

RIVM rapport 230024001/2007

**Down syndroom kansbepaling met de eerste trimester
combinatietest 2002-2004**

PCJI Schielen, M van Leeuwen, LH Elvers, JG Loeber

Contact: PCJI Schielen
Laboratorium voor Infectiediagnostiek en Screening
Peter.Schielen@rivm.nl

Met medewerking van: M.J. Altena, I. Belmouden, G.A.M. Diependaal en M. Jonker

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Inspectie Gezondheidszorg,
ministerie van VWS, Postbus 20350, 2500 EJ Den Haag, in het kader van project V/230024/06,
Down syndroom

RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, telefoon: 030-274 91 11; fax: 030 – 274 29 71

Abstract

First-trimester combined test screening for Down syndrome 2002-2004

Here, the first evaluation is presented of the first-trimester combined test screening carried out in the Netherlands among pregnant women to determine the chance of the baby being born with Down's syndrome. The screening, commissioned by the Health Care Inspectorate of the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport, took place in a multi-centre routine clinical setting between July 2002 and May 2004. In this period blood samples were taken in 44 centres in the Netherlands and sent to the RIVM laboratory to perform assays for maternal serum concentrations of $\text{f}\beta\text{-hCG}$ and PAPP-A. Fetal nuchal translucency was measured in the participating centres at a gestational age (GA) of 10-14 weeks. Almost 7800 blood serum tests were performed. There was an impressive increase in the number of women applying for the test (from 341 per 6 months in the second half of 2002 to 11,046 per 6 months in the second half of 2005). The distribution of GA was biphasic, with a median GA of 10.3 and 12.1 weeks. Results of pregnancies for which a combined biochemical and nuchal translucency risk was calculated, were included in the epidemiological analysis. Here, the detection rate using the combined ultrasound and serum screening at a cut-off level of 1 in 250 was 71% (15 of the 21 Down's syndrome cases detected) with a screen positive rate of 4.7 %. The median maternal age of the analysed group (including 4033 singleton pregnancies) was 36.5 years. The outcome of the pregnancy was reported to the RIVM for 82% of all the applications of the first-trimester combination test screening in the July 2002 to May 2004 period. Results also show that the first-trimester combined test is suitable as a prenatal screening test in a multicentre routine clinical setting in the Netherlands. Strict performance evaluation should identify weaknesses in the organisation that impair the performance of the test. Here, especially the performance of the NT was identified as a candidate for improvement.

Key words:

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

Rapport in het kort

Down syndroom kansbepaling met de eerste trimester combinatietest 2002-2004

Dit rapport is een eerste evaluatie van de eerste trimester combinatietest. Deze test is gericht op het bepalen van de kans op een zwangerschap van een kind met het Down syndroom. In 2005 steeg het aantal aanvragen voor de test explosief naar 11.046 aanvragen per half jaar (tweede helft van 2005-ter vergelijking; dat was 341 aanvragen per half jaar in de tweede helft van 2002). Daarbij werd 71% van alle Down syndroom zwangerschappen gevonden. Van 82% van alle aanvragen van de eerste trimester combinatietest in de periode juli 2002- mei 2004 werd de zwangerschapsuitkomst aan het RIVM gerapporteerd.

De test is een kansbepaling gebaseerd op een nekplooimeting bij de foetus en een serumonderzoek bij de moeder. Bij de nekplooimeting wordt het laagje vocht van de foetus in de nek gemeten. Bij het serumonderzoek wordt de concentratie van twee specifieke zwangerschapseiwitten (vrij beta-hCG en PAPP-A) gemeten.

Tussen juli 2002 en mei 2004 zijn in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) bijna 7.800 serumonderzoeken uitgevoerd. Van ruim 4.800 daarvan is bij het RIVM een gecombineerde kansbepaling berekend (uitslag van de serumtest gecombineerd met de nekplooimeting).

Het rapport geeft aan hoe goed de combinatietest een zwangerschap van een kind met Down syndroom voorspelt. Verder doet het RIVM een aantal aanbevelingen voor verbetering van de eerste trimester combinatietest.

Trefwoorden:

Eerste trimester combinatietest, Down syndroom, nuchal translucency, Edwards syndroom, kansbepaling

Voorwoord

Dit rapport is een verantwoording en een overzicht van de resultaten van bijna 2 jaar eerste trimester combinatietest onderzoek (juli 2002 – mei 2004) voor Down syndroom bij het RIVM. Het is de eerste rapportage over de eerste trimester combinatietest dat in juli 2002 bij het RIVM gestart is in opdracht van IGZ. Deze rapportage vindt echter plaats in het kader van kennisvraag 2.05-06.9.3 in programma 2 van de dienst Directie Publieke Gezondheid.

Inhoud

Afkortingen	6
1 Inleiding	7
2 Materiaal en methoden	9
2.1 Sera en patiëntengegevens	9
2.2 Aanvraagprocedure	9
2.3 Bepaling van PAPP-A en fβ-hCG in maternaal serum	9
2.4 Nekplooi meting	10
2.5 Kansberekening	10
2.6 Kwaliteitsbewaking	10
2.7 Post partum rapportage	11
2.8 Data-analyse	11
3 Resultaten	12
3.1 Aanvragers	12
3.2 Leeftijdsverdeling	13
3.3 Overzicht van aangevraagde eerste trimester testen	14
3.4 Zwangerschapsduur op het moment van bloedafname	15
3.5 Mediane MoM en verdeling MoM	17
3.6 MoM bij zwangeren met IDDM en bij tweelingzwangerschappen	20
3.7 Epidemiologische analyse	21
4 Discussie	25
5 Aanbevelingen	29
Literatuur	30
Bijlage 1 Berekening DR, FPR, OAPR	32
Bijlage 2 Principe berekening kansbepaling	33
Bijlage 3 Eerste trimester combinatietest formulier en post partum formulier	35

Afkortingen

CI	Confidence Interval
CRL	Crown-rump length (kruin-stuit lengte)
DMO	Derdemaandsonderzoek
DR	Detection rate (zie Bijlage 1)
β -hCG	vrije β -subunit van humaan choriongonadotropine
FMF	Fetal Medicine Foundation
FPR	False positive rate (zie Bijlage 1)
GR	Gezondheidsraad
IDDM	Insuline-afhankelijk diabetes mellitus
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IVF	In Vitro Fertilization
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 (nekplooimeting)
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
WBP	Wet bescherming persoonsgegevens

1 Inleiding

Tot juni 2004 was er politieke onzekerheid over de organisatie voor een nationaal screeningsprogramma voor Down syndroom. Het officiële beleid was om zwangeren, die in de 18^e week van de zwangerschap 36 jaar of ouder waren, een diagnostische test aan te bieden. Het aanbieden van een kansbepalingstest of het aanbieden van algemene informatie over deze testen was alleen toegestaan indien de zwangere hier expliciet om vroeg. Binnen deze politieke onzekerheid liet de Nederlandse Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) toe dat het RIVM de triple test uitvoerde, om expertise te centraliseren. Sinds 1990 worden deze testen bijna exclusief uitgevoerd door het RIVM. Als gevolg van het Nederlandse overheidsbeleid participeerden vooral vrouwen boven de 36 jaar in deze Down syndroom screening.

De Gezondheidsraad stelde in 2001 in een advies voor het ministerie van Volksgezondheid Welvaart en Sport (VWS) dat de introductie van prenatale screening voor Down syndroom niet langer kon worden uitgesteld. Naar haar mening waren screenende testen door het meten van biochemische parameters in maternaal serum een beter alternatief dan de bestaande leeftijdscreening (Gezondheidsraad, 2001, 2004). Na de bepaling van de statistisch gemodelleerde mediane waarden van de twee serummarkers PAPP-A en f β -hCG werd in de tweede helft van 2002 de eerste trimester combinatietest¹ bij het RIVM gestart, wederom op verzoek van de IGZ. De Down syndroom screening in het eerste trimester is min of meer spontaan ontstaan uit de triple test screening. Uiteindelijk (peildatum: mei 2004) participeerden 44 centra (ziekenhuizen, centra voor prenatale diagnostiek en verloskundigenpraktijken, Schielen et al., 2005) in de Down syndroom screening met de eerste trimester combinatietest. Deze centra zijn gevestigd in alle delen van Nederland, behalve in de drie noordelijke provincies (Friesland, Groningen en Drenthe). Er is geen overzicht van het aantal eerste trimester combinatietesten dat sinds circa 2000 is verricht. Vanuit het RIVM zijn inmiddels meer dan 40.000 kansbepalingen uitgevoerd.

In september 2005 gaf de overheid goedkeuring voor een landelijk screeningsprogramma voor Down syndroom met 8 regionale screeningscentra (zie: brief staatssecretaris over het vervolgdadvies van de Gezondheidsraad, 15 september 2005). Dit screeningsprogramma zou alle Nederlandse activiteiten in dit veld moeten coördineren, met speciale aandacht voor evaluatie en kwaliteitsborging. De opbouw van de coördinatie van de Down syndroom screening in het eerste trimester en het structureel echoscopisch onderzoek (SEO) is in ontwikkeling en op 1 januari 2007 zal de door VWS beschreven landelijke organisatie van start gaan.

¹ De eerste trimester combinatietest bestaat uit 3 elementen: 1) de analyse van de serum concentraties van pregnancy associated plasma protein (PAPP-A) en de vrije β fractie van choriongonadotropine (f β -hCG) (uitgevoerd bij een zwangerschapsduur tussen 8 en 14 weken); 2) NT meting (uitgevoerd bij een zwangerschapsduur tussen de 10 en 14 weken); 3) leeftijd zwangere (Cuckle et al., 1987; Spencer et al., 1999, 2003; Wapner et al., 2003)

Dit is de eerste rapportage over de eerste trimester combinatietest in Nederland met diverse participerende centra, dat foetale NT metingen combineert met biochemie en leeftijd van de zwangere.

Hoewel de oorspronkelijke opdracht verleend is door IGZ vindt rapportage plaats aan het ministerie van VWS. Rapportage vindt plaats in het kader van kennisvraag 2.05-06.9.3 in programma 2 van de dienst Directie Publieke Gezondheid.

2 Materiaal en methoden

2.1 Sera en patiëntengegevens

Sera waren afkomstig van ziekenhuizen, verloskundigenpraktijken en centra voor prenatale diagnostiek uit geheel Nederland, met uitzondering van de drie noordelijke provincies.

Aanvragen voor de eerste trimester 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 nekpluimmeting (NT meting) en crown-rump length (CRL; kruin-stuit 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 eerste trimester combinatietest waren twee scenario's mogelijk. In het eerste scenario stuurde de aanvrager het serum op voor de biochemische bepaling en werden alleen de concentraties, multiple-of-the-median (MoM) van PAPP-A en $\text{f}\beta\text{-hCG}$ en de kans gebaseerd op de biochemische parameters (dubbeltest) gerapporteerd. De aanvrager berekende zelf de gecombineerde kans biochemie-NT op een zwangerschap van een kind met Down syndroom met hun 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 zodat een gecombineerde kans berekend en gerapporteerd kon worden.

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

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

2.4 Nekplooiometing

Nieuwe aanvragers kregen een informatiebrief waarin onder andere werd aangegeven dat er van uitgegaan wordt dat de NT meting van goede kwaliteit is. ‘Van goede kwaliteit’ houdt in dat echografisten 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).

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, β -hCG en NT MoM tussen normale en Down syndroom zwangerschappen. 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 Down syndroom zwangerschappen kan een likelihood ratio (LR) berekend worden. De voor PAPP-A, β -hCG en NT vastgestelde LR worden vervolgens gebruikt om de maternale leeftijdskans, weergegeven als een odds-ratio (1:p) te modificeren tot een eerste trimester combinatie test-kans. De gehanteerde afkapkans voor de classificatie ‘hoge kans’ op een Down syndroom zwangerschap was 1 op 250 à terme. 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, β -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 Eclipse (MediaInnovations, Leeds, UK) voor de validatie van de oorspronkelijke 1T-risks resultaten. De berekening van het verwachte aantal Down syndroom gevallen in de onderzoekspopulatie werd gedaan met het softwarepakket DSQA tools (versie 1.0.0, MediaInnovations, Leeds, UK).

2.7 Post partum rapportage

Voor het bepalen van de effectiviteit van de eerste trimester combinatietest is informatie over de afloop van de zwangerschap essentieel. Voor het inwinnen van deze ‘post partum’ gegevens werd zwangeren verzocht gegevens over de zwangerschap op te sturen. Bij iedere aanvraag voor een eerste trimester combinatietest werd een post partum formulier door de aanvrager meegegeven aan de zwangere. De zwangere rapporteerde na afloop van de zwangerschap op dit formulier de uitkomst van de zwangerschap en stuurde het terug. Het rapportageformulier is voorzien van een duidelijke toelichting over het doel van het verzamelen van dit soort gegevens en de bewaarduur (Bijlage 1). Daarmee is de procedure in overeenstemming met de eisen daaraan gesteld door de Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP), zoals vastgesteld door het College Bescherming Persoonsgegevens.

In januari 2005 heeft een rappel plaatsgevonden waarbij ontbrekende post partum gegevens opgevraagd werden bij vrouwen die hiervoor in het eerste trimester toestemming hadden gegeven, wederom in overeenstemming met de WBP.

2.8 Data-analyse

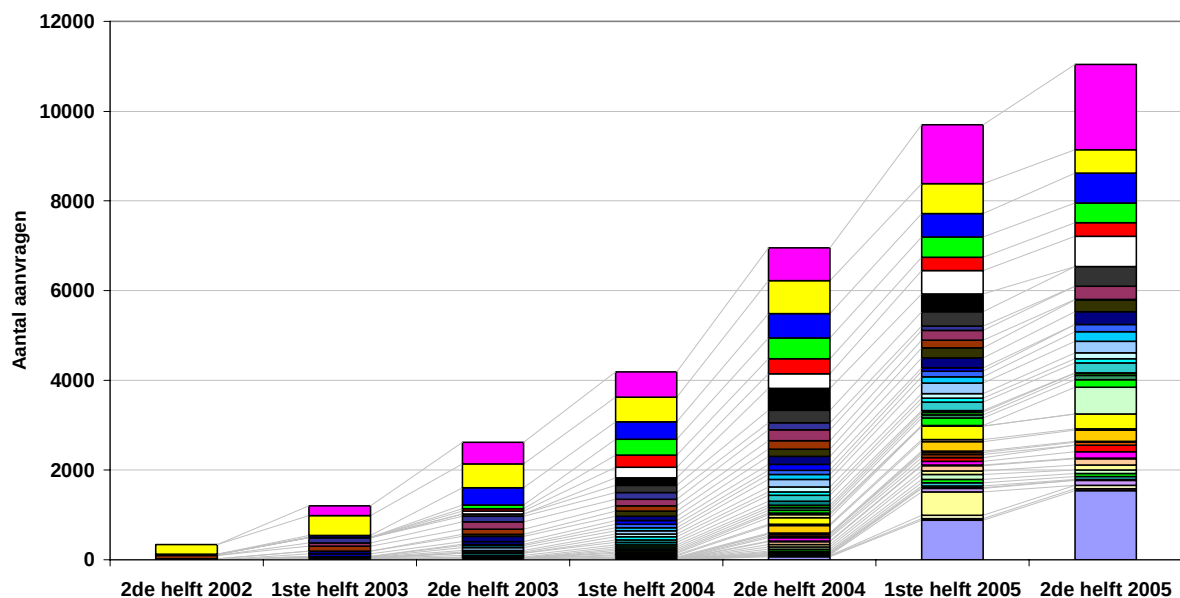
Gegevens van de eerste trimester combinatietest en de zwangerschapsuitkomst werden gekoppeld aan de relevante testgegevens in een centrale database. Het detectiepercentage (DR) en het percentage ‘onterechte hoge kans’-uitslagen (FPR) werden berekend zoals beschreven in bijlage 1. In de epidemiologische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

3 Resultaten

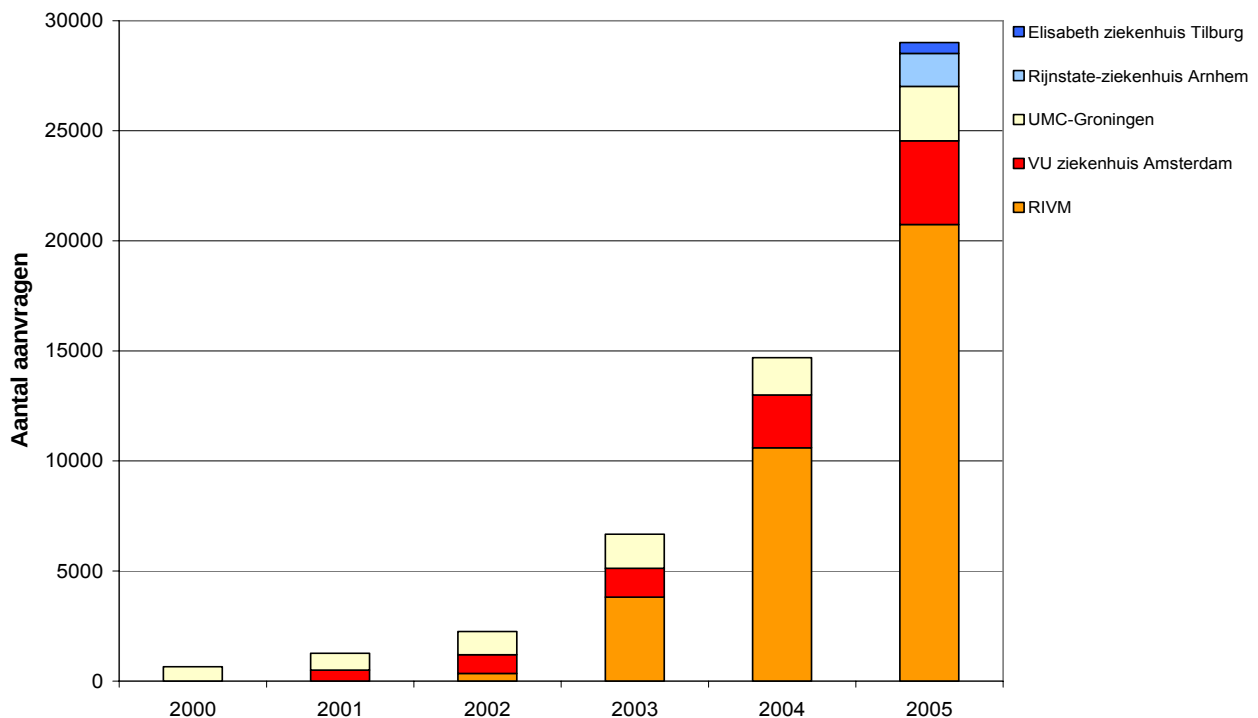
3.1 Aanvragers

Figuur 1 en Figuur 2 geven een overzicht van het aantal eerste trimester combinatietest aanvragen.

Figuur 1 laat een toename van het aantal aangevraagde testen en een toename van het aantal inzenders zien. Het aantal inzenders steeg van 5 in de tweede helft van 2002 naar 108 in de tweede helft van 2005. Het aantal laboratoria waar eerste trimester combinatietesten worden uitgevoerd, steeg van 1 in 2000 naar 5 in 2005 (Figuur 2). Door afspraken over de landelijke regionalisering wordt een deel van de eerste trimester combinatietesten van het laboratorium van het RIVM inmiddels bij andere laboratoria uitgevoerd.



Figuur 1 Aantal aanvragen per jaar bij het RIVM van tweede helft 2002 tot tweede helft 2005 (cumulatief).



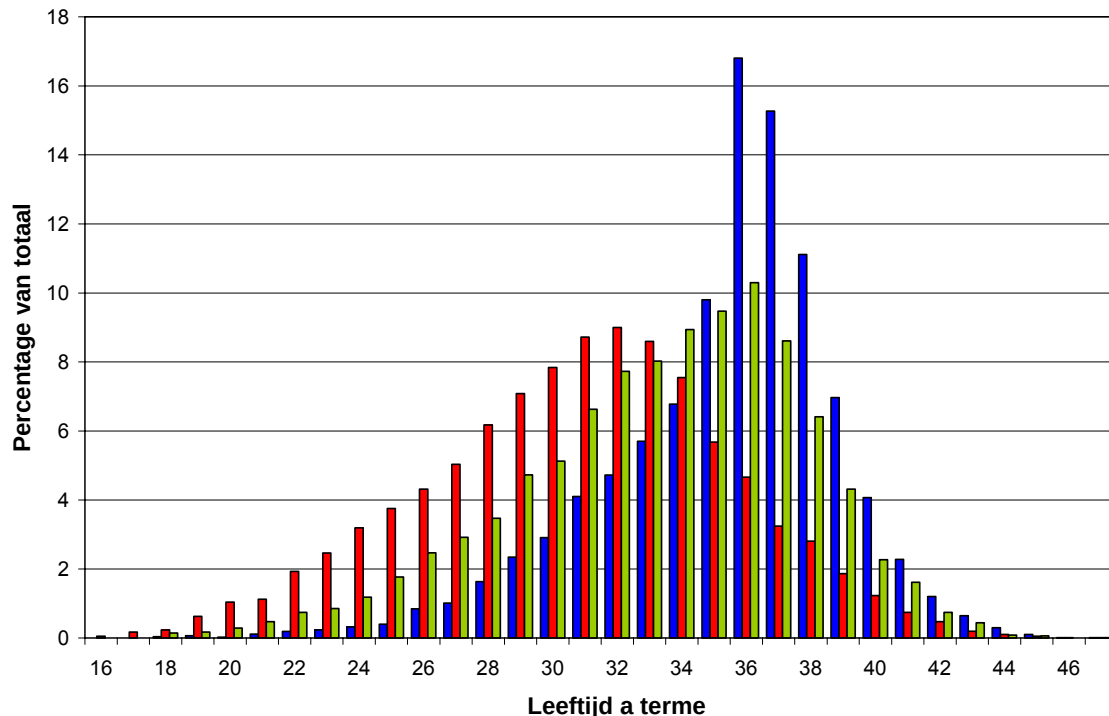
Figuur 2 *Overzicht landelijk aantal eerste trimester combinatietesten (voor zover beschikbaar) Noot:*

Met dank aan Dr. PWJ Janssens (Rijnstate Ziekenhuis Arnhem), Dr. B. van Landeghem (Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg), RW de Vrij en Dr. AC. Muller Kobold (UMC-Groningen) en prof. Dr MA Blankenstein en M. Lomecky (VUmc Amsterdam) voor het aanleveren van de aantallen.

3.2 Leeftijdsverdeling

De leeftijdsverdeling van de zwangeren voor wie tussen juli 2002 en mei 2004 een eerste trimester combinatietest werd aangevraagd is weergegeven in Figuur 3. De mediane maternale leeftijd à terme in de rapportageperiode juli 2002 – mei 2004 was voor alle aanvragers 36,6 (18-47) jaar. Voor de zwangeren die niet in de analyse zijn opgenomen was de mediane maternale leeftijd 36,7 jaar en voor de aanvragers die wel in de analyse zijn opgenomen 36,5 jaar. De mediane leeftijd van de laatste 7000 aanvragen in 2005 was 34,4. Sinds de rapportageperiode heeft dus een verschuiving plaatsgevonden van de leeftijd van zwangeren die een eerste trimester combinatietest laten uitvoeren. Ter illustratie is in Figuur 3 de leeftijdsverdeling van de zwangeren uit het zogenaamde Dermoandsonderzoek (zoals verricht bij het RIVM) opgenomen (DMO juli 2002 – mei 2004), die de leeftijdsverdeling van de algemene populatie zwangeren in

Nederland (strikt genomen de regio Utrecht) representeert. De mediane maternale leeftijd à terme van deze populatie was 31,6 (14-49) jaar.



Figuur 3 *Leeftijdsverdeling van zwangeren voor wie een eerste trimester combinatietest is uitgevoerd bij het RIVM in de rapportageperiode (blauw) en in tweede helft van 2005 (laatste 7000 van 2005; groen). Weergegeven is de maternale leeftijd à terme.*

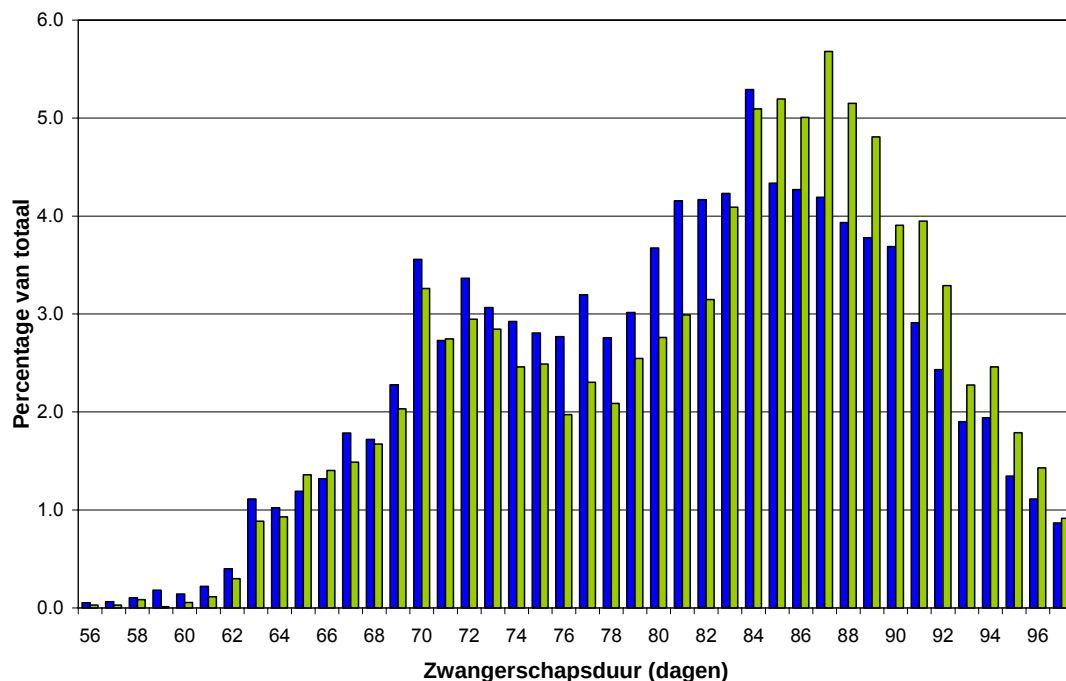
Ter illustratie van de normale leeftijdsverdeling van zwangeren in Nederland is de leeftijdsverdeling van de zwangeren uit het Derdemaandsonderzoek opgenomen (DMO-juli 2002 – mei 2004)

3.3 Overzicht van aangevraagde eerste trimester testen

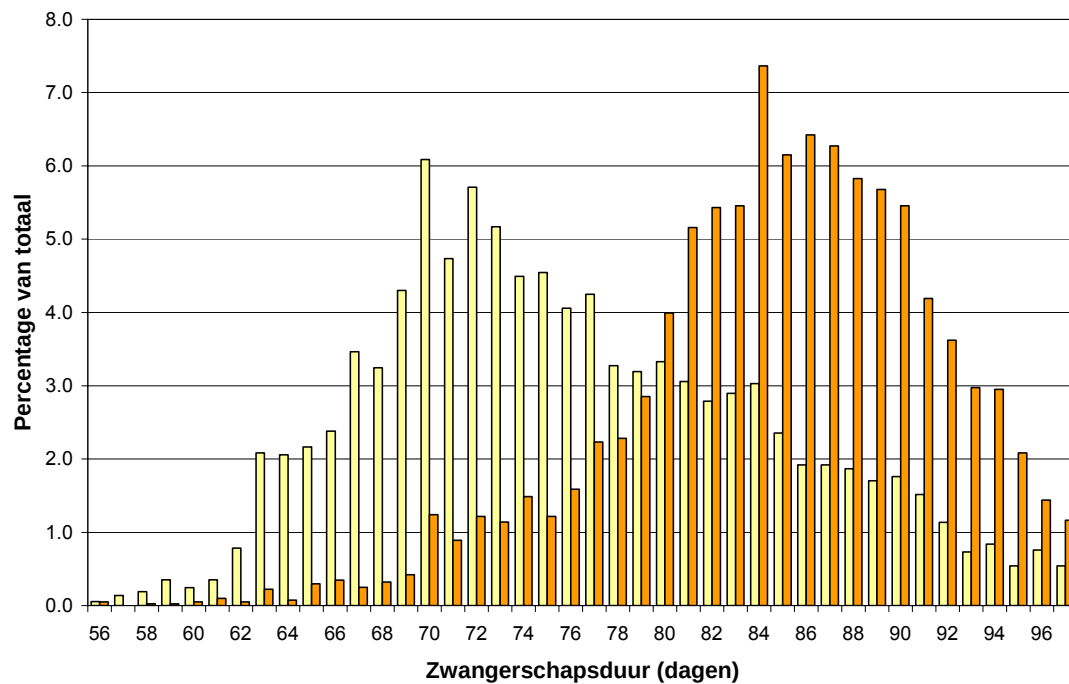
Van de 7766 eerste trimester combinatietest aanvragen tussen juli 2002 en mei 2004 zijn er 7731 uitgevoerd en 35 geannuleerd of omgezet in een Triple test. Van de 7731 testen zijn 2827 testen niet in de epidemiologische analyse terecht gekomen, omdat de gecombineerde kansbepalingen door de centra zelf 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, bloedafname te vroeg of te laat voor de eerste trimester combinatietest of NT meting uitgevoerd bij een te grote of te kleine CRL, niet in de analyse opgenomen. Van 784 zwangerschappen is geen follow-up bekend, deels omdat geen toestemming voor het opvragen van post partum was gegeven, deels omdat geen post partum gegevens teruggestuurd zijn. Aldus resteren 4033 complete cases.

3.4 Zwangerschapsduur op het moment van bloedafname

In Figuur 4 is de verdeling weergegeven van de zwangerschapsduur op het moment van bloedafname van alle eerste trimester combinatietest aanvragen in de rapportageperiode (blauw) en in tweede helft van 2005 (laatste 7000 aanvragen; groen). Hier is een verschuiving van de verdeling naar later in de zwangerschap te zien. De gemiddelde zwangerschapsduur bij bloedafname van alle eerste trimester combinatietest aanvragen in de rapportageperiode was 11,5 (8,0-13,6) weken. Nauwkeuriger beschouwing wees uit dat de verdeling bifasisch was met de medianen van respectievelijk 10,3 en 12,1 weken. Deze verdeling lijkt sterk op de verdeling afgebeeld in Figuur 5 (de verdeling van de aanvragen die in de epidemiologische analyse zijn meegenomen versus de verdeling van de aanvragen die niet in de analyse niet zijn meegenomen).

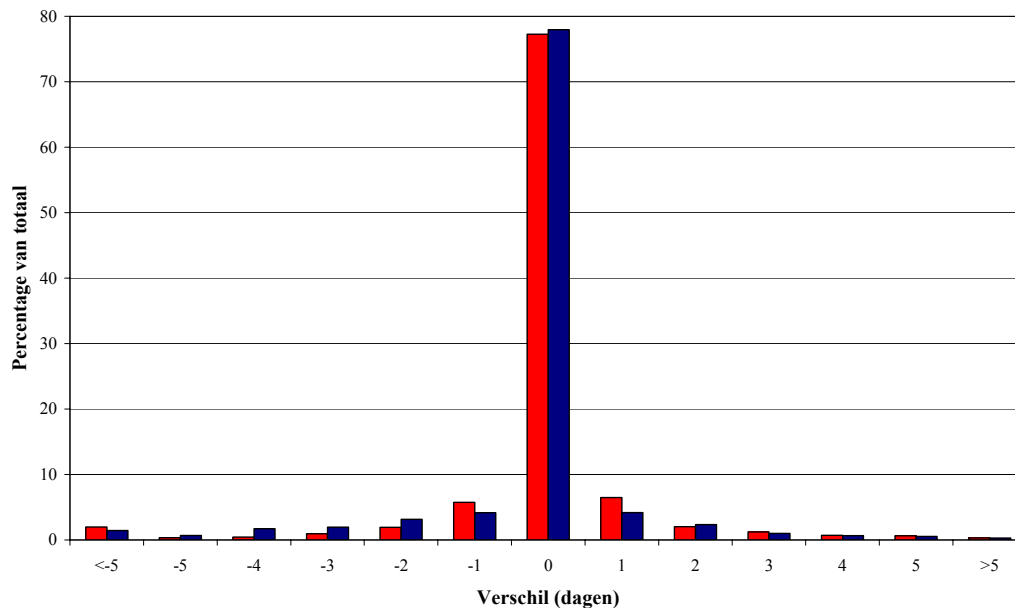


Figuur 4 Verdeling zwangerschapsduur aanvragen eerste trimester combinatietest in de rapportageperiode (blauw) en in tweede helft van 2005 (laatste 7000 van 2005; groen). De zwangerschapsduur is de zwangerschapsduur zoals opgegeven door de aanvrager.



Figuur 5 *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 die wel (oranje) en die niet (geel) in de epidemiologische analyse zijn meegenomen.*

Bij de aanvraag werd naast de zwangerschapsduur bij bloedafname ook naar de LM en echogegevens gevraagd. In de periode van juli 2002 – mei 2004 werd in 97% van de aanvragen dat soort gegevens daadwerkelijk meegestuurd. Figuur 6 geeft de verdeling weer van het verschil tussen de opgegeven zwangerschapsduur en de zwangerschapsduur op basis van de LM (rood) of echogegevens (blauw). In 92% van de aanvragen waarvan ook de zwangerschapsduur op basis van een termijnecho was meegestuurd, was het verschil tussen opgegeven zwangerschapduur en echo minder dan 3 dagen. In 93% van de aanvragen waarvan ook de zwangerschapsduur op basis van de LM was meegestuurd, was het verschil tussen opgegeven zwangerschapduur en LM minder dan 3 dagen.

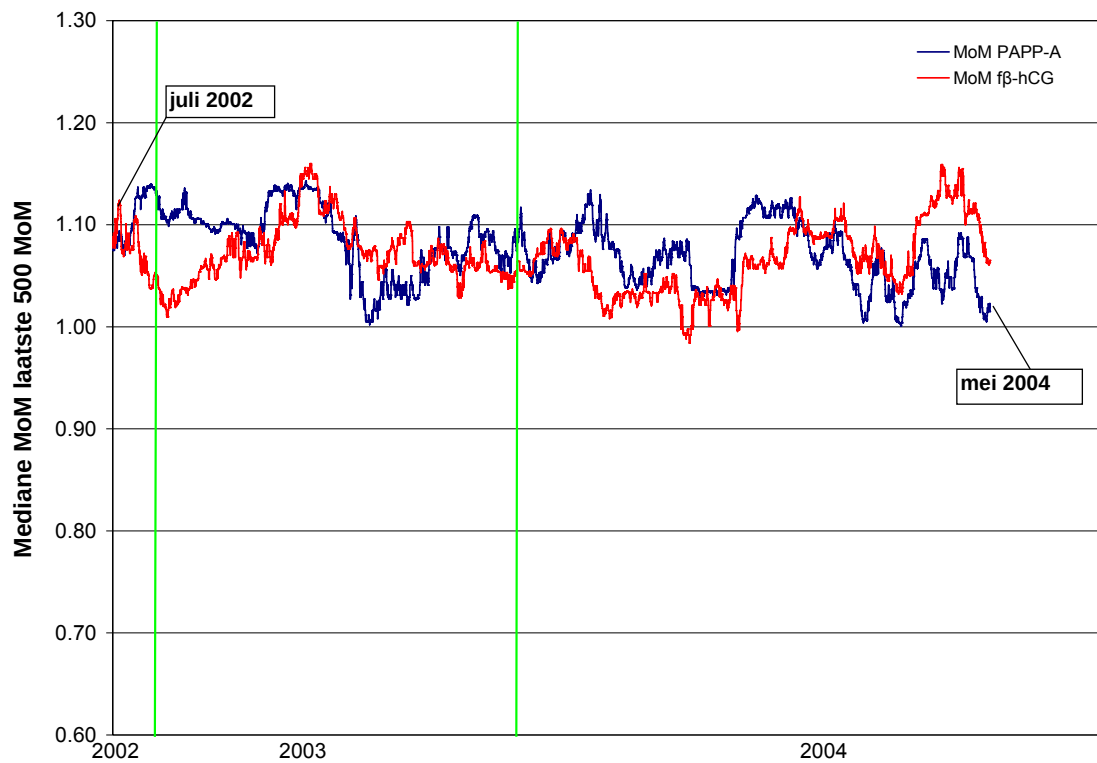


Figuur 6 *Verschil tussen opgegeven zwangerschapsduur bij bloedafname en zwangerschapsduur berekend met LM (rood) of termijnecho (blauw) voor de periode tussen juli 2002- mei 2004.*

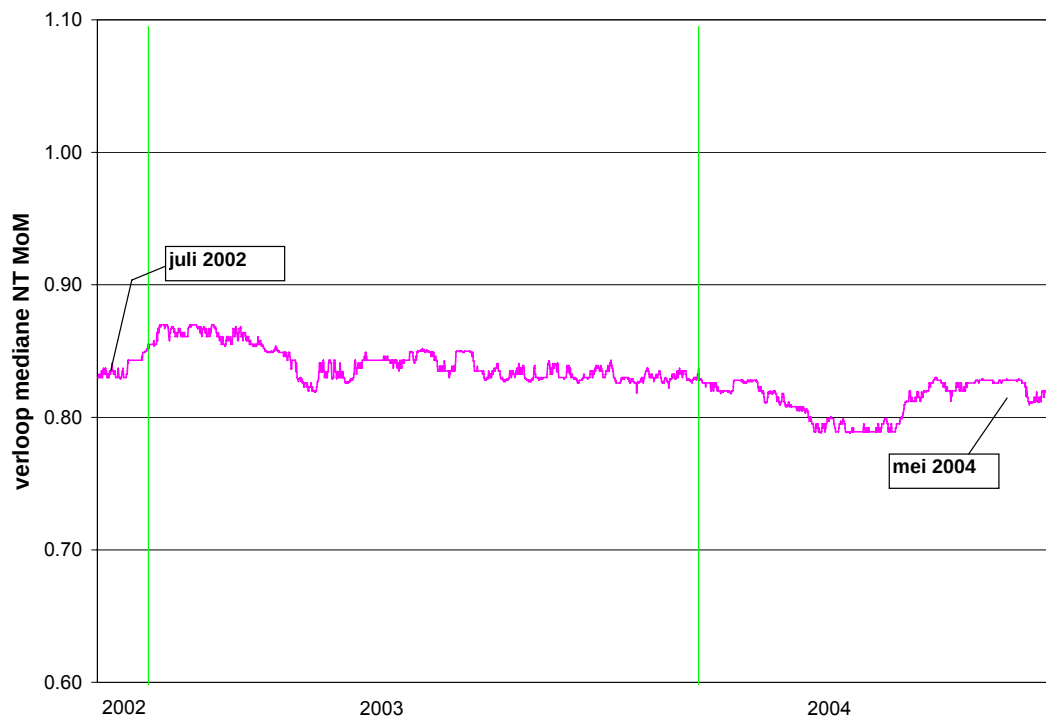
3.5 Mediane MoM en verdeling MoM

Om te controleren of de normaalwaarden per zwangerschapsdag correct waren, is de gewichtsgecorrigeerde mediane MoM bepaald van enkelvoudige zwangerschappen in de periode juli 2002 - mei 2004 (Figuur 7). Binnen de geanalyseerde groep was in 62% van de gevallen het gewicht bekend. Het mediane gewicht was 67 kg. De mediane gewichtsgecorrigeerde MoM (± 95 % betrouwbaarheidsinterval) van PAPP-A en β -hCG waren respectievelijk 1,06 (1,02 – 1,10) en 1,07 (1,01 – 1,13). De mediane niet-gewichtsgecorrigeerde MoM waren 0,94 (0,90 – 0,98) en 0,98 (0,92 – 1,04).

In Figuur 8 is de voortschrijdende mediane MoM van NT metingen zichtbaar. Deze ligt ver onder de 1,0. De mediane NT MoM was 0,83 ($\pm 0,01$)



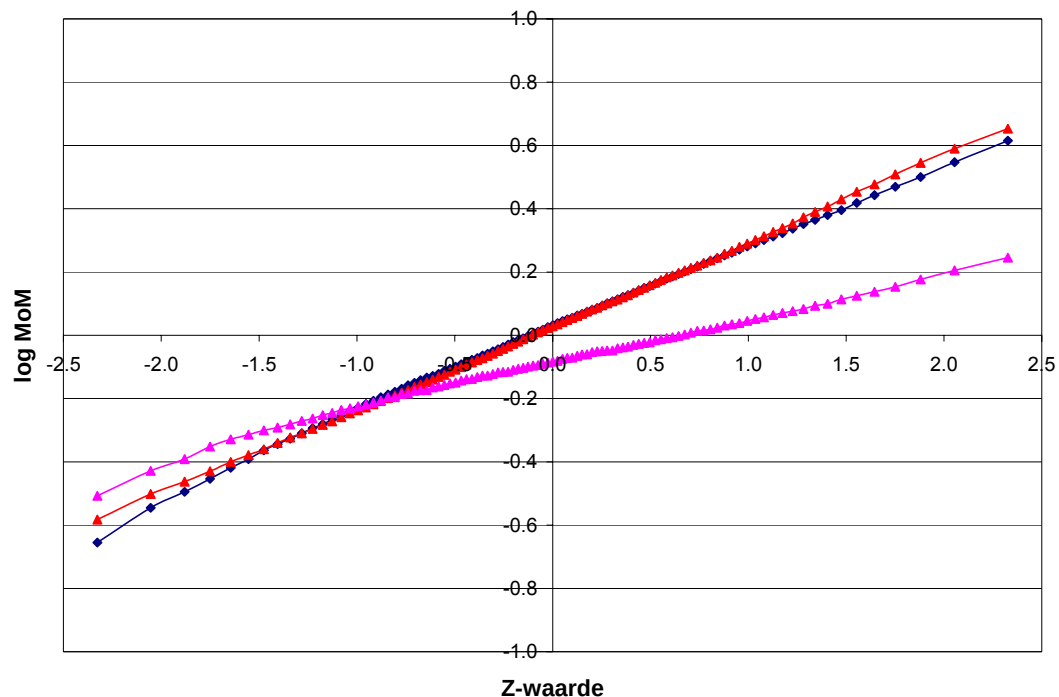
Figuur 7 Voortschrijdende mediane gewichtsgecorrigeerde MoM van PAPP-A en fβ-hCG voor 500 MoM metingen. Gegevens zijn afkomstig van normale enkelvoudige zwangerschappen (dus geen IDDM zwangerschappen en zwangerschappen waarbij sprake was van een eerdere Down syndroom zwangerschap).



Figuur 8 Voortschrijdende mediane MoM van NT metingen tussen juli 2002 en mei 2004. Gegevens zijn afkomstig van normale enkelvoudige zwangerschappen (dus geen IDDM zwangerschappen en zwangerschappen waarbij sprake was van een eerdere Down syndroom zwangerschap).

Voorwaarde voor het toepassen van het kansbepalingss algoritme is een normale 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 9 is de verdeling van de MoM in de periode juli 2002-mei 2004 uitgezet op een Z-schaal. De rechte lijnen geven aan dat er gedurende die periode inderdaad sprake was van een normale verdeling van de eerste trimester combinatietest parameters. De twee grafieken zijn echter verschoven, waardoor de lijnen net niet meer door de oorsprong lopen. Het snijpunt met de y-as is voor zowel PAPP-A MoM als f β -hCG MoM 0,03. Deze afwijkingen liggen binnen acceptabele grenzen. De afwijking van de NT grafiek is onacceptabel groot.



Figuur 9 'Probability plot' van de verdeling van de PAPP-A en $f\beta$ -hCG MoM en NT MoM (in log MoM). PAPP-A en $f\beta$ -hCG MoM en NT MoM waren afkomstig van normale enkelvoudige zwangerschappen (dus geen IDDM, Down syndroom of tweelingzwangerschappen) in de rapportageperiode. (rood: PAPP-A; blauw: $f\beta$ -hCG; Roze: NT).

3.6 MoM bij zwangeren met IDDM en bij tweelingzwangerschappen

In Tabel 1 zijn de mediane MoM van 30 IDDM zwangerschappen voor PAPP-A en $f\beta$ -hCG weergegeven. De mediane PAPP-A MoM was bij IDDM zwangerschappen significant lager dan bij normale zwangerschappen ($p = 0,04$). Deze significantie is niet gevonden voor β -hCG ($p=0,46$). De mediane MoM van tweelingzwangerschappen uit de rapportageperiode staat weergegeven in Tabel 1. De mediane PAPP-A en $f\beta$ -hCG MoM van de tweelingzwangerschappen uit de onderzochte populatie zijn ongeveer twee keer zo hoog als bij enkelvoudige zwangerschappen.

Tabel 1 *Mediane MoM (5-95 percentiel) van IDDM- en tweelingzwangerschappen, vergeleken met enkelvoudige zwangerschappen.*

	n	MoM PAPP-A	MoM fβ-hCG
Normale zwangerschappen	7540	1,08 (0,38-2,77)	1,07 (0,40-3,00)
Diabetes zwangerschappen	30	0,67 (0,34-1,88)	1,12 (0,34-3,09)
Tweelingzwangerschappen	40	2,32 (1,00-5,21)	2,02 (0,70-4,31)

3.7 Epidemiologische analyse

In Tabel 2 staat het overzicht van de epidemiologische analyse van de eerste trimester combinatietest weergegeven. Van 82% van de aanvragen van juli 2002 - mei 2004 werd de uitkomst van de zwangerschap ontvangen. De geschatte kans voor Down syndroom van de geanalyseerde groep, gebaseerd op de leeftijd van de zwangere, NT en maternaal serumconcentraties van PAPP-A en fβ-hCG was bij normale zwangerschappen in 4,7% (190/4012) van de gevallen en in 71,4% (15/21) van de Down syndroom zwangerschappen groter dan of gelijk aan 1 in 250. De positief voorspellende waarde uitgedrukt als 'odds' (OAPR) was 1 in 13.

Zes Down syndroom foetussen werden in deze studie niet gedetecteerd door de screening test. Tabel 3 geeft een overzicht van alle Down syndroom gevallen met hun MoM en berekende kansen. De analyses van de niet-gedetecteerde Down syndroom zwangerschappen zijn herhaald en bevestigden de oorspronkelijke metingen.

In Tabel 4 staan de gevallen van trisomie 18 (Edwards-syndroom), trisomie 13 (Patau-syndroom) en triploïdie weergegeven. Een lage PAPP-A MoM, eventueel in combinatie met een lage fβ-hCG MoM en verhoogde NT MoM duiden op een trisomie 18 of trisomie 13 foetus. Bij de 3 trisomie 18 zwangerschappen was de PAPP-A en fβ-hCG MoM zeer laag, maar slechts 1 foetus had een verdikte nekplooï. Van alle trisomie 13 zwangerschappen is de PAPP-A MoM duidelijk laag en in de meeste gevallen was de fβ-hCG MoM ook laag, maar slechts 2 foetussen hadden een verdikte nekplooï. Bij de 2 triploïdie zwangerschappen was zowel de PAPP-A als de fβ-hCG laag en de NT MoM niet hoog.

Tabel 2 Kerngetallen eerste trimester combinatietest.

	juli 2002-mei 2004
Aantal eerste trimester combinatietesten voor Down syndroom	4033
Aantal Down syndroom zwangerschappen	21
Aantal opgespoorde Down syndroom zwangerschappen	15
Aantal trisomie 18 zwangerschappen	3
Aantal trisomie 13 zwangerschappen	6
Aantal triploïdie zwangerschappen	2
Percentage juist voorspelde Down syndroom zwangerschappen (DR)	71,4
Positief voorspellende waarde	7,3
Positief voorspellende waarde uitgedrukt als 'odds' (OAPR)	1:13
Negatief voorspellende waarde	99,8
Aantal fout positief Down syndroom (FPR)	190
Percentage FPR	4,7

Noot: gegevens zijn afkomstig van enkelvoudige zwangerschappen met een gecombineerde kans waarbij geen sprake was van IDDM- of tweelingzwangerschap en waarvan post partum gegevens zijn ontvangen

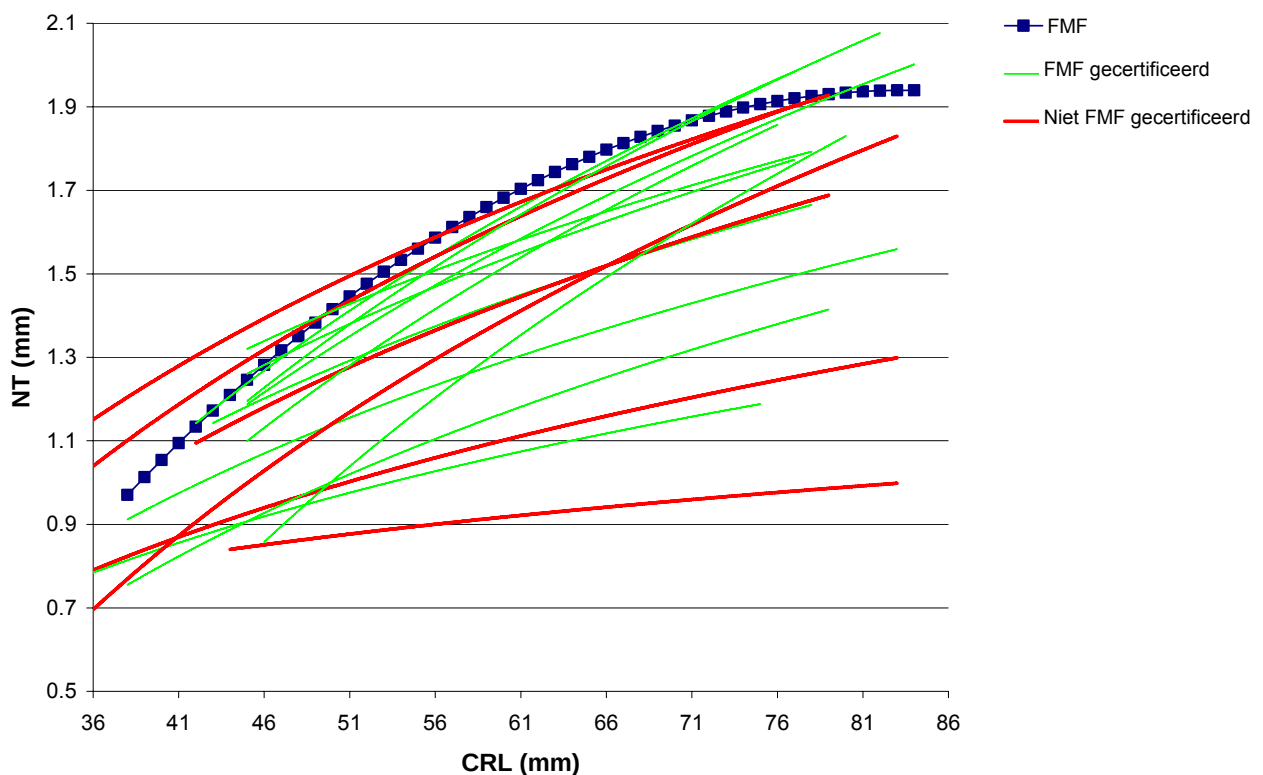
Tabel 3 Overzicht Down syndroom gevallen.

Casus	Zwangerschapsduur	Leeftijd à terme	MoM PAPP-A	MoM fβ-HCG	MoM NT	Kans (1 in)
1	10,1	43	0,11	1,10	1,83	10
2	9,2	39	0,31	1,19	1,90	10
3	12,2	38	0,26	0,87	1,90	10
4	13,2	41	0,17	5,14	1,25	10
5	12,4	37	0,22	3,01	1,58	10
6	11,4	30	0,88	2,50	4,29	10
7	12,5	38	0,50	2,87	2,13	10
8	11,2	38	0,51	2,19	2,97	10
9	11,4	37	0,46	1,84	2,61	10
10	13,0	42	0,19	2,19	1,12	20
11	11,1	39	0,52	0,46	2,29	20
12	13,6	40	0,30	1,97	1,31	40
13	13,3	37	1,85	3,31	1,52	90
14	10,6	40	0,97	3,04	1,35	110
15	12,5	38	0,46	3,12	0,62	160
16	12,5	44	1,04	0,75	1,34	300
17	12,2	36	0,18	0,98	0,87	430
18	12,2	34	0,14	1,17	0,89	470
19	11,5	39	0,54	0,77	1,04	1300
20	12,5	37	0,88	1,19	0,76	3100
21	9,4	42	1,89	1,29	0,87	6300

Tabel 4 Overzicht trisomie 18-, trisomie 13- en triploidie-gevallen.

Casus	Leeftijd à terme	MoM PAPP-A	MoM fβ-HCG	MoM NT
Trisomie 18				
1	41	0,15	0,67	2,15
2	36	0,17	0,14	1,27
3	33	0,39	0,10	0,65
Trisomie 13				
1	37	0,08	0,34	2,15
2	37	0,09	1,92	1,16
3	38	0,14	0,69	1,07
4	37	0,25	0,15	1,53
5	36	0,09	0,28	0,68
6	32	0,33	0,79	0,90
Triploidie				
1	41	0,07	0,40	0,49
2	36	0,18	0,11	0,87

Vanwege de lage MoM NT in deze rapportageperiode (zie Figuur 9), is in meer detail onderzoek gedaan naar de NT metingen van de afzonderlijke centra. Van 17 participerende centra met 60 NT metingen of meer in de rapportageperiode is de NT uitgezet tegen de CRL, zoals weergegeven in Figuur 10. NT metingen van veel centra liggen ver onder de FMF curve. Centra met een FMF licentie lijken niet noodzakelijk beter te presteren dan centra zonder FMF licentie. De mediane NT MoM van de 6 niet-gecertificeerde centra met meer dan 60 NT metingen was 0,81 MoM (0,53 – 1,00; n = 1986), terwijl dat van de 11 gecertificeerde centra 0,84 (0,66 – 0,99; n = 2555) was. De mediane NT MoM van alle centra (met en zonder FMF licentie) die gedurende de rapportageperiode minder dan 60 NT metingen hadden gerapporteerd aan het RIVM, was 0,83 (0,76 – 1,13; n = 284).



Figuur 10 NT uitgezet tegen de CRL van 17 participerende centra met 60 NT metingen of meer gedurende de periode juli 2002 - mei 2004. (FMF curve; Pandya et al., 1995; Snijders et al., 1998, 1999)

4 Discussie

Dit is het eerste rapport over de eerste trimester combinatietest, zoals uitgevoerd bij het RIVM, in de periode van juli 2002-mei 2004.

Er is sprake van een toename van het aantal aanvragen gedurende deze rapportageperiode en de periode daarna, zowel bij het RIVM als op landelijk niveau (Figuur 1 en Figuur 2). In 2004 is nieuw overheidsbeleid voor prenatale screening ingevoerd. In de periode vóór de invoering van het nieuwe overheidsbeleid kwamen zwangere vrouwen van jonger dan 36 jaar alleen in aanmerking voor deze testen als zij er expliciet om vroegen. Vanaf september 2004 mogen alle zwangeren door hun zwangerschapsbegeleider geïnformeerd worden over de kansberekeningstesten voor Down syndroom. Ze krijgen daardoor de mogelijkheid voor een ‘informed choice’ (Van den Berg et al., 2005a). De anticipatie van zorgverleners vooraf op naderende verandering van dit beleid en het beter geïnformeerd zijn van zwangeren kunnen een oorzaak zijn voor de waargenomen toename in het aantal aangevraagde testen (zie ook: Schielen et al., 2005).

De Nederlandse populatie zwangere vrouwen behoort tot de oudste van Europa (Eurostat, 2005). Daardoor, en waarschijnlijk ook door voormalig overheidsbeleid voor screening, kiezen relatief oude zwangere vrouwen voor een screeningstest voor Down syndroom. De verdeling van de leeftijd van zwangeren in deze screeningsperiode is daarom niet verrassend en vergelijkbaar met de leeftijdsverdeling van de triple test over de jaren in ons laboratorium (Figuur 3). Na deze rapportageperiode (juli 2002 – mei 2004) is het aantal aanvragen voor de eerste trimester combinatietest door zwangeren explosief toegenomen. Deze toename in het aantal aanvragen komt vooral uit de groep zwangeren van 30-35 jaar

Er zijn verschillende oorzaken voor een aantal lacunes in zowel de testresultaten als de gegevens van de zwangerschapsuitkomst. 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 op dit punt meer compleet krijgen van de gegevensset. In deze periode zijn van 7731 zwangeren de serummonsters voor de eerste trimester combinatietest bepaald en daarvan zijn 4033 in de analyse opgenomen. Van een aanmerkelijk deel van de aanvragen die niet in de epidemiologische analyse zijn meegenomen, 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 resulteerden in een behoorlijk verlies van data voor de epidemiologische analyse (Tabel 1).

Uit de gegevens in Figuur 6 kan geconcludeerd worden dat de opgegeven zwangerschapsduur bij bloedafname overeenkomt met schattingen op basis van LM en/of termijnecho. Een discussie over een herijking van de termijnbepaling zoals die zich op dit moment binnen de Nederlandse Vereniging Obstetrie en Gynaecologie wordt gevoerd wordt in dit verband met belangstelling gevolgd.

Het grootste deel van de aanvragen wordt gedaan tussen 10,0 en 13,0 weken zwangerschap (Figuur 4). Opvallende pieken zijn te zien bij een zwangerschapsduur van ongeveer 10 en

12 weken. Wanneer alle aanvragen in 2 groepen worden verdeeld, namelijk de aanvragen die wel in de epidemiologische analyse en de aanvragen die niet in de analyse zijn terechtgekomen, zien we 2 aparte verdelingen (Figuur 5). De aanvragen die niet in de analyse zijn terechtgekomen, blijken voornamelijk afkomstig te zijn van centra waar eerst bloed wordt afgenomen en de NT meting werd uitgevoerd als de serumuitslag bekend was, voor een lokaal berekende gecombineerde kans. 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.

In relatie tot het tijdstip van de eerste trimester combinatietest is het relevant dat PAPP-A een marker is die vroeg in het eerste trimester een goede voorspellende waarde heeft en β -hCG laat in het eerste trimester. De voorspellende waarde van de NT meting is gedurende het eerste trimester ongeveer gelijk. Hoewel er bij de combinatie van de drie parameters in het verloop van het eerste trimester kleine verschillen zitten in de DR, zijn deze niet zo groot dat op basis daarvan een optimaal moment in het eerste trimester voor het uitvoeren van de combinatietest afgeleid kan worden (Cuckle en Arbuzova, 2004).

Uit Figuur 7 blijkt dat gedurende de rapportageperiode fluctuaties in de mediane PAPP-A en β -hCG MoM hebben plaatsgevonden, maar dat deze in het algemeen binnen de 10% zijn gebleven. De mediane MoM dient circa 1,0 te zijn. Deze liggen in deze rapportageperiode iets hoger, namelijk rond de 1,05 MoM. De door het RIVM gehanteerde (arbitraire) norm voor bijstelling is 0.9-1.1. Er heeft daarom in de rapportageperiode geen bijstelling plaatsgevonden. Uit Figuur 9 is af te leiden dat de MoM van PAPP-A en β -hCG gedurende de rapportageperiode gaussiaans ('normaal') verdeeld waren en dat de mediane MoM iets hoger lagen dan rond de 1,0 MoM. Geconcludeerd kan worden dat het kansbepalingsprogramma kan worden toegepast. Niet uitgesloten is dat in de toekomst de grenzen voor de mediane MoM op basis van kennis en ervaring worden verfijnd, bijvoorbeeld 0,95-1,05.

Vijftien van de 21 foetussen met Down syndroom (71%) werden voorspeld met een combinatie van serummarkers, NT metingen en leeftijd moeder bij een FPR van 4.7%. Gebaseerd op de leeftijdsverdeling van de zwangere vrouwen, zijn 15 Down syndroom zwangerschappen à terme verwacht. Het grotere aantal van 21 aangedane zwangerschappen in het eerste trimester kan worden verklaard door het feit dat ongeveer 30% van de DS zwangerschappen eindigen in een miskraam tussen het eerste trimester en à terme (Morris et al., 1999; Snijders et al., 1999). Aan het einde van het eerste trimester werden dus circa 20 Down syndroom zwangerschappen verwacht. Dit komt overeen met het aantal Down syndroom gevallen dat in deze rapportageperiode is gerapporteerd. Tenminste 15 van de 21 DS zwangerschappen zijn in deze periode ontdekt vóór 23 weken zwangerschap. Foetale sterfte (tot à terme) in beschouwing genomen, is de geschatte DR van groep in deze rapportageperiode 73% (CI: 45-92%).

Het is mogelijk dat een aantal zwangeren niet gewacht heeft met de NT meting en na de serumscreening heeft geopteerd voor een invasieve diagnostische test. Ook is er een kans dat een aantal zwangeren heeft besloten om geen NT meting te laten verrichten omdat hun kans gebaseerd op de biochemische analyse laag was. In beide gevallen zouden Down syndroom gevallen geboren uit deze zwangerschappen gevonden worden in de groep van 2827 testen waarvan alleen de biochemie resultaten bekend zijn. Er zijn 4 gerapporteerde DS gevallen in deze groep, met een kans van 1 in 30, 1 in 40, 1 in 130 en 1 in 490 respectievelijk. Theoretisch zou, als

voor deze DS gevallen de NT meting bekend zou zijn en de kans gelijk of groter dan 1 in 250, het DR uitkomen op 76% (19 van de 25 gevallen).

De NT meting is een betrouwbare parameter voor DS screening wanneer deze goed wordt uitgevoerd. Deze parameter is echter ook foutgevoelig en daarom zou de kwaliteit ervan moeten worden gecontroleerd (Malone en D'Alton, 2003). Uit Figuur 8 en 10 blijkt dat de mediane MoM van de NT meting in deze rapportageperiode duidelijk te laag ligt, namelijk rond de 0,85 in plaats van 1,0 MoM. Dit is één van de indicaties dat NT door de participerende centra te krap wordt gemeten. Een andere aanwijzing is dat niet 5 maar 18% van de NT metingen die in de rapportageperiode zijn gemeten, onder de 5 percentiel van de FMF curve zit. Bovendien is 2.8% (500 metingen) gemeten bij een CRL kleiner dan 45 mm. Volgens de FMF moet de NT meting gedaan worden als de CRL tussen de 45 en 84 mm ligt. In een onderzoek naar de kwaliteit van NT metingen in Nederland werd geconcludeerd dat de onderzochte NT metingen vaak niet voldeden aan de kwaliteitscriteria die nodig zijn om de NT meting als betrouwbare screeningsmarker te gebruiken (Van den Berg et al., 2005b). Er waren problemen met de grootte van de afbeelding, de plaatsing van de calipers (de indicatiekruisjes voor de meting op het scherm van het echo-apparaat) en de zichtbaarheid van de verschillen tussen amnion en foetale huid. Het juist plaatsen van de calipers wordt beschouwd als één van belangrijkste aspecten van de NT meting. Een verkeerde plaatsing van minder dan 1 millimeter heeft een substantieel effect op de kansbepaling voor Down syndroom (Herman et al., 2000).

De NT MoM van de gemiste Down syndroom gevallen waren zonder uitzondering laag. Geconcludeerd kan worden dat de lage NT metingen van deze groep in de rapportageperiode een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan de relatief lage DR (71%, terwijl 84% was verwacht op basis van de leeftijdsverdeling van de onderzochte populatie; berekening met DSQA tools) en lage FPR (4,7%, terwijl 7,4% verwacht). In de literatuur is voorgesteld en aangetoond dat het gebruik van centrum- of echografist specifieke medianen bevorderlijk is voor de uitvoering van een screeningsprogramma (Logghe et al., 2003; Wald et al., 2003). In deze rapportageperiode was het aantal NT metingen per centrum echter te klein om de kansen te herberekenen met centrumspecifieke medianen. Om het effect van centrumspecifieke NT medianen te simuleren, werden alle beschikbare NT metingen gebruikt om een nieuwe NT mediane curve te modelleren. Deze nieuwe mediane curve werd gebruikt voor het opnieuw berekenen van het detectiepercentage. Dat was 76% bij een FPR van 7,0%. Deze percentages komen beter overeen met de verwachte prestatie eigenschappen in relatie tot de leeftijdsverdeling van de onderzoekspopulatie.

Er is nog niet veel bekend over de invloed van IDDM op de eerste trimester serummarkers PAPP-A en β -hCG (Spencer et al., 2005; Pedersen et al., 1998). In de studie van Spencer et al. (2005) zijn van beide markers in IDDM zwangerschappen lagere MoM gevonden in vergelijking met eenlingzwangerschappen, maar niet statistisch significant. In deze rapportageperiode zijn van 30 IDDM zwangerschappen monsters bepaald waarvan de mediane PAPP-A MoM van significant lager is dan bij eenlingzwangerschappen (Tabel 1). Omdat het effect van IDDM van individuele factoren afhangt (bijvoorbeeld het goed ingesteld zijn van de behandeling) worden de PAPP-A en β -hCG MoM in de huidige praktijk niet standaard gecorrigeerd voor IDDM.

In de literatuur is beschreven dat de mediane MoM van de PAPP-A en β -hCG in tweelingzwangerschappen respectievelijk een factor 1.86 en 2.10 hoger zijn dan bij normale

zwangerschappen (Spencer, 2000). De bevindingen in dit rapport ondersteunen het toepassen van de huidige, in de praktijk toegepaste, correctiefactoren.

5 Aanbevelingen

Tijdens het opstellen van dit rapport heeft het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CVB) coördinatie van de Down syndroom screening ter hand genomen. Tot hun activiteiten behoorde ook het vaststellen van kwaliteitseisen van de NT meting. Verbetering van de uitvoering van NT metingen door het nauwkeurig volgen van deze landelijke kwaliteitseisen kan de DR voor Down syndroom met de eerste trimester combinatietest verbeteren (Monni et al., 1997; Wapner et al., 2003).

Terwijl nauwkeurige uitvoering van de NT metingen voor de grootste verbetering van de prestatie van het huidige programma kan zorgen, kan ook significante verbetering worden verwacht van bijvoorbeeld een betere instelling van de medianen voor de biochemische parameters. 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 7 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.

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 β -hCG (Tul et al., 1999; Spencer et al., 2000). De serumtest kan mogelijk ook gebruikt worden om foetussen met triploidie te detecteren, doordat deze genetische afwijking is geassocieerd met zeer lage maternale serum β -hCG en PAPP-A (Yaron et al., 2004). Met de introductie van nieuwe software kan trisomie 13 en 18 gedetecteerd worden. Of het screenen voor deze afwijkingen in Nederland zal gaan plaatsvinden of niet staat nog ter discussie.

Literatuur

- 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.
- 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 Arbuzova 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
- Eurostat (2005). 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>. Gegevens opgevraagd: 12 oktober 2005.
- Gezondheidsraad: Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routineecho-scopie. Den Haag: Gezondheidsraad (2001); publicatie nr 2001/11.
- Gezondheidsraad. Prenatale screening (2); Downsyndroom, neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr 2004/06.
- Herman A, Dreazen E, Samandarov A, Bukovsky Y, Weinraub Z, Maymon R. (2000) On-to-on versus on-to-out nuchal translucency measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 15: 126-30.
- Logghe H, Cuckle H, Sehmi I. (2003) Centre-specific ultrasound nuchal translucency medians needed for Down's syndrome screening. *Prenat Diagn.* 23: 389-92.
- Malone FD and D'Alton ME.: Society for Maternal-Fetal Medicine (2003) Firsttrimester sonographic screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 1025: 1066-79.
- Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M. (1997). Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome. *Lancet.* 1997. 1631
- Morris JK, Wald NJ, Watt HC. (1999) Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn.* 19: 142-5.
- Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. (1995) Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol.* 102: 957-62.
- 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.
- Schielen PCJI, Elvers LH, Loeber JG. (2005) Towards a national programme for Down syndrome and neural tube defect screening in The Netherlands. In: *Gynaecology, Obstetrics, and Reproductive Medicine in Daily Practice Proceedings of the 15th Congress of Gynaecology*, Elsevier, May 2005.
- Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. (1998) UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet.* 352: 343-6
- Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. (1999) Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 13: 167-70.

- Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. (1999) A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 13: 231-7.
- Spencer K. (2000) Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free beta-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn.* 20: 91-5.
- Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AW, H Nicolaides 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, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. (2003) 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: 281-6.
- 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>. Retrieved October 12, 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.
- Van den Berg M, Timmermans DRM, Kleinveld JH, Garcia E, Van Vugt JMG and Van der Wal G. (2005a) Accepting or declining the offer of prenatal screening for congenital defects: test uptake and women's reasons. *Prenat Diagn.* 25: 84-90.
- Van den Berg M, Kleinveld JH, Sander MJ, van Vugt JM, Timmermans DR. (2005b) Kwaliteit van nekplooiemetingen; een exploratief onderzoek naar de uitvoering en de beoordeling. *Ned Tijdschr Geneesk.* 149: 1691-6
- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. (2003) First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess.* 7: 1-77
- 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 eerste trimester 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 test-uitkomst 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 eerste trimester 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 Down syndroom als de uitslag van de eerste trimester combinatietest ‘hoge kans’ was. De negatief voorspellende waarde is de kans dat een zwangere niet zwanger is van een kind met Down syndroom als de uitslag van de eerste trimester combinatietest ‘geen hoge kans’ is.

Het bovenstaande wordt toegelicht met het onderstaande getallenvoorbeeld.

		Resultaat zwangerschap		
		Geen afwijking	Down syndroom	
Afgegeven kans	Geen hoge kans	3822	6	3828
	Hoge kans	190	15	205
		4012	21	4033

Percentage onterecht ‘Hoge kans’

(False positive rate (FPR)) $(190 / 4012) \times 100$ 4,7

Percentage terecht ‘Hoge kans’

(Detection Rate (DR)) $(15 / 21) \times 100$ 71

Positief voorspellende waarde $(15 / 205) \times 100$ 7,3

Negatief voorspellende waarde $(3822 / 3828) \times 100$ 99,8

Odds of being affected given a positive result (OAPR)

$1:(190 / 15)$ 1:13

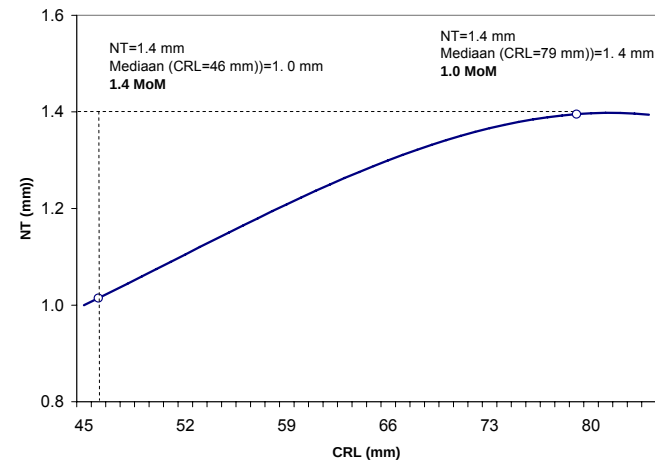
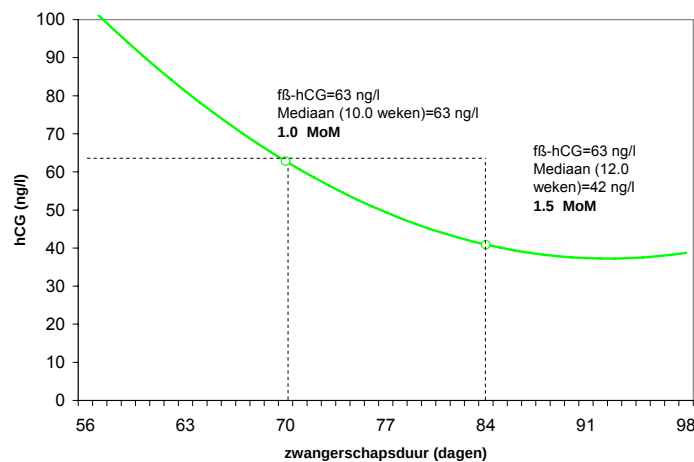
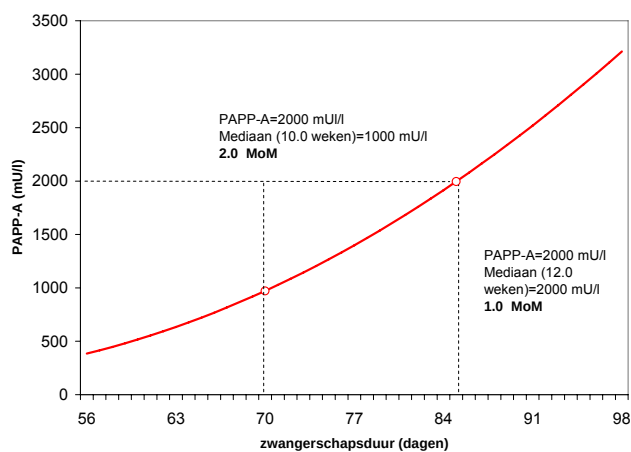
Bijlage 2 Principe berekening kansbepaling

Van concentratie naar kansbepaling

De omrekening van de concentraties (voor NT, meer direct de kruin-stuit lengte (CRL)) naar een kansbepaling voor Down syndroom 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 eerste trimester combinatietest parameters gecombineerd met het leeftijdskans van de zwangere tot een finale Down syndroom kansbepaling. Hieronder worden de drie stappen nader toegelicht.

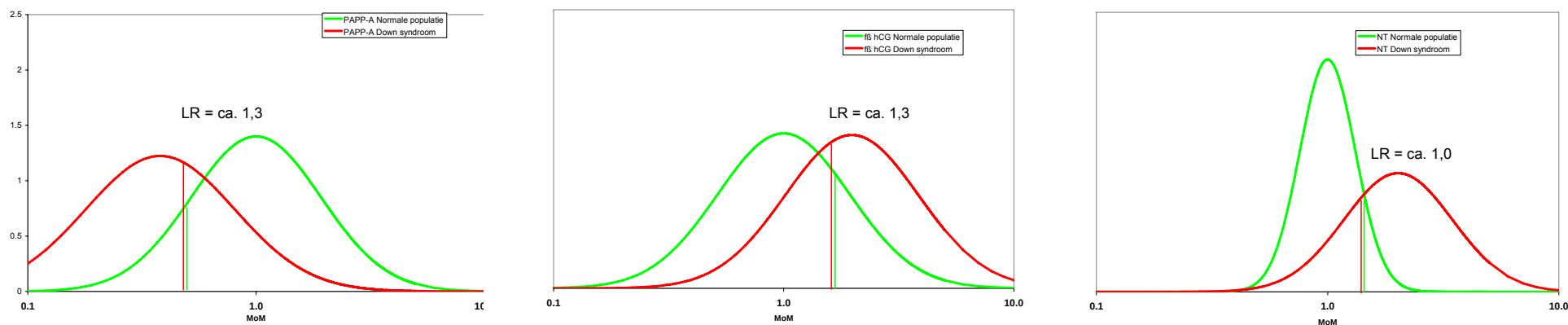
Van concentratie naar MoM (minimaliseren invloed zwangerschapsduur op hoogte eerste trimester combinatietest parameters):

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 $\text{f}\beta\text{-hCG}$ 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 eerste trimester 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 Down syndroom zwangerschappen. 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 Down syndroom zwangerschappen 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 Down syndroom curve en de normale curve. In de figuur is de LR voor PAPP-A circa 1,3, de LR voor fβ-hCG is circa 1,3 en voor de NT meting is de LR circa 1,0. Met andere woorden; een PAPP-A MoM van 0,5 hoort eerder bij de Down syndroom populatie 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 leeftijdsrisico kan worden gemoduleerd.



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

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

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

Bijlage 3 Eerste trimester combinatietest formulier en post partum formulier



Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

1e trimester serum test

Down syndroom

Ruimte voor uw labnr./
referentiecode

Ruimte gereserveerd voor
RIVM-monstercode

Gegevens zwangere:

Aanvrager: gynaecoloog / verloskundige / arts

 Adres voor toezending uitslagbrief (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	
☐	☐	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-6820 1/12/143 303



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

Zijn hier uw naam, adres en geboortedatum ingevuld?

Retouradres zichtbaar achter venster plaatsen

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

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.

[illegible]

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 Behandelings Overeenkomst.
- Deze procedure is besproken met het College Bescherming persoonsgegevens.
- U bent niet verplicht de gevraagde gegevens te verstrekken (maar u zou daarmee het validatieonderzoek ernstig bemoeilijken). Indien u geen post partum gegevens wilt verstrekken, vult u dan alleen de laatste vraag op dit formulier in.