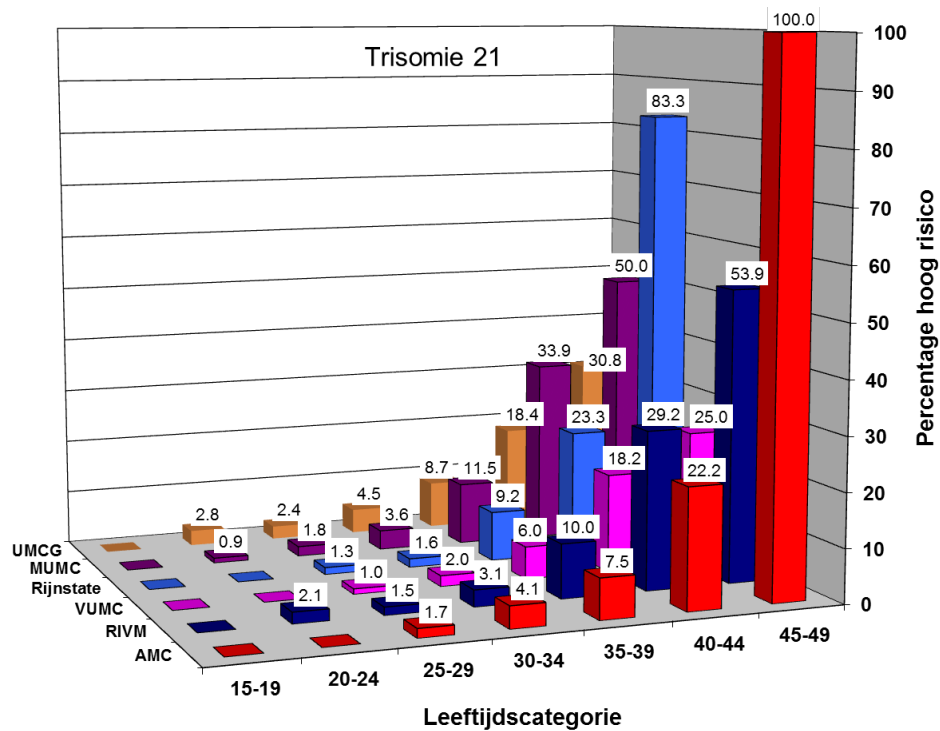
Tabel 2 geeft het betrouwbaarheidsinterval bij percentages voor T21, T18 en T13 per leeftijdscategorie, en deze gegevens zijn uitgesplitst in grafiek 6-8 per trisomie. De regio's met lage aantallen totale risicoberekeningen geven hoge betrouwbaarheidsintervallen. Uitschieters worden verklaard door lage aantallen: de AMC categorie 45-49 jaar is gebaseerd op 1 hoog risico uitslag. Verder is de variatie in de categorieën 40-44 jaar en 45-49 jaar verklaarbaar door de lage aantallen en het leeftijd gerelateerde hoog risico in deze groep.

Tabel 2: Regionaal percentage 'hoog risico' uitslagen voor volledige risicoberekeningen (met 5-95% betrouwbaarheidsinterval), per leeftijdscategorie per trisomie waarvoor de screening werd uitgevoerd in 2015.

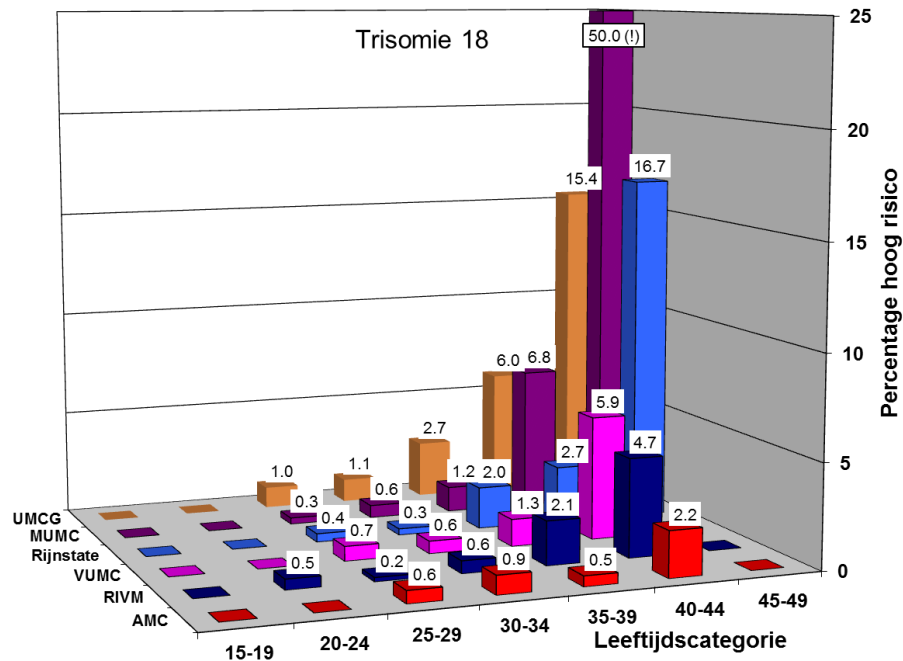
Trisomie 21							
	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
AMC	0	0	1.7 (0.6-4.9)	4.1 (2.4-6.8)	7.5 (4.5-12.2)	22.2 (12.5-36.3)	100 (20.7-100)
RIVM	0 (0-9.6)	2.1 (1.1-4.1)	1.5 (1-2.2)	3.1 (2.6-3.7)	10 (8.8-11.2)	29.2 (24.9-34)	53.9 (29.1-76.8)
VUMC	0	0	1 (0.6-1.8)	2 (1.5-2.5)	6 (5.1-7.1)	18.2 (14.8-22.2)	25 (7.2-59.1)
Rijnstate	0	0	1.3 (0.7-2.4)	1.6 (1-2.4)	9.2 (7.3-11.6)	23.3 (17.3-30.7)	83.3 (43.7-97)
MUMC	0 (0-13.8)	0.9 (0.3-2.5)	1.8 (1.3-2.4)	3.6 (3-4.3)	11.5 (9.9-13.3)	33.9 (27.3-41.2)	50 (15-85)
UMCG	0	2.8 (1.2-6.3)	2.4 (1.7-3.6)	4.5 (3.6-5.5)	8.7 (7.3-10.5)	18.4 (14.1-23.7)	30.8 (12.7-57.6)
StAR	N/A						

Trisomie 18							
	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
AMC	0	0	0.6 (0.1-3.1)	0.9 (0.3-2.7)	0.5 (0.1-3)	2.2 (0.4-11.6)	0
RIVM	0 (0-9.6)	0.5 (0.1-1.9)	0.2 (0.1-0.5)	0.6 (0.4-0.9)	2.1 (1.6-2.8)	4.7 (3-7.3)	0 (0-22.8)
VUMC	0	0	0.7 (0.3-1.3)	0.6 (0.4-1)	1.3 (0.9-1.9)	5.9 (4-8.6)	0
Rijnstate	0	0	0.4 (0.1-1.2)	0.3 (0.1-0.8)	2 (1.2-3.3)	2.7 (1-6.7)	16.7 (3-56.4)
MUMC	0 (0-13.8)	0 (0-1.1)	0.3 (0.1-0.6)	0.6 (0.4-1)	1.2 (0.4-1.4)	6.8 (2.7-9.4)	50 (15-85)
UMCG	0	0	1 (0.5-1.8)	1.1 (0.7-1.6)	2.7 (1.9-3.7)	6 (3.7-9.7)	15.4 (4.3-42.2)
StAR	N/A						

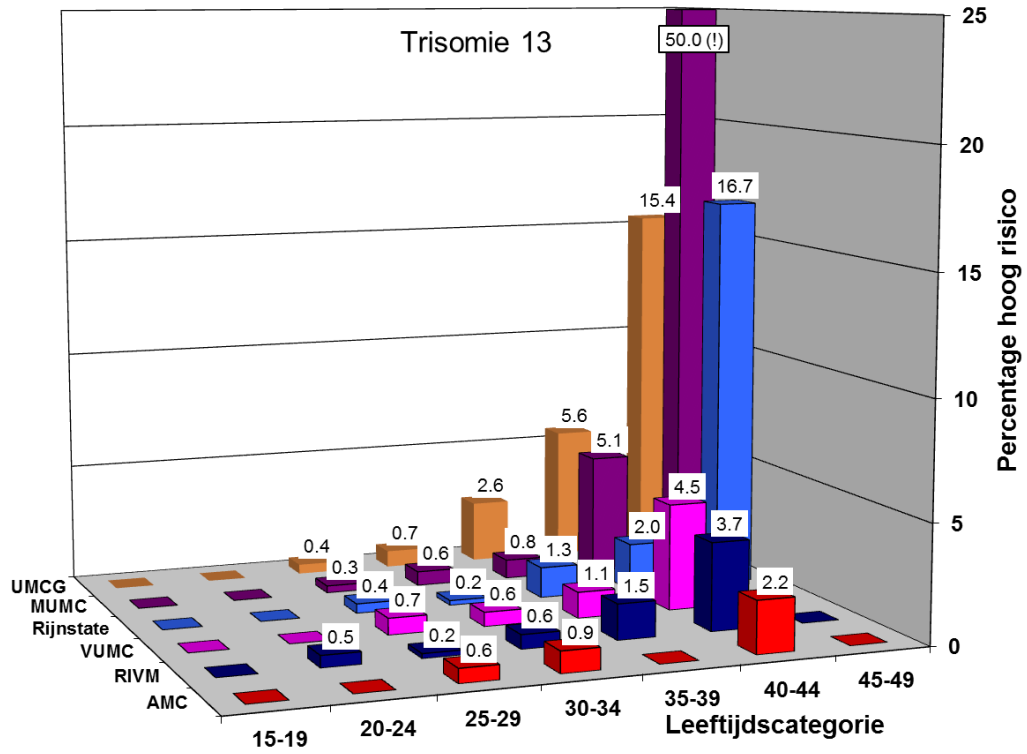
Trisomie 13							
	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
AMC	0	0	0.6 (0.1-3.1)	0.9 (0.3-2.7)	0	2.2 (0.4-11.6)	0
RIVM	0 (0-9.6)	0.5 (0.1-1.9)	0.2 (0.1-0.5)	0.6 (0.4-0.9)	1.5 (1.1-2.1)	3.7 (2.2-6)	0 (0-22.8)
VUMC	0	0	0.7 (0.3-1.3)	0.6 (0.4-0.9)	1.1 (0.7-1.6)	4.5 (2.9-6.9)	0
Rijnstate	0	0	0.4 (0.1-1.2)	0.2 (0.1-0.7)	1.3 (0.7-2.4)	2 (0.7-5.7)	16.7 (3-56.4)
MUMC	0 (0-13.8)	0 (0-1.1)	0.3 (0.1-0.5)	0.6 (0.4-0.9)	0.8 (0.8-2)	5.1 (3.9-11.5)	50 (15-85)
UMCG	0	0	0.4 (0.2-1)	0.7 (0.4-1.2)	2.6 (1.8-3.6)	5.6 (3.4-9.2)	15.4 (4.3-42.2)
StAR	N/A						



Figuur 6: Percentage 'hoog risico' uitslagen voor trisomie 21 bij de laboratoria die in 2015 (een deel van) de kansberekeningen vanuit het laboratorium berekenden. Let op: de klasse '45-49 jaar' van het AMC bevat 1 zwangere.



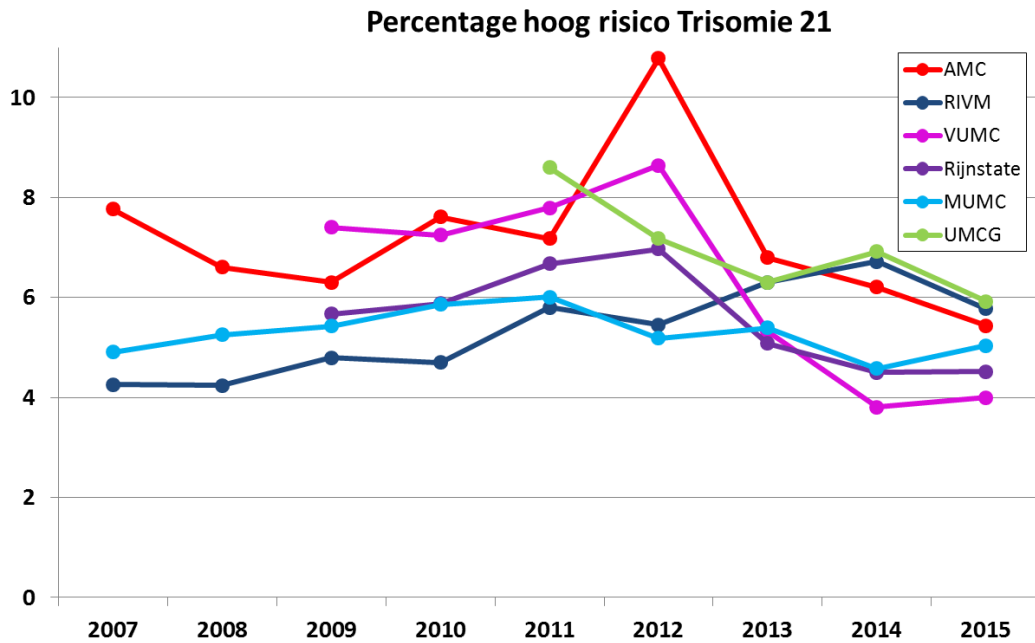
Figuur 7: Percentage 'hoog risico' uitslagen voor trisomie 18 bij de laboratoria die in 2015 (een deel van) de kansberekeningen vanuit het laboratorium berekenden. Let op: het percentage hoog risico van de groep 45-49 jarigen van het MUMC was 50%, gebaseerd op een groep van totaal 4 zwangeren. Dit valt buiten het bereik van de grafiek, om de rest van de data beter te visualiseren.



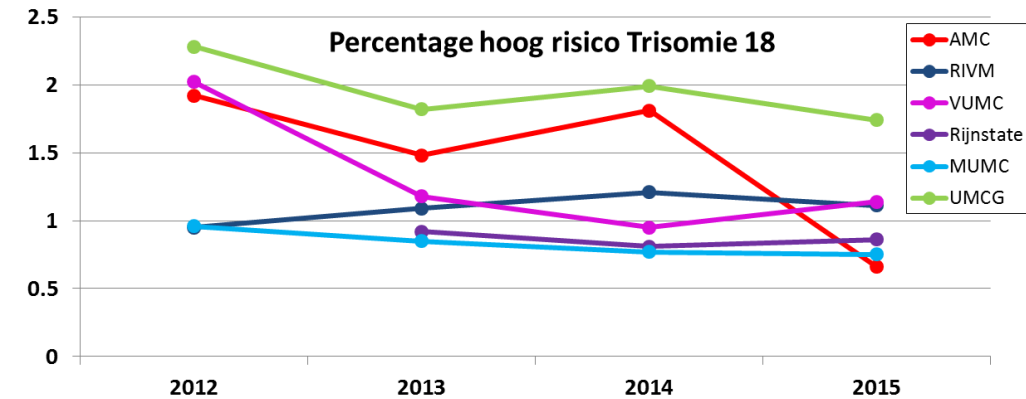
Figuur 8: Percentage 'hoog risico' uitslagen voor trisomie 13 bij de laboratoria die in 2015 (een deel van) de kansberekeningen vanuit het laboratorium berekenden. Let op: het percentage hoog risico van de groep 45-49 jarigen van het MUMC was 50%, gebaseerd op een groep van totaal 4 zwangeren. Dit valt buiten het bereik van de grafiek, om de rest van de data beter te visualiseren.

Het totaal percentage 'hoog risico' uitslagen over de jaren 2007-2015 laat een kleine variatie per laboratorium per jaar zien, en is uitgezet in figuur 9 (voor zover deze gegevens voorhanden waren).

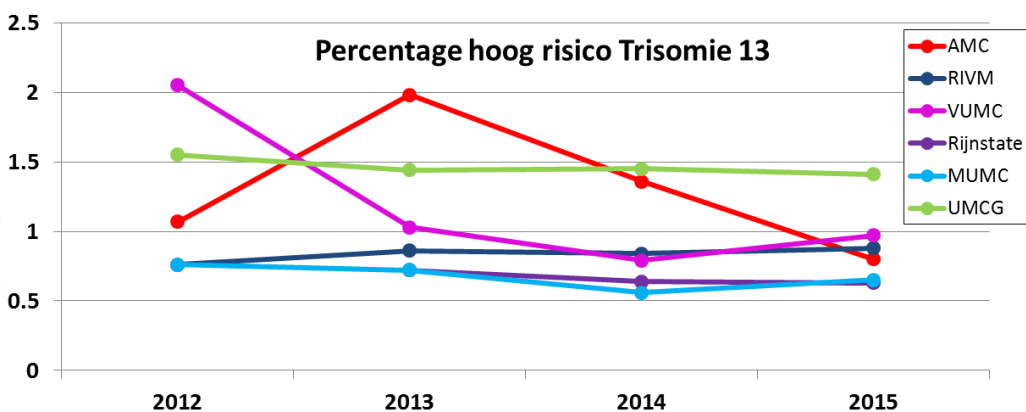
A



B



C



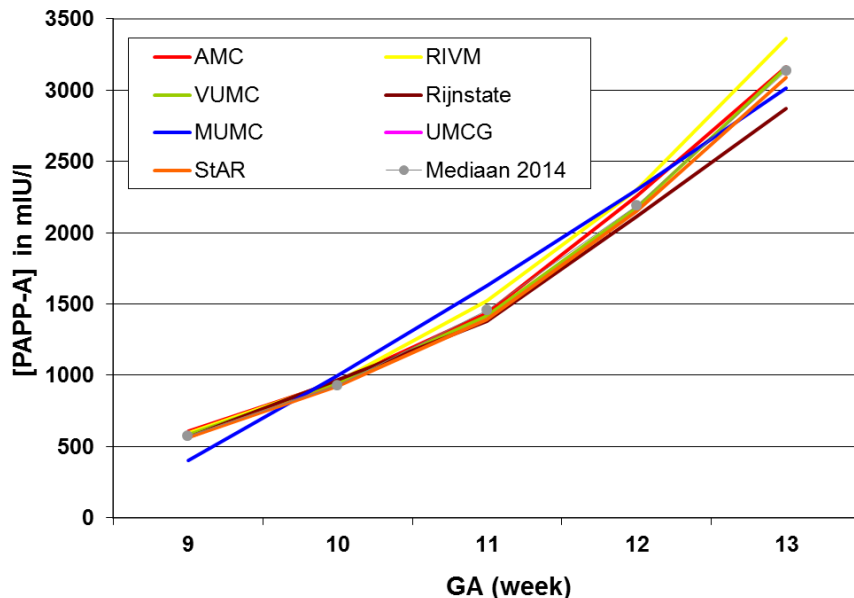
Figuur 9: Percentage 'hoog risico' uitslagen voor Down syndroom van de laboratoria voor zover deze gegevens bekend zijn voor trisomie 21 (A), trisomie 18 (B) en trisomie 13 (C).

3.3 Evaluatie van laboratorium parameters.

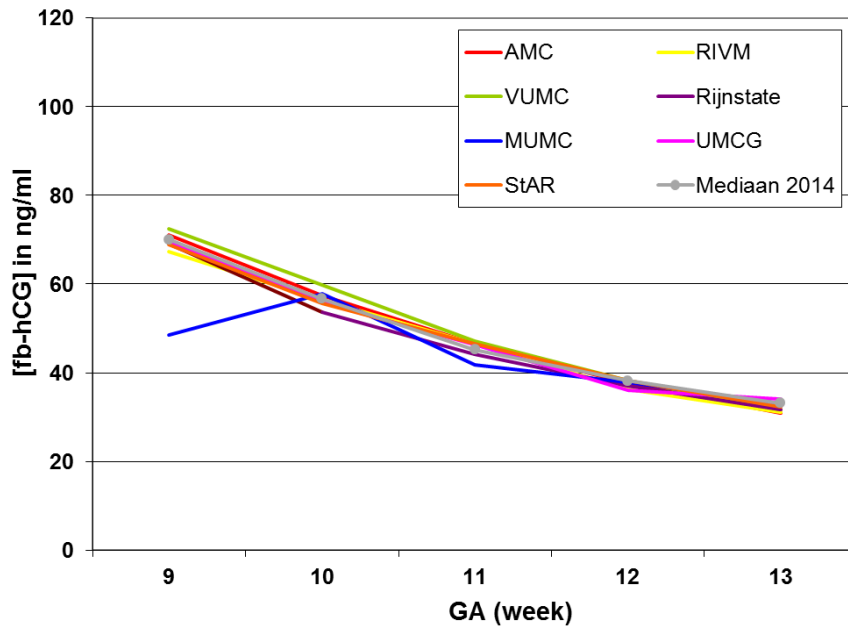
Voor betrouwbare kansberekening zijn een aantal kritische voorwaarden voor instellingen en parameters van de kansberekeningssoftware van belang. De concentraties van PAPP-A en $\text{f}\beta\text{-hCG}$ worden respectievelijk hoger en lager gedurende het verloop van de zwangerschap van de 9e naar de 14e week. Gemeten concentraties worden omgezet in multiple of the median (MoM) die gecorrigeerd wordt voor het maternale gewicht. Ook deze relatie is gedefinieerd in de software, en de gegevens van de laboratoria moeten zich conform deze relatie houden. Verder ligt bij een goed gedefinieerde gemodelleerde mediane vergelijking de maandelijkse MoM gemiddeld op 1,0 en is de logMoM Gaussiaans verdeeld. De evaluatie van deze parameters uit 2015 staat hieronder beschreven, met een analyse van de gemeten parameters van 2011-2015.

PAPP-A en $\text{f}\beta\text{-hCG}$ concentraties in relatie tot zwangerschapsduur.

In figuren 10 en 11 zijn de mediane concentratie van PAPP-A en $\text{f}\beta\text{-hCG}$ per laboratorium weergegeven, met als referentiecijve de landelijke mediaan van het voorgaande jaar (2014). De mediane concentraties van PAPP-A benaderen deze referentiecijve goed, met uitzondering van de mediane $\text{f}\beta\text{-hCG}$ concentratie van MUMC bij 9 weken, hiervoor wordt gecorrigeerd in de MoM berekening. De mediaanberekening van alle laboratoria in 2015 zijn toegespitst op de eigen populatie. Daarmee wordt er gecorrigeerd voor verschillen in gemeten concentraties tussen de laboratoria.



Figuur 10: Mediane serumconcentraties van PAPP-A per zwangerschapsweek. De referentielijn in grijs is de mediane concentratie van 2014.

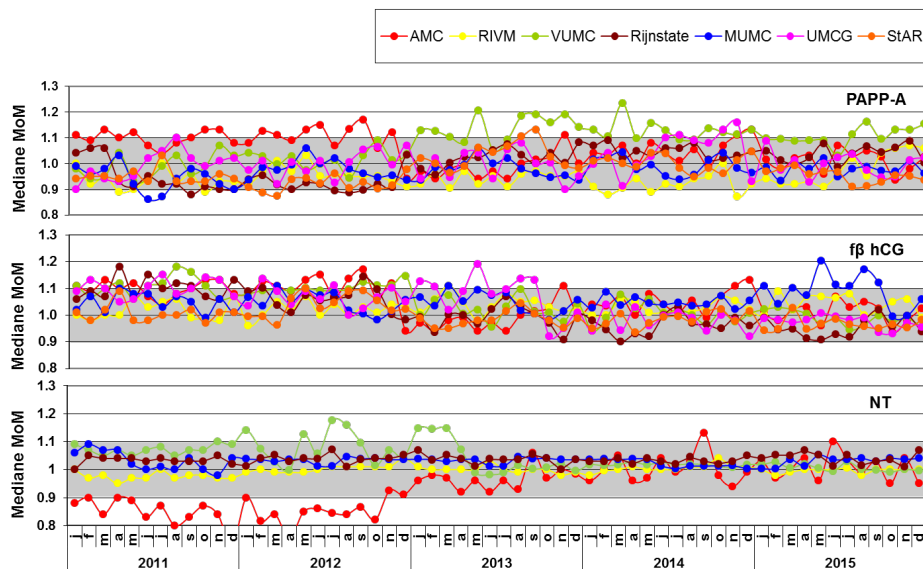


Figuur 11: Mediane serumconcentraties van fβ-hCG per zwangerschapsweek. De referentielijn in grijs is de mediane concentratie van 2014.

Maandelijkse mediane MoM van PAPP-A, fβ-hCG en NT

Gegevens die betrekking hebben op de maandelijkse mediane MoM van 2011-2015 staan in figuur 12. Uit de gegevens blijkt dat in het algemeen de MoM tussen de 0,9 en 1,1 liggen (landelijk afgesproken grenswaardes). De mediaan van fβ-hCG van het MUMC is in oktober 2015 herberekend en de mediaan van PAPP-A is voor het VUMC in december 2015 herberekend.

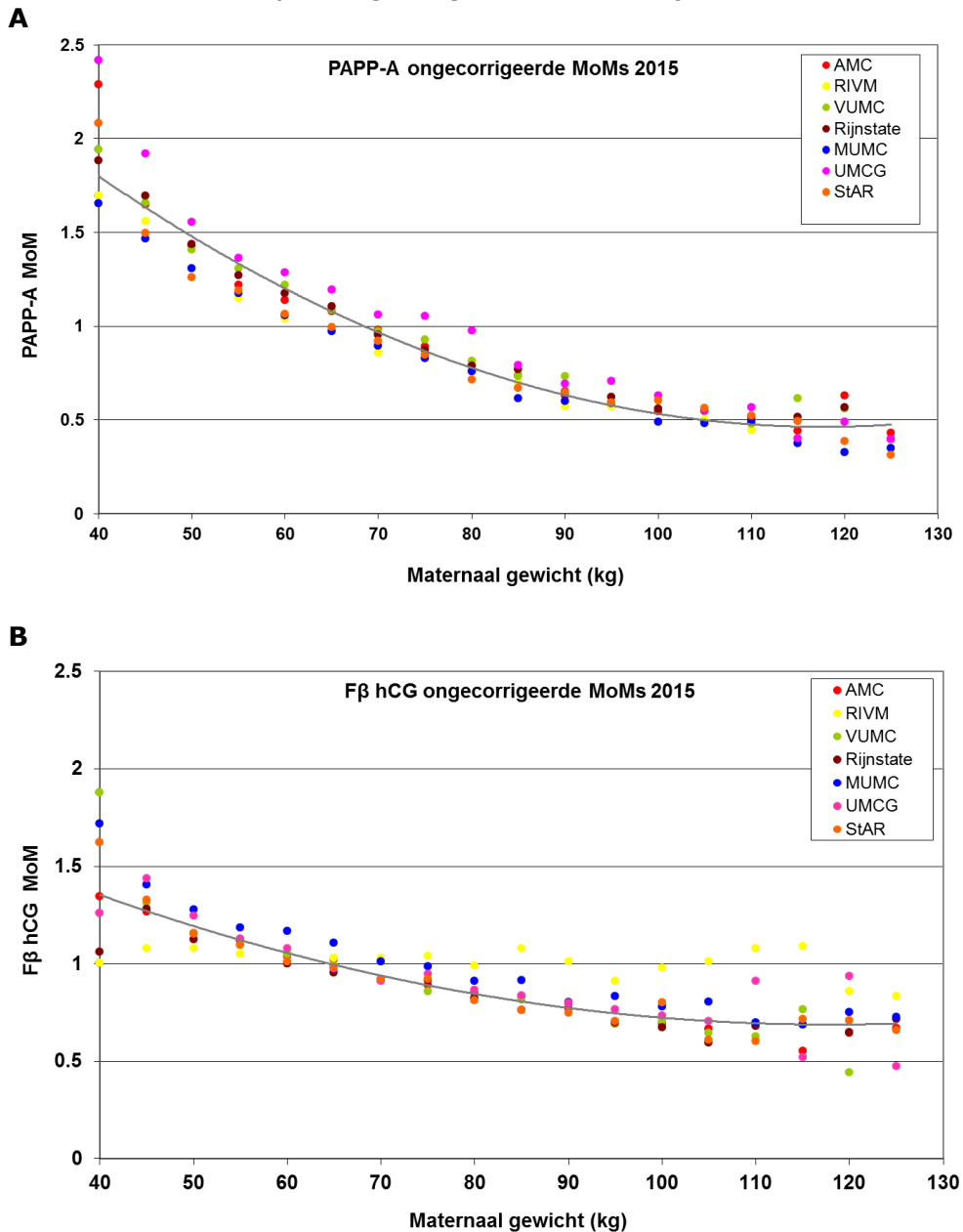
De NT gegevens zijn alleen bekend van de zwangeren waarvoor de laboratoria de totale kansberekening hebben gedaan.



Figuur 12: Maandelijkse (voor het gewicht gecorrigeerde) mediane MoMs voor PAPP-A, fβ-hCG en de NT van de Down screening laboratoria 2011-2015.

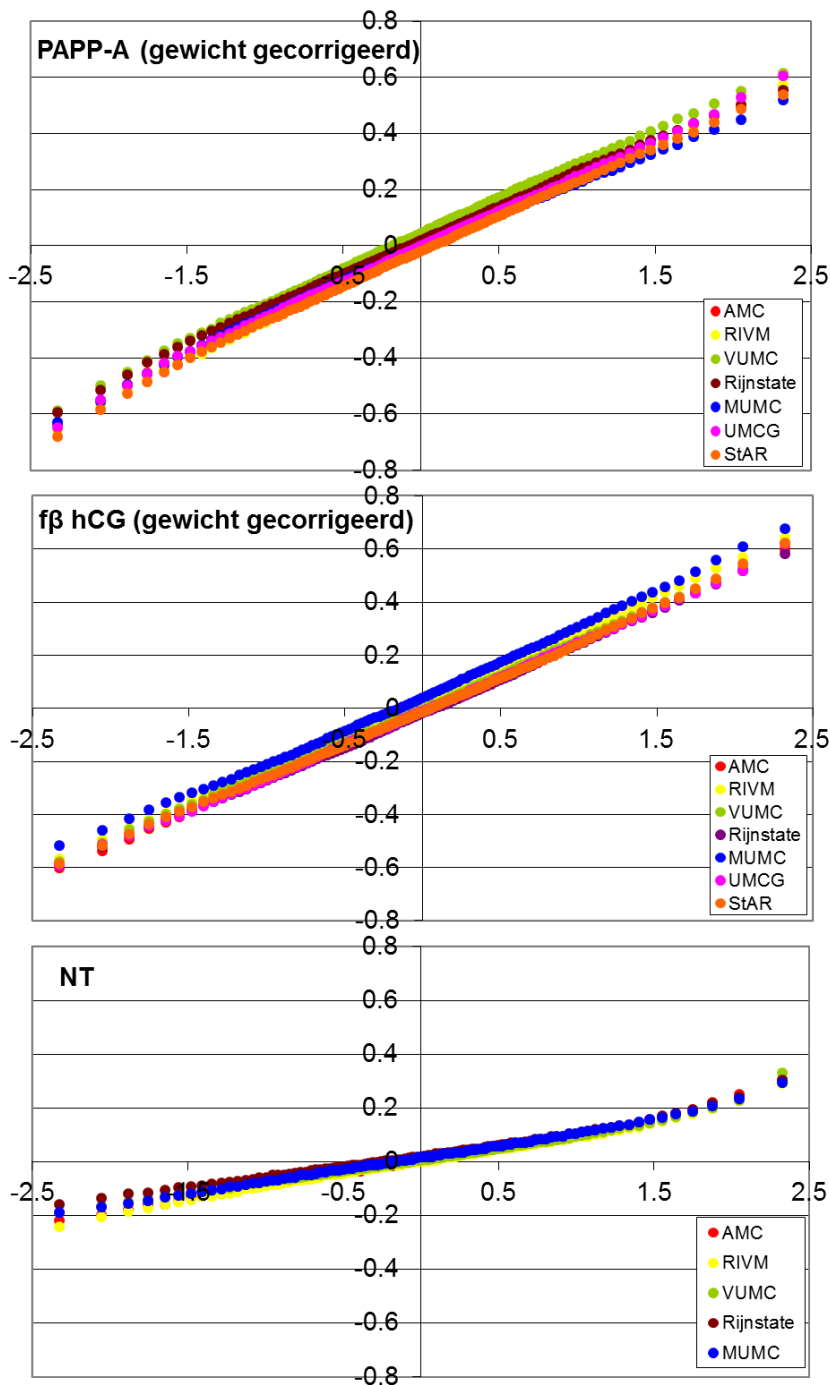
Correctie op basis van het maternale gewicht van PAPP-A en f β -hCG MoMs.

Figuur 13 geeft de relatie tussen de voor het gewicht ongecorrigeerde MoMs en het maternale gewicht weer. In de hoge en lage gewichtsklassen is sprake van grote spreiding als gevolg van het kleine aantal gegevens in die klassen. De grijze lijn (de mediaan gebaseerd op de zeven laboratoria) is toegevoegd als referentielijn.



Figuur 13: MoMs per maternale gewichtsklasse voor PAPP-A (A) en f β -hCG (B) van de screeningslaboratoria in 2015. De grijze lijn is de mediaan van de zeven laboratoria.

Om te analyseren of de log10 distributies van MoMs van PAPP-A, $f\beta$ -hCG en NT Gaussiaans zijn verdeeld behoren de percentielen van de log10 MoM bij een Z-verdeelde x-as op een rechte lijn door de oorsprong te liggen (figuur 14).



Figuur 14: Normaal distributie van PAPP-A, $f\beta$ -hCG (voor het gewicht gecorrigeerd) MoMs en NT MoMs van de Nederlandse screening laboratoria in 2015.

De correlatiecoëfficiënten van de gemeten concentraties van PAPP-A en β -hCG in de zwangerenpopulatie behoren gelijk te zijn aan die in de kansbepalingssoftware (tabel 3). Er is een geringe variatie tussen de laboratoria in deze coëfficiënten, waarvan de gebruikte gewicht gecorrigeerde MoMs binnen de kwaliteitsgrenzen (NHS in Engeland: 0,050-0,250; 3) vallen.

Tabel 3: Correlatiecoëfficiënten van PAPP-A en β -hCG concentraties in eenlingzwangerschappen in 2015.

2013	Log-not weight_corr	Log_weight corrected
AMC	0.294	0.239
RIVM	0.288	0.236
VUMC	0.301	0.241
Rijnstate	0.309	0.241
MUMC	0.309	0.245
UMCG	0.290	0.225
StAR	0.305	0.250

4 Discussie

Dit rapport is de vijfde evaluatie in een serie van jaarlijkse rapporten over de prestatie van de Nederlandse screeningslaboratoria. Het is een verzameling van de gegevens die door de laboratoria zelf zijn gegenereerd en aangeleverd. Het doel van dit rapport is om de kwaliteit van de eerste trimester combinatietest te beoordelen en om de effecten op de kwaliteit van voortgaande verbeteringen en aanpassingen binnen de laboratoriumanalyse en kansberekening in kaart te brengen.

Er was een lichte stijging in het aantal eerste trimester combinatietesten tussen 2009 en 2014, en een opvallende stijging tussen 2014 en 2015 (figuur 1).

Er is een dalende trend waarneembaar in de gemiddelde maternale leeftijd geregistreerd per laboratorium (figuur 3). Het deelnamepercentage per maternale leeftijdsjaar (figuur 2) laat een toename zien van het percentage zwangeren jonger dan 36 jaar die voor een test kiezen (in 2013 koos 25% van de 30-jarige zwangeren voor de test, terwijl in 2015 35% een test liet doen; figuur 2), terwijl zwangeren van boven de 36 jaar juist minder vaak voor de screening kiezen (in 2013 koos 63% van de 38-jarige zwangeren voor een test, in 2015 kiest nog maar 49% voor een test; figuur 2). Een mogelijke verklaring is dat sinds 2015 de eerste trimester test niet meer volledig vergoed wordt voor vrouwen boven de 36 jaar. Daarnaast doen mogelijk meer vrouwen de CT, aangezien sinds 1 april 2014 de NIPT vergoed wordt als vervolgonderzoek bij een hoge uitslag.

De zwangerschapsduur ten tijde van de bloedafname voor de eerste trimester combinatietest varieert tussen de laboratoriumregio's (range: 10-12 weken; figuur 4 en 5). De prestatie van de test is geen onderdeel van deze evaluatie, maar zoals in voorgaande rapporten aangegeven, is er wetenschappelijke ondersteuning voor een betere prestatie van de test bij een bloedafname vroeg in het eerste trimester.

De volledige kansberekening werd in 2015 voor 46% van alle zwangeren door de laboratoria uitgevoerd, en deze gegevens zijn aangeleverd om het percentage hoog-risico uitslagen uit te rekenen. Daarnaast rapporteerde het regionaal centrum van het UMCG (SPSNN) ook de perifere volledige uitkomsten, welke in deze rapportage zijn meegenomen.

Het percentage hoog-risico uitslagen (SPR) van de verschillende laboratoriumregio's verschilt (range SPR trisomie 21: 4,0-5,9; figuren 6-9; tabel 2). Uit historische gegevens (2009-2015) blijkt dat deze verschillen tussen de regio's vrij constant zijn. De percentages hoog risico uitslagen voor trisomie 18 en trisomie 13 zijn dit jaar voor de derde maal opgenomen in het jaarrapport (figuur 9). Een verklaring voor de geobserveerde variatie tussen regio's is het kleine aantal meegenomen uitslagen. Bij de regio's waar de berekening veelal perifeer wordt uitgevoerd geven kleine aantallen door het laboratorium gegenereerde uitslagen grote betrouwbaarheidsintervallen en mogelijk een vertekend beeld in de leeftijdscategorieën met weinig zwangeren.

Daarnaast kunnen bijvoorbeeld verschillen in de maternale leeftijd of tijdstip van bloedafname regionale verschillen verklaren.

De mediaanberekening van alle laboratoria zijn in 2015 toegespitst op de eigen populatie. Daarmee wordt in de MoM berekening gecorrigeerd voor eventuele verschillen in gemeten concentraties tussen de laboratoria. Wanneer de mediaan langer dan 3 maanden buiten de norm (0,9-1,1) valt, is er aanleiding tot herberekenen van de laboratorium specifieke mediaan. Om deze reden is de mediaan van $f\beta$ -hCG van het MUMC in oktober 2015 herberekend en de mediaan van PAPP-A voor het VUMC in december 2015 herberekend. Aangezien er in de maandelijkse mediane MoMs geen verdere afwijkingen waarneembaar zijn, is er op correcte wijze gecorrigeerd (figuur 12). Alle andere MoM berekeningen voldeden aan de kwaliteitseisen.

De verhouding tussen het maternale gewicht en de MoMs (figuur 13) kwam in 2015 overeen met de instellingen in de software, welke voor ieder laboratorium berekend is op basis van de specifieke onderzoekspopulatie per gewichtscategorie. De spreiding van de \log_{10} MoM benaderde de Gaussiaanse verdeling, en liep voor alle laboratoria vrijwel door het nulpunt. Er zijn subtiele verschillen tussen de laboratoria in de correlatiecoëfficiënten van PAPP-A en $f\beta$ -hCG (tabel 3). Die verschillen zijn constant over de afgelopen jaren en vallen binnen de criteria van de NHS in Engeland (range: 0,050-0,250; 3).

Follow up van de aanbevelingen van voorafgaande jaarrapporten.

In 2013 zijn voor het eerst voor enkele laboratoria specifieke mediaanvergelijkingen gebruikt, berekend op hun eigen data. In 2015 heeft vrijwel elk lab een mediaan gebaseerd op zijn eigen data, voor zowel PAPP-A als $f\beta$ -hCG. In vergelijking met het rapport van 2013 (figuur 13 in referentie 10), kan men zien dat de \log_{10} MoMs door deze aanpassingen nu nog beter liggen (figuur 14), aangezien ze minder spreiding tonen en beter door 0 lopen dan in voorgaande jaren.

5 Conclusies en Aanbevelingen

Op basis van doorlopende kwaliteitsmonitoring van kwaliteitsindicatoren van de laboratoria is voor twee laboratoria in de termijn 2014-2015 een mediaan (PAPP-A voor VUMc; f β -hCG voor MUMC) vergelijking aangepast als deze langer dan drie maanden afweek. Na deze correctie voldeden alle laboratoria aan de kwaliteitseisen. Uit de gegevens van dit jaarrapport kan geconcludeerd worden dat de prestatie van de Nederlandse Down syndroom screeningslaboratoria in 2014-2015 voldeed aan de opgestelde kwaliteitseisen.

6 Referenties

- 1 Health Council of the Netherlands. Prenatal Screening (2); Down's syndrome, neural tube defects. The Hague: Health Council of de Netherlands, 2004; publication no. 2004/06 (In Dutch).
- 2 Position of the Dutch government concerning the report Prenatal screening (2) of the Dutch Health Council-Letter to the parliament of the state secretary for Health, Welfare, and Sports, June 7, 2004 (In Dutch).
- 3 Position of the Dutch government concerning the report Prenatal screening (2) of the Dutch Health Council-Letter to the parliament of the state secretary for Health, Welfare, and Sports, September 15, 2005 (In Dutch).
- 4 Argumentatie beperkt aantal Down syndroom screeningslaboratoria. 2007. RIVM-briefrapport. Peter Schielen.
- 5 Down syndroom kansbepaling met de eerste trimester combinatietest 2002-2004. (2007) Schielen PCJI, Leeuwen M van, Elvers LH, Loeber JG RIVM rapport 230024001. 36 p
- 6 Down syndroom kansbepaling met de eerste trimester combinatietest 2004-2006 (deels 2007). (2007) Schielen PCJI, Koster MPH, Elvers LH, Loeber JG. RIVM rapport 230024002. 38 p
- 7 Down syndroom kansbepaling met de eerste trimester combinatietest 2006-2008. (2010) Schielen PCJI, Koster MPH, Elvers LH, Loeber JG. RIVM rapport 230083001.
- 8 Quality control parameters of Dutch Down's syndrome screening laboratoria 2009 (2007-2008, when available) (2011). Schielen PCJI. RIVM Letter Report 230083002
- 9 Quality control parameters of Dutch Down's syndrome screening laboratoria 2010 (2012). Siljee JE, Schielen PCJI. RIVM Letter Report 230083002
- 10 Kwaliteitscontrole parameters van de Nederlandse Down syndroom screening laboratoria, 2013 (2017). Siljee JE, Bom E. RIVM Brief Rapport 2017-0043

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag