



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

Overzicht kwaliteitsindicatoren regionale laboratoria voor Down syndroom screening - 2015 RIVM

RIVM Briefrapport 2017-0015
E. Bom



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

Overzicht kwaliteitsindicatoren regionale laboratoria voor Down syndroom screening - 2015 RIVM

RIVM Briefrapport 2017-0015
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-2017-0015

E. Bom (auteur), RIVM ,
W. Rodenburg (auteur bijlage 1), RIVM

Contact:
Erik Bom
IDS-PNB
erik.bom@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek, in het kader van het landelijk programma voor de Downsyndroom screening

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Overzicht kwaliteitsindicatoren regionale laboratoria voor Down syndroom screening – 2015 RIVM

Het screeningslaboratorium van het RIVM is een van de zeven laboratoria in Nederland die de zogeheten combinatietest uitvoert voor zwangere vrouwen op de syndromen van Down, Edwards en Patau. Dit rapport beschrijft de kwaliteitsindicatoren van de analyses die het laboratorium uitvoert voor de combinatietest. In 2015 voldeden de analyses aan de gestelde kwaliteitseisen. Op basis van deze conclusie zijn er geen aanbevelingen voor verbeteringen nodig.

De combinatietest bepaalt de kans op de syndromen door een hormoon en een eiwit te meten, in combinatie met een echoscopische nekplooiemeting en de leeftijd van de moeder. In 2015 zijn 12.258 combinatietesten uitgevoerd bij het RIVM. Het percentage 'hoog risico'-uitslagen was iets lager dan in 2014. De percentages 'hoog risico' uitslagen voor het Edwards- en Patausyndroom zijn vrijwel gelijk gebleven aan het voorgaande jaar.

Naast de jaarlijkse kwaliteitsindicatoren is dit keer de prestatie van de combinatietest beschreven op basis van RIVM-analyses voor de regio Utrecht en Leiden van 2013 tot en met 2015.

Het screeningslaboratorium van het RIVM, voert de analyses uit voor de Stichting Prenatale Screening Regio Utrecht (SPSRU) en het Regionaal Centrum Prenatale Screening noordelijk Zuid Holland (RCNZH).

Kernwoorden: downsyndroom, combinatietest, prenatale screening

Synopsis

Quality indicators of regional laboratories for Down syndrome screening – 2015 RIVM

The RIVM screening laboratory is one of seven Dutch laboratories that perform the so-called combined test for Down syndrome, Edward's syndrome and Patau syndrome on pregnant women. This report describes the quality indicators of the combined tests performed by this laboratory. In 2015, the tests met the determined quality requirements. Based on this conclusion, there are no required recommendations for improvements.

The combined test determines the risk of these syndromes by measuring a hormone and a protein, combined with an ultrasound scan measuring the nuchal translucency, and the age of the mother. In 2015, RIVM performed 12,258 combined tests. The percentage of 'high risk' results was somewhat lower than in 2014. The 'high risk' percentages for Edward's syndrome and Patau's syndrome were essentially similar to the previous year.

This time, we have described both the annual quality indicators and the performance of the combined test based on tests performed by the RIVM in the Utrecht and Leiden regions in the period from 2013 to 2015.

The RIVM screening laboratory performs the combined test for the Stichting Prenatale Screening Regio Utrecht (SPSRU, the regional centre for prenatal screening for the Utrecht region) and the Regionaal Centrum Prenatale Screening noordelijk Zuid Holland (RCNZH, the regional centre for prenatal screening for the northern part of Zuid Holland).

Keywords: down syndrome, combined test, prenatal screening

Inhoudsopgave

Samenvatting – 9

- 1 Inleiding – 11**
- 2. Verdeling maternale leeftijd, zwangerschapsduur en maternaal gewicht – 13**
- 3. Verdeling leeftijdsrisico. – 15**
- 4. Verdelingen van de biochemische parameters (pregnancy-associated plasma protein A; PAPP-A) en de vrije β subunit van choriongonadotropine ($f\beta$ hCG). – 17**
- 5. Correctie MoM voor maternaal gewicht. – 19**
- 6. Normaalverdelingen PAPP-A, $f\beta$ hCG en NT – 21**
- 7. Overzicht maandelijks mediane MoM – 23**
- 8. Correlatiecoëfficiënten – 25**
- 9. Percentage 'hoog risico' uitslagen – 27**
- 10. Conclusies – 29**
- 11. Aanbevelingen – 31**
- 12. Bijlage I, RIVM jaarrapport 2015 – 33**
- 13. Referenties – 37**

Samenvatting

Het screeningslaboratorium van het RIVM is een van de zeven laboratoria in Nederland die de zogeheten combinatietest uitvoert voor zwangere vrouwen op de syndromen van Down, Edwards en Patau. Dit rapport beschrijft de kwaliteitsindicatoren van de analyses die het laboratorium uitvoert voor de combinatietest. In 2015 voldeden de analyses aan de gestelde kwaliteitseisen. Op basis van deze conclusie zijn er geen aanbevelingen voor verbeteringen nodig.

1 Inleiding

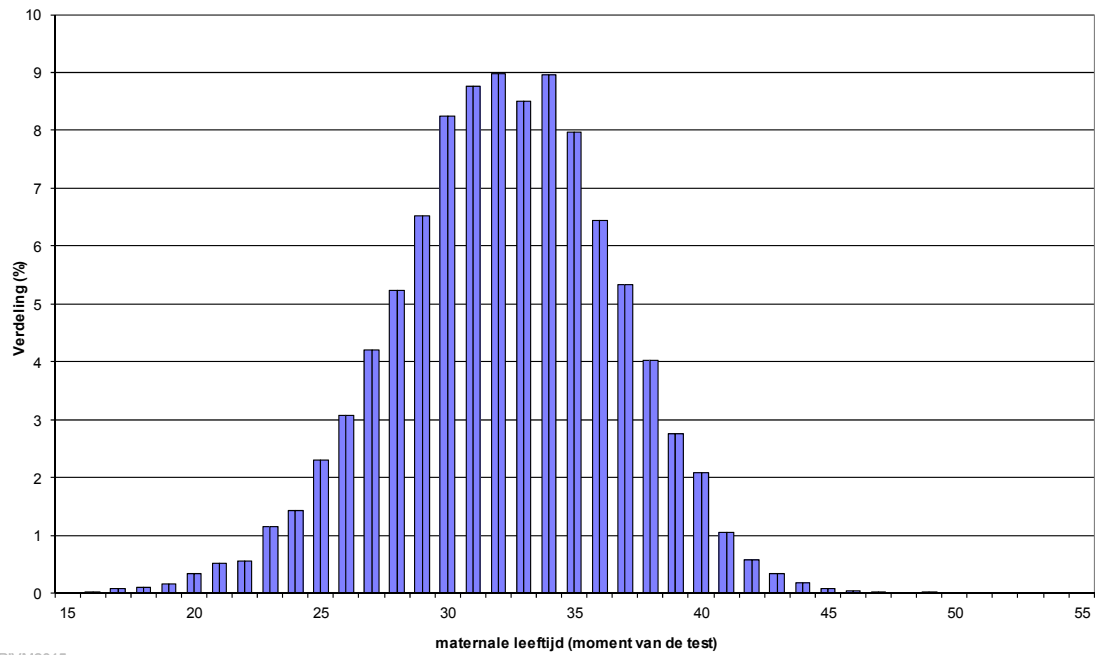
Dit jaarrapport geeft de kwaliteitsindicatoren weer voor het laboratorium van het RIVM, dat de analyse van het serum ten behoeve van de combinatietest uitvoert voor de Stichting Prenatale Screening Regio Utrecht (SPSRU) en het Regionaal Centrum Prenatale Screening noordelijk Zuid Holland (RCNZH).

Tabel 1 Overzichtstabel

Totaal aantal serumtesten 2015	12258
Waarvan tweelingen	231
Waarvan zwangerschappen voorafgegaan door een zwangerschap van een kind met Down syndroom.	22
Totaal aantal testen in deze analyse	12005

RIVM2015

2 Verdeling maternale leeftijd, zwangerschapsduur en maternaal gewicht.

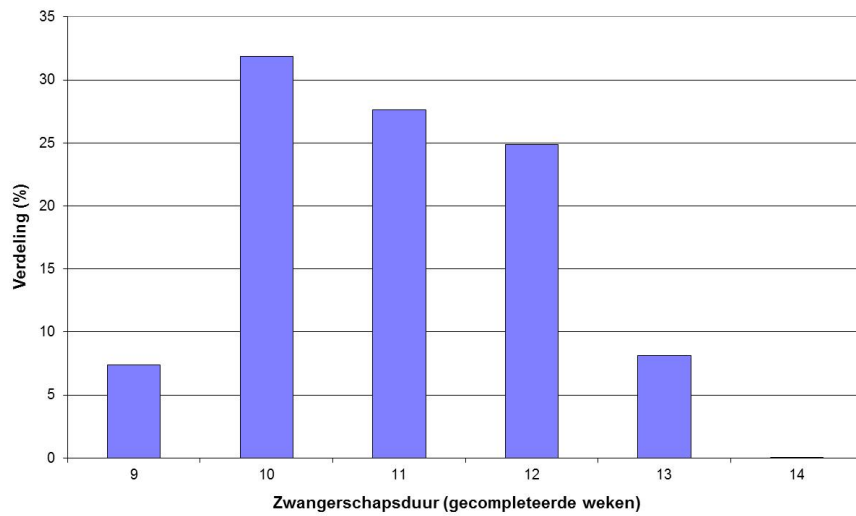


RIVM2015

Figuur 1 Verdeling maternale leeftijd op het moment van de test

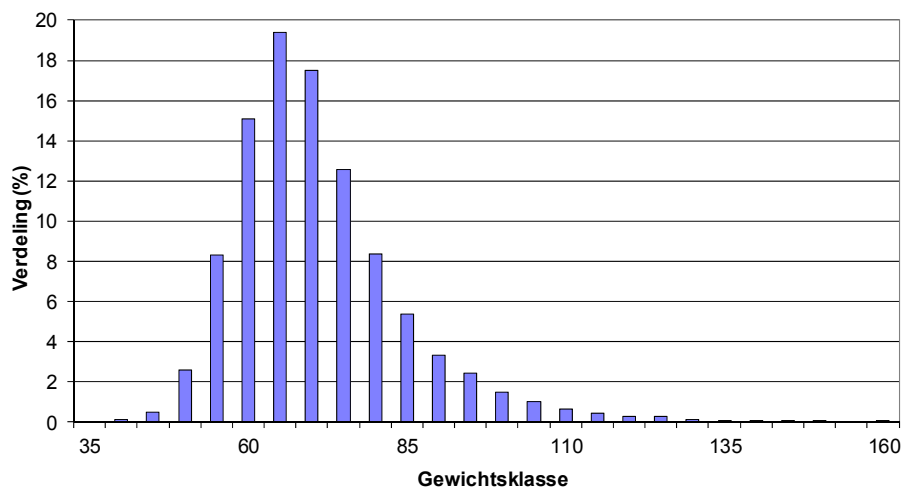
Tabel 2 Maternale leeftijd op het moment van de test

Maternale leeftijd	
minimum	14,6
maximum	49,4
mediaan	32,8



RIVM2015

Figuur 2 Verdeling zwangerschapsduur



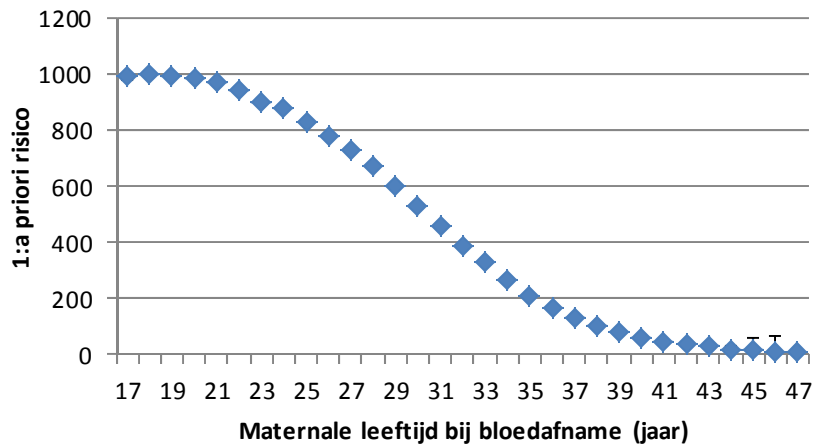
RIVM2015

Figuur 3 Verdeling maternaal gewicht

Tabel 3 Maternaal gewicht

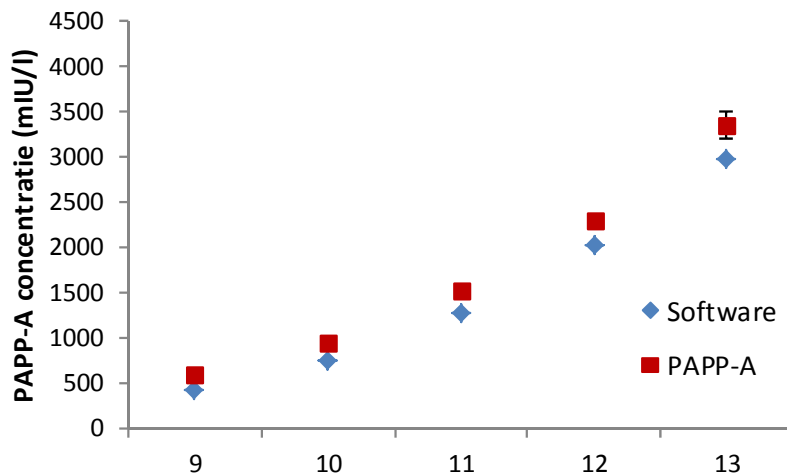
maternaal gewicht	
minimum	38.0
maximum	159.0
mediaan	67.0

3 Verdeling leeftijdsrisico.



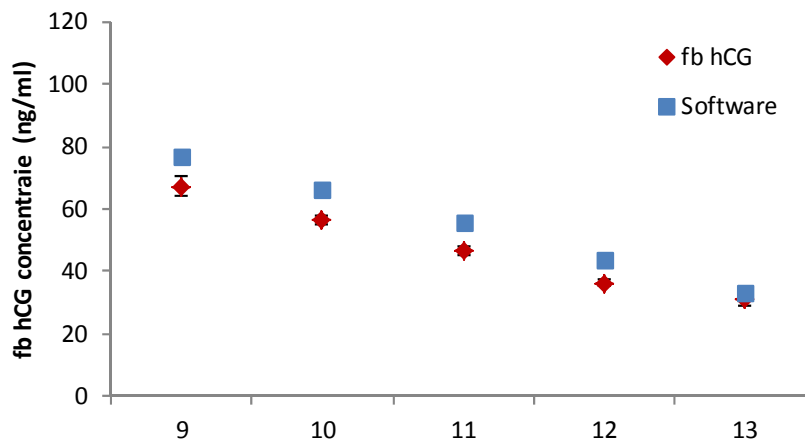
Figuur 4 Verband tussen a priori kans op een zwangerschap van een kind met down syndroom en de maternale leeftijd (op het moment van de bloedafname).

- 4 Verdelingen van de biochemische parameters (pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) en de vrije β subunit van choriongonadotropine (f β hCG)).



Figuur 5 Verband tussen de serumconcentratie PAPP-A en zwangerschapsduur
Noot: de blauwe symbolen geven de mediane concentraties aan zoals gedefinieerd in de kansbepalingssoftware

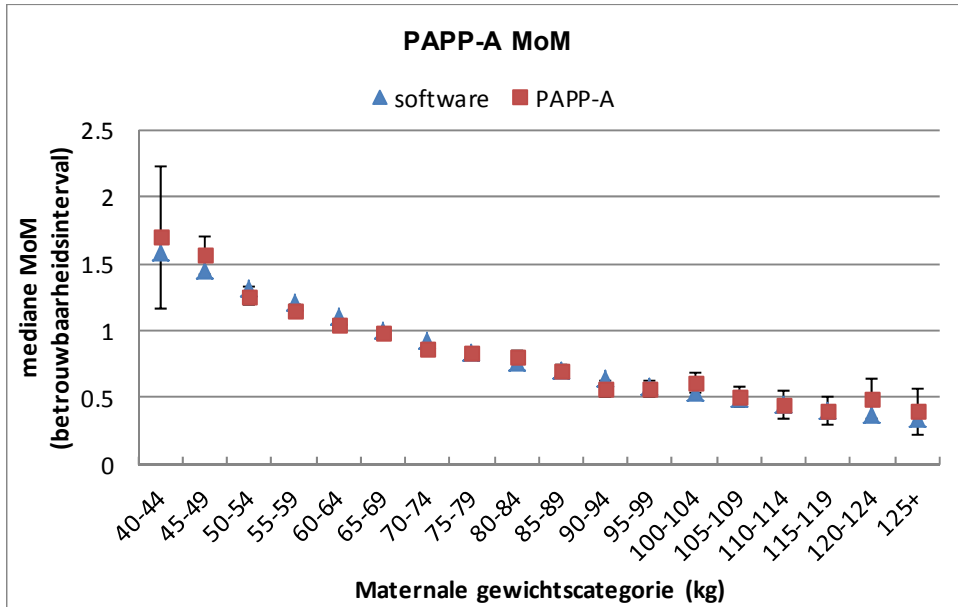
Figuur 6 Verband tussen de f β hCG serumconcentratie en zwangerschapsduur



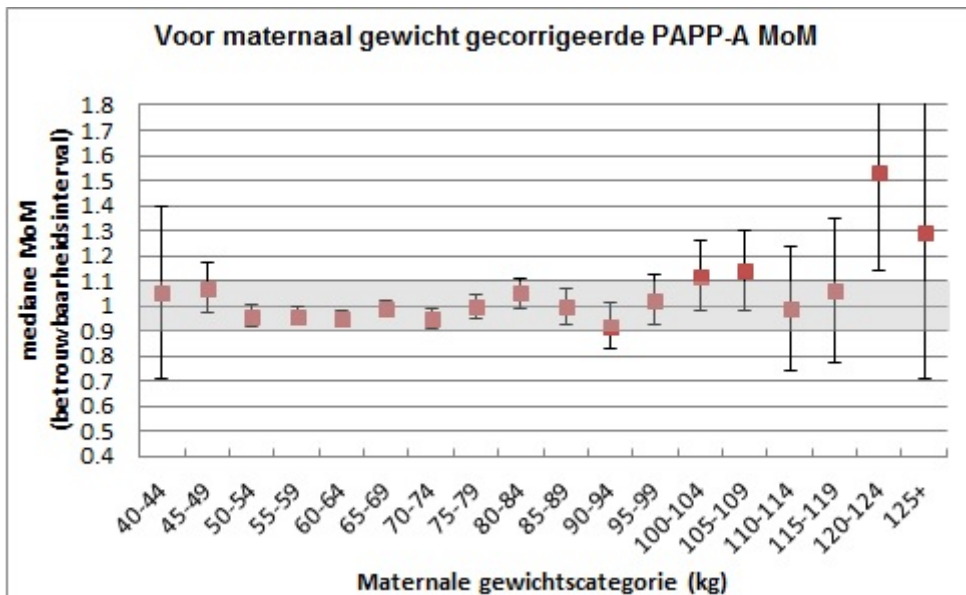
Figuur 6 Verband tussen de f β hCG serumconcentratie en zwangerschapsduur

Noot: de blauwe symbolen geven de mediane concentraties aan zoals gedefinieerd in de kansbepalingssoftware

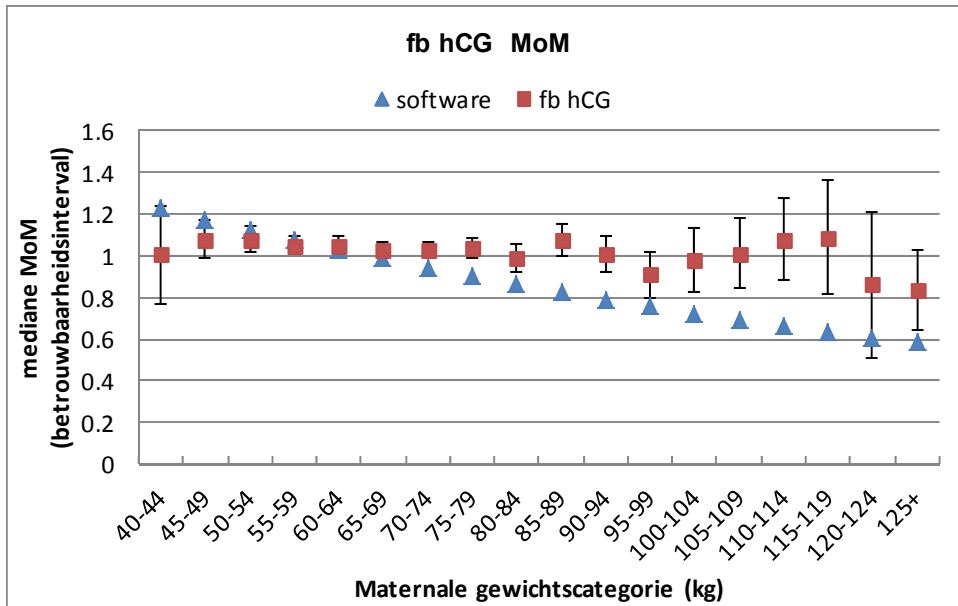
5 Correctie MoM voor maternaal gewicht.



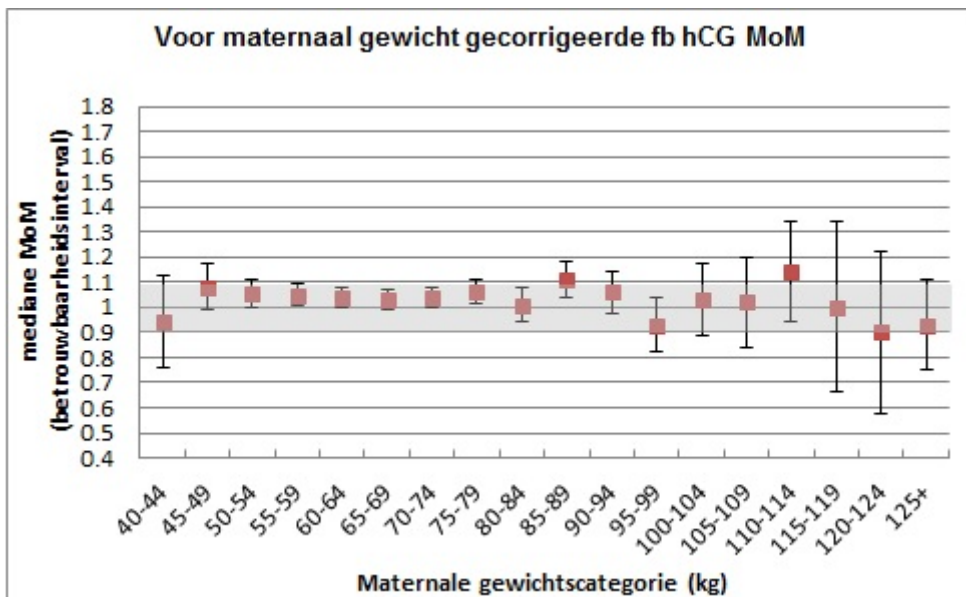
Figuur 7 Verband tussen de mediane MoM PAPP-A en het maternale gewicht
 Noot: de blauwe symbolen geven de gewichtscorrectie aan zoals gedefinieerd in de kansbepalingssoftware



Figuur 8 Verband tussen de voor maternaal gewicht gecorrigeerde mediane MoM PAPP-A en het maternale gewicht

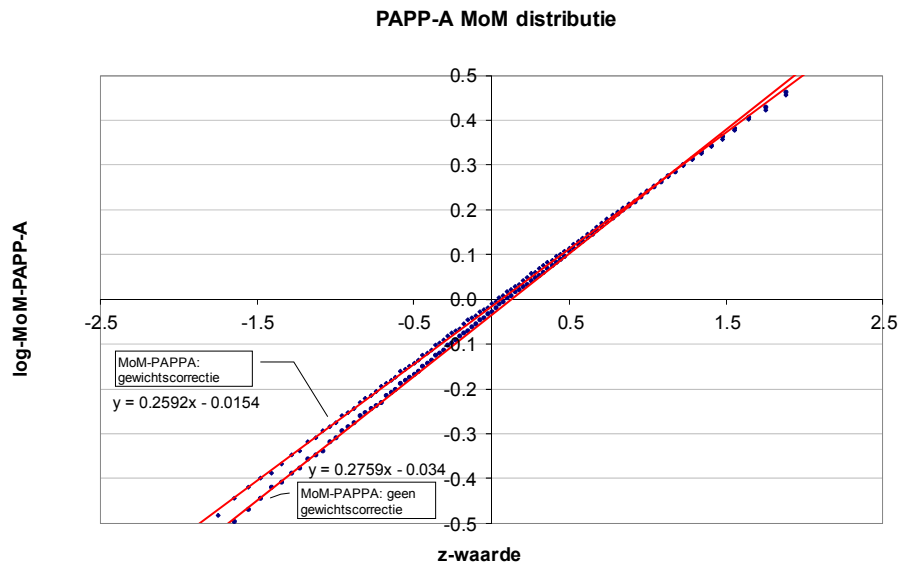


Figuur 9 Verband tussen de mediane MoM fb hCG en het maternale gewicht
 Noot: de blauwe symbolen geven de gewichtscorrectie aan zoals gedefinieerd in de kansbepalingssoftware



Figuur 10 Verband tussen de voor maternaal gewicht gecorrigeerde mediane MoM fb hCG en het maternale gewicht

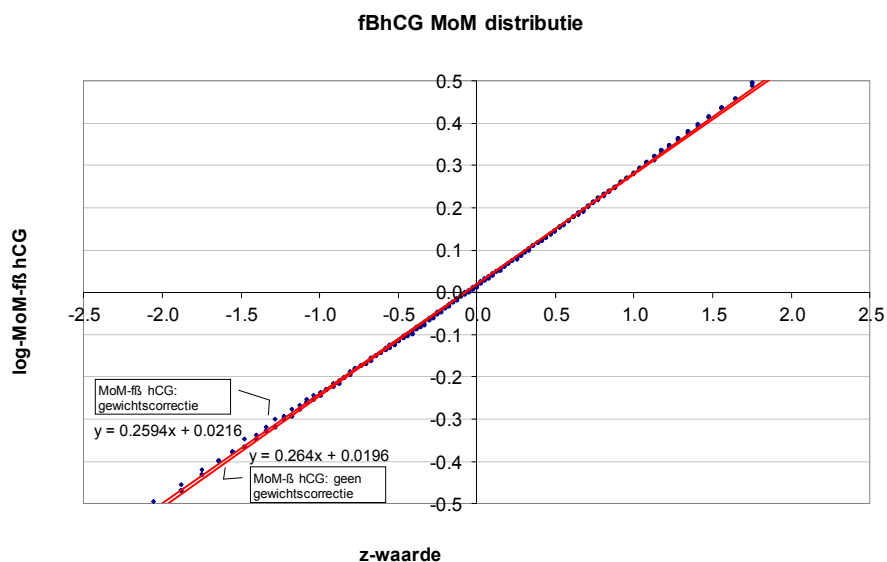
6 Normaalverdelingen PAPP-A, fβ hCG en NT



RIVM2015

Figuur 11 Normaalverdeling MoM PAPP-A en voor maternaal gewicht gecorrigeerde MoM PAPP-A

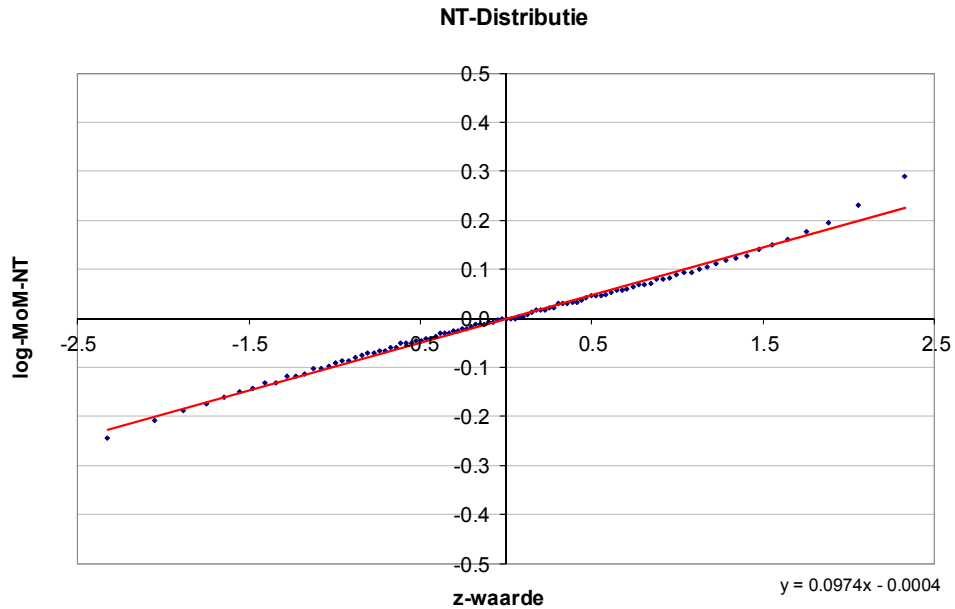
Noot: de rode lijnen geven een normale verdeling aan. Bij grote verschillen tussen de gegevens van de verdeling en de rode lijn is er geen sprake van een normale verdeling van de $^{10}\log$ MoM



RIVM2015

Figuur 12 Normaalverdeling MoM fβ hCG en voor maternaal gewicht gecorrigeerde MoM fβ hCG.

Noot: de rode lijnen geven een normale verdeling aan. Bij grote verschillen tussen de gegevens van de verdeling en de rode lijn is er geen sprake van een normale verdeling van de $^{10}\log$ MoM



RIVM2015

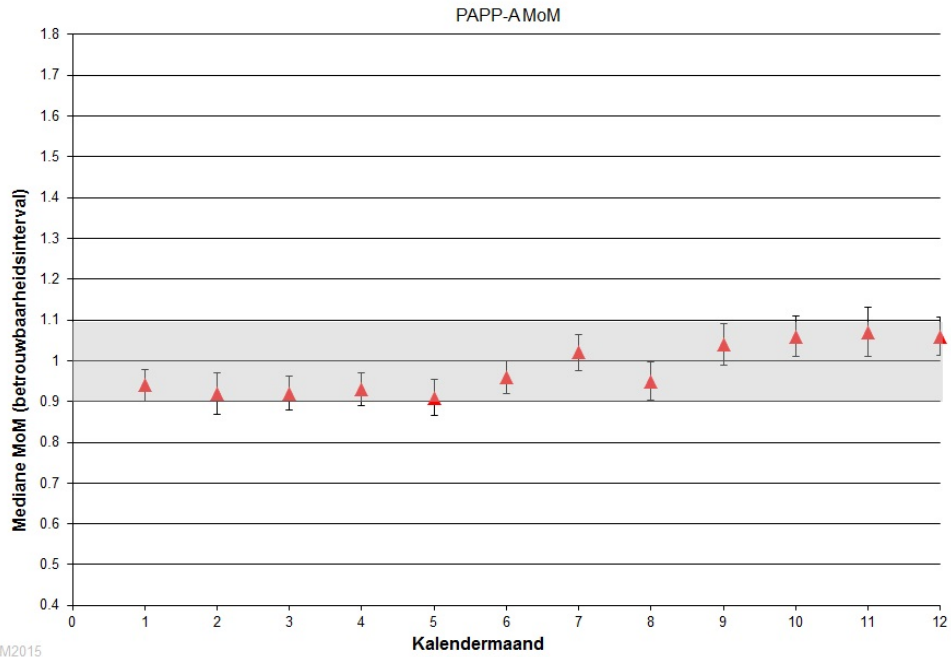
Figuur 13 Normaalverdeling MoM NT

Noot: de rode lijnen geven een normale verdeling aan. Bij grote verschillen tussen de gegevens van de verdeling en de rode lijn is er geen sprake van een normale verdeling van de $^{10}\log$ MoM

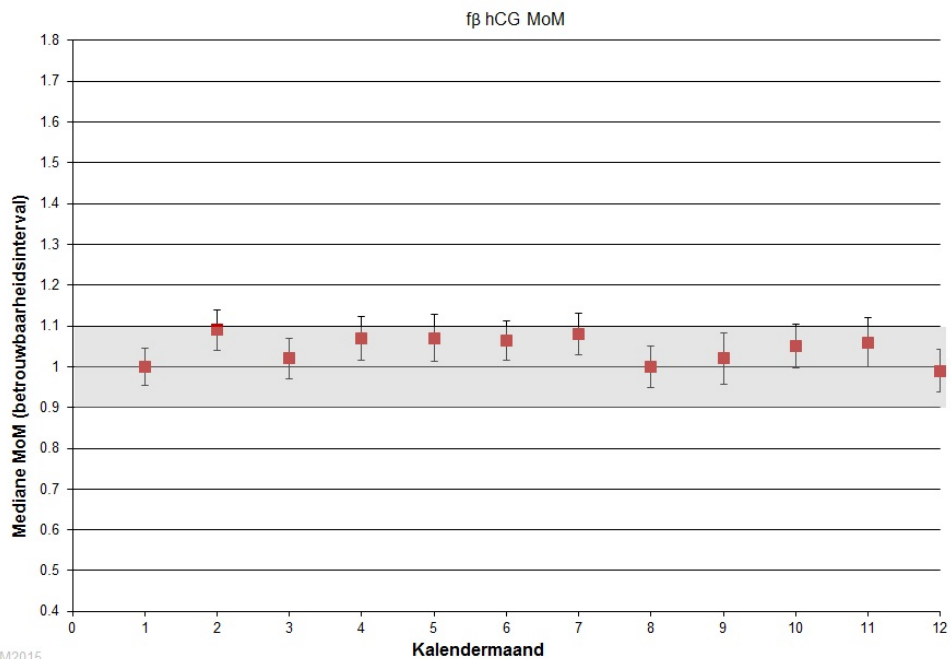
Tabel 4 Overzicht $^{10}\log$ (gemiddelde) en $^{10}\log(SD)$ van de screeningsparameters

	PAPP-A	fB hCG	NT
$^{10}\log$ (gemiddelde)	-0,035	0,019	0,001
$^{10}\log(SD)$	0,279	0,266	0,104
Na gewichtscorrectie			
$^{10}\log$ (gemiddelde)	-0,015	0,021	
$^{10}\log(SD)$	0,263	0,261	
	PAPP-A	fB hCG	NT
Median	0,940	1,030	1,000
Na gewichtscorrectie			
Median	0,980	1,040	

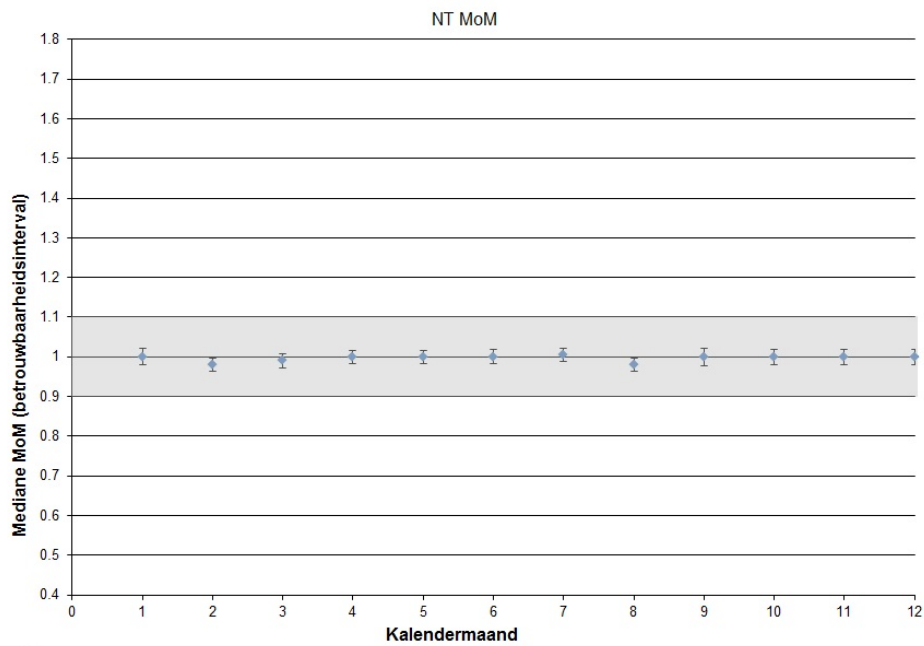
7 Overzicht maandelijks mediane MoM



Figuur 14 Maandelijks voor maternaal gewicht gecorrigeerde mediane MoM PAPP-A (met betrouwbaarheidsinterval)

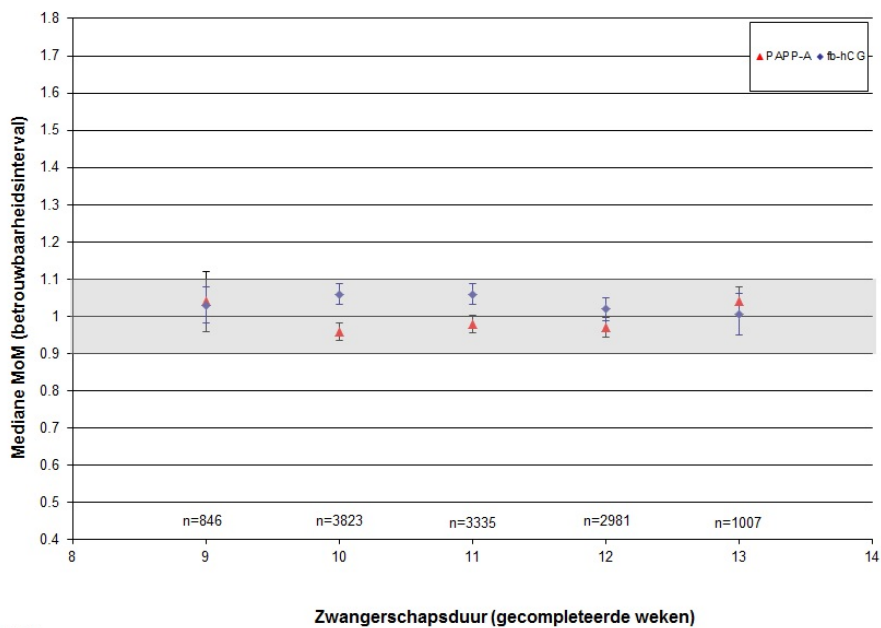


Figuur 15 Maandelijks voor maternaal gewicht gecorrigeerde mediane MoM f β hCG (met betrouwbaarheidsinterval)



RIVM2015

Figuur 16 Maandelijkse mediane MoM NT (met betrouwbaarheidsinterval)



RIVM2015

Figuur 17 Voor maternaal gewicht gecorrigeerde mediane MoM (en 25-75 percentiel) per zwangerschapsweek

Noot: In rood: PAPP-A, in blauw: fβ hCG

8 Correlatiecoëfficiënten

Over 2015 was de correlatiecoëfficiënt tussen PAPP-A en β hCG gelijk aan 0.2885 (na logaritmisering) of 0.2356 (na gewichtscorrectie en logaritmisering).

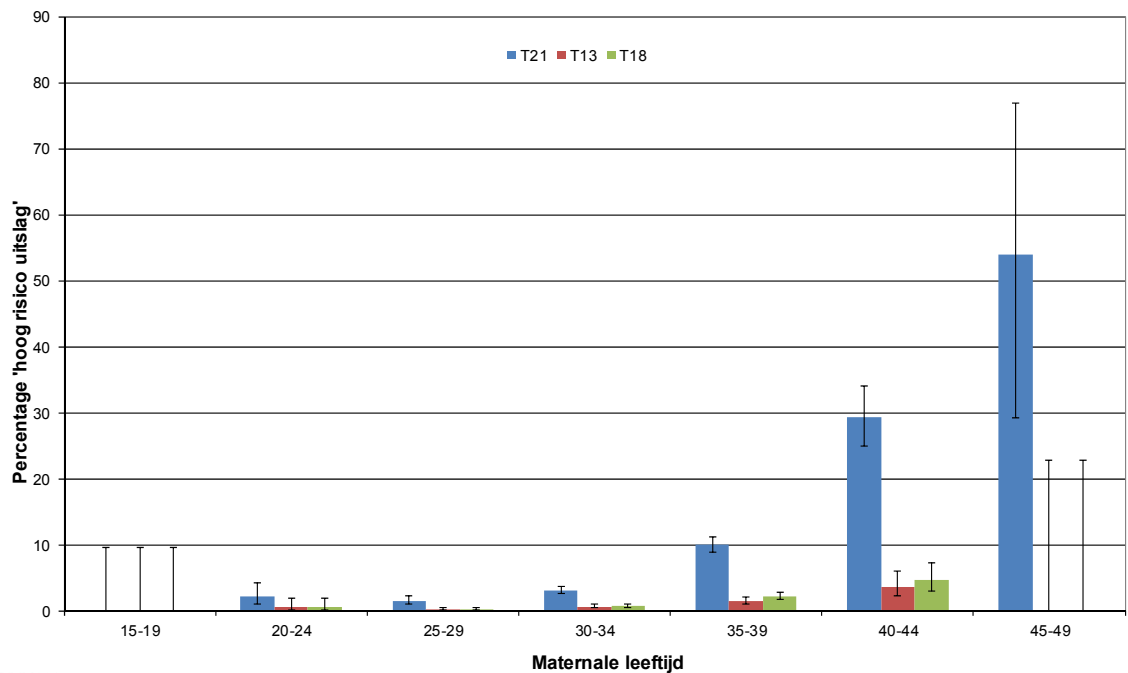
9 Percentage 'hoog risico' uitslagen

Er wordt een kansberekening uitgevoerd voor downsyndroom, Patau syndroom en Edward syndroom. Voor 72,9% van de analyses wordt een volledige kansberekening gedaan. Voor de overige 27,1% wordt perifeer een kansberekening uitgevoerd.

De afkapprens voor een 'hoog risico' uitslag ligt voor alle drie de trisomieën op 1:200. Het percentage 'hoog risico' uitslagen voor downsyndroom was in de huidige onderzoekspopulatie met volledige kansberekening 5,77%. Voor Edward syndroom was het percentage 'hoog risico' uitslagen 1,11%, en voor Patau syndroom 0,88%.

De prestatie van de combinatietest, sensitiviteit en specificiteit, over de periode 2013 -2015 staat in Bijlage I.

Een onderverdeling naar maternale leeftijdscategorie van de volledige kansberekeningen en het percentage 'hoog risico' uitslagen staat beschreven in figuur 18.



RIVM2015

Figuur 18 Percentage hoog risico uitslagen per leeftijdsklasse (maternale leeftijd op het moment van de test, met het betrouwbaarheidsinterval)

10 Conclusies

Verdeling maternale leeftijd

Geen bijzonderheden

Verdeling zwangerschapsduur

Geen bijzonderheden

Verdeling matернаal gewicht

Geen bijzonderheden

Verdeling leeftijdsrisico

Geen bijzonderheden

Verdelingen van de biochemische parameters (pregnancy-associated plasma protein A; PAPP-A) en de vrije β subunit van choriongonadotropine (f β hCG) en de NT meting.

Een nieuw AutoDELFIА systeem is door het laboratorium in gebruik genomen in september 2015. Er zijn op dat moment nieuwe PAPP-A en f β -hCG medianen in gebruik genomen.

Correctie MoM voor matернаal gewicht

Geen bijzonderheden

Normaalverdelingen PAPP-A, f β hCG en NT

Geen bijzonderheden

Overzicht maandelijks mediane MoM

Geen bijzonderheden

Percentage 'hoog risico' uitslagen

Het percentage 'hoog risico' uitslagen was in de onderzochte populatie van 8746 zwangeren iets lager dan het percentage 'hoog risico' uitslagen van 2014, te weten 5,77% versus 6,72% voor down syndroom. Het percentage 'hoog risico' uitslagen voor Patau syndroom en Edward syndroom zijn vrijwel gelijk aan het voorgaande jaar.

11 Aanbevelingen

Geen aanbevelingen op basis van dit rapport

12 Bijlage I, RIVM jaarrapport 2015

Overzicht kwaliteitsindicatoren regionale laboratoria voor Down syndroom screening - 2015.Laboratorium RIVM

Erik Bom, Wendy Rodenburg, Jeroen Pennings

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)

Laboratorium voor Infectieziekten onderzoek, diagnostiek en

Screening (IDS), Centrum Gezondheidsbescherming (GZB)

Prestatiewaarden voor de combinatietest uitgevoerd op RIVM 2013-2015.

Om de prestatie van de combinatietest (CT) in kaart te brengen zijn data van RIVM-analyses voor de regio Utrecht en Leiden van 2013-2015 gebruikt.

Doel is om prestatie uitgedrukt in sensitiviteit, specificiteit, false positive rate (FPR) en positief voorspellende waarde (PPV) uit te zetten, uitgesplitst voor trisomie 13, 18 en 21.

Methodes

Deze periode bevat gegevens over n=32665 zwangerschappen. Alle zwangerschappen met volledige CT gegevens (risicoberekening op bloed en nekplooi) en follow-up zijn gebruikt, dit betrof n=9108 enkelvoudige zwangerschappen.

Resultaten

Van de 9108 enkelvoudige zwangerschappen had 7.5% een hoog risico uitslag voor één of meer trisomieën (7,3% T21; 1,3% T18; 1,0% T13). De sensitiviteit, specificiteit, False Positive Rate, Positive en Negative Prediction Value berekend voor trisomie 21, 18 en 13, plus deze in combinatie (T(x)) staan in tabel A.

Tabel A. Prestatiekenmerken voor T21, 18 en 13 en de combinatie T(x) met 95% betrouwbaarheidsintervallen)

	T21	T18	T13	T(x)
DR=sensitiviteit	78.4%	71.4%	50.0%	77.4%
CI.lo	64.7%	29.0%	6.8%	65.0%
CI.up	88.7%	96.3%	93.2%	87.1%
Specificiteit	93.1%	98.8%	99.1%	93.0%
CI.lo	92.6%	98.5%	98.8%	92.4%
CI.up	93.7%	99.0%	99.2%	93.5%
FPR	6.9%	1.2%	0.9%	7.0%
CI.lo	7.4%	1.5%	1.2%	7.6%
CI.up	6.3%	1.0%	0.8%	6.5%
PPV	6.1%	4.3%	2.3%	7.0%
CI.lo	4.4%	1.4%	0.3%	5.2%
CI.up	8.1%	9.9%	8.0%	9.2%
NPV	99.9%	100.0%	100.0%	99.8%
CI.lo	99.8%	99.9%	99.9%	99.7%
CI.up	99.9%	100.0%	100.0%	99.9%

Voor T21 is in deze dataset de sensitiviteit 78% (95%CI, 64.7-88.7), de specificiteit 93.1% (95%CI, 92.6-93.7) en de positief voorspellende waarde 6.1% (95%CI, 4.4-8.1).

Door het ontbreken van volledige follow up zal de data een bias hebben (zie "beperkingen").

Omdat T18 en 13 veel minder vaak voorkomen zijn deze waardes minder nauwkeurig te bepalen, wat zich uit in grote betrouwbaarheidsintervallen.

Beperkingen

De data is gebaseerd op zwangerschapsuitkomst op basis van zelfrapportage, zonder verificatie van de gerapporteerde uitkomsten. Deze gegevens zijn niet volledig, de rapportage kan een bias hebben naar hogere rapportage bij fout negatieven. Meldingen van terecht positieven zullen de DR doen stijgen, meldingen van vals negatieven zullen de DR doen dalen, voor de FPR geldt een soortgelijke aanname. Dit alles betekent dat de DR wat onderschat en de FPR wat te hoog geschat kan zijn.

De gegevens zijn zo berekend dat de uitslag van de test te vergelijken is met de afwijking waarop getest is. Bij de vrouwen die hoog-risico testen voor T21 maar geen T21 zwangerschap hebben zitten deels vrouwen met andere chromosoom- of andere zwangerschapsafwijking. Er is veel te zeggen voor of tegen het meenemen van deze nevenbevindingen, maar voor de berekening van de prestatie op T21 (en tevens T18, T13) tellen ze als vals positieven.

Literatuurwaarden

Literatuurwaarden voor T21 screening met de CT geven bij variërende afkappunten een sensitiviteit variërend van 75.9-95.2% bij een specificiteit van 93-97% (Tabel B).

Belangrijk is te onderscheiden waar de afkapwaarde ligt van de betreffende studie en wat de leeftijdsverdeling is. De prestatie waarden vanuit (gemoduleerde) studies liggen hoger dan waarden genoemd uit daily screen practice. De reden hiervan zijn beperkingen genoemd in Wortelboer et al. 2009.

Tabel B. Overzicht CT prestatie T21 in literatuur

Referentie	Bijzonderheden	DR (%)	FPR (%)
Wald 1997	Diverse datasets	80	5
Spencer 2003		92	5.2
Canick 2006		84	5
Wortelboer 2009	NL data 2004-2006	75.9	3.3
Kozlowski 2007	Verschillende zorg settings vergeleken	78.9, 88.5	5
Ekelund 2015	Prestatie Deens nationaal screen programma 2008-2012	82-90	3.5-5
Engels 2011		95.2	6.6
Deens jaarrapport	Prestatie landelijk screenprogramma Denemarken 2014	83	4.5
Luthgens 2011	Rekening houdend met incomplete follow up geeft gemodelleerde DR van 79.8%	79.8, 89.0	4.7
Spencer 2014		85	5
RIVM jaarrapport 2015	2013-2015, waarden T21	78.4	6.9
Norton 2015	1e trimester screening 2012-2013	78.9	5.4
Cuckle 2016	Gemodelleerde data	85	5

13 Referenties

1. N.J. Wald, A.K. Hackshaw. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down syndrome *Prenat Diagn*, 17 (9) (1997), p. 821
2. Spencer K1. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2014;244:41-7. Screening for Down syndrome.
3. J.A. Canick, G.M. Lambert-Messerlian, et al. Comparison of serum markers in first-trimester Down syndrome screening *Obstet Gynecol*, 108 (5) (2006), p. 1192
4. Wortelboer EJ, Koster MP, et al. First-trimester Down syndrome screening performance in the Dutch population; how to achieve further improvement? *Prenat Diagn.* 2009;29(6):588-92
5. Kozlowski P1, Knippel AJ, Stressig R. Comparing first trimester screening performance: routine care gynaecologists' practices vs. prenatal centre. *Ultraschall Med.* 2007 Jun;28(3):291-5.
6. Ekelund CK1, Petersen OB2, et al; The Danish Fetal Medicine Database: establishment, organization and quality assessment of the first trimester screening program for trisomy 21 in Denmark 2008-2012. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Jun;94(6):577-83.
7. Engels MA1, Heijboer AC, et al. Performance of first-trimester combined test for Down syndrome in different maternal age groups: reason for adjustments in screening policy? *Prenat Diagn.* 2011 Dec;31(13):1241-5.
8. Jaarrapport Denemarken 2014, FØTODatabasensarsrapport, 2014. Available online at: <https://www.regionh.dk/kliniskedatabaser/rkkp-databaser/Documents/F>
9. K. Lüthgens, H. Abele, et al, Cross-Validation of the First Trimester Screening Algorithm of the FMF London on 38700 Pregnancies in Germany. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 367–372
10. K. Spencer, C.E. Spencer, M. Power, C. Dawson, K.H. Nicolaides. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: a review of three years prospective experience *BJOG*, 110 (2003), pp. 281–286
11. Bom E, Rodenburg W, Pennings JL. Overzicht kwaliteitsindicatoren regionale laboratoria voor Down syndroom screening - 2015. *Laboratorium RIVM (SPSRU/RCNZH).* RIVM 2015
12. Norton ME1, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, Tomlinson MW, Pereira L, Spitz JL, Hollemon D, Cuckle H, Musci TJ, Wapner RJ. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1589-97
13. Cuckle H1, Maymon R2. *Semin Perinatol.* 2016 Feb;40(1):12-22. Development of prenatal screening--A historical overview.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag