



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

## **Kwaliteitscontrole parameters van de Nederlandse Downsyndroom screeningslaboratoria met de combinatietest, 2017**

RIVM Briefrapport 2018-0108  
E. Carbo





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

**Kwaliteitscontrole parameters van de  
Nederlandse Downsyndroom  
screeningslaboratoria met de  
combinatietest, 2017**

RIVM Briefrapport 2018-0108  
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-2018-0108

E. Carbo (auteur), RIVM

Downsyndroom screening, referentiefunctie voor pre- en neonatale screening,  
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM),  
Centrum Gezondheidsbescherming (GZB),  
Afdeling Biologische geneesmiddelen, Screening en Innovatie (BSI),  
namens de Nederlandse Downsyndroom screeningslaboratoria.

Contact:

Wendy Rodenburg  
RIVM, GZB-BSI  
[wendy.rodenburg@rivm.nl](mailto:wendy.rodenburg@rivm.nl)

Deze kwaliteitsrapportage is uitgevoerd in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, binnen het kwaliteitsbewakingsframework van het Nederlandse Downsyndroom 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](http://www.rivm.nl)

## Publiekssamenvatting

### **Kwaliteitscontrole parameters van de Nederlandse Downsyndroom screening laboratoria met de combinatietest, 2017**

De kwaliteit van de eerste trimester combinatietesten op Downsyndroom uitgevoerd door zeven Nederlandse screeningslaboratoria, voldeed in 2017 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 middels de combinatietest is sinds 1 januari 2007 voor iedereen beschikbaar in een landelijk screeningsprogramma. Later is de screening op de syndromen van Edwards en Patau aan de hand van de combinatietest toegevoegd. Sinds april 2017 wordt de Niet Invasieve Prenatale Test (NIPT) aangeboden als eerste prenatale test op Down-, Edwards-, en Patau syndroom binnen het studieverband van de TRIDENT-2 studie. Hierdoor kozen vele vrouwen voor de NIPT en niet meer voor de combinatietest. Vanwege de teruglopende aantallen zijn 6 van de 7 laboratoria in Nederland vanaf oktober gefaseerd gestopt met het analyseren van de combinatietest. Vanaf 1 december 2017 worden biochemie analyses alleen nog door het Star-SHL laboratorium in Rotterdam gedaan.

In 2017 zijn in totaal 21307 screeningstests uitgevoerd; daarmee liet 12,3% van de zwangeren een combinatie test uitvoeren. Dit percentage is een gemiddelde gebaseerd op het totale jaar 2017, waarbij opgelet moet worden dat de NIPT in april 2017 werd ingevoerd. Het deelnamepercentage in het eerste kwartaal van 2017 was 38,9%, terwijl het deelnamepercentage aan de combinatietest in december 2017 4,1% was.

De laboratoria voeren alle bloedanalyses binnen de combinatietest uit. De kansberekening op basis van die bloedanalyse en de nekplooimeting kan óf door het laboratorium óf door een deel van de echocentra in Nederland worden uitgevoerd. Bij de laboratoria heeft de kansberekening in 2017 voor 61% van de totaal afgenummerde combinatietesten plaatsgevonden. Voor de evaluatie van een deel van de kwaliteitsindicatoren waren alleen de gegevens over de kansberekening van de laboratoria beschikbaar. Aanvullend heeft het regionaal centrum Stichting Prenatale Screening Noord Nederland (SPSNN) de perifeer-uitgevoerde berekeningen beschikbaar gesteld.

De leeftijd waarop de test in 2017 het meest frequent wordt afgenummerd varieert van 31,0 tot 32,4 jaar tussen de laboratoria. Het aandeel zwangeren dat volgens de screeningstest een verhoogde kans heeft op

een kind met het syndroom van Down ligt bij alle laboratoria tussen de 3,4 en 6,8 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, Downsyndroom screening, eerste trimester combinatietest.

## Synopsis

### **Quality indicators for Down syndrome screening laboratories in the Netherlands, 2017**

The first trimester combined test for Down syndrome executed by seven Dutch screening laboratories was in line with the quality requirements in 2017. These are the findings of an assessment by RIVM, meeting 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 with the first trimester combined test 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. Starting in April 2017, a new prenatal test, known as the Non-Invasive Prenatal Test (NIPT) has been introduced as another prenatal test in the Netherlands in the TRIDENT-2 study. Due to this new development, many women chose the NIPT over the first trimester combined test. Since December 2017, all laboratories except the Star-SHL laboratory in Rotterdam have stopped analyzing the combined test, due to the reduction of number of participating women.

A total of 21,307 screening tests were carried out in 2017, which means that 12.3 per cent of pregnant women opted for the test in 2017. This percentage is an average based on the entire year of 2017, and it should be noted that the NIPT was introduced in April. The percentage of participating pregnant women was 38.9 per cent in the first three months in 2017, while 4.1 per cent of pregnant women participated in December 2017.

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 61 per cent of the total number of combined tests performed in 2017 were made in the laboratories. Part of 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 2017 varied between the laboratories, with median ages ranging from 31.0 to 32.4. The number of pregnant women who had an increased risk of having a child with Down syndrome varied slightly per laboratory (between 3.4 and 6.8 per cent). These differences are a result of, among other things, the average age of the participating pregnant women, which differed slightly from one region to another.

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



## Inhoudsopgave

### **Afkortingen — 9**

**1 Inleiding — 11**

**2 Onderzoeks methode — 13**

**3 Resultaten — 15**

3.1 Aantal testen, zwangerschapsduur en maternale leeftijd — 15

3.2 Percentage 'hoog risico' uitslagen per leeftijds categorie en per laboratorium — 19

3.3 Evaluatie van laboratorium parameters — 24

**4 Discussie — 31**

**5 Conclusies en Aanbevelingen — 33**



## Afkortingen

AMC	Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
CT	Eerste trimester combinatietest
CvB	Centrum voor Bevolkingsonderzoek
DR	Detection rate (detectiepercentage)
f $\beta$ -hCG	Vrije $\beta$ -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 (nekplooimeting)
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
SKML	Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratorium diagnostiek
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: Downsyndroom (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 ( $f\beta$ -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 vind 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 vlokkentest of vruchtwaterpunctie) worden onderzocht of er inderdaad sprake is van een trisomie. Het wordt aangeraden om deze invasieve onderzoeken pas na 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). Sinds april 2017 wordt ook de NIPT aangeboden als eerste prenatale test op Down-, Edwards-, en Patau syndroom binnen het studieverband van de TRIDENT-2 studie. Hierdoor kozen vele vrouwen voor de NIPT en niet meer voor de CT. Vanwege de teruglopende aantallen zijn 6 van de 7 laboratoria in Nederland vanaf oktober gefaseerd gestopt met het analyseren van de CT. Vanaf 1 december 2017 worden alle CT bloedanalyses door het Star-SHL laboratorium in Rotterdam gedaan.

Om de kwaliteit van de CT te bewaken zijn er kwaliteitscontrolerichtlijnen voor de screeningstest en de laboratoria ontwikkeld vanuit het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) na advies van de programmacommissie. Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB-RIVM) is in opdracht van het ministerie van VWS de regiehouder van het screeningsprogramma, en heeft een referentiefunctionaris (GZB-RIVM) opdracht gegeven de kwaliteit te bewaken. In dit - in opdracht van het CvB en namens de Nederlandse Downsyndroom 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 CT te bewaken.

Naast de kwaliteitscontrole van de referentiefunctionaris participeerden alle Nederlandse laboratoria in een internationaal (UKNEQAS) en een nationaal (SKML) kwaliteitscontrole programma voor de combinatietest. Ook bespraken de laboratoria en de referentiefunctionaris de prestaties van de individuele laboratoria binnen die programma's en werden jaarlijks de kansbepalingssoftware en de instellingen van de software geëvalueerd. Sinds er nog maar één laboratorium de biochemisch parameters analyseert, participeert Star-SHL nog aan de UNKEQAS, en is er nauw contact met de referentiefunctionaris om de kwaliteit van de test continue te waarborgen.

## 2

## Onderzoeks methode

Alle zeven laboratoria voerden de combinatietest uit volgens de landelijke afspraken zoals die zijn vastgelegd door het CvB na advies van de ProgrammaCommissie Prenatale screening<sup>1</sup>. Binnen het screeningsprogramma werd de biochemische berekening uniform uitgevoerd door de laboratoria. Om variaties in de werkwijze te minimaliseren werd in de laboratoria dezelfde methode gebruikt om in serum PAPP-A en fβ-hCG concentraties te meten. De totale kansberekening inclusief nekplooi meting kon 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. Deze twee opties zijn ook sinds de afname naar één analyserend laboratorium mogelijk.

Voor deze kwaliteitsrapportage hebben de zeven screeningslaboratoria hun gegevens tot en met 2017 beschikbaar gesteld. De Nederlandse screeninglaboratoria waren:

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 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-SHL, Medisch Diagnostisch Centrum, Rotterdam (Star-SHL)
7. Voor de zuidelijke regio (Regionaal Centrum Prenatale Screening Zuidoost Nederland (RC PNS ZON)); Klinisch Chemisch laboratorium, Maastricht Universiteit Medisch Centrum, Maastricht (MUMC)

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

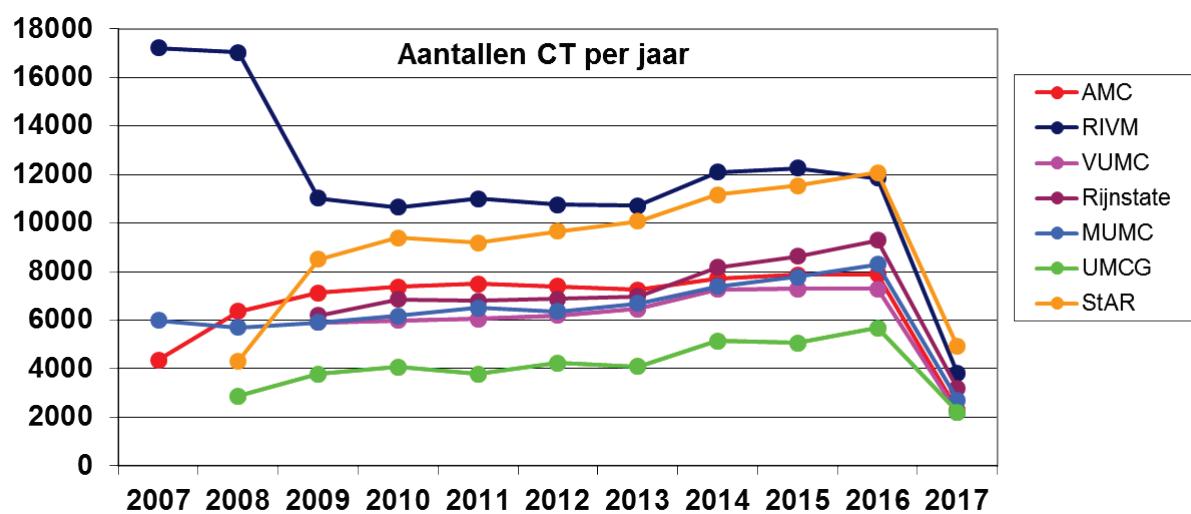
<sup>1</sup>[http://rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Professioneel\\_Praktisch/Richtlijnen/Preventie\\_Ziekte\\_Zorg/dep\\_seo/OUD:zRvfPwLZSbWWSQHm7tpBaw/Algemene\\_kwaliteitseisen\\_voor\\_laboratoria/Download/Algemene\\_kwaliteitseisen\\_voor\\_laboratoria](http://rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Preventie_Ziekte_Zorg/dep_seo/OUD:zRvfPwLZSbWWSQHm7tpBaw/Algemene_kwaliteitseisen_voor_laboratoria/Download/Algemene_kwaliteitseisen_voor_laboratoria)

november door het UMCG laboratorium zijn gedaan en vanaf december door Star-SHL. Deze gegevens zijn gebruikt om uniforme uitvoering van het laboratoriumgedeelte van de eerste trimester CT te controleren en te bewaken.

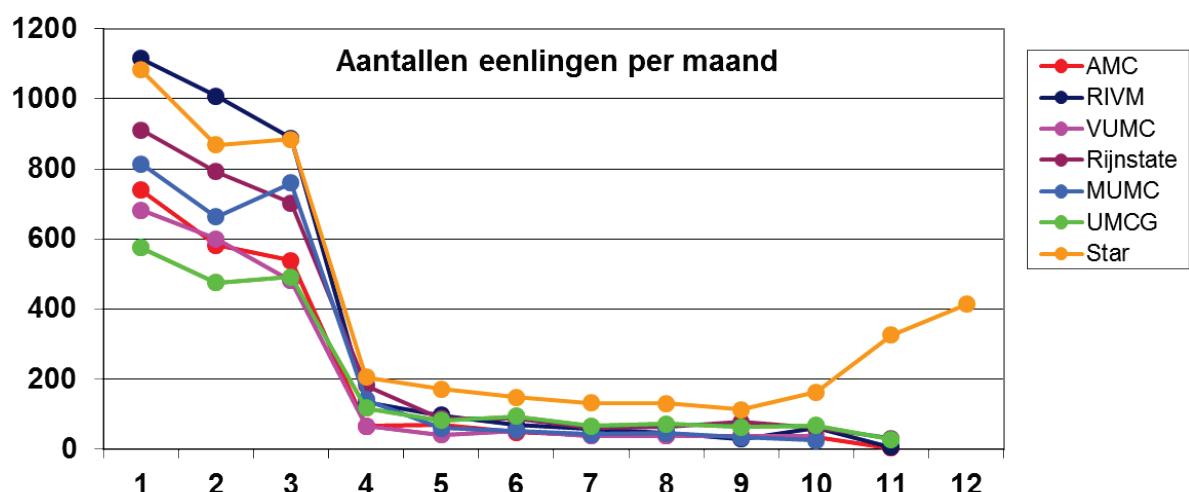
## 3 Resultaten

### 3.1 Aantal testen, zwangerschapsduur en maternale leeftijd

Het totaal aantal geanalyseerde combinatietesten in 2017 was 21307. Het aantal geanalyseerde monsters per Nederlands laboratorium staat weergegeven in Figuur 1. Het aantal geganalyseerde eenlingen monsters per Nederlands laboratorium per maand in 2017 staat weergegeven in Figuur 2.



Figuur 1: Aantal geanalyseerde monsters in de diverse screeningslaboratoria tussen 2007 en 2017.



Figuur 2: Aantal geanalyseerde eenlingen in de diverse screeningslaboratoria per maand in 2017.

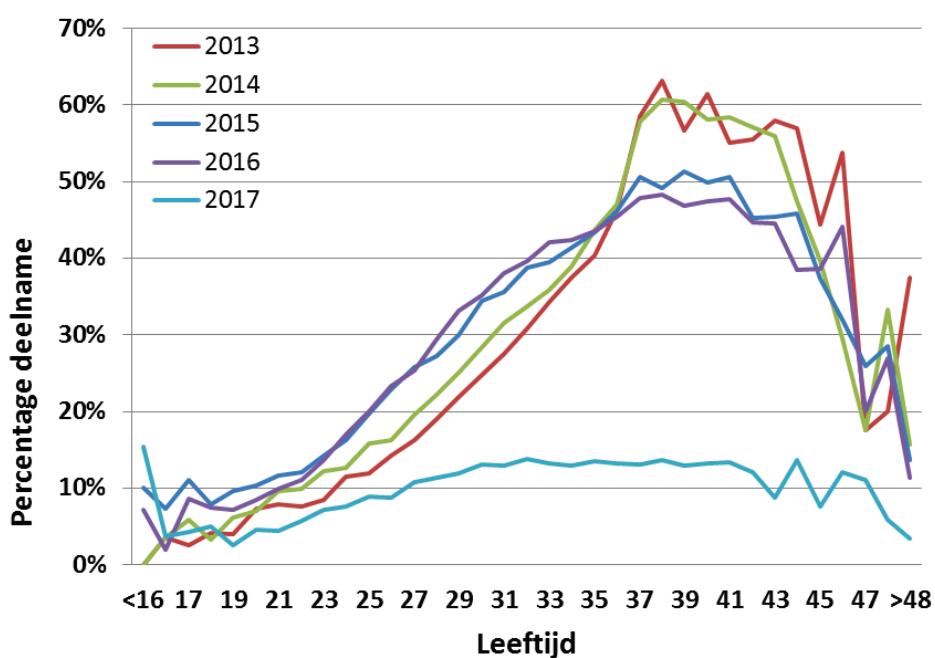
Het deelnamepercentage van het totale aantal zwangere vrouwen in Nederland die kiezen voor een combinatietest was 12,3% in 2017. Dit percentage is gebaseerd op een totaal aantal levendgeborenen geregistreerd bij [www.cbs.nl](http://www.cbs.nl) (18/06/2018), met een 2% correctie voor

afgebroken zwangerschappen (Tabel 1). Het deelname percentage in het eerste kwartaal van 2017 was 38,9%, terwijl het deelname percentage aan de combinatietest in december 2017 4,1% was. In tabel 1 staan verder de percentages tweelingzwangerschappen en zwangerschappen met een eerdere trisomie.

*Tabel 1: Gegevens berekening deelnamepercentage, en percentage tweelingzwangerschappen en eerdere-trisomie zwangerschappen. In december 2017 was er maar 1 analyserend laboratorium.*

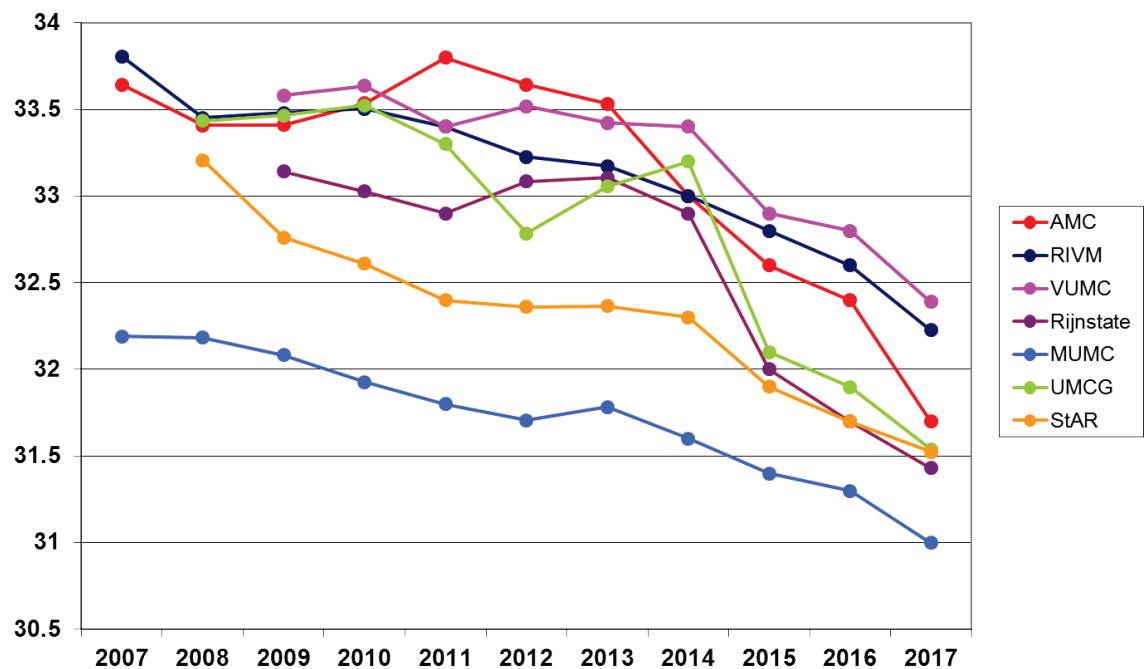
	2017 (jan-maart)	2017 (dec)	2017 (totaal)
Levendgeborenen (cbs.nl)	40237	13640	169836
2% correctie afgebroken zwangerschappen	41042	13913	173233
Totaal aantal testen	15974	571	21307
Deelnamepercentage	38,9	4,1	12,3
% tweelingzwangerschappen (range laboratoria)	2,00 (1,50-2,40)	11,35	3,73% (2,76-5,41%)
% eerdere trisomie zwangerschappen (range laboratoria)	0,06 (0-0,25)	0,43	0,14% (0-0,23%)

Het deelnamepercentage aan de CT varieert met maternale leeftijd en over de jaren (Figuur 3).



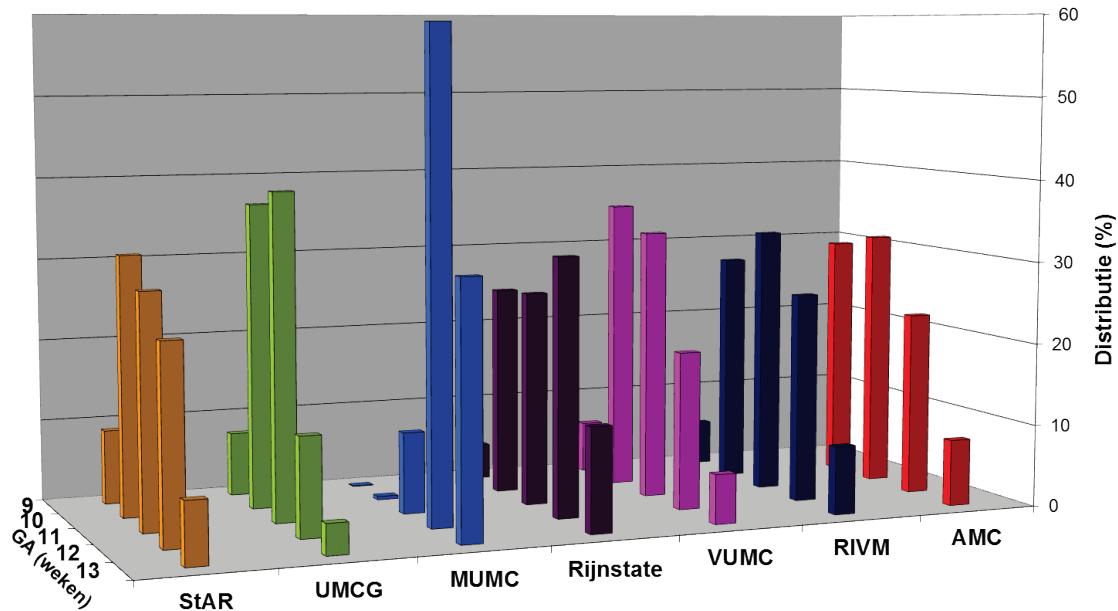
*Figuur 3: Percentage deelname combinatietest per maternale leeftijd in 2013, 2014, 2015, 2016 en 2017. Let op: het percentage van 2016 is hier minimaal gecorrigeerd vergeleken met het jaarrapport van 2016 (rapportnummer: 2017-0195).*

De mediane leeftijd van zwangeren die een CT ondergingen is uitgesplitst per laboratorium in Figuur 4 (range 2017: 31,0-32,4 jaar). Er is een dalende trend waarneembaar in de mediane maternale leeftijd in alle laboratoria.

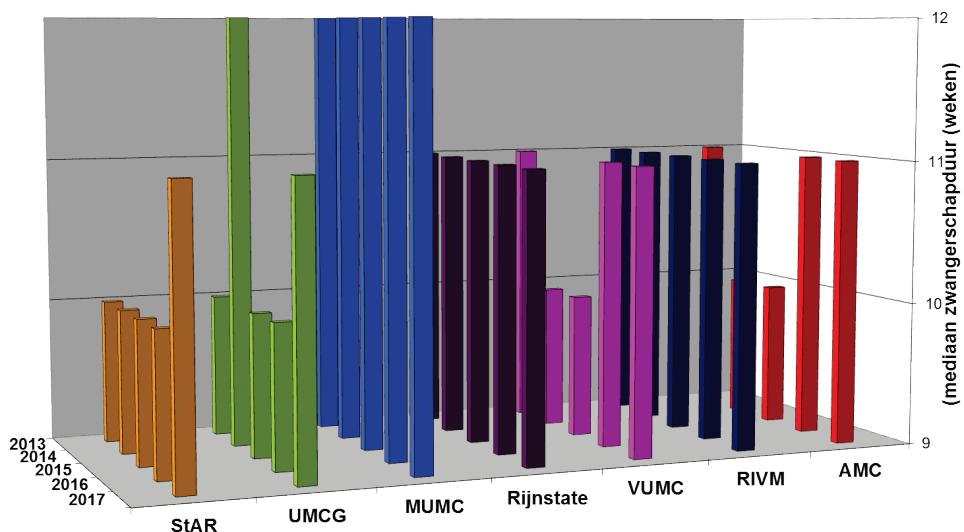


*Figuur 4: Mediane maternale leeftijd van vrouwen die een combinatietest ondergingen in 2007-2017 in de verschillende Nederlandse laboratoria.*

De zwangerschapsduur ten tijde van de bloedafname varieert per laboratorium (Figuur 5), maar de mediaan ligt jaarlijks bij elk laboratorium tussen de 10 en 12 weken (Figuur 6).



Figuur 5: Verdeling van de zwangerschapsduur (GA) in weken op het moment van bloedafname van de verschillende laboratoria in 2017.



Figuur 6: Mediaan van de zwangerschapsduur in weken op het moment van bloedafname van de verschillende laboratoria in 2013 tot en met 2017.

### 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 neklooimeting 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, met uitzondering van de Groningse regio (UMCG). Hier 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 (77%), Rijnstate (42%) en het AMC (18%). Twee laboratoria (MUMC en VUMc) hebben 100% van de volledige kansberekening gedaan. Van de regio die STAR bedient zijn geen gegevens beschikbaar van de combinatietest uitslagen omdat deze bijna 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 18-100% van de uitgevoerde testen.

De percentages 'hoog risico' uitslagen per leeftijdscategorie, laboratorium en trisomie zijn weergegeven in Tabel 2, 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 2017. Wanneer "N/A" genoteerd staat, waren er geen zwangeren in de categorie.*

**Trisomie 21**

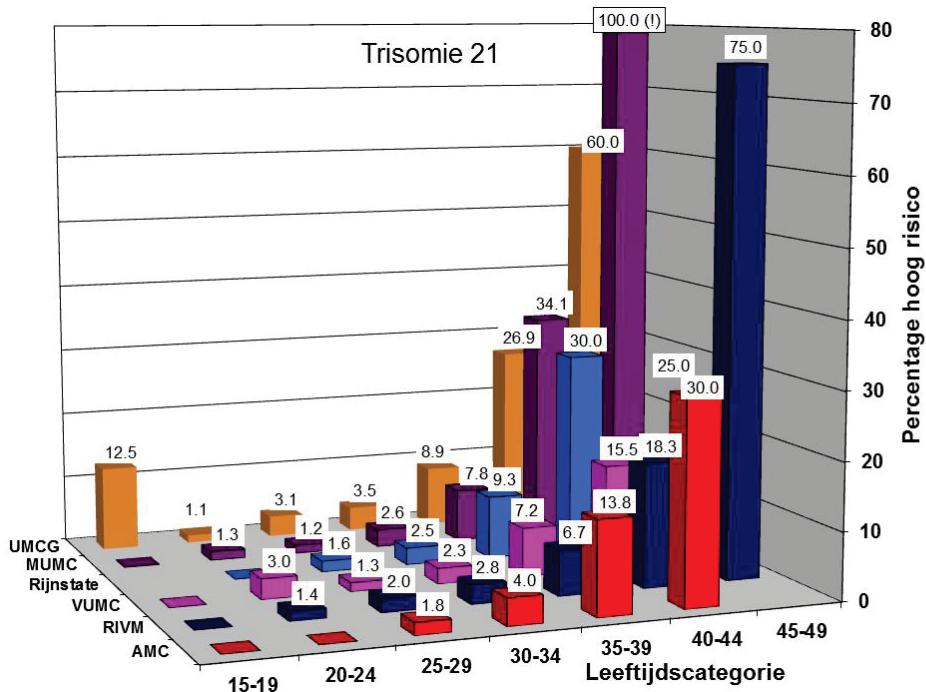
	<b>15-19</b>	<b>20-24</b>	<b>25-29</b>	<b>30-34</b>	<b>35-39</b>	<b>40-44</b>	<b>45-49</b>
AMC	0 (0-79.3)	0 (0-35.4)	1.8 (0.5-6.4)	4 (1.9-8)	13.8 (8.1-22.6)	30 (14.5-51.9)	N/A
RIVM	0 (0-49)	1.4 (0.2-7.3)	2 (1.1-3.5)	2.8 (2-3.9)	6.7 (5-8.9)	18.3 (12.2-26.6)	75 (30.1-95.4)
VUMC	0 (0-79.3)	3 (0.8-10.2)	1.3 (0.5-2.9)	2.3 (1.5-3.4)	7.2 (5.3-9.7)	15.5 (9.8-23.8)	25 (4.6-69.9)
Rijnstate	N/A	0 (0-9.6)	1.6 (0.7-3.4)	2.5 (1.5-4.2)	9.3 (6.3-13.5)	30 (19.1-43.8)	0 (0-79.3)
MUMC	0 (0-29.9)	1.3 (0.3-4.5)	1.2 (0.7-2.2)	2.6 (1.8-3.7)	7.8 (5.7-10.7)	34.1 (21.6-49.5)	100 (20.7-100)
UMCG	12.5 (2.2-47.1)	1.1 (0.2-5.8)	3.1 (2-5)	3.5 (2.5-5)	8.9 (6.5-12.2)	26.9 (16.8-40.3)	60 (23.1-88.2)

**Trisomie 18**

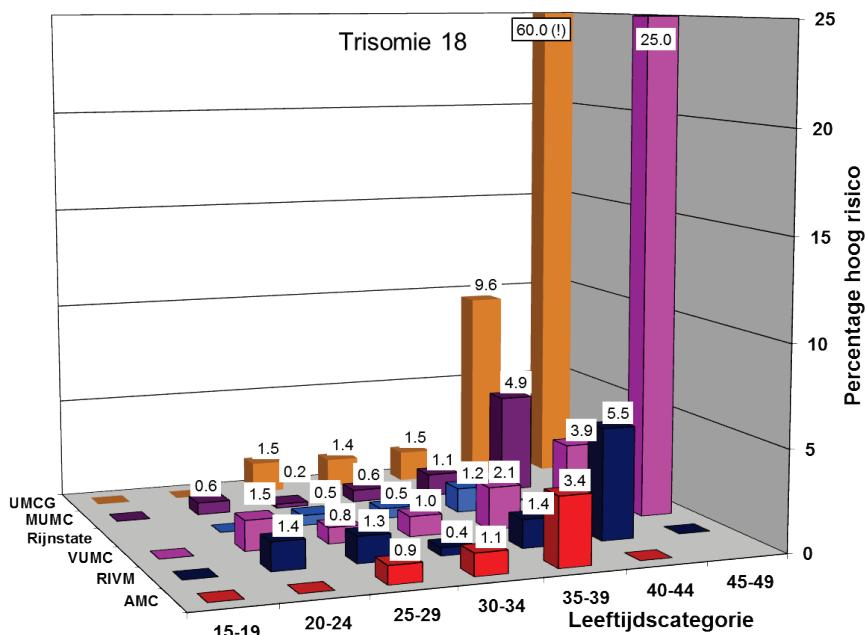
	<b>15-19</b>	<b>20-24</b>	<b>25-29</b>	<b>30-34</b>	<b>35-39</b>	<b>40-44</b>	<b>45-49</b>
AMC	0 (0-79.3)	0 (0-35.4)	0.9 (0.2-5)	1.1 (0.3-4)	3.4 (1.2-9.7)	0 (0-16.1)	N/A
RIVM	0 (0-49)	1.4 (0.2-7.3)	1.3 (0.6-2.6)	0.4 (0.2-1)	1.4 (0.7-2.6)	5.5 (2.5-11.5)	0 (0-49)
VUMC	0 (0-79.3)	1.5 (0.3-8)	0.8 (0.3-2.2)	1 (0.6-1.9)	2.1 (1.2-3.7)	3.9 (1.5-9.6)	25 (4.6-69.9)
Rijnstate	N/A	0 (0-9.6)	0.5 (0.1-1.9)	0.5 (0.2-1.5)	1.2 (0.4-3.5)	0 (0-7.1)	0 (0-79.3)
MUMC	0 (0-29.9)	0.6 (0.1-3.5)	0.2 (0.1-0.8)	0.6 (0.3-1.3)	1.1 (0.5-2.6)	4.9 (1.3-16.1)	0 (0-79.3)
UMCG	0 (0-32.4)	0 (0-4)	1.5 (0.8-2.9)	1.4 (0.8-2.5)	1.5 (0.7-3.3)	9.6 (4.2-20.6)	60 (23.1-88.2)

**Trisomie 13**

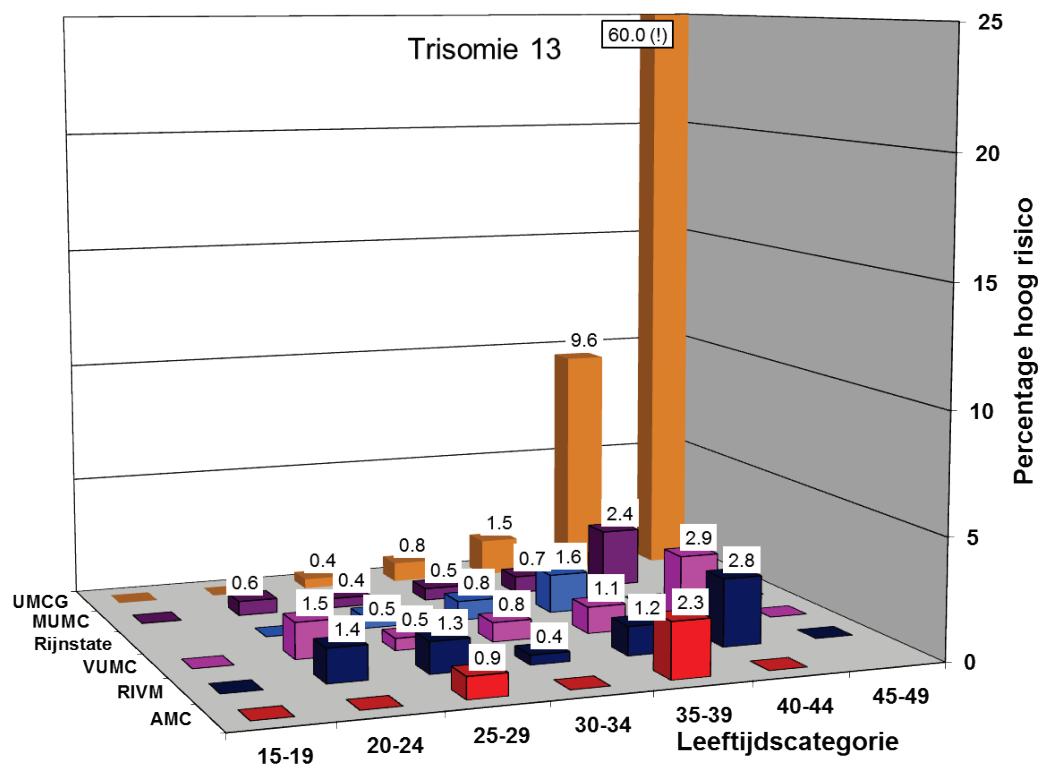
	<b>15-19</b>	<b>20-24</b>	<b>25-29</b>	<b>30-34</b>	<b>35-39</b>	<b>40-44</b>	<b>45-49</b>
AMC	0 (0-79.3)	0 (0-35.4)	0.9 (0.2-5)	0 (0-2.1)	2.3 (0.6-8)	0 (0-16.1)	N/A
RIVM	0 (0-49)	1.4 (0.2-7.3)	1.3 (0.6-2.6)	0.4 (0.2-1)	1.2 (0.6-2.4)	2.8 (0.9-7.8)	0 (0-49)
VUMC	0 (0-79.3)	1.5 (0.3-8)	0.5 (0.1-1.8)	0.8 (0.4-1.6)	1.1 (0.5-2.5)	2.9 (1-8.2)	0 (0-49)
Rijnstate	N/A	0 (0-9.6)	0.5 (0.1-1.9)	0.8 (0.4-2)	1.6 (0.6-4.1)	0 (0-7.1)	0 (0-79.3)
MUMC	0 (0-29.9)	0.6 (0.1-3.5)	0.4 (0.2-1.1)	0.5 (0.2-1.1)	0.7 (0.2-2)	2.4 (0.4-12.6)	0 (0-79.3)
UMCG	0 (0-32.4)	0 (0-4)	0.4 (0.1-1.3)	0.8 (0.4-1.7)	1.5 (0.7-3.3)	9.6 (4.2-20.6)	60 (23.1-88.2)



Figuur 7: Percentage 'hoog risico' uitslagen voor trisomie 21 bij de laboratoria die in 2017 (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 100%, gebaseerd op slechts 1 zwangere. Dit valt buiten het bereik van de grafiek, om de rest van de data beter te visualiseren.

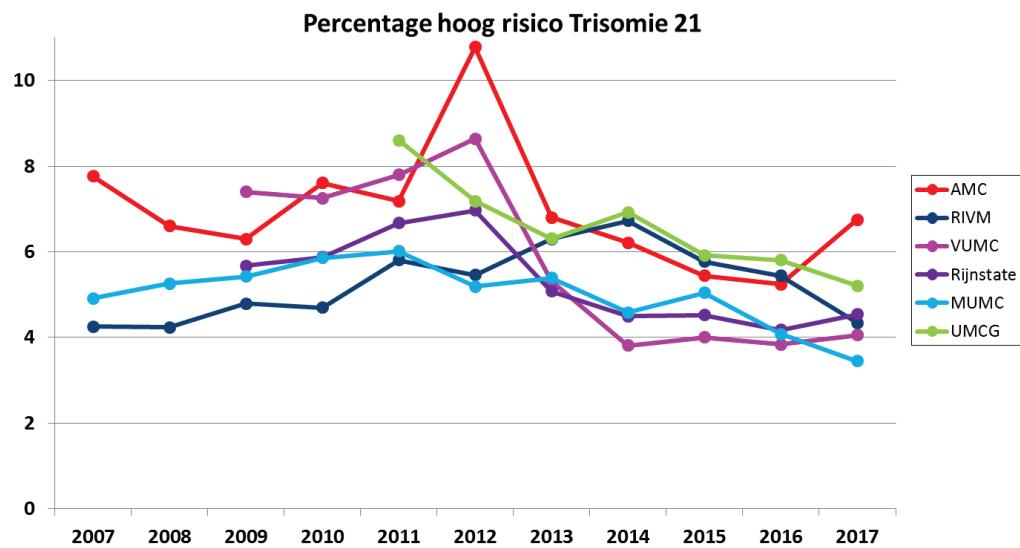
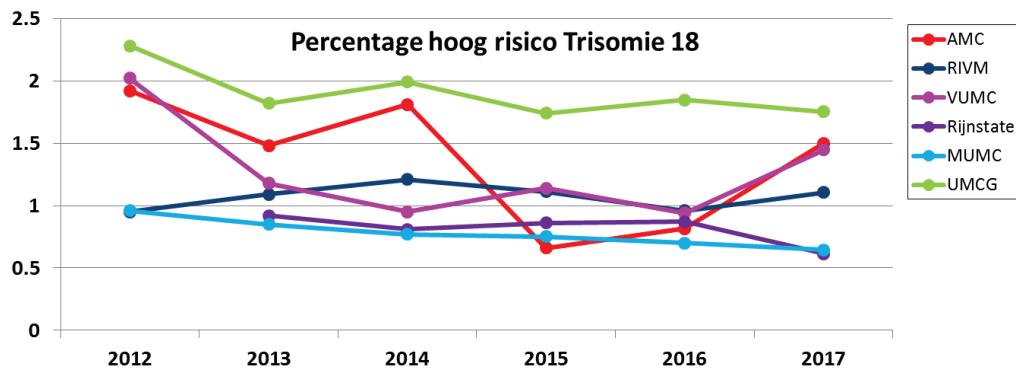
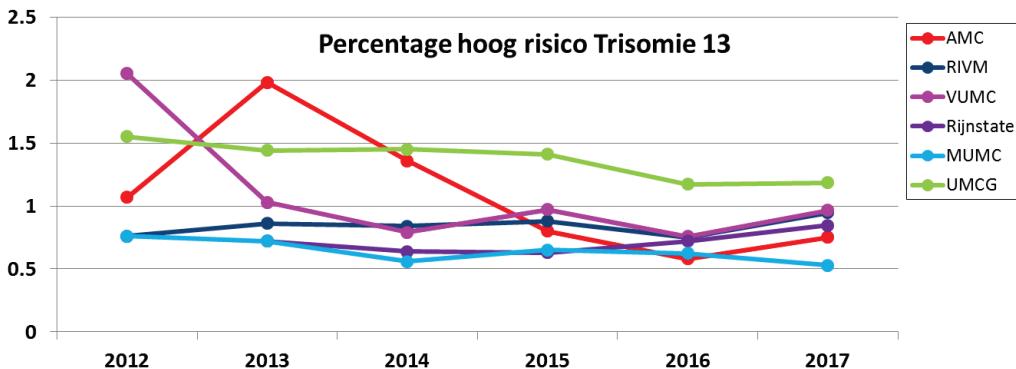


Figuur 8: Percentage 'hoog risico' uitslagen voor trisomie 18 bij de laboratoria die in 2017 (een deel van) de kansberekeningen vanuit het laboratorium berekenden. Let op: het percentage hoog risico van de groep 45-49 jarigen van het UMCG was gebaseerd op slechts 5 zwangeren. Dit valt buiten het bereik van de grafiek, om de rest van de data beter te visualiseren.



Figuur 9: Percentage 'hoog risico' uitslagen voor trisomie 13 bij de laboratoria die in 2017 (een deel van) de kansberekeningen vanuit het laboratorium berekenden. Let op: het percentage hoog risico van de groep 45-49 jarigen van het UMCG was gebaseerd op slechts 5 zwangeren. Dit valt buiten het bereik van de grafiek, om de rest van de data beter te visualiseren.

Het totaal percentage 'hoog risico' uitslagen over de jaren 2007-2017 (range trisomie 21: 3,4-6,8%; range trisomie 18: 0,6-1,8%; range trisomie 13: 0,5-1,2%) laat een kleine variatie per laboratorium per jaar zien en tussen laboratoria, en is uitgezet in Figuur 10 (voor zover deze gegevens voorhanden waren).

**A****B****C**

Figuur 10: Percentage 'hoog risico' uitslagen van de laboratoria voor zover deze gegevens bekend zijn voor trisomie 21 (A), trisomie 18 (B) en trisomie 13 (C).

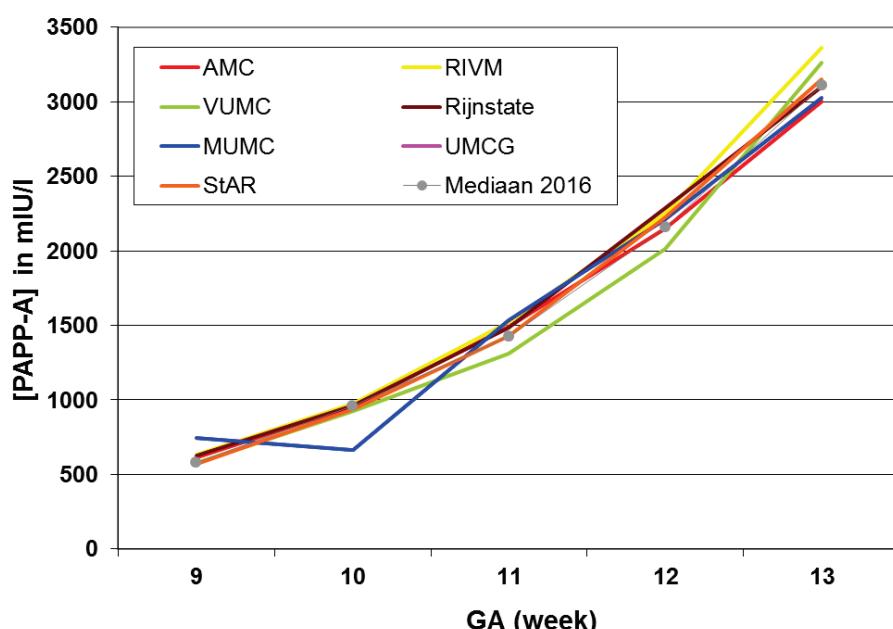
### 3.3

### Evaluatie van laboratorium parameters

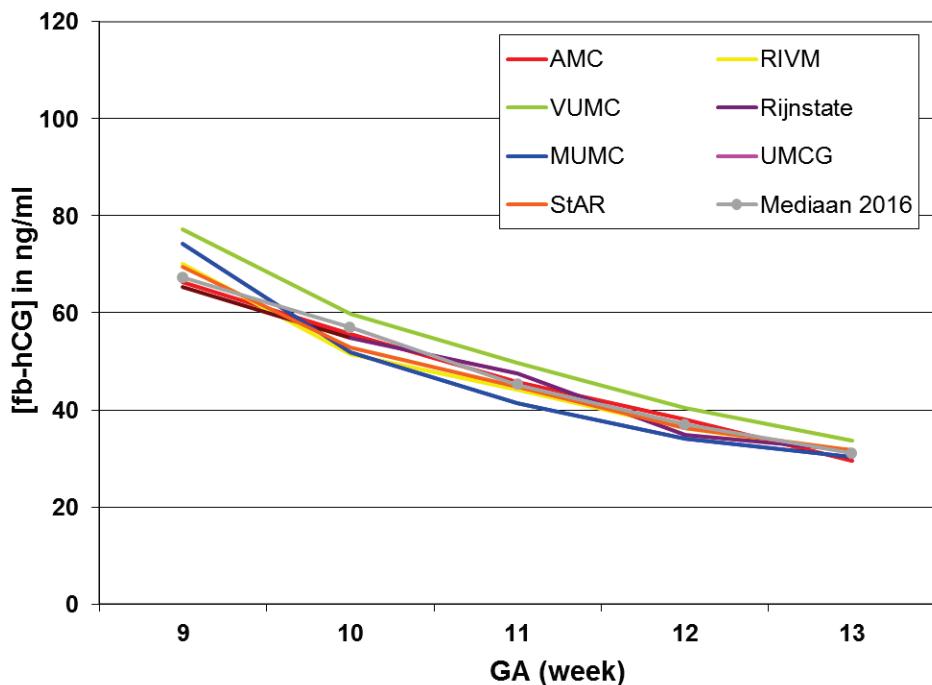
Voor betrouwbare kansberekening zijn een aantal kritische voorwaarden voor instellingen en parameters van de kansberekeningssoftware van belang. De concentraties van PAPP-A worden hoger en van f $\beta$ -hCG lager gedurende het verloop van de zwangerschap van de 9<sup>e</sup> naar de 13<sup>e</sup> week. Gemeten concentraties worden omgezet in multiple of the median (MoM) die gecorrigeerd wordt voor het maternale gewicht. 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 2017 is hieronder beschreven (Figuur 11 en 12), met een analyse van de gemeten parameters over de tijd van 2011-2017 (Figuur 13).

#### PAPP-A en f $\beta$ -hCG concentraties in relatie tot zwangerschapsduur

In figuren 11 en 12 zijn de mediane concentratie van PAPP-A en f $\beta$ -hCG voor de verschillende zwangerschapsduren per laboratorium weergegeven, met als referentiecurve de landelijke mediaan van het voorgaande jaar (2016). De mediane concentraties van PAPP-A benaderen deze referentiecurve 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 5). De MoM berekening wordt door dit kleine verschil niet beïnvloed. De mediaanberekening van alle laboratoria in 2017 zijn toegespitst op de eigen populatie. Daarmee wordt er gecorrigeerd voor verschillen in gemeten concentraties tussen de laboratoria.



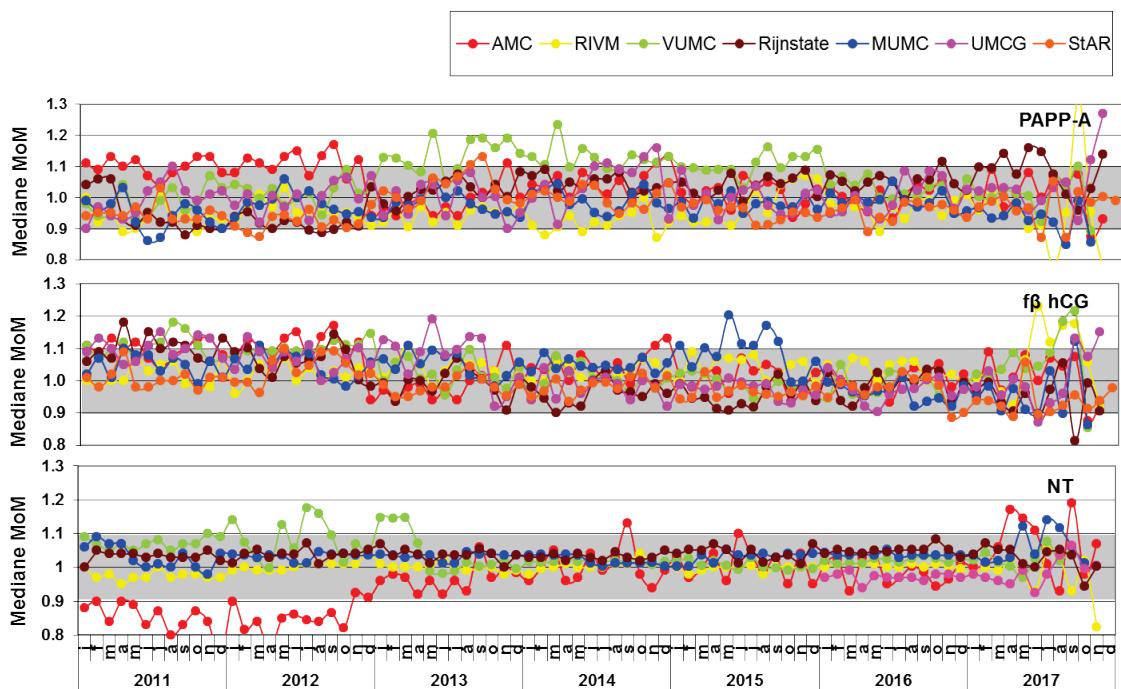
Figuur 11: Mediane serumconcentraties van PAPP-A per zwangerschapsweek van de verschillende laboratoria in 2017. De referentielijn in grijs is de mediane concentratie van 2016.



Figuur 12: Mediane serumconcentraties van  $f\beta$ -hCG per zwangerschapsweek van de verschillende laboratoria in 2017. De referentielijn in grijs is de mediane concentratie van 2016.

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

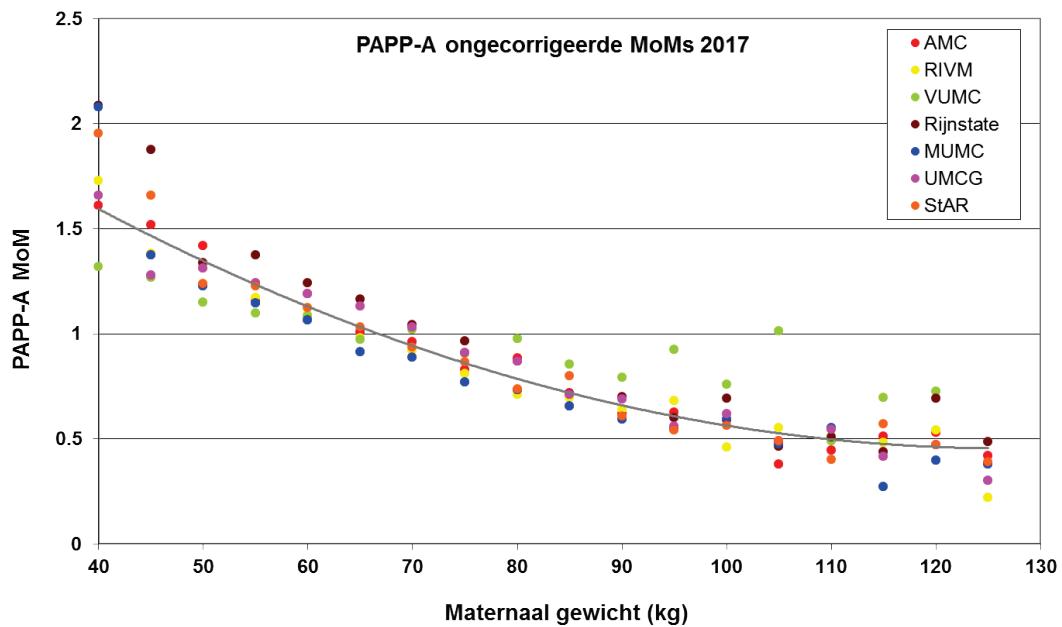
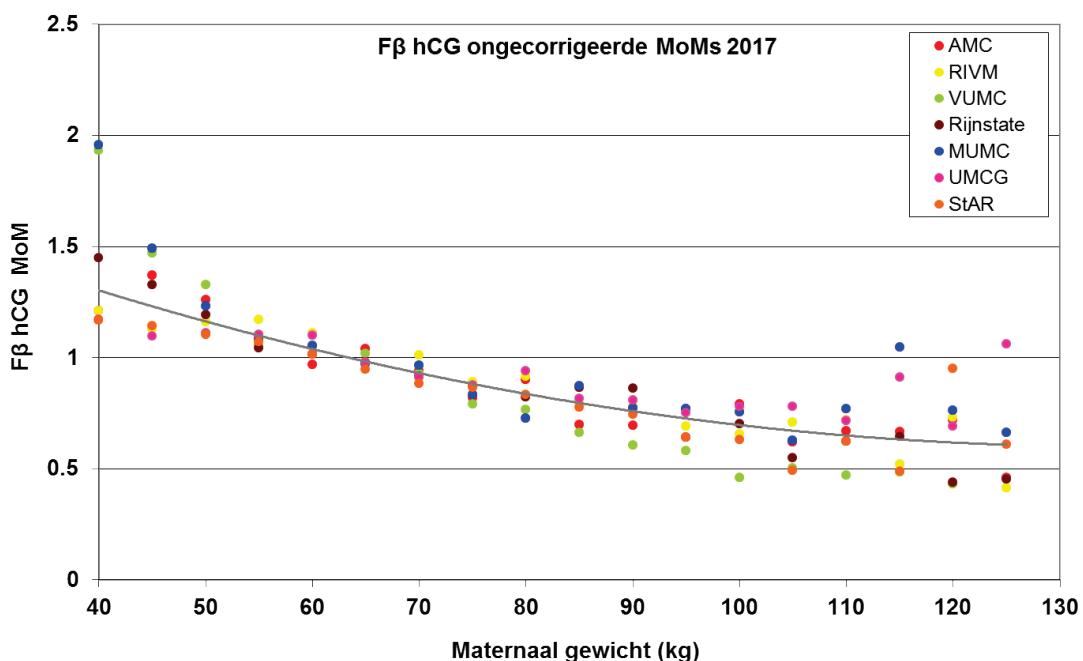
Gegevens die betrekking hebben op de maandelijkse mediane MoM van 2011-2017 staan in Figuur 13. Uit de gegevens blijkt dat in het algemeen de MoMs tussen de 0,9 en 1,1 liggen (landelijk afgesproken grenswaarden). Echter, vanwege de teruglopende aantal was er sinds april regelmatig een MoM boven of onder dit bereik. Aangezien dit nooit langer dan 3 maanden aaneengesloten was, wat volgens de kwaliteitsdocumenten de maximale duur mag zijn, zijn er in 2017 geen medianen herberekend. De NT gegevens gebruikt in Figuur 13 en 15 zijn alleen bekend van de zwangeren waarvoor de laboratoria of de regionale centra de totale kansberekening hebben aangeleverd.



Figuur 13: Maandelijkse (voor het gewicht gecorrigeerde) mediane MoMs voor PAPP-A, f $\beta$ -hCG en de NT van de Downsyndroom screeningslaboratoria, 2011-2017.

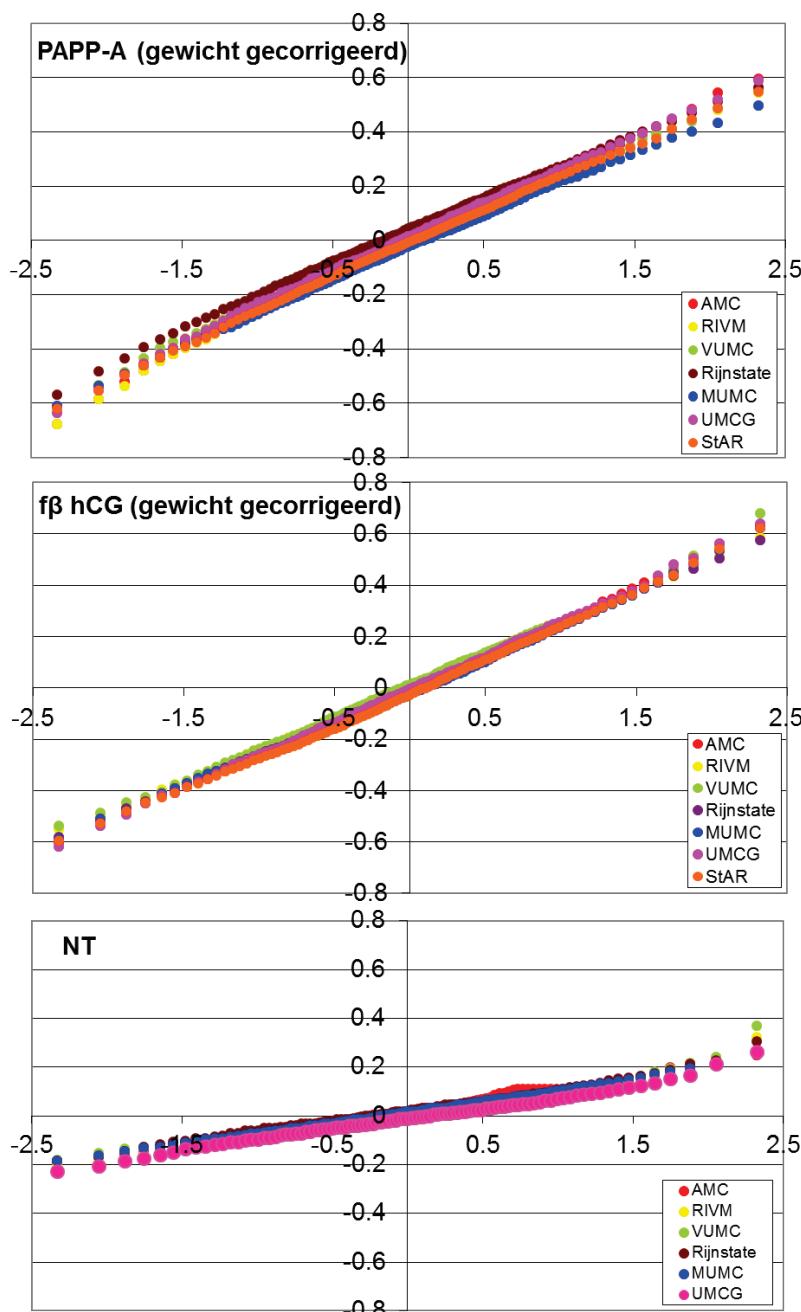
### **Correctie op basis van het maternale gewicht van PAPP-A en f $\beta$ -hCG MoMs**

Figuur 14 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.

**A****B**

Figuur 14: MoMs per maternale gewichtsklasse voor PAPP-A (A) en f $\beta$ -hCG (B) van de laboratoria in 2017. De grijze lijn is de mediaan van de zeven laboratoria.

Om te analyseren of de log<sub>10</sub> distributies van MoMs van PAPP-A, f $\beta$ -hCG en NT Gaussiaans zijn verdeeld behoren de percentielen van de log<sub>10</sub> MoM op een rechte lijn door de oorsprong te liggen (Figuur 15). Uit Figuur 15 blijkt dat elk laboratorium een rechte lijn door de oorsprong heeft, en de MoMs dus voldoen aan de norm.



Figuur 15: Normaal distributie van PAPP-A, f $\beta$ -hCG (voor het gewicht gecorrigereerd) MoMs en NT MoMs van de Nederlandse screening laboratoria in 2017.

De correlatiecoëfficiënten tussen de gemeten concentraties van PAPP-A en f $\beta$ -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 tussen PAPP-A en f $\beta$ -hCG concentraties in eenlingzwangerschappen in 2017.*

Laboratorium	Niet gewicht gecorrigeerd	Gewicht gecorrigeerd
AMC	0.283	0.216
RIVM	0.295	0.228
VUMC	0.333	0.293
Rijnstate	0.286	0.227
MUMC	0.304	0.236
UMCG	0.322	0.280
StAR	0.298	0.233



## 4

## Discussie

Dit rapport is de zevende 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, en vervolgens een afname als gevolg van de introductie van de NIPT als eerste screeningstest in april 2017 (Figuur 1). De veranderingen van de aantallen over 2017 zijn uitgesplitst per maand in 2017 in Figuur 2. Hier is duidelijk te zien dat vanaf april de aantallen voor elk laboratorium teruglopen, en dan naarmate meer laboratoria stoppen, alle regio's naar Star-SHL doorsturen, waardoor de aantallen voor dit laboratorium weer lichtelijk oplopen.

Net als in 2016 is er in 2017 een dalende trend waarneembaar in de gemiddelde maternale leeftijd geregistreerd per laboratorium (Figuur 4).

De volledige kansberekening werd in 2017 voor 61% van alle zwangeren door de laboratoria uitgevoerd, en deze gegevens zijn aangeleverd om het percentage hoog-risico uitslagen uit te rekenen. Aanvullend rapporteerde het regionaal centrum van het UMCG (SPSNN) 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: 3,4-6,8; figuren 7-10; tabel 2). Uit historische gegevens (2009-2017) 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 vierde maal opgenomen in het jaarrapport (Figuur 10). 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 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 2017 toegespitst op de eigen populatie. Daarmee wordt 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. Deze 3 maanden werden ondanks teruglopende aantallen niet bereikt (Figuur 13), en er werden daarom geen medianen herberekend in 2017.

De verhouding tussen het maternale gewicht en de MoMs (Figuur 14) kwam in 2017 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<sub>10</sub>MoM benaderde de Gaussiaanse verdeling, en liep voor alle laboratoria vrijwel door het nulpunt (Figuur 15). Er zijn subtiele verschillen tussen de laboratoria in de correlatiecoëfficiënten van PAPP-A en fβ-hCG (tabel 3). Die verschillen zijn constant over de afgelopen jaren.

## 5 Conclusies en Aanbevelingen

Uit de gegevens van dit jaarrapport kan geconcludeerd worden dat de prestatie van de Nederlandse Downsyndroom screeningslaboratoria met de combinatietest in 2017 voldeed aan de opgestelde kwaliteitseisen.

**RIVM**

*De zorg voor morgen begint vandaag*