



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

**Kwaliteitscontrole parameters van de
Nederlandse down-, edwards- en
patausyndroom screening met de eerste
trimester combinatietest, 2018**

RIVM Briefrapport 2019-0043
S. Imholz



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

**Kwaliteitscontrole parameters van de
Nederlandse down-, edwards- en
patausyndroom screening met de eerste
trimester combinatietest, 2018**

RIVM Briefrapport 2019-0043
S. Imholz

Colofon

© RIVM 2019

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-2019-0043

S. Imholz (auteur), RIVM

Geschreven vanuit de referentie functie voor prenatale screening, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Centrum Gezondheidsbescherming (GZB), Afdeling Biologische geneesmiddelen, Screening en Innovatie (BSI), namens het Nederlandse screeningslaboratorium star-shl.

Contact:

Wendy Rodenburg
RIVM, GZB-EVG
wendy.rodenburg@rivm.nl

Deze kwaliteitsrapportage is uitgevoerd in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, binnen het kwaliteitsbewakingsframework van het Nederlandse down-, edwards- en patausyndroom screeningsprogramma (RIVM project nummer V/120009/19/KW)

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Kwaliteitscontrole parameters van het Nederlandse down-, edwards- en patausyndroom screeningslaboratorium Star-SHL met de eerste trimester combinatietest, 2018

De kwaliteit van de eerste trimester combinatietesten op down-, edwards- en patausyndroom voldeed in 2018 aan de gestelde eisen. Dit blijkt uit een evaluatie van het RIVM. Het RIVM bewaakt de kwaliteit van de combinatietest in de opdracht van het ministerie van VWS.

Sinds 1 januari 2007 kunnen alle zwangere vrouwen in Nederland laten onderzoeken welke kans zij hebben op een kind met het syndroom van Down. Later zijn hier de syndromen van Edwards en Patau aan toegevoegd. De combinatietest bestaat uit een bloedonderzoek bij de zwangere en een nekplooiemeting via een echo bij de foetus.

Een laboratorium voert alle bloedanalyses voor de combinatietest uit. De kansberekening op basis van die bloedanalyse en de nekplooiemeting kan óf door het laboratorium óf door een deel van de echocentra in Nederland worden uitgevoerd. In 2018 is voor 44 procent van het totaal aantal combinatietesten de kans in het laboratorium berekend.

Sinds april 2017 voert alleen het Star-shl laboratorium in Rotterdam de bloedonderzoeken uit omdat het aantal combinatietesten is afgenomen. Dit komt doordat zwangeren sindsdien ook op een andere manier de kans op de drie syndromen kunnen laten onderzoeken, namelijk met de Niet Invasieve Prenatale Test (NIPT).

In 2018 zijn in totaal 4445 combinatietesten uitgevoerd: 2,6 procent van de zwangere vrouwen liet dat jaar een combinatietest uitvoeren. Het aandeel zwangere vrouwen dat volgens de screeningstest een verhoogde kans heeft op een kind met het syndroom van Down is 4,45 procent, op edwardssyndroom 0,87 procent en op patausyndroom 0,49 procent.

Kernwoorden: screeningslaboratorium, kwaliteit, down-, edwards- en patausyndroom, screening, eerste trimester combinatietest

Synopsis

Quality indicators for down-, edwards- and patausyndrome screening laboratory in the Netherlands, 2018

The Quality of the first trimester combined test for down-, edwards- and patausyndrome was in line with the quality requirements in 2018. These are the findings of an assessment by RIVM. The RIVM ensures the quality of the combined test commissioned by the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport.

Since 1 January 2007, pregnant women in the Netherlands can choose to investigate their probability of having a child with downsindrome. Later edwards- and patausyndrome were added. The combined test consists of blood analyses from the pregnant woman and nuchal translucency by ultrasound from the fetus.

One laboratory performs all the blood analyses of the first trimester combined test. The risk calculation based on the blood analysis and the nuchal translucency measurement was carried out either by the laboratory or by some of the ultrasound scanning centres in the Netherlands. In 2018, 44 percent of the total number of combined tests was calculated in the laboratory

Since April 2017, Star-shl laboratory in Rotterdam is the only laboratory performing the blood analyses of the combined test, due to the reduction of number of combined tests. The reduction is explained by the fact that, since then, pregnant women are offered an alternative test to examine the risk on the three syndromes examined, the Non-Invasive Prenatal Test (NIPT).

In 2018, a total of 4445 first trimester combined tests were carried out, which means that 2.6 per cent of pregnant women opted for the test in 2018. The proportion of pregnant women who, according to the screening test, had an increased risk of having a child with downsindrome was 4.45 percent, with edwardsyndrome 0.87 percent and with patausyndrome 0.49 percent.

Keywords: screening laboratory, quality control, down-, edwards- and patausyndrome, screening, first trimester combined test

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave—7

Afkortingen—9

1 Inleiding—11

2 Onderzoeksmethode—13

3 Resultaten—15

3.1 Aantal testen, zwangerschapsduur en maternale leeftijd—15

3.2 A priori leeftijdsrisico en percentage 'hoog risico' uitslagen—20

3.3 Evaluatie van laboratorium parameters—22

4 Discussie—31

5 Conclusies en Aanbevelingen—33

Afkortingen

CT	Eerste trimester CombinatieTest
CvB	Centrum voor Bevolkingsonderzoek
DR	Detection Rate (detectiepercentage)
f β -hCG	Vrije β -subunit van humaan Chorion Gonadotropine
GA	Gestational Age (zwangerschapsduur)
IVF	In Vitro Fertilisatie
MoM	Multiple-Of-the-Median (veelvoud van de mediane waarde)
NIPT	Niet Invasieve Prenatale Test
NT	Nuchal Translucency (nekplooiemeting)
PAPP-A	Pregnancy Associated Plasma Protein-A
RCPSNH	Regionaal Centrum Prenatale Screening Noord-Holland
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
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 Noordoost Nederland
SPSRM	Stichting Prenatale Screening Randstad-Midden
SPSRU	Stichting Prenatale Screening Regio Utrecht en omstreken
SPSZN	Stichting Prenatale Screening Zuidwest Nederland
SPSZON	Stichting Prenatale Screening Zuid-Oost Nederland
Star-shl	Star medisch diagnostisch centrum, Rotterdam
UKNEQAS	United Kingdom National External Quality Assessment Service

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 bij de foetus: downsyndroom (trisomie 21; T21), edwardsyndroom (trisomie 18; T18) en patausyndroom (trisomie 13; T13)¹. De kansberekeningstest is gebaseerd op twee biochemische parameters, pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) en de vrije beta subunit van humaan chorion gonadotrofine (f β -hCG), gemeten in het bloed van de zwangere in combinatie met een echoscopische nekpluimmeting (Nuchal Translucency; NT) bij de foetus en de maternale leeftijd. Hiertoe vindt de benodigde bloedafname plaats tussen de negende en veertiende week van de zwangerschap, en de nekpluimmeting vindt plaats wanneer de foetus een kruin-stuit-lengte heeft van 45-84 mm.

Als de berekende kans op een trisomie hoger is dan 1 op 200 (bijvoorbeeld 1 op 50) kan vervolgonderzoek uitwijzen of er inderdaad sprake is van een trisomie. Dit kan met een invasieve vlokkentest of vruchtwaterpunctie of sinds 1 april 2014 met de Niet Invasieve Prenatale Test (NIPT), gebaseerd op foetaal DNA in het bloed van de moeder. Dit wordt als extra vervolgonderzoek aangeboden in een studieverband (TRIDENT-1). Sinds april 2017 wordt de NIPT ook aangeboden als eerste prenatale test op down-, edwards- en patausyndroom binnen het studieverband van de TRIDENT-2 studie. Sindsdien kiezen veel vrouwen voor de NIPT en niet meer voor de CT. Vanwege teruglopende aantallen in 2018 werden alle CT bloedanalyses alleen door het star-shl laboratorium in Rotterdam uitgevoerd.

Om de kwaliteit van de CT te bewaken zijn er kwaliteitscontrolelijnen voor de screeningstest en het laboratorium ontwikkeld vanuit het "Centraal Orgaan" (vanaf juli 2016 Programma Commissie Prenatale Screening), het adviserende orgaan voor de prenatale screening. Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB-RIVM) is in opdracht van het ministerie van VWS de regiehouder van het screeningsprogramma, en heeft RIVM-GZB opdracht gegeven de kwaliteit te bewaken. Het centrale laboratorium star-shl staat in nauw contact met de referentiefunctionaris bij RIVM-GZB om de kwaliteit van de test continue te waarborgen.

De kwaliteit van de combinatietest wordt gemonitord door participatie in internationale UKNEQAS rondzending, daarnaast monitort de referentiefunctie een maal per drie maanden en jaarlijks de verrichtingen en werkwijze van het laboratorium door middel van een analyse van de gegevens van de verrichtingen, rekening houdend met de landelijke kwaliteitseisen².

¹ <https://www.rivm.nl/documenten/draaiboek-prenatale-screening-down-edwards-en-patausyndroom-en-structureel-echoscopisch>

² <https://www.rivm.nl/documenten/kwaliteitseisen-voor-laboratorium>

In dit rapport staan de prestatie-indicatoren met betrekking tot de combinatie-test van het Nederlandse star-shl screeningslaboratorium. Het laboratorium voert alle bloedanalyses binnen de combinatie-test uit. De kansberekening op basis van die bloedanalyse en de nekpluimmeting kan óf door het laboratorium óf door een deel van de echocentra in Nederland worden uitgevoerd. Bij het laboratorium heeft de kansberekening in 2018 voor 44% van de totaal afgenomen combinatie-testen plaatsgevonden. Voor de evaluatie van een deel van de kwaliteitsindicatoren waren alleen de gegevens over de kansberekening van het laboratorium beschikbaar.

Het rapport is in opdracht van het CvB en met de gegevens van het Nederlandse screeningslaboratorium star-shl geschreven. Het RIVM bewaakt hiermee de kwaliteit van de combinatie-test in opdracht van het ministerie van VWS.

2 Onderzoeksmethode

Het Nederlandse screeningslaboratorium star-shl voert de combinatie-test uit volgens de landelijke afspraken zoals vastgelegd door het RIVM-CvB na advies van de Programma Commissie Prenatale screening.

Voor deze kwaliteitsrapportage stelt het screeningslaboratorium star-shl gegevens van 2018 beschikbaar aan de referentiefunctie ten behoeve van de maandelijkse monitor. Het betreft gegevens met datum van bloedafname in 2018.

De gegevens van de biochemische bloedanalyse, leeftijd en gewicht van de moeder, zwangerschapsduur en NT-meting (indien beschikbaar) worden gebruikt om uitvoering van het laboratoriumgedeelte van de eerste trimester CT te controleren en te bewaken.

De totale kansberekening inclusief nekpluimeting kan op twee manieren uitgevoerd worden, i) centraal in het laboratorium met LifeCycle 4.0 (3.2M) software (PerkinElmer Life Sciences, Turku, Finland) of ii) perifeer in een van de echocentra met de Fetal Medicine Foundation / Astraia software. De kansberekening van de centrale kansberekening (44% van het totaal aantal combinatie-testen) is gebruikt voor dit rapport.

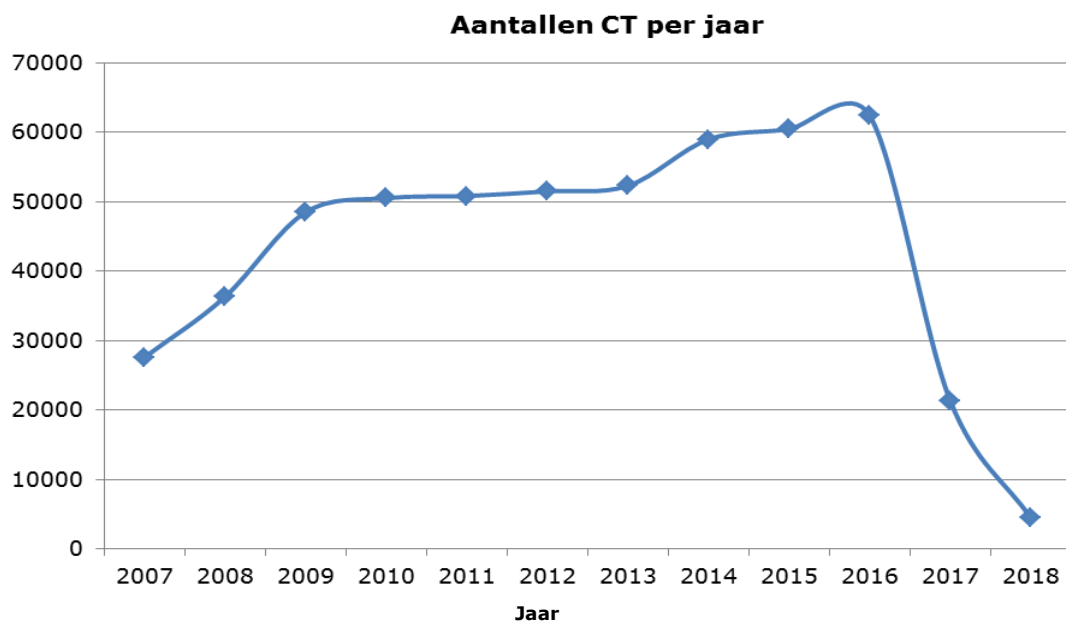
De gegevens worden anoniem geanalyseerd. Hierbij worden algemene populatie kenmerken en aantallen over de tijd en specifiek voor 2018 in kaart gebracht. Daarnaast worden kritische kenmerken van de kansberekening geanalyseerd om de testprestatie over de jaren te monitoren.

En als laatste wordt een aantal laboratorium parameters en instellingen van de kansberekening software gecontroleerd of deze zich binnen de kwaliteitseisen vallen².

3 Resultaten

3.1 Aantal testen, zwangerschapsduur en maternale leeftijd

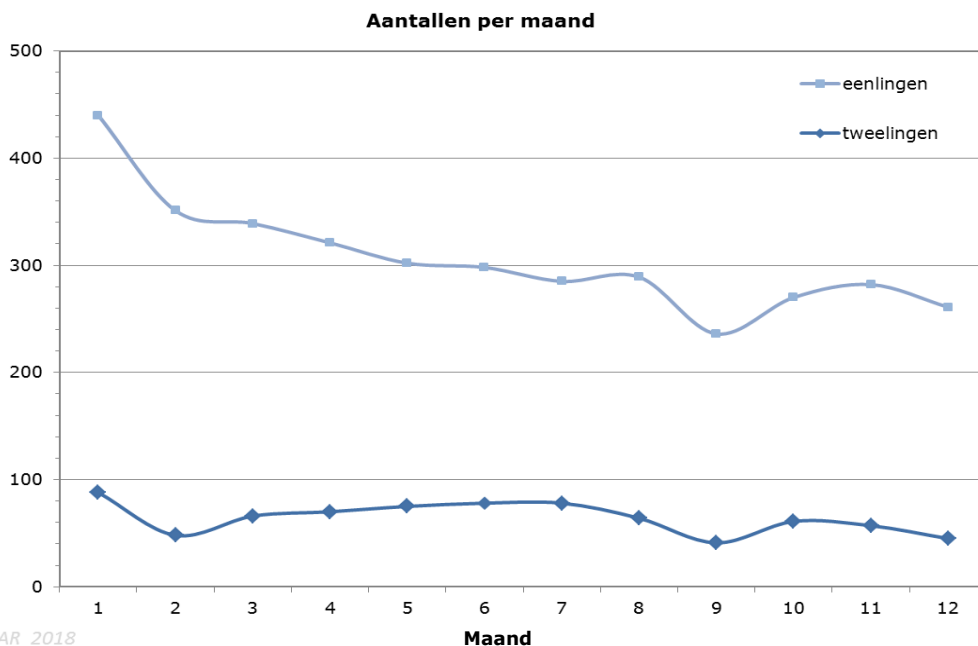
Het totaal aantal geanalyseerde combinatietesten in 2018 was 4445. Het aantal geanalyseerde monsters in de Nederlands laboratoria staat weergegeven in Figuur 1.



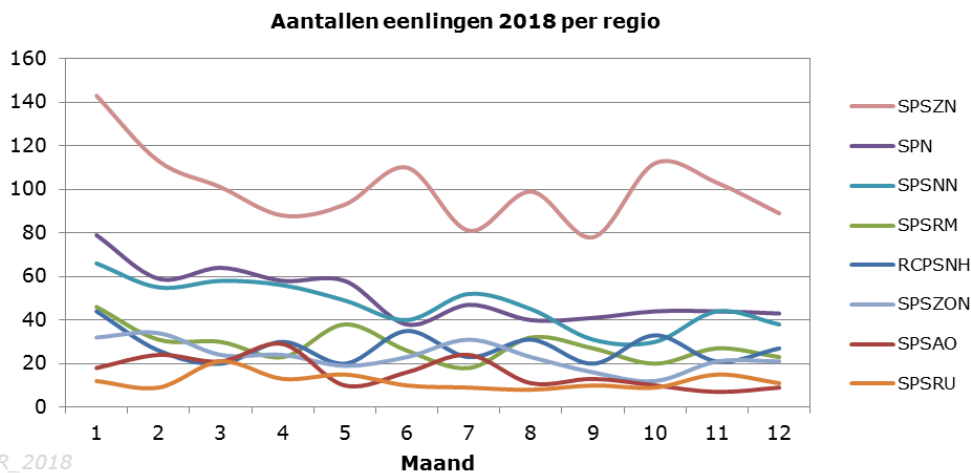
Figuur 1: Aantal geanalyseerde monsters tussen 2007 en 2018.

Het aantal geanalyseerde eenlingen en tweelingen monsters in het Nederlands star-shl laboratorium per maand in 2018 staat weergegeven in Figuur 2.

In Figuur 3 zijn het aantal geanalyseerde eenlingen gesplitst op basis van de locatie van de zorginstelling zoals aangegeven in Peridos horend bij de 8 verschillende Nederlandse regionale centra. We zien in deze figuur dat er regioverschillen te zien zijn.



Figuur 2: Aantal geanalyseerde monsters per maand in 2018.



Figuur 3: Aantal geanalyseerde eenlingen monsters per maand per regio in 2018.

De Nederlandse regionale centra zijn:

1. Stichting Prenatale Screening Zuidwest Nederland (SPSZN)
2. Stichting Prenatale screening regio Nijmegen (SPN)
3. Stichting Prenatale Screening regio Noordoost Nederland (SPSNN)
4. Stichting Prenatale Screening Randstad-Midden (SPSRM)
5. Regionaal Centrum Prenatale Screening Noord-Holland (RCPSNH)
6. Stichting Prenatale Screening Zuid-Oost Nederland (SPSZON)
7. Stichting Prenatale Screening Amsterdam en Omstreken (SPSAO)
8. Stichting Prenatale Screening Regio Utrecht en omstreken (SPSRU)

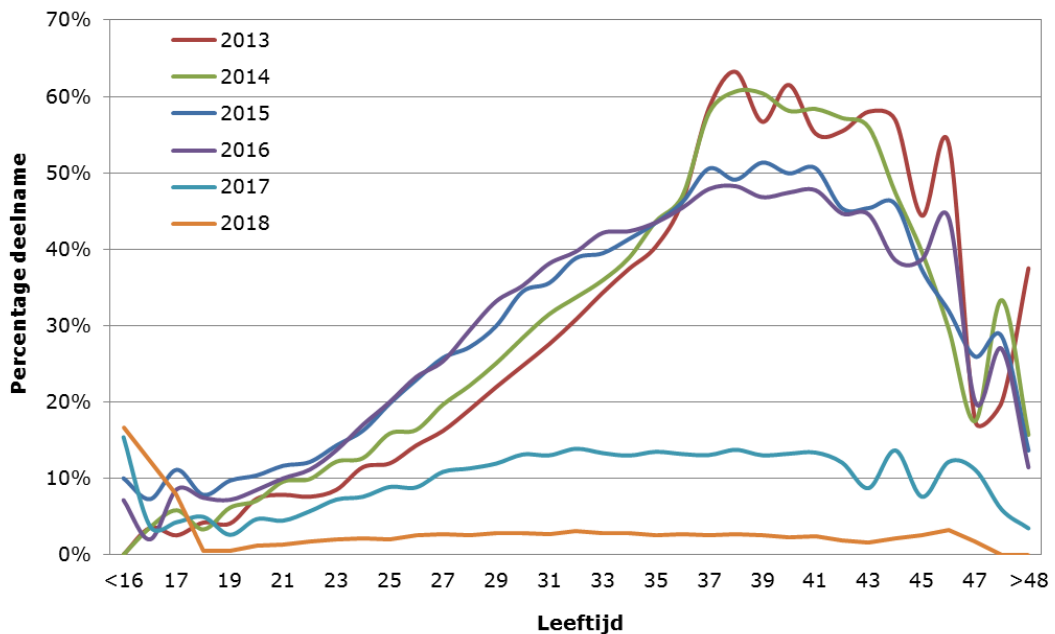
Het deelnamepercentage van het totale aantal zwangere vrouwen in Nederland die kiezen voor een combinatie-test was 2,6% in 2018 (12,3% in 2017 en 35,4% in 2016). Dit percentage is gebaseerd op het totaal aantal levendgeborenen geregistreerd bij www.cbs.nl (peildatum 4 juni 2019), met een 2% correctie voor afgebroken en meerling zwangerschappen (Tabel 1). 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

	2018
Levendgeborenen (cbs.nl) *	168525
2% correctie afgebroken en meerling zwangerschappen	171896
Totaal aantal CT testen	4445
Deelnamepercentage	2,6%
% tweelingzwangerschappen	17,3%
% eerdere trisomie zwangerschappen	0,16%

*Cijfers www.cbs.nl peildatum 4/6/2019

Het deelnamepercentage aan de CT varieert met maternale leeftijd en over de jaren (Figuur 4), maar is in 2018 redelijk gelijk over de verschillende leeftijdsgroepen verdeeld.



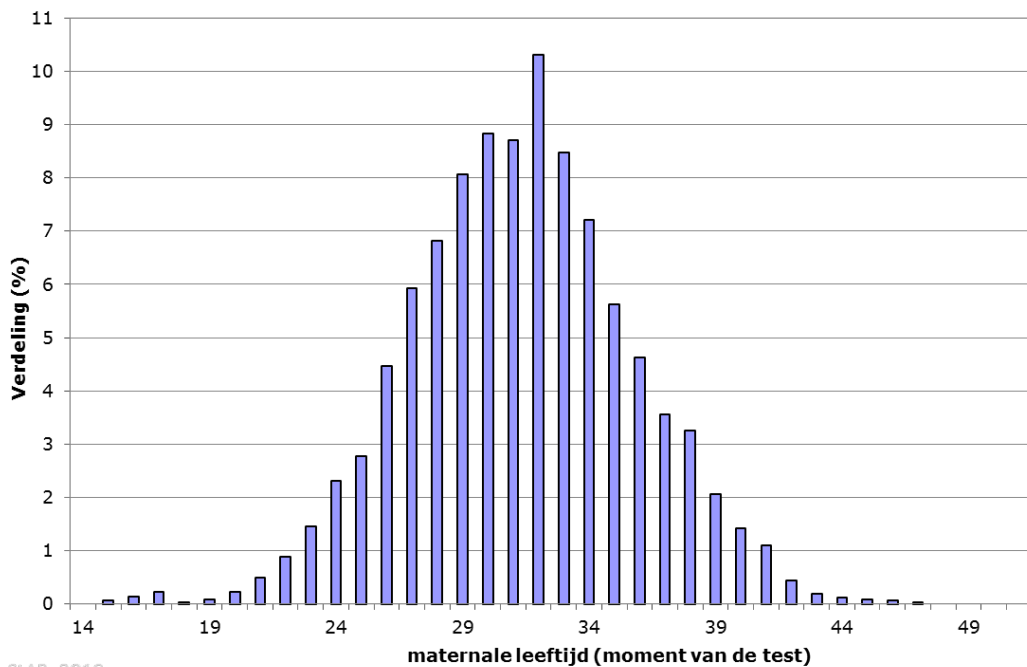
Figuur 4: Percentage deelname combinatie-test per maternale leeftijd in 2013-2018.

In de overzichtstabel (Tabel 2) staat weergegeven welke monsters uit de analyses zijn gelaten en het totaal aantal monsters, dat in deze evaluatie is meegenomen. Van de 4445 geanalyseerde monsters in het screeningslaboratorium zijn er uiteindelijk 3648 monsters gebruikt voor de evaluatie in dit rapport. Van dit aantal hebben 1618 monsters een complete kansberekening (44%), van de overige monsters (56%) is de NT-meting niet ter beschikking gesteld vanwege een perifere kansberekening.

Tabel 2: Overzichtstabel

	2018
Totaal aantal monsters	4445
Waarvan tweelingen	771
Waarvan zwangerschappen voorafgegaan door een zwangerschap van een kind met een trisomie 21, 18 of 13.	7
Waarvan geen PAPP-A MoM is berekend (waarschijnlijk vanishing twins).	19
Totaal aantal monsters in deze evaluatie	3648
Aantal complete kansberekeningen (%)	1618 (44%)

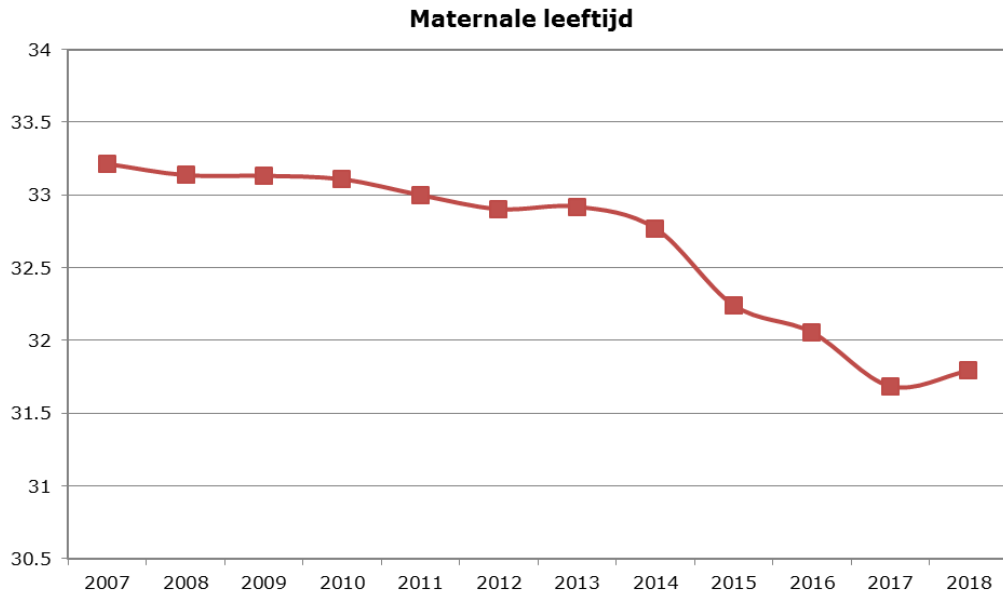
De mediane leeftijd van zwangere vrouwen die een CT ondergingen was 31.8 jaar in 2018 (Figuur 5).



STAR_2018

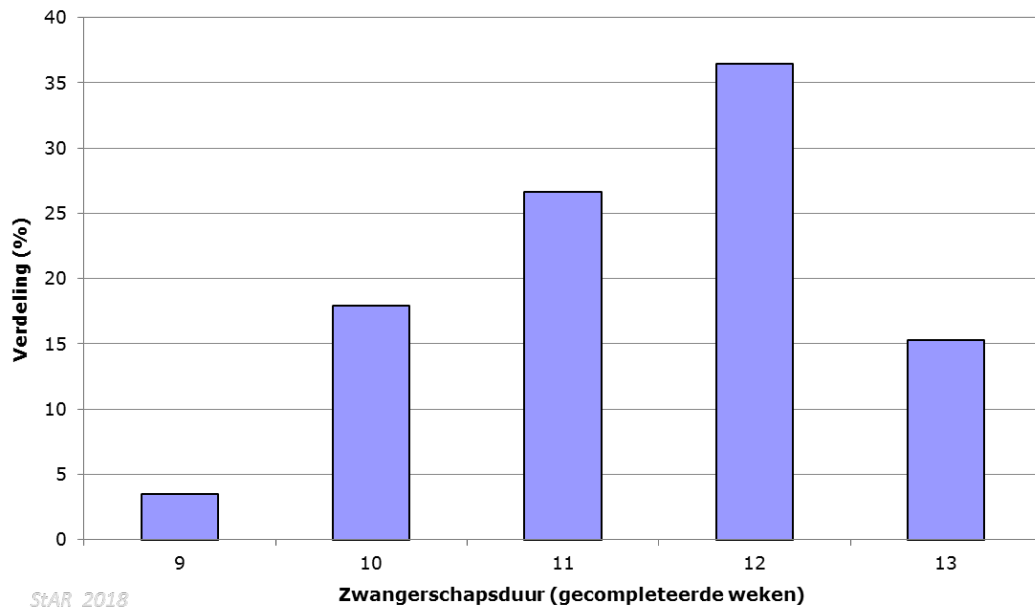
Figuur 5: Verdeling maternale leeftijd op het moment van de test.

De dalende trend die waarneembaar is in de mediane maternale leeftijd van zwangere vrouwen die voor de CT kiezen per jaar, lijkt te stabiliseren in 2018 (Figuur 6).



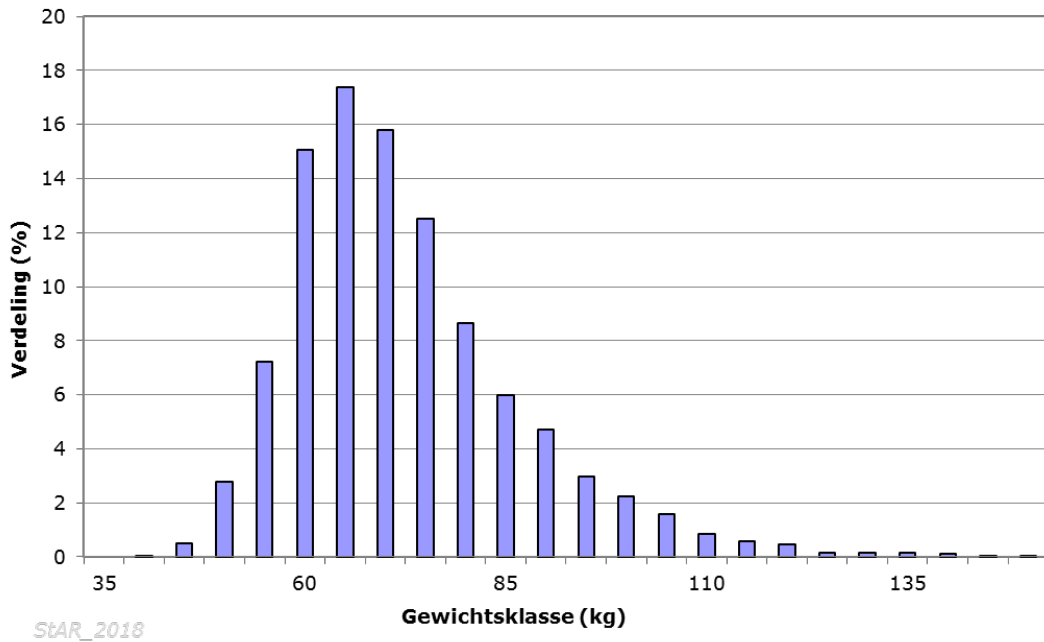
Figuur 6: Mediane maternale leeftijd van vrouwen die een combinatie-test ondergingen in 2007-2018.

De zwangerschapsduur ten tijde van de bloedafname varieert, maar valt binnen de gestelde tijd van bloedafname volgens het draaiboek Prenatale Screening² (Figuur 7).



Figuur 7: Verdeling van de zwangerschapsduur in weken op het moment van bloedafname in 2018.

Het mediane gewicht van zwangere vrouwen die een CT ondergingen was 68 kg in 2018 (Figuur 8). Het gewicht heeft geen invloed op de kwaliteit, omdat hiervoor in de kansberekeningssoftware voor wordt gecorrigeerd.

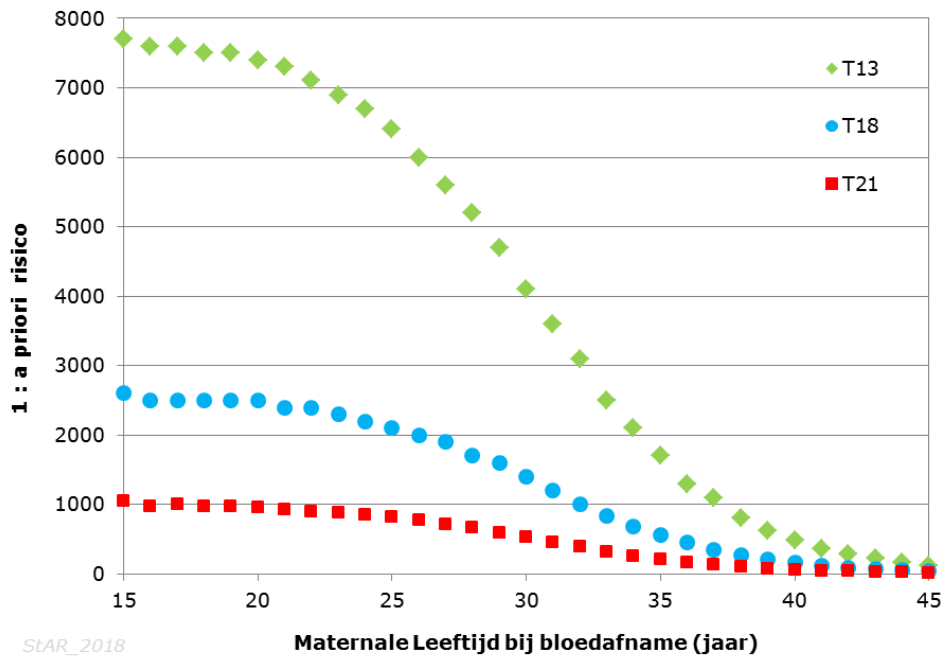


Figuur 8: Verdeling matернаal gewicht.

3.2 A priori leeftijdsrisico en percentage 'hoog risico' uitslagen

In Nederland vindt de biochemie berekening van het bloedonderzoek gecentraliseerd plaats in het screeningslaboratorium. De totale gecombineerde kans inclusief de nekplooiemeting kan in het laboratorium of 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 het laboratorium 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 het laboratorium of aan het referentielaboratorium.

De verdeling van het leeftijdsrisico voor de drie trisomieën gebaseerd op 3648 monsters staat weergegeven in Figuur 9.

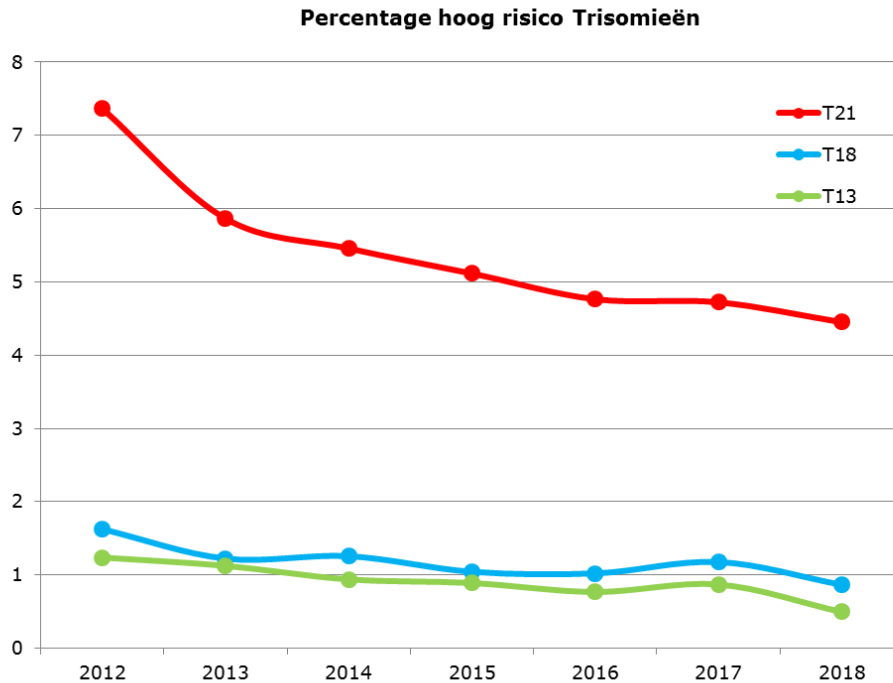


Figuur 9: Verband tussen a priori kans op een zwangerschap van een kind met down-, edwards- en patausyndroom en de maternale leeftijd (op het moment van afname).

De percentages 'hoog risico' uitslagen zijn gebaseerd op 1618 monsters (44%) met een complete kansberekening voor down-, edwards- en patausyndroom. Voor de overige 56% wordt perifeer een kansberekening uitgevoerd.

De afkapgrens voor een 'hoog risico' uitslag ligt voor alle drie de trisomieën op 1:200. Het percentage 'hoog risico' uitslagen voor downsyndroom was in de huidige onderzoekspopulatie met volledige kansberekening 4,45% (4,72% in 2017). Voor edwardssyndroom was het percentage 'hoog risico' uitslagen 0,87% (1,18% in 2017) en voor patausyndroom 0,49% (0,87% in 2017).

Het totaal percentage 'hoog risico' uitslagen over de jaren 2012-2018 is uitgezet in Figuur 10 (voor zover deze gegevens voorhanden waren).



Figuur 10: Percentage 'hoog risico' uitslagen voor zover deze bekend waren voor trisomie 21, 18 en 13.

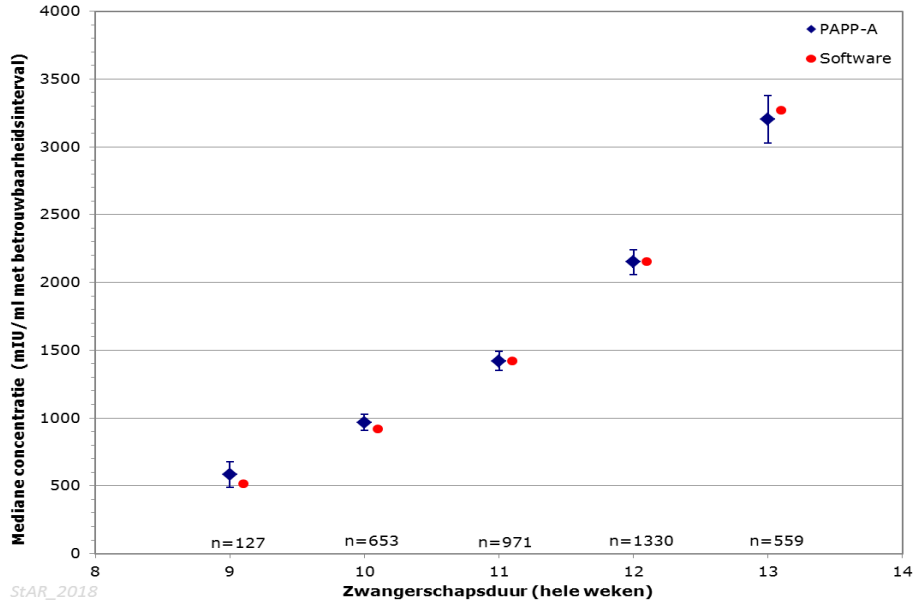
3.3 Evaluatie van laboratorium parameters

Voor een betrouwbare kansberekening is een aantal kritische voorwaarden voor instellingen en parameters van de kansberekeningssoftware van belang. De concentraties van PAPP-A worden hoger en van β -hCG lager gedurende het verloop van de zwangerschap van de 9^e naar de 13^e week. Gemeten PAPP-A en β -hCG concentraties en NT- meting worden omgezet in 'Multiple Of the Median' (MoM).

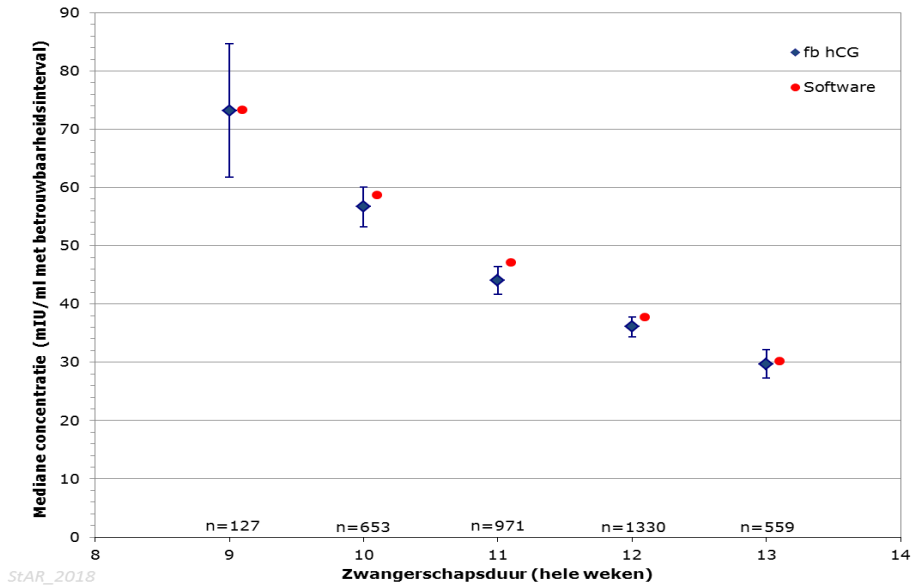
De MoM-waarde is de verhouding tussen de gemeten waarde en de mediane waarde bij de betreffende zwangerschapsduur. De MoM voor PAPP-A en β -hCG wordt nog gecorrigeerd voor het maternale gewicht. Voor een optimale kansbepaling moeten de mediane MoM-waarden passen bij de referentiecurve. Deze relatie is gedefinieerd in de software, en de gegevens van het laboratorium moeten zich conform deze relatie verhouden.

Verder ligt bij een goed gedefinieerde gemodelleerde mediane vergelijking de maandelijkse MoM-waarden gemiddeld op 1,0 en in ieder geval tussen de 0,9 en 1,1 (landelijk afgesproken grenswaardes), en zijn de logMoM-waarden Gaussiaans verdeeld. De evaluatie van deze parameters uit 2018 is hieronder beschreven.

In Figuren 11 en 12 zijn de mediane serum concentraties van PAPP-A en β -hCG voor de verschillende zwangerschapsduren weergegeven.

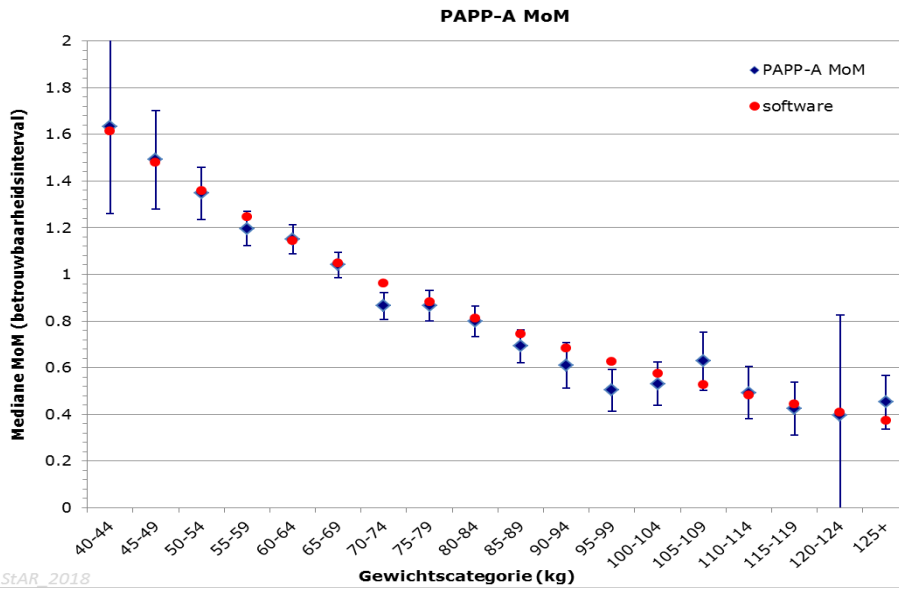


Figuur 11: Verband tussen de serumconcentratie PAPP-A en zwangerschapsduur. Noot: de rode symbolen geven de mediane concentraties aan zoals gedefinieerd in de star-shl kansbepalingssoftware (LifeCycle Perkin Elmer).

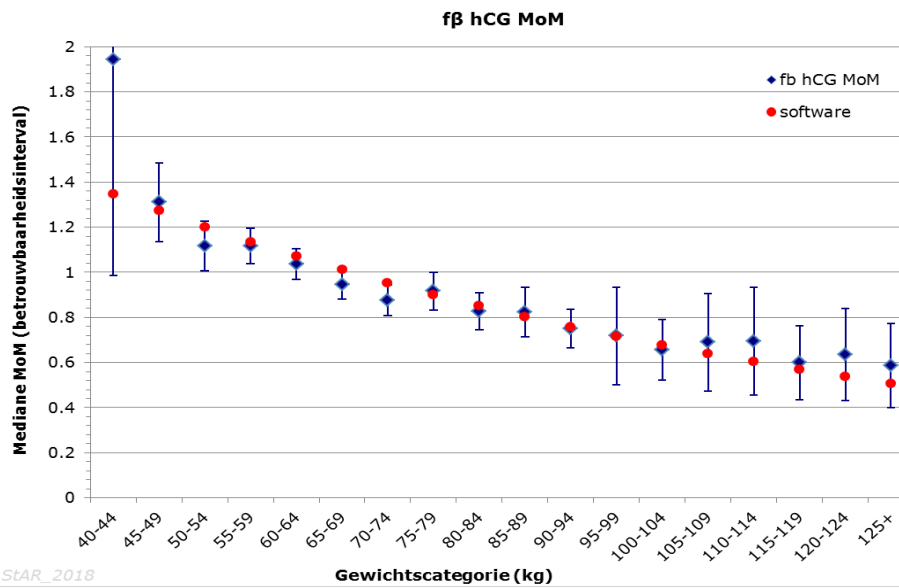


Figuur 12: Verband tussen de β hCG serumconcentratie en zwangerschapsduur. Noot: de rode symbolen geven de mediane concentraties aan zoals gedefinieerd in de star-shl kansbepalingssoftware (LifeCycle Perkin Elmer).

Figuren 13 en 14 geven de relatie tussen de voor het gewicht ongecorrigeerde MoM-waarden en het maternale gewicht weer.



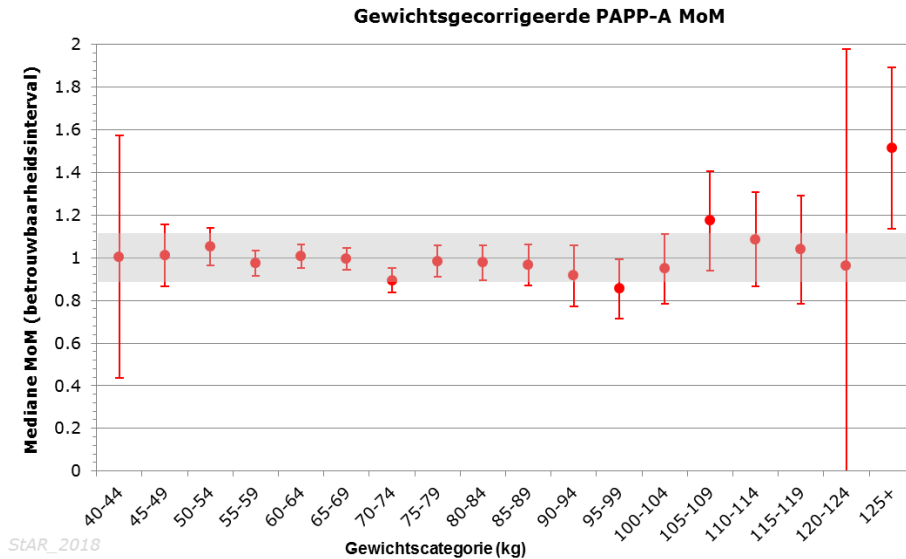
Figuur 13: Verband tussen de mediane MoM PAPP-A en het maternale gewicht.
 Noot: de rode symbolen geven de gewichtscorrectie aan zoals gedefinieerd in de star-shl kansbepalingssoftware (LifeCycle Perkin Elmer).



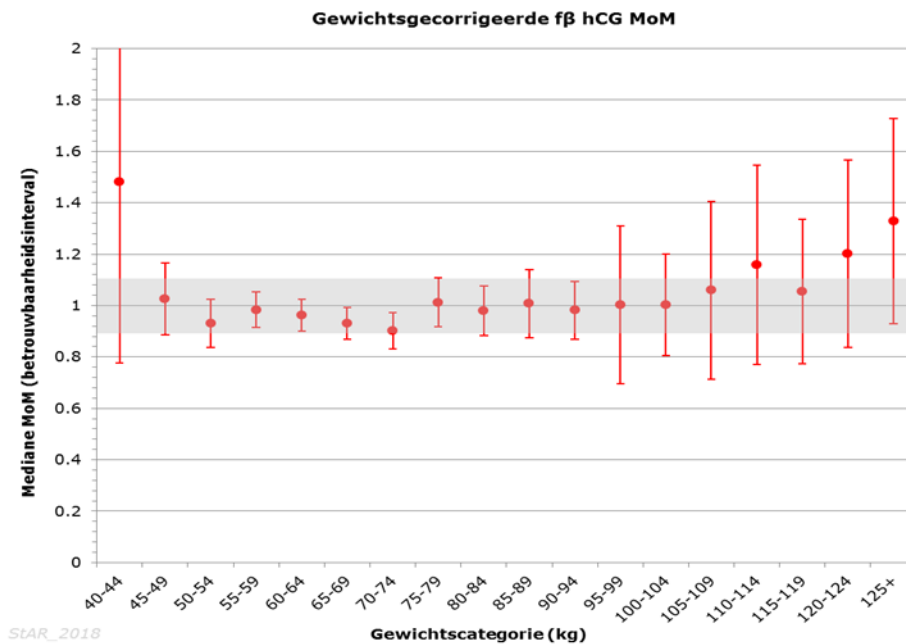
Figuur 14: Verband tussen de mediane MoM fb-hCG en het maternale gewicht.
 Noot: de rode symbolen geven de gewichtscorrectie aan zoals gedefinieerd in de star-shl kansbepalingssoftware (LifeCycle Perkin Elmer).

In Figures 15 en 16 zijn de gewicht gecorrigeerde mediane MoM-waarden per gewichtscategorie weergegeven. Het grijze gebied in de figuur geeft de landelijk afgesproken grenswaarden aan (MoM-waarden tussen 0,9 en 1,1).

In de lage en hoge gewichtsklassen is sprake van grote spreiding als gevolg van het kleine aantal monsters in die klassen.



Figuur 15: Verband tussen de gewicht gecorrigeerde mediane MoM PAPP-A en het maternale gewicht.

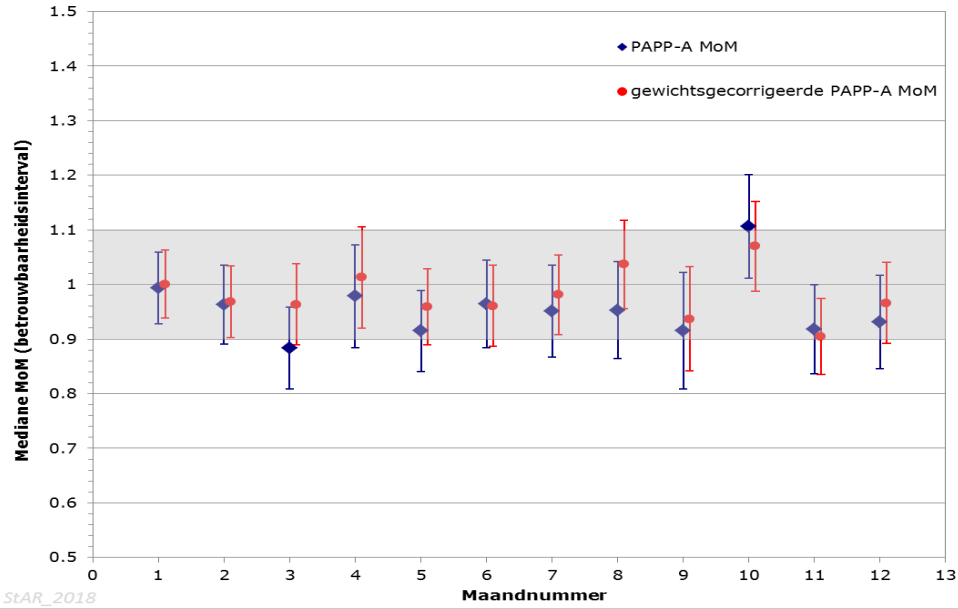


Figuur 16: Verband tussen de gewicht gecorrigeerde mediane MoM f β -hCG en het maternale gewicht.

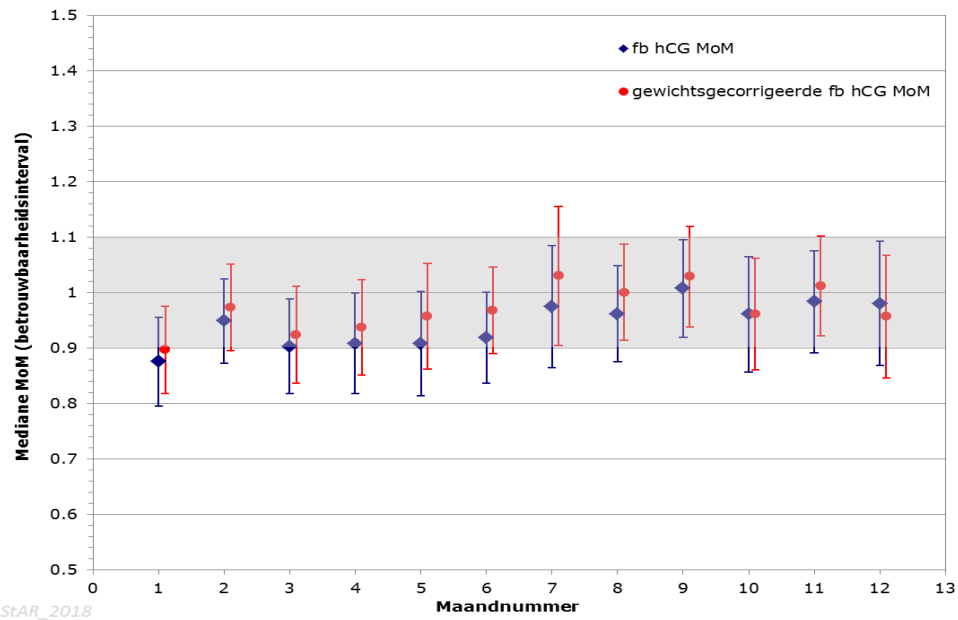
Maandelijkse mediane MoM van PAPP-A, f β -hCG en NT

Gegevens die betrekking hebben op de maandelijkse mediane MoM staan in Figuren 17 en 18. Uit de gegevens blijkt dat over het algemeen de MoM-waarden tussen de 0,9 en 1,1 liggen (landelijk afgesproken grenswaardes). Echter, vanwege de teruglopende aantallen was er in 2018 twee keer een MoM boven of onder dit bereik. Omdat dit nooit langer dan 3 maanden aaneengesloten was, wat volgens de kwaliteitseisen² de maximale duur mag zijn, is er in 2018 geen mediaan herberekend. De mediane MoM per zwangerschapsduur is weergegeven in Figuur 19. De NT gegevens gebruikt in Figuur 20 zijn alleen bekend

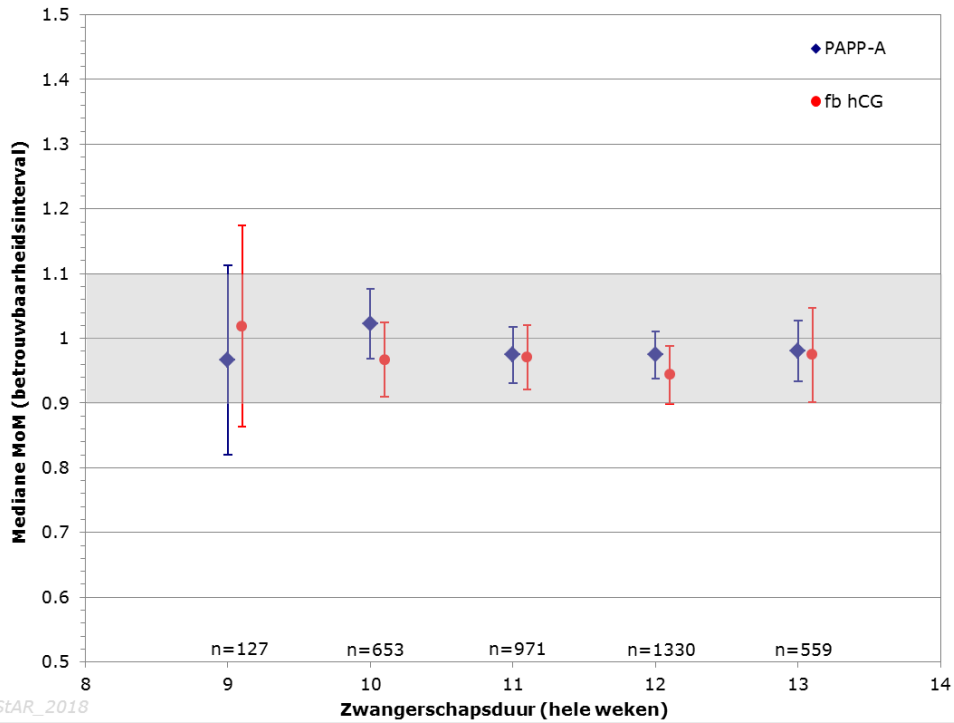
van zwangere vrouwen, waar een complete kansberekening is aangeleverd door het laboratorium.



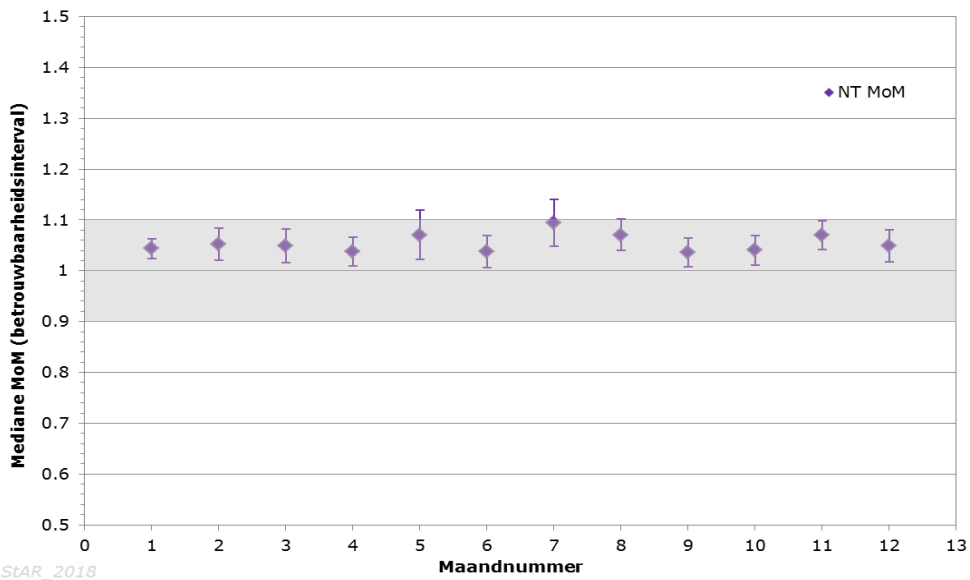
Figuur 17: Maandelijke mediane MoM PAPP-A met betrouwbaarheidsinterval.



Figuur 18: Maandelijke mediane MoM fβ-hCG met betrouwbaarheidsinterval.



Figuur 19: Voor maternaal gewicht gecorrigeerde mediane MoM met betrouwbaarheidsinterval per zwangerschapsweek.

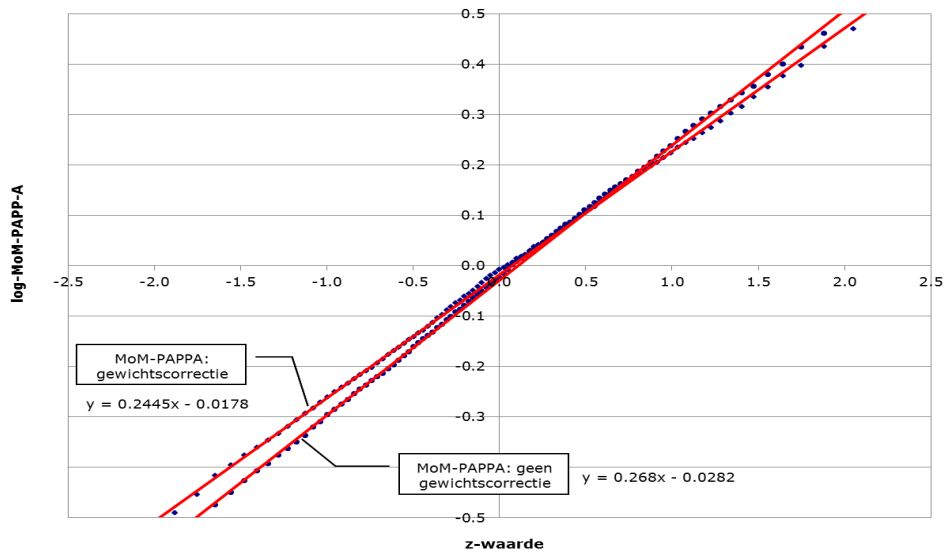


Figuur 20: Maandelijkse mediane MoM NT met betrouwbaarheidsinterval.

Tabel 3: Overzicht MoM medianen

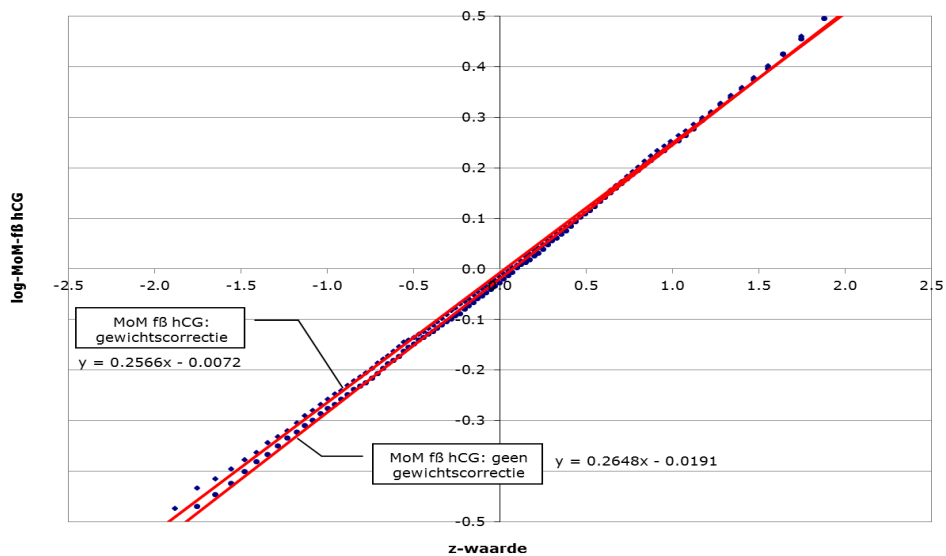
	2018	PAPP-A	fβ-hCG	NT
Mediaan		0.949	0.939	1.052
Na gewichtscorrectie Mediaan		0.982	0.963	

Om te analyseren of de log10 distributies van MoM-waarden van PAPP-A, β -hCG en NT Gaussiaans zijn verdeeld behoren de percentielen van de log10 MoM op een rechte lijn door de oorsprong te liggen, zie Figuur 21, 22 en 23. De rode lijnen geven een normale verdeling aan. Doordat er hele geringe verschillen zijn tussen de gegevens van de verdeling en de rode lijn en deze door de oorsprong gaat, is er sprake van een normale verdeling van de log10 MoM en daarmee voldoen de MoM-waarden aan de norm.



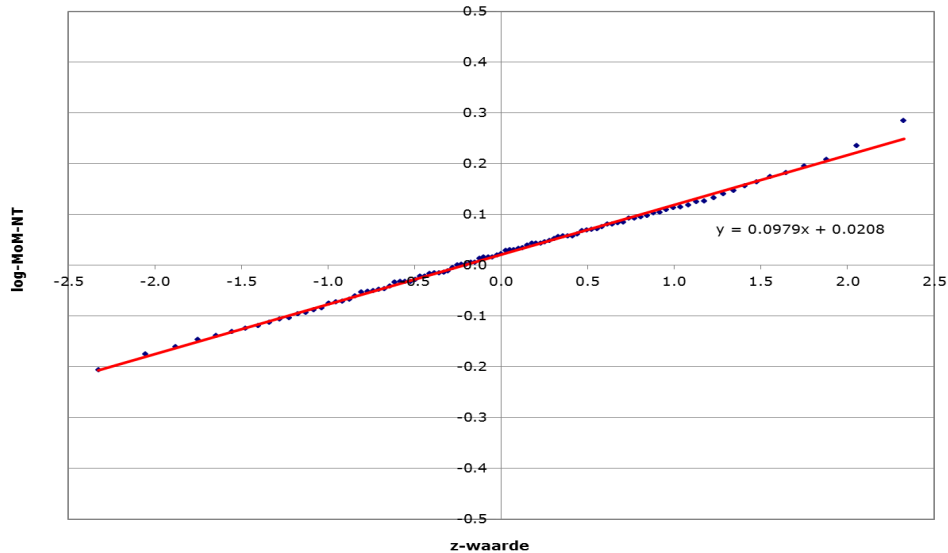
Figuur 21: Normalverdeling MoM PAPP-A en voor maternaal gewicht gecorrigeerde MoM PAPP-A.

Noot: de rode lijnen geven een normale verdeling aan.



Figuur 22: Normalverdeling MoM β -hCG en voor maternaal gewicht gecorrigeerde MoM β -hCG.

Noot: de rode lijnen geven een normale verdeling aan.



Figuur 23: Normaalverdeling MoM NT.

Noot: de rode lijn geeft een normale verdeling aan.

Tabel 4: Overzicht $10\log$ gemiddelde en SD van de screeningsmarkers

	PAPP-A	fβ-hCG	NT
$^{10}\log$ (gemiddelde)	-0.029	-0.019	0.022
$^{10}\log$ (SD)	0.271	0.267	0.103
Na gewichtscorrectie $^{10}\log$ (gemiddelde)	-0.018	-0.007	
$^{10}\log$ (SD)	0.248	0.259	

De correlatiecoëfficiënten tussen de gemeten concentraties van PAPP-A en f β -hCG in de zwangerschapspopulatie behoren gelijk te zijn aan die in de kansberekening, zie Tabel 5. Er is een geringe variatie tussen 2017 en 2018 in deze coëfficiënten.

Tabel 5: Correlatiecoëfficiënten

Star	log MoM niet gewicht gecorrigeerd	log MoM gewicht gecorrigeerd
2017	0.298	0.233
2018	0.318	0.250

4 Discussie

Dit rapport is de achtste evaluatie in een serie van jaarlijkse rapporten over de prestatie van de Nederlandse screeningslaboratoria. Het is een verzameling van de gegevens die door het laboratorium zelf is 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 flinke afname als gevolg van de introductie van de NIPT als eerste screeningstest in april 2017 (Figuur 1). De lichte afname van de aantallen over 2018 zijn uitgesplitst per maand met onderscheid tussen eenlingen en tweelingen in Figuur 2. Het aantal tweelingen blijft stabiel over alle maanden in 2018.

De dalende trend die waarneembaar is in de mediane maternale leeftijd per jaar, lijkt te stabiliseren in 2018 (Figuur 6).

De volledige kansberekening werd in 2018 voor 44% van alle zwangere vrouwen die deel namen aan de CT door het screeningslaboratorium uitgevoerd. De overige 56% werd perifeer uitgevoerd, waarvan de gegevens niet bekend zijn.

Het verband tussen het maternale gewicht en de MoM-waarden (Figuur 13 en 14) kwam in 2018 overeen met de instellingen in de kansbepalingssoftware, welke voor het laboratorium berekend is op basis van de specifieke onderzoekspopulatie per gewichtscategorie.

De mediaanberekening van het screeningslaboratorium is in 2018 toegespitst op de eigen populatie. 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 flink teruglopende aantallen, sinds de invoering van de NIPT april 2017, niet bereikt (Figuur 17 en 18), en er werd daarom geen mediaan herberekend in 2018.

5 Conclusies en Aanbevelingen

Uit de gegevens van dit jaarrapport kan geconcludeerd worden dat de prestatie van het Nederlandse down-, edwards- en patausyndroom screeningslaboratorium star-shl met de eerste trimester combinatietest in 2018 voldeed aan de opgestelde kwaliteitseisen.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag