



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

**Kwaliteitscontrole parameters van de
Nederlandse Down syndroom screening
laboratoria met de combinatietest, 2016**

RIVM Briefrapport 2017-0195
E. Carbo



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

Kwaliteitscontrole parameters van de Nederlandse Down syndroom screening laboratoria met de combinatie-test, 2016

RIVM Briefrapport 2017-0195
E. Carbo

Colofon

© RIVM 2018

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-2017-0195

E. Carbo (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

Kwaliteitscontrole parameters van de Nederlandse Down syndroom screening laboratoria met de combinatietest, 2016

De kwaliteit van de eerste trimester combinatietesten die zeven Nederlandse screeningslaboratoria op Down syndroom uitvoerden, voldeed in 2016 in het algemeen aan de daarvoor gestelde eisen. 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 nekplooiemeting via een echo bij de foetus uitgevoerd.

In 2016 zijn in totaal 62371 screeningstests uitgevoerd; daarmee liet 35,4 procent van de zwangeren een combinatie test uitvoeren. Dat is een kleine stijging ten opzichte van 2009-2015.

De laboratoria voeren alle bloedanalyses binnen de combinatietest uit. De kansberekening op basis van die bloedanalyse en de nekplooiemeting kan óf door het laboratorium óf door een deel van de echocentra in Nederland worden uitgevoerd. Bij de laboratoria heeft de kansberekening in 2016 voor 42 procent van de totaal afgenomen combinatietesten plaatsgevonden. Voor de evaluatie van een deel van de kwaliteitsindicatoren waren alleen de gegevens over de kansberekening van de laboratoria beschikbaar. Hiernaast heeft het regionaal centrum SPSNN de perifeer-uitgevoerde berekeningen beschikbaar gesteld.

De leeftijd waarop de test in 2016 het meest frequent wordt afgenomen varieert van 31,3 tot 32,8 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 3,8 en 5,8 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, 2016

The first trimester combined tests for Down syndrome that is carried out by the seven Dutch screening laboratories was in line with the quality requirements in 2016. 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, screening for Down syndrome has been available to all pregnant women, as part of a nationwide screening programme. Screening for Edwards' syndrome and Patau 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 62,371 screening tests were carried out in 2016 which means that 35.4 per cent of pregnant women opted for the test in 2016. This is slightly more than in 2009-2015.

The laboratories performed all the blood analyses of the first trimester combined test. The complete risk calculation based on the blood analysis and nuchal translucency was carried out by either the laboratories or by some of the ultrasound scanning centres in the Netherlands. The risk calculations for 42 per cent of the total number of combined tests performed in 2016 were made in the laboratories. This evaluation is based only on the probability calculations provided by the laboratories, supplemented by the complete risk calculations supplied by one regional centre (SPSNN).

The maternal age at which the test was most frequently conducted in 2016 varied between the laboratories, with median ages ranging from 31.3 to 32.8. The number of pregnant women who had an increased risk of having a child with Down syndrome varied slightly per laboratory (between 3.8 and 5.8 per cent). These differences were caused, among other things, by the average age of the participating pregnant women, which differed slightly from one region to another.

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 laboratorium — 18

3.3 Evaluatie van laboratorium parameters — 23

4 Discussie — 29

5 Conclusies en Aanbevelingen — 31

Afkortingen

AMC	Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
CT	Eerste trimester combinatietest
CvB	Centrum voor Bevolkingsonderzoek
DR	Detection rate (detectiepercentage)
f β -hCG	Vrije β -subunit van humaan choriongonadotropine
GA	Gestational age (zwangerschapsduur)
IDS	Centrum Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en Screening
IVF	In vitro fertilisatie
MoM	Multiple-of-the-median (veelvoud van de mediane waarde)
MUMC	Maastricht Universiteit Medisch Centrum
NIPT	Niet invasieve prenatale test
NT	Nuchal translucency (nekplooiemeting)
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
RC PNS ZON	Regionaal Centrum Prenatale Screening Zuidoost Nederland
RCPS	Regionaal Centrum voor Prenatale Screening
RCPS-NZH	Regionaal Centrum Prenatale Screening Noordelijk Zuid-Holland
Rijnstate	Rijnstate, Arnhem
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SKML	Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek
SPN	Stichting Prenatale screening regio Nijmegen
SPR	Screen positive rate (percentage hoog-risico uitslagen)
SPSAO	Stichting Prenatale Screening Amsterdam en omstreken
SPSNN	Stichting Prenatale Screening noord Nederland
SPSRU	Stichting Prenatale Screening Regio Utrecht
SPSZN	Stichting Prenatale Screening Zuidwest Nederland
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 (Nuchal Translucency; NT) 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 45-84 mm.

Als de berekende kans op een trisomie hoger is dan 1 op 200 (bijvoorbeeld 1 op 50) kan met een invasief vervolgonderzoek (zoals een vlokentest of vruchtwaterpunctie) worden onderzocht of er inderdaad sprake is van een trisomie. Het wordt aangeraden om deze invasieve onderzoeken pas ná een hoog risico uitslag van de CT te doen als zekerheid over de uitkomst door zwangere gewenst is, 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), gebaseerd op foetaal DNA in het bloed van de moeder, als extra vervolgonderzoek aangeboden in een studieverband (TRIDENT-1).

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 aan 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 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 nekplooi meting kan óf centraal gedaan worden in een laboratorium met Lifecycle 3.2 of 4.0 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 2016 beschikbaar gesteld. 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)); Laboratorium voor infectieziekten, diagnose en 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 (Regionaal Centrum Prenatale Screening Zuidoost Nederland (RC PNS ZON)); Klinisch Chemisch laboratorium, Maastricht Universiteit Medisch Centrum, Maastricht (MUMC)

Hiernaast heeft het regionaal centrum SPSNN de perifeer-uitgevoerde berekeningen beschikbaar gesteld, waarvoor de serum analyses door

¹http://rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Preventie_Ziekte_Zorg/dep_seo/OD:zRvfPwLZSbWWSQHm7tpBaw/Algemene_kwaliteitseisen_voor_laboratoria/Download/Algemene_kwaliteitseisen_voor_laboratoria

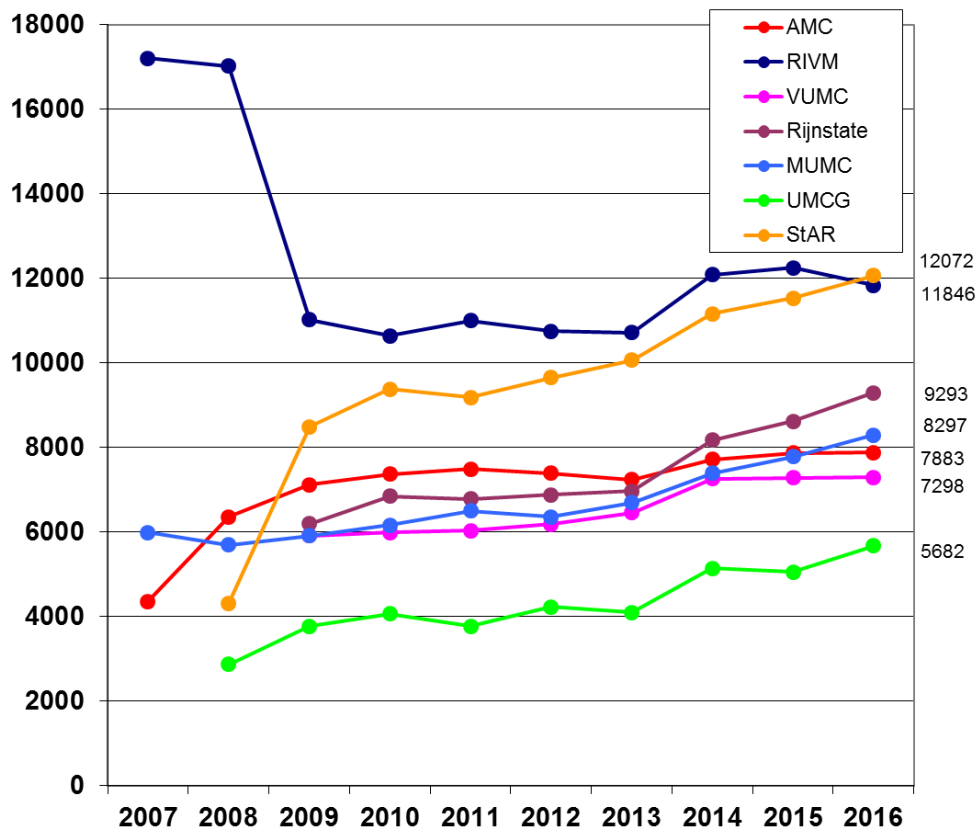
het UMCG laboratorium zijn gedaan. Deze gegevens zijn gebruikt om uniforme uitvoering van het laboratoriumgedeelte van de eerste trimester combinatie-test te controleren en te bewaken.

3 Resultaten

3.1 Aantal testen, zwangerschapsduur en maternale leeftijd

Het totaal aantal testen in 2016 was 62371.

Het aantal geanalyseerde eerste trimester combinatietest monsters per Nederlands laboratorium staat weergegeven in Figuur 1.



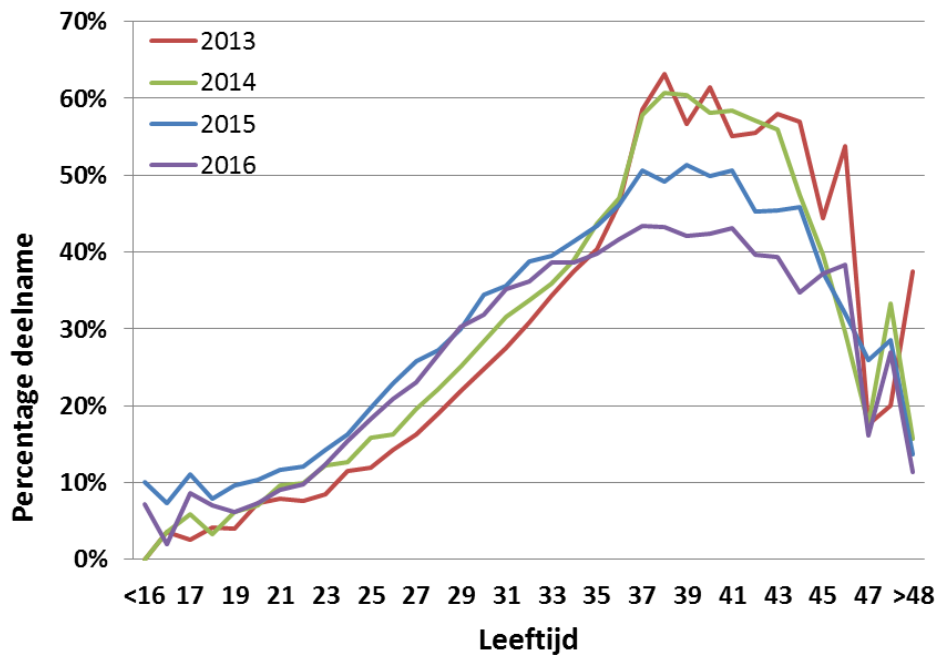
Figuur 1: Aantal geanalyseerde monsters in de diverse screeningslaboratoria tussen 2007 en 2016.

Het deelnamepercentage van het totale aantal zwangere vrouwen in Nederland die kiezen voor een combinatietest was 35,4% in 2016. Dit percentage is gebaseerd op een totaal aantal levendgeborenen geregistreerd bij www.cbs.nl (19/10/2017), met een 2% correctie voor afgebroken zwangerschappen (tabel 1). In tabel 1 staan verder de jaarlijkse percentages tweelingzwangerschappen en eerdere-trisomie zwangerschappen voor 2016.

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

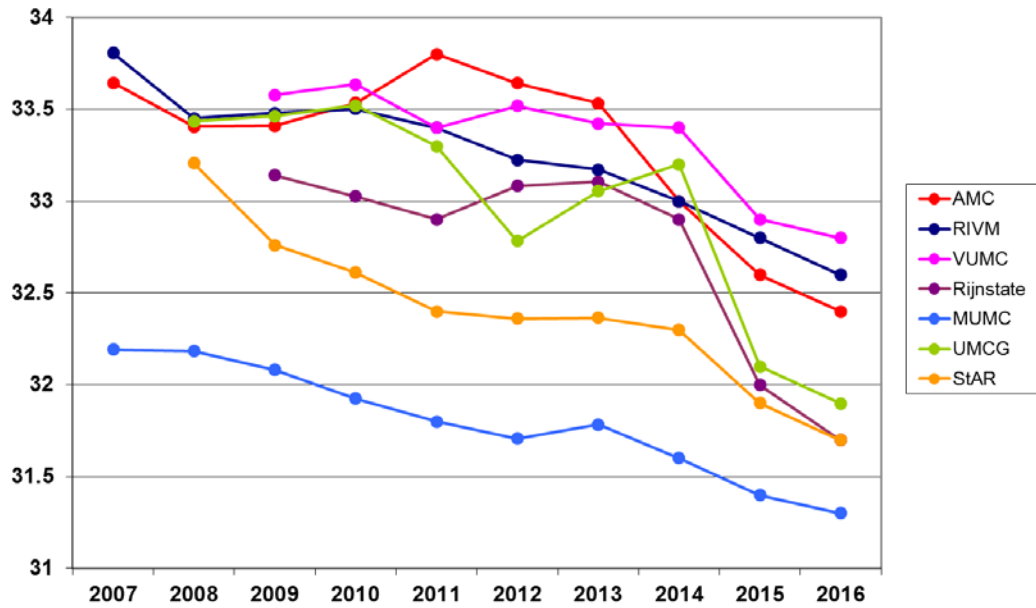
	2016
Levendgeborenen (cbs.nl)	172520
2% correctie afgebroken zwangerschappen	175970.4
Totaal aantal testen	62371
Deelnamepercentage	35,4
% tweelingzwangerschappen (range laboratoria)	1,82% (1,2-2,0%)
% eerdere trisomie zwangerschappen (range laboratoria)	0,07% (0,05-0,32%)

Het deelnamepercentage aan de eerste trimester combinatietest varieert met maternale leeftijd en over de jaren (figuur 2).



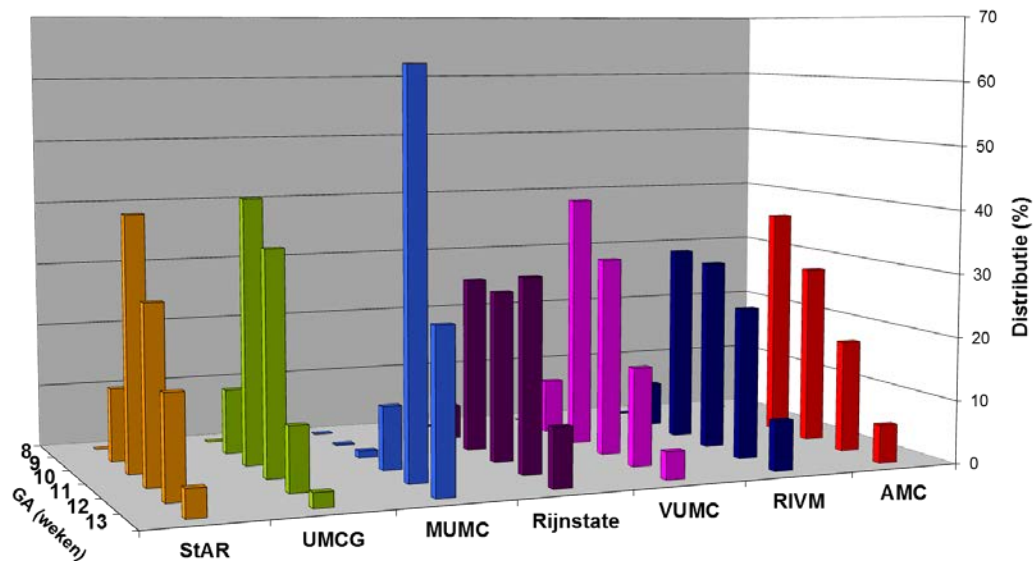
Figuur 2: Percentage deelname combinatietest per maternale leeftijd in 2013, 2014, 2015 en 2016.

De mediane leeftijd van zwangeren die een CT ondergingen is uitgesplitst per laboratorium in figuur 3 (range 2016: 31,3-32,8 jaar). Er is een dalende trend waarneembaar in de mediane maternale leeftijd in alle laboratoria.

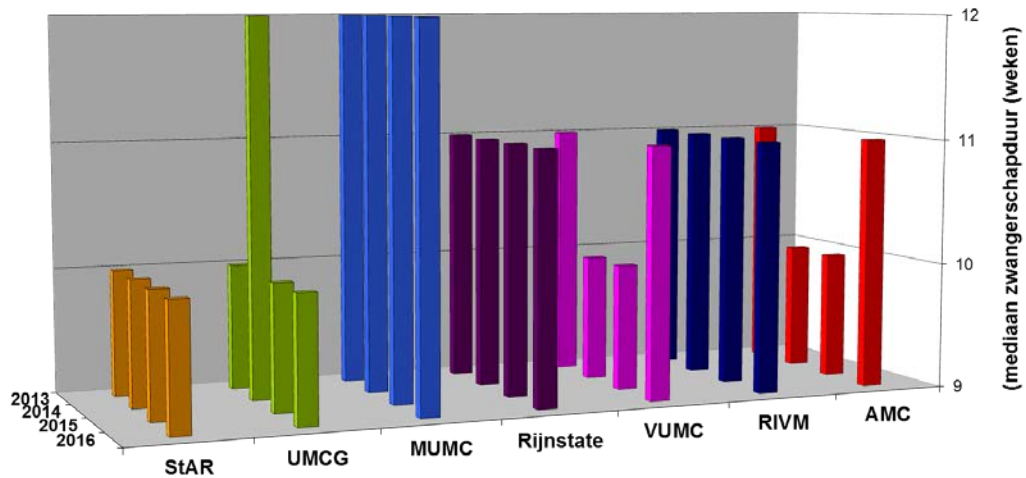


Figuur 3: Mediane maternale leeftijd (op het moment van de test) van vrouwen die een combinatie-test ondergingen in 2007-2016 in de verschillende Nederlandse laboratoria.

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 (GA) in weken op het moment van bloedafname van de verschillende laboratoria in 2016.



Figuur 5: Mediaan van de zwangerschapsduur in weken op het moment van bloedafname van de verschillende laboratoria in 2013, 2014, 2015 en 2016.

3.2 Percentage 'hoog risico' uitslagen per leeftijdscategorie en per laboratorium

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 software, de perifere berekening gebeurt met Fetal Medicine Foundation/Astraia software. De complete LifeCycle 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 en stuurt een dataset aan het referentielaboratorium ten behoeve van dit jaarrapport. Uiteindelijk hebben drie laboratoria een gedeelte van de totale kansberekening gedaan: het RIVM (61%), Rijnstate (36%) en het AMC (11%). Twee laboratoria (MUMC en VUMc) hebben 100% van de volledige kansberekening gedaan. Van de regio die StAR bedient zijn geen gegevens beschikbaar van de combinatie-test uitslagen omdat deze volledig perifeer berekend worden en er geen terugrapportage plaatsvindt. Daarom zijn voor slechts 6 van de 7 laboratoria de percentages 'hoog risico' uitslagen van de volledige kansberekening bekend voor 11-100% van de uitgevoerde testen.

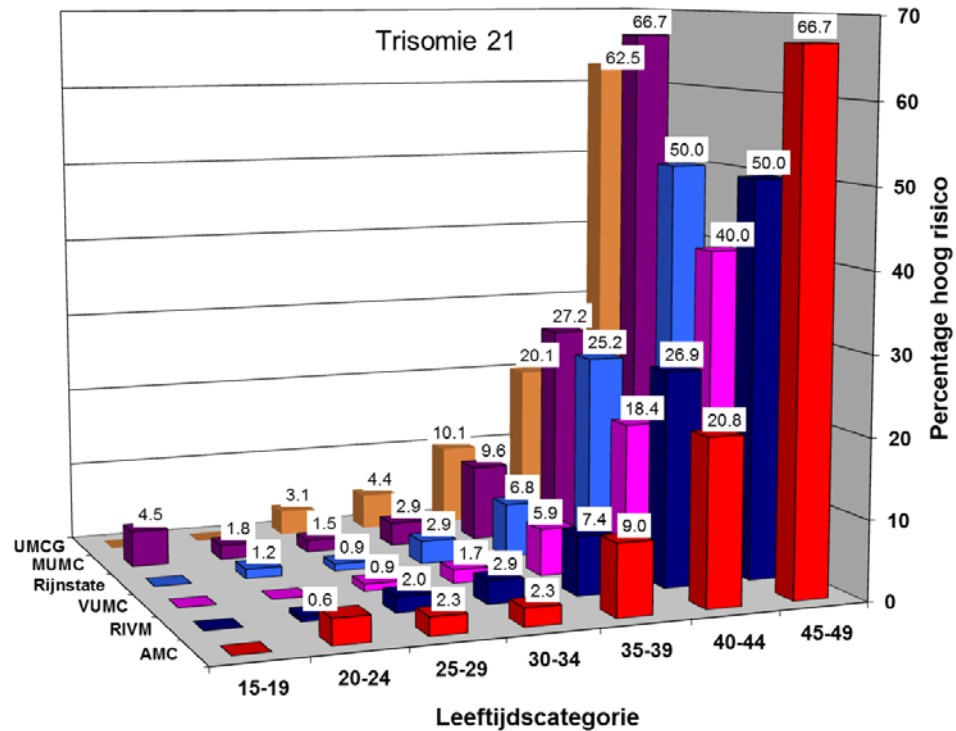
Tabel 2 geeft het betrouwbaarheidsinterval bij percentages voor Trisomie 21, Trisomie 18 en Trisomie 13 per leeftijdscategorie weer, en deze gegevens zijn uitgesplitst in grafiek 6-8 per trisomie. De laboratoria met lage aantallen totale risicoberekeningen geven hoge betrouwbaarheidsintervallen. De variatie in de categorieën 40-44 jaar en 45-49 jaar zijn verklaarbaar door de lage aantallen en het leeftijd gerelateerde hoge risico in deze groep.

Tabel 2: Regionaal percentage 'hoog risico' uitslagen voor volledige risicoberekeningen (met 95% betrouwbaarheidsinterval), per leeftijdscategorie per trisomie waarvoor de screening werd uitgevoerd in 2016.

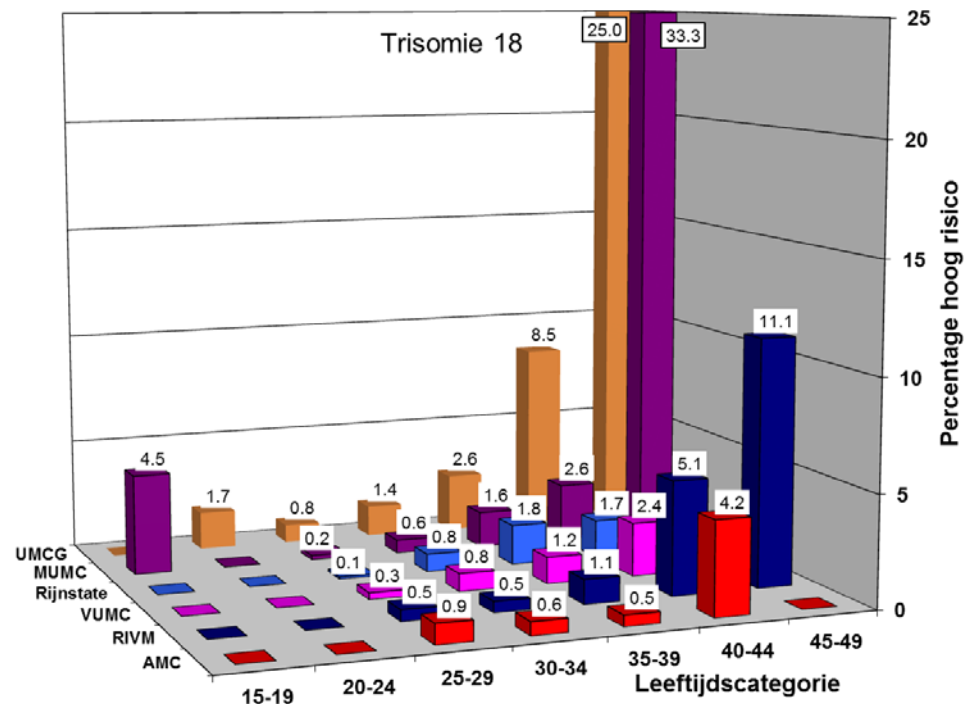
Trisomie 21							
	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
AMC	0 (0-56.1)	3.2 (0.6-16.2)	2.3 (1-5.3)	2.3 (1.2-4.5)	9 (5.9-13.7)	20.8 (11.7-34.3)	66.7 (20.8-93.9)
RIVM	0 (0-29.9)	0.6 (0.1-3.2)	2 (1.4-2.8)	2.9 (2.4-3.5)	7.4 (6.4-8.4)	26.9 (23.2-31.1)	50 (29-71)
VUMC	0 (0-25.9)	0 (0-2.6)	0.9 (0.5-1.6)	1.7 (1.3-2.2)	5.9 (5-7)	18.4 (15-22.4)	40 (19.8-64.3)
Rijnstate	0 (0-65.8)	1.2 (0.2-6.4)	0.9 (0.4-1.8)	2.9 (2.1-3.8)	6.8 (5.2-8.7)	25.2 (18.3-33.7)	50 (21.5-78.5)
MUMC	4.5 (0.8-21.8)	1.8 (0.9-3.6)	1.5 (1.1-2.1)	2.9 (2.4-3.5)	9.6 (8.2-11.3)	27.2 (20.7-34.7)	66.7 (30-90.3)
UMCG	0 (0-18.4)	0 (0-1.6)	3.1 (2.3-4.1)	4.4 (3.6-5.4)	10.1 (8.5-12)	20.1 (15.1-26.2)	62.5 (30.6-86.3)

Trisomie 18							
	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
AMC	0 (0-56.1)	0 (0-11)	0.9 (0.3-3.3)	0.6 (0.2-2.1)	0.5 (0.1-2.6)	4.2 (1.2-14)	0 (0-56.1)
RIVM	0 (0-29.9)	0 (0-2.1)	0.5 (0.2-0.9)	0.5 (0.4-0.8)	1.1 (0.8-1.6)	5.1 (3.4-7.4)	11.1 (3.1-32.8)
VUMC	0 (0-25.9)	0 (0-2.6)	0.3 (0.1-0.8)	0.8 (0.5-1.1)	1.2 (0.8-1.8)	2.4 (1.3-4.3)	0 (0-20.4)
Rijnstate	0 (0-65.8)	0 (0-4.3)	0.1 (0-0.7)	0.8 (0.5-1.4)	1.8 (1-2.9)	1.7 (0.5-5.9)	0 (0-32.4)
MUMC	4.5 (0.8-21.8)	0 (0-1)	0.2 (0.1-0.5)	0.6 (0.4-0.9)	1.6 (1-2.4)	2.6 (1-6.6)	33.3 (9.7-70)
UMCG	0 (0-18.4)	1.7 (0.7-4.4)	0.8 (0.5-1.4)	1.4 (1-2)	2.6 (1.9-3.7)	8.5 (5.4-13.3)	25 (7.1-59.1)

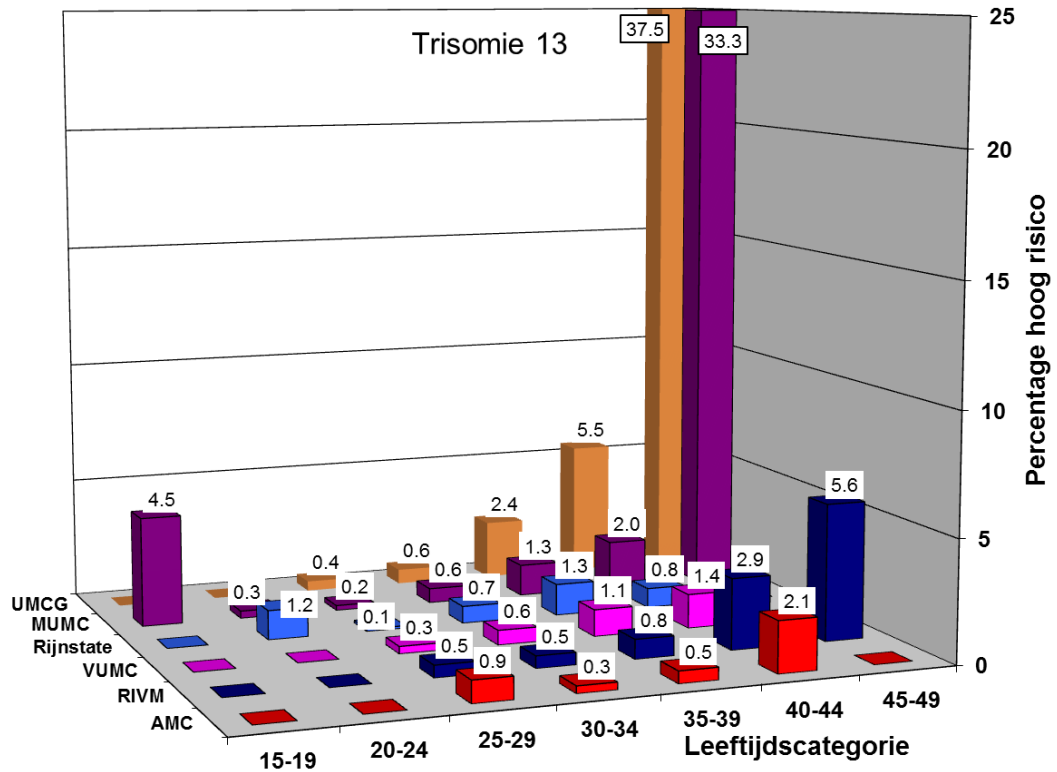
Trisomie 13							
	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
AMC	0 (0-56.1)	0 (0-11)	0.9 (0.3-3.3)	0.3 (0.1-1.6)	0.5 (0.1-2.6)	2.1 (0.4-10.9)	0 (0-56.1)
RIVM	0 (0-29.9)	0 (0-2.1)	0.5 (0.3-1)	0.5 (0.4-0.8)	0.8 (0.5-1.2)	2.9 (1.8-4.9)	5.6 (1-25.8)
VUMC	0 (0-25.9)	0 (0-2.6)	0.3 (0.1-0.8)	0.6 (0.4-0.9)	1.1 (0.7-1.6)	1.4 (0.7-3.1)	0 (0-20.4)
Rijnstate	0 (0-65.8)	1.2 (0.2-6.4)	0.1 (0-0.7)	0.7 (0.4-1.3)	1.3 (0.7-2.3)	0.8 (0.1-4.6)	0 (0-32.4)
MUMC	4.5 (0.8-21.8)	0.3 (0-1.4)	0.2 (0.1-0.5)	0.6 (0.4-0.9)	1.3 (0.8-2)	2 (0.7-5.7)	33.3 (9.7-70)
UMCG	0 (0-18.4)	0 (0-1.6)	0.4 (0.2-0.9)	0.6 (0.4-1.1)	2.4 (1.7-3.4)	5.5 (3.1-9.6)	37.5 (13.7-69.4)



Figuur 6: Percentage 'hoog risico' uitslagen voor trisomie 21 bij de laboratoria die in 2016 (een deel van) de kansberekeningen vanuit het laboratorium berekenden.

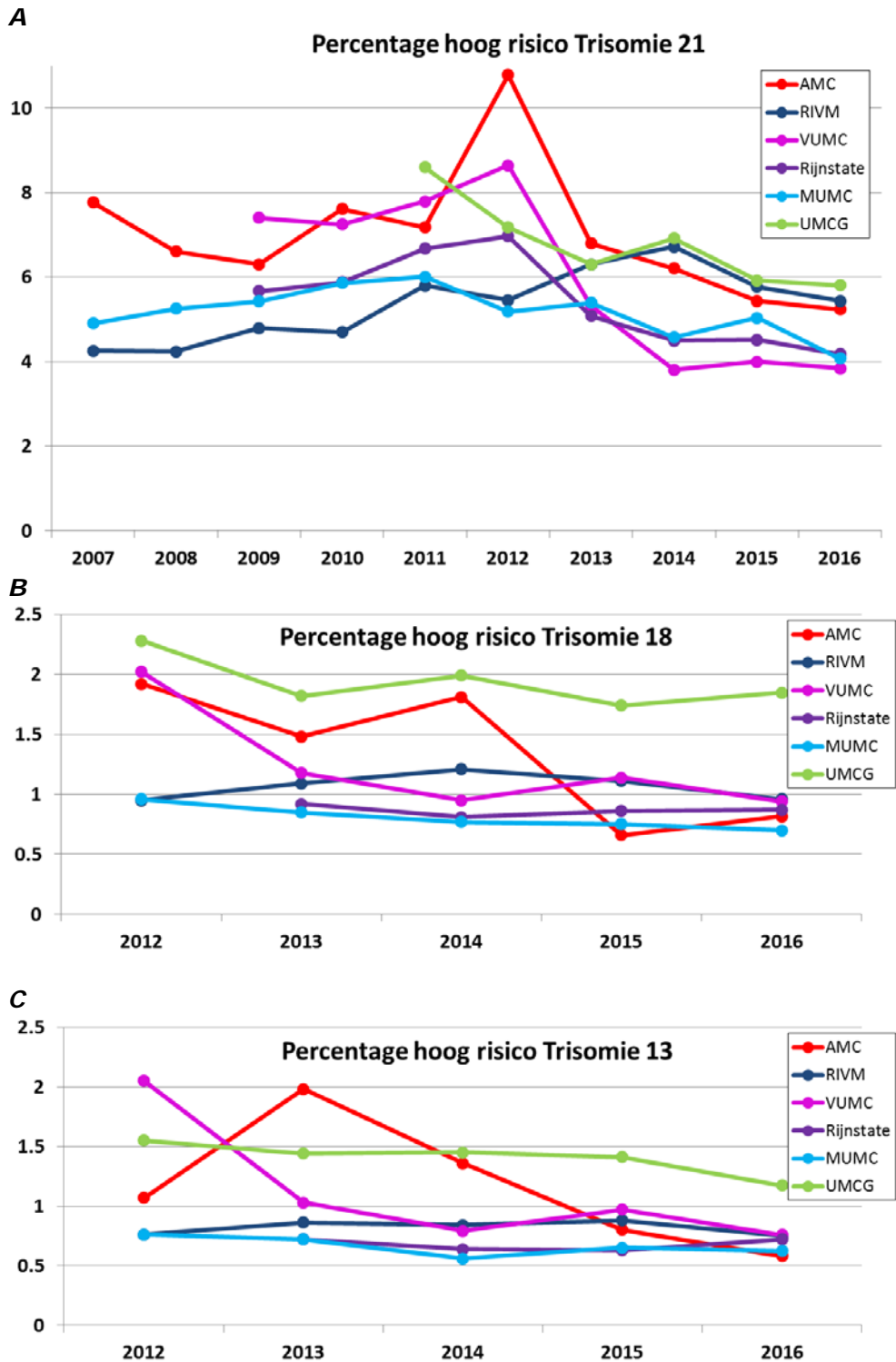


Figuur 7: Percentage 'hoog risico' uitslagen voor trisomie 18 bij de laboratoria die in 2016 (een deel van) de kansberekeningen vanuit het laboratorium berekenden. Let op: het percentage hoog risico van de groep 45-49 jarigen van het MUMC was 33%, gebaseerd op lage aantallen. Dit valt buiten het bereik 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 2016 (een deel van) de kansberekeningen vanuit het laboratorium berekenden. Let op: het percentage hoog risico van de groep 45-49 jarigen van het MUMC en UMCG was meer dan 25%, gebaseerd op lage aantallen. 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 2007-2016 laat een kleine variatie per laboratorium per jaar zien en tussen laboratoria, en is uitgezet in figuur 9 (voor zover deze gegevens voorhanden waren).



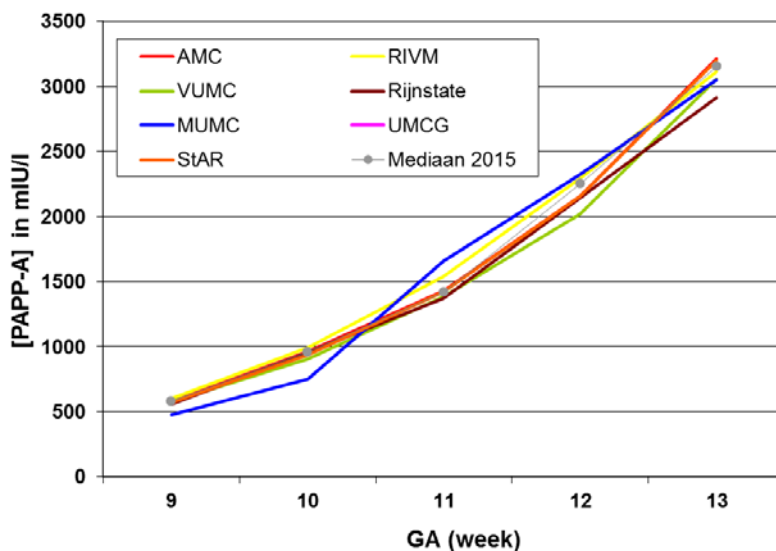
Figuur 9: Percentage 'hoog risico' uitslagen voor Down syndroom van de laboratoria voor zover deze gegevens bekend zijn voor trisomie 21 (A), trisomie 18 (B) en trisomie 13 (C).

3.3 Evaluatie van laboratorium parameters

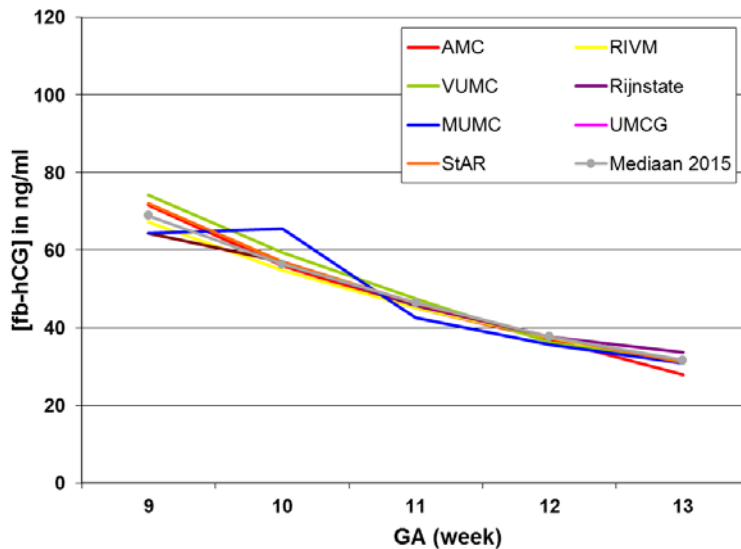
Voor betrouwbare kansberekening zijn een aantal kritische voorwaarden voor instellingen en parameters van de kansberekeningssoftware van belang. De concentraties van PAPP-A worden hoger en β -hCG lager gedurende het verloop van de zwangerschap van de 9^e naar de 14^e week. Gemeten concentraties worden 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 verhouden. 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 2016 is hieronder beschreven (figuur 10 en 11), met een analyse van de gemeten parameters over de tijd van 2011-2016 (figuur 12).

PAPP-A en β -hCG concentraties in relatie tot zwangerschapsduur

In figuren 10 en 11 zijn de mediane concentratie van PAPP-A en β -hCG voor de verschillende zwangerschapsduren per laboratorium weergegeven, met als referentiecijfer de landelijke mediaan van het voorgaande jaar (2015). De mediane concentraties van PAPP-A benaderen deze referentiecijfer goed. De curve van het MUMC loopt voor beiden parameters iets anders dan de curves van de andere laboratoria. Dit is te verklaren door de andere verdeling van aantallen zwangeren in elke zwangerschapsweek categorie (zie figuur 4). De MoM berekening wordt door dit kleine verschil niet beïnvloed. De mediaanberekening van alle laboratoria in 2016 zijn toegespitst op de eigen populatie. Daarmee wordt er gecorrigeerd voor verschillen in gemeten concentraties tussen de laboratoria.



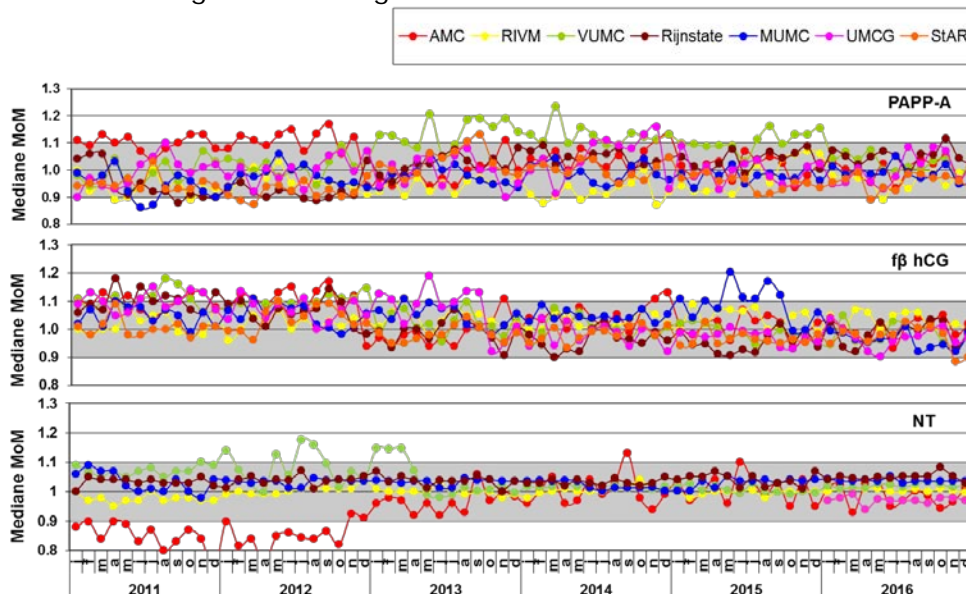
Figuur 10: Mediane serumconcentraties van PAPP-A per zwangerschapsweek van de verschillende laboratoria in 2016. De referentielijn in grijs is de mediane concentratie van 2015.



Figuur 11: Mediane serumconcentraties van $f\beta$ -hCG per zwangerschapsweek van de verschillende laboratoria in 2016. De referentielijn in grijs is de mediane concentratie van 2015.

Maandelijkse mediane MoM van PAPP-A, $f\beta$ -hCG en NT

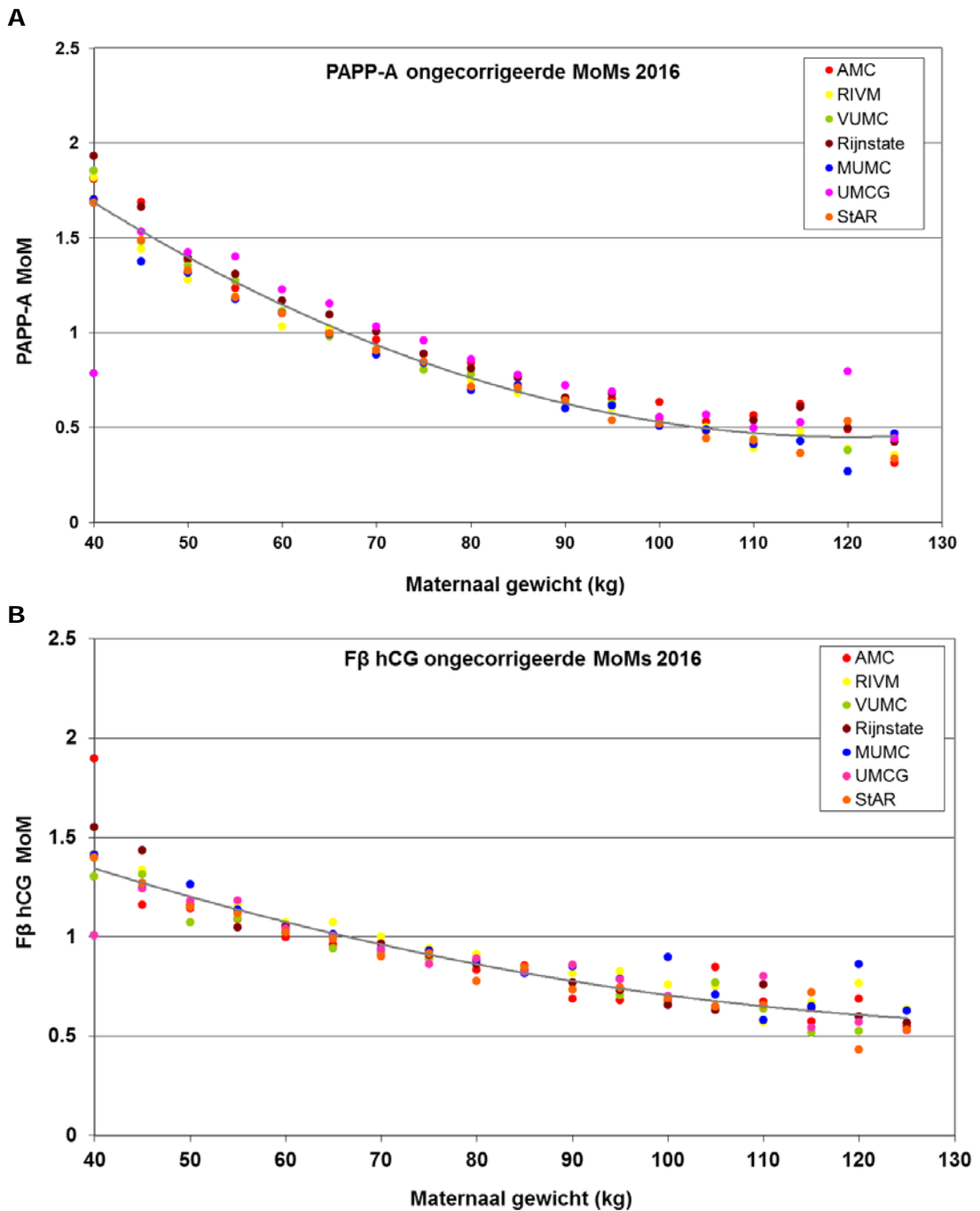
Gegevens die betrekking hebben op de maandelijkse mediane MoM van 2011-2016 staan in figuur 12. Uit de gegevens blijkt dat in het algemeen de MoMs tussen de 0,9 en 1,1 liggen (landelijk afgesproken grenswaardes). De medianen van zowel PAPP-A als $f\beta$ -hCG van het RIVM zijn herberekend in februari 2016 wegens de invoer van een nieuw apparaat, en de medianen van het UMCG zijn herberekend in juli 2016 aangezien de mediane MoMs voor de verschillende zwangerschapsduren en gewichtscategorieën opvallend laag waren in het tweede kwartaal. De NT gegevens gebruikt in figuur 12 en 14 zijn alleen bekend van de zwangeren waarvoor de laboratoria of de regionale centra de totale kansberekening hebben aangeleverd.



Figuur 12: Maandelijkse (voor het gewicht gecorrigeerde) mediane MoMs voor PAPP-A, $f\beta$ -hCG en de NT van de Down screening laboratoria, 2011-2016.

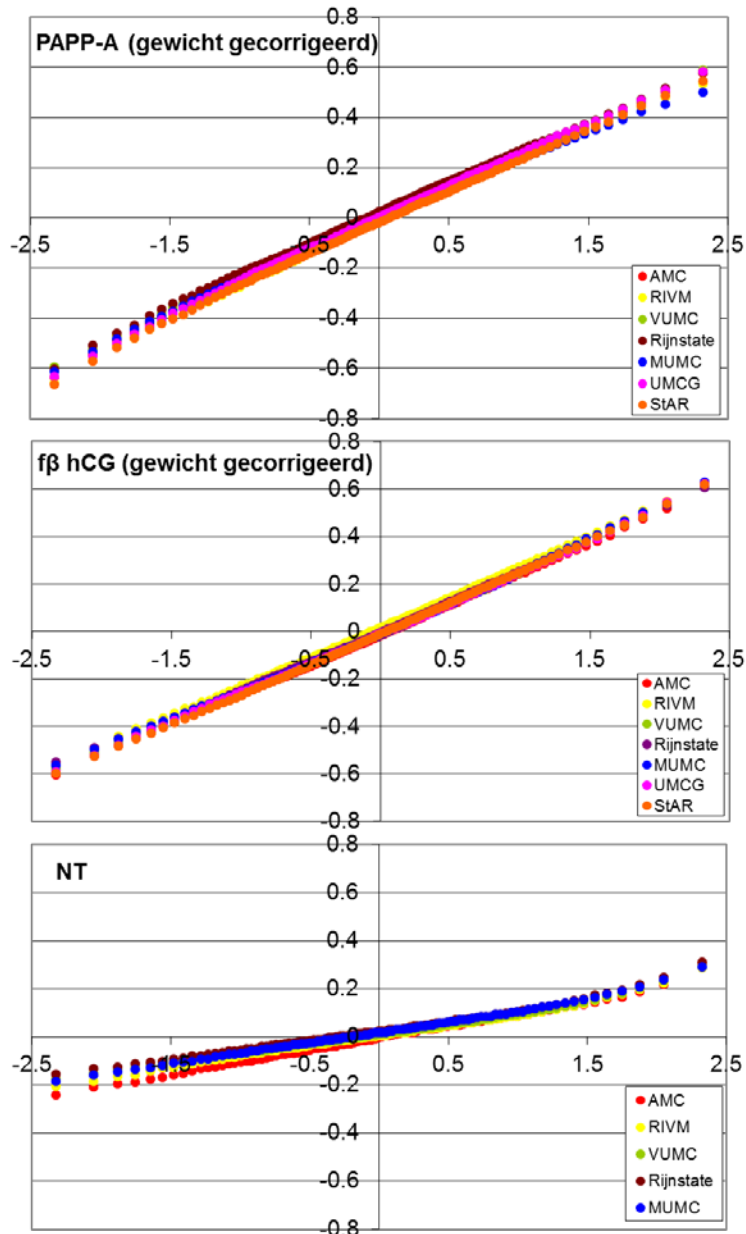
Correctie op basis van het maternale gewicht van PAPP-A en f β -hCG MoMs

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 laboratoria in 2016. De grijze lijn is de mediaan van de zeven laboratoria.

Om te analyseren of de log10 distributies van MoMs van PAPP-A, $\text{f}\beta$ -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). Uit figuur 14 blijkt dat elk laboratorium een rechte lijn door de oorsprong heeft, en dat de MoMs dus voldoen aan de norm.



Figuur 14: Normaal distributie van PAPP-A, $\text{f}\beta$ -hCG (voor het gewicht gecorrigeerd) MoMs en NT MoMs van de Nederlandse screening laboratoria in 2016.

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, wat binnen de verwachtingen valt.

Tabel 3: Correlatiecoëfficiënten van PAPP-A en β -hCG concentraties in eenlingzwangerschappen in 2016.

Laboratorium	Niet gewicht gecorrigeerd	Gewicht gecorrigeerd
AMC	0.297	0.245
RIVM	0.292	0.241
VUMC	0.308	0.251
Rijnstate	0.318	0.260
MUMC	0.285	0.218
UMCG	0.286	0.225
StAR	0.306	0.243

4 Discussie

Dit rapport is de zesde 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 2016 (figuur 1). Mogelijk willen meer vrouwen een combinatietest sinds 1 april 2014 aangezien sindsdien de NIPT vergoed wordt als vervolgonderzoek bij een hoge CT uitslag.

Net als in 2015 is er in 2016 een dalende trend waarneembaar in de gemiddelde maternale leeftijd geregistreerd per laboratorium (figuur 3). Daarnaast laat het deelnamepercentage per maternale leeftijdsjaar (figuur 2) een verdere (vergeleken met 2015) afname zien van de participatie van vrouwen tussen de 33 en 44. Een mogelijke verklaring is dat sinds 2015 de eerste trimester test niet meer volledig vergoed wordt voor vrouwen boven de 36 jaar, en de effecten hiervan ook nog in 2016 waarneembaar zijn.

De volledige kansberekening werd in 2016 voor 42% 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: 3,8-5,8; 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 2016 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. De medianen van zowel PAPP-A als f β -hCG van het RIVM zijn herberekend in februari 2016, wegens de invoer van een

nieuw apparaat en de medianen van het UMCG zijn herberekend in juli 2016, omdat de mediane MoMs voor de verschillende zwangerschapsduren en gewichtscategoriën opvallend laag waren in het tweede kwartaal. Aangezien er verder in de maandelijkse mediane MoMs geen 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 2016 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 $\log_{10}\text{MoM}$ benaderde de Gaussiaanse verdeling, en liep voor alle laboratoria vrijwel door het nulpunt (figuur 14). Er zijn subtiele verschillen tussen de laboratoria in de correlatiecoëfficiënten van PAPP-A en $\text{f}\beta\text{-hCG}$ (tabel 3). Die verschillen zijn constant over de afgelopen jaren.

5 Conclusies en Aanbevelingen

Op basis van doorlopende monitoring van kwaliteitsindicatoren van de laboratoria zijn voor twee laboratoria (RIVM en UMCG) in de termijn van 2016 de mediaan vergelijkingen aangepast. Daarmee 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 2016 voldeed aan de opgestelde kwaliteitseisen.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag